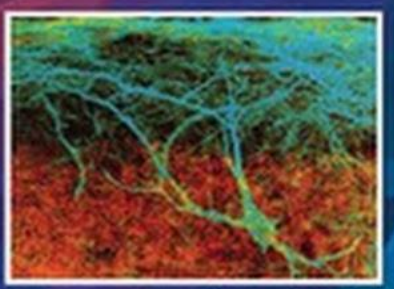
ELSEVIER
CHURCHILL
LIVINGSTONE

Wall y Melzack

Tratado del Dolor

5.ª Edición



Stephen B. McMahon
Martin Koltzenburg

edition

Copyrighted material

Versión en español de la 5.ª edición de la obra original en inglés
Wall and Melzack's Textbook of Pain

Copyright © MMVI, Elsevier Limited, an Elsevier Imprint

Revisión
Dra. Elena Català
Directora de la Clínica del Dolor. Jefa Clínica del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.
Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

© 2007 Edición en español
Elsevier España, S.A.
Infanta Mercedes, 90 - 7.ª pl.
28020 Madrid.•España

An Elsevier Imprint

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)
Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores,
dibujantes, correctores, impresores, editores…).
El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.
Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones.
Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.
Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

Coordinación y producción editorial: EDIDE, S.L.

ISBN•edición original: 0-443-07287-6
ISBN edición española:
ISBN-13: 978-84-8174-949-6
ISBN-10: 84-8174-949-4
Depósito legal: M-41.770-2006
Impreso en España por Liberdúplex,•S.L.

ADVERTENCIA

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

EL EDITOR

Colaboradores

A Vania Apkarian PhD
Associate Professor of Physiology
Department of Physiology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois, USA

Mark Baccei PhD
Research Fellow
Department of Anatomy and Developmental Biology
University College London
London, UK

Miroslav Backonja MD
Professor, Department of Neurology
University of Wisconsin Medical School
Madison, Wisconsin, USA

Panos Barlas BSc (Hons) DPhil MCSP LicAc
Research Fellow
School of Health and Rehabilitation
Keele University
Staffordshire, UK

Ralf Baron MD
Professor of Neurology
Chair, Department of Neurological Pain Research and Therapy
Vice Chair, Neurological Clinic
Christian-Albrechts-Universität Kiel
Kiel, Germany

Allan I Basbaum PhD
Professor and Chair
Department of Anatomy
University of California San Francisco
San Francisco, California, USA

Carlos Belmonte MD PhD
Professor of Human Physiology and Medical School Director
Alicante Institute of Neuroscience
University Miguel Hernández-CSIC
San Juan de Alicante, Spain

David L H Bennett MB PhD
Specialist Registrar in Neurology
Department of Neurology
King's College London
London, UK

Charles B Berde MD PhD
Chief, Division of Pain Medicine, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine
Boston Children's Hospital
and Professor of Anesthesia and Pediatrics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, USA

Karen J Berkley PhD
McKenzie and Distinguished Research Professor
Program in Neuroscience
Florida State University
Tallahassee, Florida, USA

Stuart Bevan PhD
Novartis Institute for Medical Sciences
London, UK

Christiane S Bieber MD
University of Heidelberg Medical Hospital
Department of General Internal and Psychosomatic Medicine
Heidelberg, Germany

Klaus Bielefeldt MD PhD
Visiting Associate Professor of Medicine
Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Marcelo E Bigal MD PhD
Assistant Professor of Neurology
Albert Einstein College of Medicine
and Director of Research
The New England Center for Headache
Stamford, Connecticut, USA

Jörgen Boivie MD PhD
Senior Consultant
Department of Neurology
University Hospital
Linköping, Sweden

Michael R Bond MD PhD FRCS FRCP FRCPsych FRSE
Emeritus Professor of Psychological Medicine
University of Glasgow
Glasgow, UK

Harald Breivik MD DMSc FRCA
Professor of Medicine and Anaesthesiology
Department of Anaesthesiology
Rikshospitalet
and Department Group of Clinical Medicine
University of Oslo
Oslo, Norway

Kay Brune MD PhD
Doerenkamp Professor
Managing Director
Department of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology
Erlangen Nürnberg University
Erlangen, Germany

M Catherine Bushnell PhD
Harold Griffith Professor of Anesthesia
Director, McGill Centre for Research on Pain
McGill University
Montreal, Quebec, Canada

James N Campbell MD
Professor of Neurosurgery
and Director of the Blaustein Pain Treatment Center
John Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland, USA

Nathan I Cherny MBBS FRACP FRCP(Lon)
Director, Cancer Pain and Palliative Care
Department of Medical Oncology
Shaare Zedek Medical Center
Jerusalem, Israel

Mary L Chipman MA
Department of Public Health Sciences
Faculty of Medicine
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

John J Collins MBBS PhD FFPMANZCA FRACP
Head, Pain and Palliative Care Service
The Children's Hospital at Westmead
Westmead, New South Wales, Australia

A D (Bud) Craig PhD
Atkinson Research Scientist
Divisions of Neurosurgery and Neurobiology
Barrow Neurological Institute
Phoenix, Arizona, USA

Kenneth D Craig PhD
Professor, Department of Psychology
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada

Jørgen B Dahl MD PhD
Head, Department of Anesthesiology
Glostrup University Hospital
Glostrup, Denmark

Marshall Devor PhD
Department of Cell and Animal Biology
Institute of Life Sciences and Center for Research on Pain
Hebrew University of Jerusalem
Jerusalem, Israel

Anthony Dickenson BSc PhD
Professor of Neuropharmacology
Department of Pharmacology
University College London
London, UK

Andrew Dickman MSc MRPharmS
Specialist Principal Pharmacist
Marie Curie Centre
Liverpool, UK

Raymond A Dionne DDS PhD
Chief, Pain and Neurosensory Mechanisms Branch
National Institute of Dental and Craniofacial Research
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland, USA

Jonathan O Dostrovsky MSc PhD
Department of Physiology
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

David Dubuisson MD PhD
Clinical Associate Professor
Department of Surgery
University of South Carolina School of Medicine
Columbia, South Carolina, USA

John Ellershaw MA FRCP
Director
Marie Curie Palliative Care Institute
Liverpool, UK

Bjorn E Eriksson MD PhD
Department of Cardiology
Karolinska University Hospital Huddinge
Karolinska Institute
Stockholm, Sweden

Howard L Fields MD PhD
Professor of Neurology and Physiology
Department of Neurology
University of California San Francisco
San Francisco, California, USA

Maria Fitzgerald PhD
Professor of Developmental Neurobiology
Department of Anatomy and Developmental Biology
University College London
London, UK

Herta Flor PhD
Professor of Clinical and Cognitive Neuroscience
Central Institute of Mental Health
Department of Neuropsychology
University of Heidelberg
Mannheim, Germany

Lucia Gagliese PhD
CIHR New Investigator
School of Kinesiology and Health Science
York University
and Department of Anaesthesia and Pain Management
University Health Network
Toronto, Ontario, Canada

Neelima Gandham MBBS Mmed
Senior Registrar
Department of Anaesthesiology
Royal Perth Hospital
Perth, Western Australia, Australia

Gerald F Gebhart PhD
Professor and Head
Department of Pharmacology
Carver College of Medicine
The University of Iowa
Iowa City, Iowa, USA

Louis Gifford BSc MappSc FCSP
Chartered Physiotherapist
Falmouth Physiotherapy Clinic
Falmouth, UK

Peter J Goadsby BMedSc MD PhD DSc FRACP FRCP
Professor of Clinical Neurology
Institute of Neurology
University College London
The National Hospital for Neurology and Neurosurgery
London, UK

Sharon M Gordon DDS MPH PhD
Associate Professor, Department of Biomedical Sciences
University of Maryland
Baltimore College of Dental Surgery
Baltimore, Maryland, USA

Richard H Gracely PhD
Professor, Medicine, Rheumatology and Neurology
Director of Mechanistic Studies
Chronic Pain and Fatigue Research Program
University of Michigan Health System
Veterans Affairs Medical Center
Ann Arbor, Michigan, USA

Jan M Gybels MD PhD
Professor Emeritus of Neurosurgery
University of Leuven
Oud Heverlee, Belgium

Hermann O Handwerker MD
Institute for Physiology and Pathophysiology
University of Erlangen
Erlangen, Germany

Karla S Hayes MD
Instructor, Psychiatry and Anesthesiology
MGH Pain Center
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts, USA

Jennifer A Haythornthwaite PhD
Associate Professor of Psychiatry and Behavioral Science
Johns Hopkins University
Behavioral Medicine Clinic
Baltimore, Maryland, USA

Mary M Heinricher PhD
Professor of Neurological Surgery and Physiology and Pharmacology
Department of Neurological Surgery
Oregon Health and Science University
Portland, Oregon, USA

Raymond G Hill BPharm PhD DSC(Hon) FMedSci
Executive Director, Licensing and External Research, Europe
Merck, Sharp and Dohme
Harlow, Essex
and Visiting Industrial Professor of Pharmacology
University of Bristol
Bristol, UK

Tomas G M Hökfelt PhD
Professor of Histology and Cell Biology
Department of Neuroscience
Karolinska Institutet
Stockholm, Sweden

Anita Holdcroft MBChB MD FRCA
Reader in Anaesthesia and Honorary Consultant Anaesthetist
Magill Department of Anaesthesia
Imperial College London
London, UK

Peter J Hoskin MD FRCP FRCR
Professor in Clinical Oncology
University College London
Mount Vernon Cancer Center
Mount Vernon Hospital
Northwood, Middlesex, UK

Stephen P Hunt PhD FMedSci
Professor of Molecular Neuroscience
Department of Anatomy and Developmental Biology
University College London
London, UK

Wilfrid Jänig MD PhD
Department of Physiology
University of Kiel
Kiel, Germany

Troels Staehelin Jensen MD PhD
Professor of Experimental and Clinical Pain Research
Danish Pain Research Center
Aarhus University Hospital
Aarhurs, Denmark

Mark A Jones BS MAppSc
Director, Postgraduate Coursework Masters Programs in Physiotherapy
School of Health Sciences
University of South Australia
Adelaide, South Australia, Australia

Gareth T Jones BSc(Hons) MSc Econ PhD
Lecturer in Rheumatic Disease Epidemiology
Arthritis Research Campaign Epidemiology Unit
University of Manchester
Manchester, UK

David Julius PhD
Professor and Vice-Chair
Department of Cellular and Molecular Pharmacology
University of California, San Francisco
San Francisco, California, USA

Joel Katz PhD
Professor and Canada Research Chair in Health Psychology
Department of Psychology and School of Kinesiology and Health Science
York University
Toronto, Ontario, Canada

Henrik Kehlet MD PhD
Section for Surgical Pathophysiology
The Juliane Marie Centre
Rigshospitalet
Copenhagen, Denmark

Brigitte L Kieffer PhD
Department of Neurobiology
IGBMC
Illkirch, France

Hyungsuk Kim DDS PhD
Clinical Pharmacology Unit
Pain and Neurosensory Mechanisms Branch
National Institute of Dental and Craniofacial Research
Bethesda, Maryland, USA

H Richard Koerber PhD
Associate Professor of Neurobiology
Department of Neurobiology
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Bart Koes PhD
Professor of General Practice
Erasmus Medical Centre
Rotterdam, The Netherlands

Martin Koltzenburg MD FRCP
Honorary Consultant Neurologist
The National Hospital for Neurology and Neurosurgery
Professor of Pain Research
Institute of Child Health and Institute of Neurology
University College London
London, UK

Josephine Lai PhD
Professor, Department of Pharmacology
University of ArizonaCollege of Medicine
Tucson, Arizona, USA

Jon D Levine MD PhD
Professor, Division of Neuroscience
Department of Medicine
University of California San Francisco
San Francisco, California, USA

Bengt Linderoth MD PhD
Professor of Functional Neurosurgery
Department of Clinical Neuroscience
Section of Neurosurgery
Karolinska University Hospital
Stockholm, Sweden

Richard B Lipton MD
Professor and Vice Chair
Department of Neurology
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York, USA

Donlin M Long MD PhD
Distinguished Professor of Neurosurgery
Johns Hopkins Medical Institute
Baltimore, Maryland, USA

Benjamin G Lopez LMS FRCS (SN)
Consultant Neurosurgeon
Department of Neurosurgery
King's College Hospital
London, UK

Thomas Lundeberg MD PhD
Rehabilitation Medicine University Clinic & Spinalis
Danderyds Hospital
AB & Karolinska University Hospital
Stockholm, Sweden

Bruce Lynn BSc PhD
Professor of Physiology
Department of Physiology
University College London
London, UK

Gary J Macfarlane
Professor of Epidemiology and Head of the Division of Epidemiology and Health Sciences
School of Medicine
University of Manchester
and Professor of Epidemiology
Department of Public Health
University of Aberdeen
Aberdeen, UK

Patrick W Mantyh PhD
Professor
Departments of Preventative Sciences, Psychiatry and Neuroscience
Director, Neurosystems Center
University of Minnesota
Minneapolis, Minnesota, USA

Mitchell B Max MD
Senior Investigator
Pain and Neurosensory Mechanisms Branch
National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health
Bethesda, Maryland, USA

Emeran A Mayer MD
Professor
Departments of Medicine, Physiology, Psychiatry and Biobehavioral Sciences
Center for Neurovisceral Sciences and Women's Health
David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, California, USA

John McBeth PhD
Lecturer in Rheumatic Disease Epidemiology
Arthritis Research Campaign Epidemiology Unit
University of Manchester
Manchester, UK

Edwin W McCleskey PhD
Senior Scientist
Vollum Institute
Oregon Health and Science University
Portland, Oregon, USA

John S McDonald MD
Professor and Chairman
Department of Anesthesia
Professor of Obstetrics and Gynecology
Harbor UCLA Medical Center
Torrance, California, USA

Patrick J McGrath OC PhD FRSC
Professor of Psychology, Pediatrics and Psychiatry
Canada Research Chair Psychologist
IWK Health Centre
Halifax, Nova Scotia, Canada

Stephen B McMahon FMedSci
Sherrington Professor of Physiology
Director, London Pain Consortium
King's College London
London, UK

Henry J McQuay DM FRCA FRCP(Ed)
Professor of Pain Relief
Churchill Hospital
Oxford, UK

Ronald Melzack OC OQ FRSC PhD
Emeritus Professor
Department of Psychology
McGill University
Montreal, Quebec, Canada

Richard A Meyer MD
Professor of Neurosurgery and Biomedical Engineering
Department of Neurosurgery
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland, USA

Björn A Meyerson MD PhD
Emeritus Professor
Department of Neurosurgery
Karolinska University Hospital
Stockholm, Sweden

Jeffrey S Mogil PhD
E.P. Taylor Professor of Pain Studies
Department of Psychology & Centre for Research on Pain
McGill University
Montreal, Quebec, Canada

Richard C Monks MDCM FRCP(C)
Clinical Associate Professor
Department of Psychiatry
University of British Columbia
St Joseph, British Columbia, Canada

Andrew Moore DSc
Pain Relief Unit
Churchill Hospital
Oxford, UK

Timothy J Ness MD PhD
Simon Gelman Professor of Anesthesiology
Department of Anesthesiology
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama, USA

Lone Nikolajsen MD PhD
Consultant in Anaesthesiology
Department of Anaesthesiology
Aarhus University Hospital
Aarhus, Denmark

Michael H Ossipov PhD
Associate Professor
Department of Pharmacology
University of ArizonaCollege of Medicine
Tucson, Arizona, USA

Parag G Patil MD PhD
Chief Resident
Division of Neurosurgery
Department of Neurobiology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina, USA

Frank Porreca PhD
Professor of Pharmacology
Department of Pharmacology
College of Medicine
University of Arizona Health Sciences Center
Tucson, Arizona, USA

Donald D Price PhD
Professor of Neuroscience and Psychology
Department of Oral and Maxillofacial Surgery
University of Florida Health Science Center
Gainesville, Florida, USA

Pierre Rainille PhD
Associate Professor
Department of Stomatology
Faculty of Dental Medicine
University of Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Srinivasa N Raja MD
Director, Division of Pain Medicine
Professor of Anesthesiology and Critical Care Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland, USA

Andrew S C Rice MB BS MD FRCA
Reader in Pain Research
Department of Anaesthetics and Intensive Care
Imperial College
London, UK

Matthias Ringkamp MD
Assistant Professor
Department of Neurosurgery
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland, USA

Michael C Rowbotham MD
Professor of Clinical Neurology and Anesthesia
Pain Clinical Research Center
University of California at San Francisco
San Francisco, California, USA

I Jon Russell MD
Associate Professor
Department of Medicine
Division of Rheumatology
The University of Texas Health Sciences Center
San Antonio, Texas, USA

Michael W Salter MD PhD
Senior Scientist and Canada Research Chair (Tier I) in Neuroplasticity and Pain
Programme in Brain and Behaviour
Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada

Christine N Sang MD MPH
Director, Translational Pain Research
Department of Anesthesiology, Perioperative, and Pain Medicine
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, USA

John W Scadding MD FRCP
Consultant Neurologist
The National Hospital for Neurology and Neurosurgery
London, UK

Hans-Georg Schaible MD
Director, Institute of Neurophysiology
Friedrich-Schiller University
Teichgraben
Jena, Germany

Martin Schmelz MD
Karl-Feuerstein Professor for Pain Research
Department of Anesthesiology
Faculty for Clinical Medicine
University of Heidelberg
Mannheim, Germany

Jean Schoenen MD PhD
Professor of Neuroanatomy and Consultant Neurologist
Department of Neuroanatomy and Neurology
University of Liège
Liège, Belgium

Stephan A Schug MD FANZCA FFPMANZCA
Professor of Anaesthesia and Director of Pain Medicine
School of Medicine and Pharmacology
University of Western Australia
and Department of Anaesthesia and Pain Medicine
Royal Perth Hospital
Perth, Western Australia, Australia

David L Scott BSc MD FRCP
Professor of Clinical Rheumatology
Academic Department of Rheumatology
King's College London
London, UK

Philip J Siddall MBBS MM (Pain Mgt) PhD FFPMANZCA
Clinical Senior Lecturer
Pain Management Research Institute
Royal North Shore Hospital
Sydney, New South Wales, Australia

Brian A Simpson MA MBBChir MD FRCS
Consultant Neurosurgeon
Department of Neurosurgery
University Hospital of Wales
Cardiff, UK

Christer Sylvén MD PhD FESC FACC FAHA
Professor of Cardiology
Department of Cardiology
Karolinska Institutet
Stockholm, Sweden

Ron R Tasker MD MA FRCS(C)
Professor Emeritus
Division of Central Neurosurgery
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Timo T Tervo MD PhD
Professor of Applied Clinical Ophthalmology
Department of Ophthalmology
Helsinki University Eye Hospital
Helsinki, Finland

Michael Thacker MSc MCSP GradDipPhys SRP MMACP
Lecturer
Academic Department of Physiotherapy
King's College London
London, UK

Andrew J Todd MB BS PhD
Professor of Neuroscience
Institute of Biomedical and Life Sciences
University of Glasgow
Glasgow, UK

Dennis C Turk PhD
John and Emma Bonica Professor of Anesthesiology and Pain Research
Department of Anesthesiology
University of Washington
Seattle, Washington, USA

Anita M Unruh BSc(OT) MSW PhD
Professor
School of Health and Human Performance
Dalhousie University
Halifax, Nova Scotia, Canada

Catherine Urch MRCP PhD
Honorary Senior Lecturer
Department of Pharmacology
University College London
and Consultant in Palliative Care
St Marys and Royal Brompton Hospitals
London, UK

Maurits W Van Tulder PhD
Associate Professor of Health Technology Assessment
Institute for Research in Extramural Medicine (EMGO)
VU Medical Centre and
Institute for Health Sciences
Faculty of Earth and Life Sciences
Vrije Universiteit
Amsterdam, The Netherlands

Charles J Vierck Jr PhD
Professor of Neuroscience
Department of Neuroscience and McKnight Brain Institute
University of Florida College of Medicine
Gainesville, Florida, USA

C Peter N Watson MD FRCPC
Assistant Professor
Department of Medicine
Division of Neurology
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Zsuzsanna Wiesenfeld-Hallin PhD
Department of Clinical Neuroscience
Karolinska Institute
Karolinska University Hospital Huddinge
Stockholm, Sweden

Heng Yu Wong MBBCh MRCP(UK)
Visiting Scholar
Center for Neurovisceral Sciences and Women's Health
Division of Digestive Diseases
David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, California, USA

Clifford J Woolf MBBCh PhD MRCP (UK)
Professor of Anesthesia Research
Neural Plasticity Research Group
Department of Anesthesia and Critical Care
Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School
Charlestown, Massachusetts, USA

Xiao-Jun Xu PhD
Associate Professor
Department of Clinical Neuroscience
Section of Clinical Neurophysiology
Karolinska Institute
Karolinska University Hospital
Huddinge, Stockholm, Sweden

Tony L Yaksh PhD
Distinguished Professor in Anesthesiology and Pharmacology
Department of Anesthesiology
University of California, San Diego
La Jolla, California, USA

Joanna M Zakrzewska MD
Professor of Pain in Relation to Oral Medicine
Clinical and Diagnostic Oral Sciences
Dental Institute
Barts and the London Queen Mary's School of Medicine and Dentistry
London, UK

Hanns Ulrich Zeilhofer MD
Professor of Molecular Neuropharmacology
Institute for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology
Erlangen-Nürnberg University
Erlangen, Germany

Xu Zhang MD PhD
Professor of Neurobiology
Institute of Neuroscience
Shanghai Institutes for Biological Sciences
Chinese Academy of Sciences
Shanghai, China

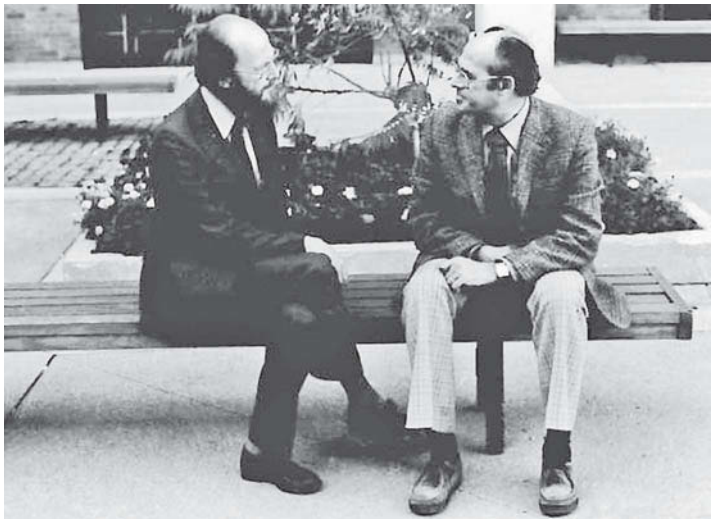
Prólogo

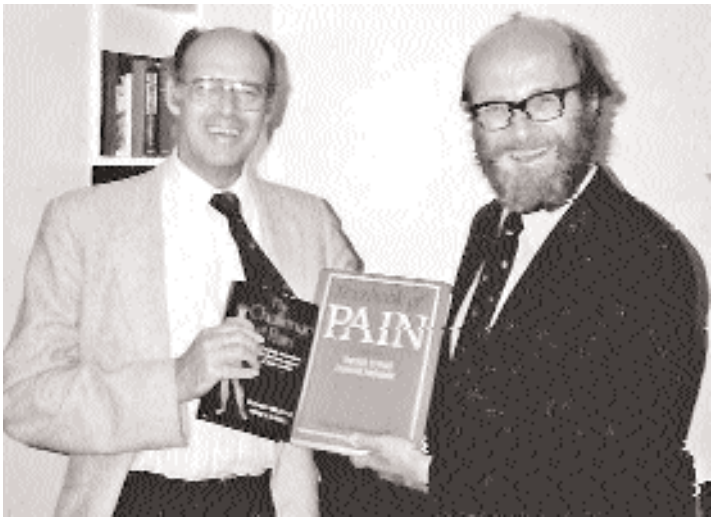
La teoría de la puerta de entrada del dolor, que Patrick Wall y yo publicamos en 1965, llevó a una explosión en la investigación sobre los mecanismos del dolor en la médula espinal y el cerebro, y proporcionó la justificación para realizar nuevos abordajes al tratamiento del dolor. En 1982, Pat y yo acabamos el libro —*The Challenge of Pain*— que puso de relieve los apasionantes y nuevos conceptos y descubrimientos, para un amplio público formado por profesionales, estudiantes y profanos en la materia. Sin embargo, seguía faltando un libro del que científicos y médicos pudieran aprovechar los nuevos conocimientos sobre el dolor. Decidimos publicar un libro con la última información, escrito por pioneros en un campo en rápido crecimiento, de forma que los médicos pudieran leer sobre el estado de la investigación clínica y de laboratorio, y los científicos pudieran conocer las consecuencias y la utilidad clínica de su trabajo. La primera impresión de la primera edición del *Tratado del dolor* de 1984 se agotó en un año. Se lanzó una segunda edición actualizada en 1989, y una tercera en 1994. Actualmente, se encuentra una de estas ediciones en las estanterías de prácticamente todos los que trabajan en el campo de la investigación y el tratamiento del dolor.

Poco después de la publicación de la cuarta edición, en 1999, Pat se puso enfermo. Nuestras discusiones sobre el manual se centraron entonces en el futuro y, después de considerarlo con varias personas importantes, nos decidimos por Steven McMahon y Martin Koltzenburg, que ya habían hecho importantes contribuciones en el campo de la investigación y el tratamiento del dolor. Pat y yo nos sentimos profundamente satisfechos cuando aceptaron nuestra invitación para ser los nuevos editores del *Tratado del dolor*. Su magnífica reorganización del texto y las destacadas colaboraciones de autores tanto antiguos como nuevos, hacen que esta edición sea la mejor de todas. Estoy encantado, y sé que Pat, fallecido el 8 de agosto de 2001, también lo estaría.

Pat y yo siempre pretendimos alcanzar la mayor cobertura posible en el campo del dolor, para potenciar la lucha contra el dolor y el sufrimiento desde todos los ángulos posibles. Steve McMahon y Martin Koltzenburg han mantenido este objetivo, produciendo esta extraordinaria nueva edición. Está actualizada e incluye un conjunto completo y unificado de conocimientos sobre todos los aspectos del dolor. Agradezco que el testigo haya pasado a las manos de una nueva generación de editores y colaboradores. El dolor, especialmente el dolor crónico, sigue destruyendo las vidas de millones de personas en todo el mundo. No existe objetivo más noble que aliviar el dolor y el sufrimiento. Esta nueva edición hará que ese día esté más cerca.

Ronal Melzack
Professor Emeritus, McGill University
Montreal, Canada





Prefacio

He subido a hombros de gigantes, frase escrita por Newton en una carta a Hooke en 1676 y lema acuñado en algunas monedas británicas, describe acertadamente nuestro papel en la creación de esta nueva edición del *Tratado del dolor*. Cuando se publicó la primera edición en 1984, ambos estábamos trabajando en el laboratorio de Patrick Wall en el University College London, como becario posdoctorado y estudiante de medicina. En las dos últimas décadas, este libro se ha publicado bajo la dirección de Pat Wall y Ron Melzack, y se ha consolidado como un texto básico en el campo. Su visión era que una obra que abarcara las ciencias básicas y clínicas del dolor desde la mesa de trabajo hasta la cabecera de la cama aportaría al campo un recurso muy necesitado. Fue su autoridad la que agrupó en un texto las colaboraciones de muchos de los principales líderes de opinión del campo. El deseo de unir estas dos, a veces antagonistas, ramas de la medicina puede verse desde el inicio de la carrera científica de Pat. Trabajando en Oxford, publicó sus dos primeros artículos científicos en *Nature* y *Brain*, antes y ahora importantes revistas de ciencia y neurología, respectivamente. Si bien Pat estaba comprometido con el estudio del dolor en el laboratorio, nunca perdió de vista los problemas clínicos. Su docencia regularmente incluía caminar con sus estudiantes por las salas del University College Hospital, y discutir con ellos los problemas de dolor de los pacientes. Por tanto, no sorprende que tantos científicos y médicos conozcan sus importantes colaboraciones que constituyen los pilares conceptuales básicos de su actividad habitual.

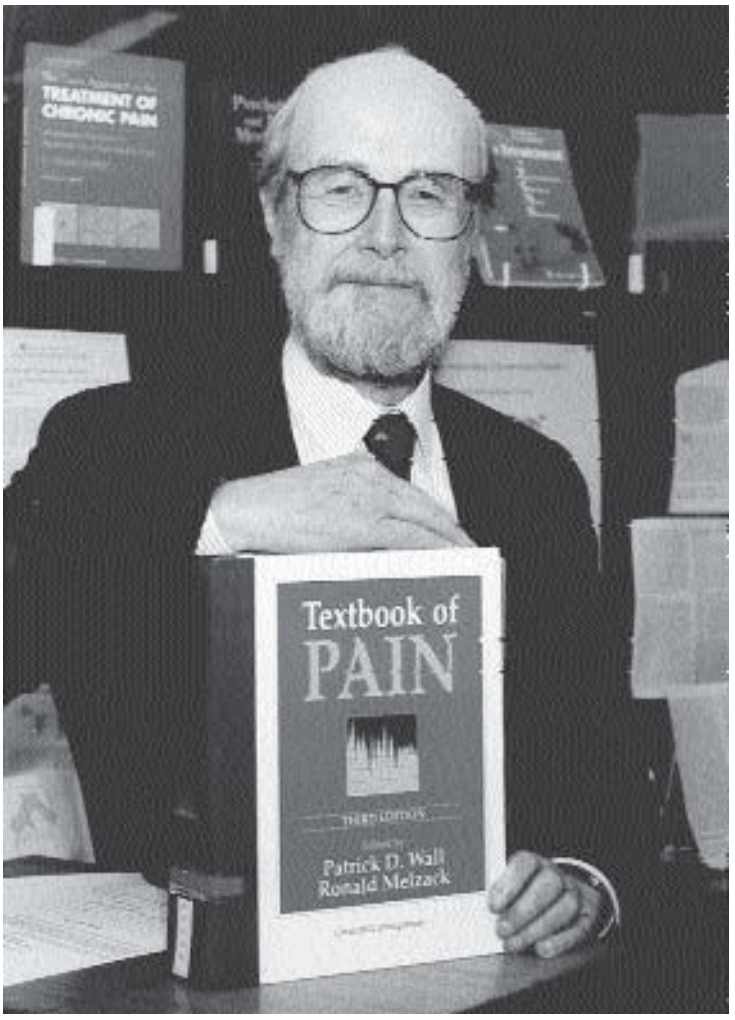
Cuando Pat se dio cuenta de que ya no podría seguir editando este libro, él y Ron dieron el atrevido paso de preguntarnos si continuaríamos su trabajo. Aceptamos no sin gran temor. La tarea fue más fácil para nosotros, porque podíamos discutir con ellos nuestros planes para la nueva edición. También damos las gracias a nuestros compañeros que nos aconsejaron sobre el contenido, y a los colaboradores de la nueva edición, especialmente los Drs. Basbaum, Campbell, Fields, Julius y Mayer, que actuaron como una importante caja de resonancia para nuestras ideas y nos aportaron muchas y muy útiles sugerencias. También queremos dar las gracias a Natasha Andjelkovic, Michael Houston, Tim Kimber y Rory MacDonald de Elsevier, que nos ayudaron con sus conocimientos de las ediciones previas e incorporaron nuevas características, destacando, por primera vez, la inclusión de ilustraciones en color en el texto.

Hemos intentado por todos los medios seguir la exitosa visión de Pat y Ron en el manual y mantener el elevado nivel establecido. Igual que en ediciones previas, se han hecho algunos cambios. Se han añadido capítulos nuevos y se han reclutado nuevos colaboradores que reflejan los avances en este campo, como los descubrimientos que siguieron a la identificación crucial de la estructura molecular del receptor de la capsaicina TRPV1. Otro ejemplo en el otro lado del espectro son las sólidas pruebas derivadas de estudios epidemiológicos que han puesto de manifiesto la magnitud del problema clínico del dolor.

Por primera vez, esta nueva edición aparece publicada en papel y existe también una versión electrónica en inglés en Internet (e-dition) a través de la página web www.textbookofpain.com. Esta última permitirá un acceso flexible al texto, que esperamos sea especialmente útil, sobre todo para quienes trabajan desde diferentes centros. También esperamos que las ilustraciones disponibles en la versión de Internet sean una herramienta útil y completa de enseñanza para todos los aspectos del dolor. Por encima de todo, la edición electrónica en inglés mostrará actualizaciones periódicas que ayudarán a los lectores a estar al día sobre los nuevos avances y controversias, y les ayudarán en su evaluación. La retirada de varios inhibidores de la ciclooxigenasa 2 y la autorización de un nuevo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina para el tratamiento de la polineuropatía diabética dolorosa son ejemplos de importantes cambios en la práctica clínica del tratamiento del dolor que se suceden a un ritmo más rápido que el que puede seguir la versión impresa. Por tanto, uno de los principales objetivos de la versión de Internet será mantener a los lectores actualizados e informados sobre todos los avances importantes que se produzcan en el campo clínico y de investigación.

Stephen McMahon
Martin Koltzenburg
London
2005

A Patrick Wall,
profesor, compañero y amigo.



Siglas y acrónimos

5-FU	5-fluorouracilo
AAE	aminoácido excitador
ACIP	arteria cerebelosa inferior posterior
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	corticotropina
ACTP	angioplastia coronaria transluminal percutánea
ADP	difosfato de adenosina
ADT	antidepresivos tricíclicos
AEIC	autoestimulación intracraneal
AI	aferencias mecánicamente insensibles
AINE	fármaco antiinflamatorio no esteroideo
AL TENS	estimulación nerviosa eléctrica transcutánea similar a la acupuntura
AM	atrofia multisistémica
AMH	nociceptor sensible a estímulos calóricos y mecánicos de fibra A
AMP	monofosfato de adenosina
AMPA	ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
AMS	área motora suplementaria
AP	asta posterior
AR	artritis reumatoide
ARD	amplio rango dinámico [neurona]
AS	aferencias mecánicamente sensibles
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASIC	canal iónico sensibilizado por ácido
ATF-3	activador de transcripción del factor 3
ATV	área tegmentaria ventral
AUC	área bajo la curva
AVD	actividades de la vida diaria
BDI	Beck Depression Inventory
BDNF	factor neurotrófico derivado del cerebro
BMP	proteína morfogénica ósea
BPI	Brief Pain Inventory
CADASIL	arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía
CAM	mutante constitutivamente activado
CAT	cefalea autonómica trigeminal
CCA	corteza del cíngulo anterior
CCC	colecistocinina
CCDV	canales de calcio dependientes del voltaje
CCM	fibras C nociceptoras sensibles a estímulos calóricos y mecánicos
CCP	corteza del cíngulo posterior
CDNP	cefalea diaria nueva persistente
CDPS	vía de la columna dorsal postsináptica
CE	compresión epidural
CESD	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
CFACS	Child Facial Action Coding System
CFM	circunvolución frontal medial
CFOT	citrato de fentanilo oral transmucoso
CFOV	corteza frontal orbitaria ventral
CFP	[células] calor, frío, pellizco
CGA	circunvolución del cíngulo anterior
CGMP	monofosfato cíclico de guanosina
CGRP	péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CI	cistitis intersticial
CIAR	corteza insular agranular rostral
CIDN	control inhibidor difuso nocivo
CL	central lateral
CLASS	Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study
CM	centro mediano
COMT	enzima catecol-O-metil transferasa
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
Cox	ciclooxigenasa
Coxib	inhibidor de la ciclooxigenasa 2
CPF	corteza prefrontal
CPFDL	corteza prefrontal dorsolateral
CPP	complejo parietal posterior
CPSE	corriente postsináptica excitadora
CPSI	corriente postsináptica inhibidora
CR	cefalea en racimos
CRC	cefalea en racimos (*cluster*) crónica
CRE	cefalea en racimos episódica
CREB	elemento de unión de la respuesta del AMP cíclico
CRF	factor liberador de corticotrofina
CRH	hormona liberadora de corticotrofina
CRP	campo receptivo
CSD	depresión cortical propagada
CSF	factor estimulante de colonias
CSQ	cuestionario de estrategias de afrontamiento
CTB	toxina B del cólera
CTC	cefalea tipo tensional crónica
CTE	cefalea tipo tensional episódica
CTS	circunvolución temporal superior
CTT	cefalea tipo tensional
DA	dermatitis atópica
DAG	diacilglicerol
DBIE	dolor de brazo inespecífico
DC	dolor central
DCNO	dolor crónico no oncológico

DCPI	dolor central postictus
DDS-I	Descriptor Differential Scale: dimensión de intensidad
DF	dispepsia funcional
DHE	dihidroergotamina
DIS	dolor independiente del simpático
DIU	dispositivo intrauterino
DMF	dolor del miembro fantasma
DMS	dolor mantenido por el sistema nervioso simpático
DMSO	dimetilsulfóxido
DN	dolor neuropático
DOMS	dolor muscular retardado
DP	dopamina
DPB	síndrome de dolor de partes blandas
DPC	dolor pélvico crónico
DREAM	modulador antagonista del elemento regulador del flujo sanguíneo
DSM 4	Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, 4.ª edición
DSR	distrofia simpática refleja
DT	depresión tardía
DYN	dinorfina
EC	estimulación cerebral
ECC	estimulación cutánea de campo
ECD	estímulo condicionado
ECM	estimulación de la corteza motora
ECP	estimulación cerebral profunda
EEG	electroencefalograma
EII	enfermedad inflamatoria intestinal
EM	esclerosis múltiple
EME	estimulación de la médula espinal
EMG	electromiografía
ENC	estímulo no condicionado
ENET	estimulación nerviosa eléctrica transcutánea
ENOS	sintetasa de óxido nítrico endotelial
EOAP	enfermedad oclusiva de las arterias periféricas
EPA	estímulo por presión aleatorio
EQ	instrumento europeo de calidad de vida
ERGE	enfermedad por reflujo gastroesofágico
ERK	cinasa regulada por señal extracelular
ERM	espectroscopia de resonancia magnética
ES1, ES2	período 1 y 2 de supresión exterorreceptora
EURAC	elemento de respuesta del AMP cíclico
EVA	escala visual analógica
EVP	enfermedad vascular periférica
FAAH	hidrolasa amida de los ácidos grasos
FAE	fármaco antiepiléptico
FARME	fármaco antirreumático modificador de la enfermedad
FBSS	síndrome por cirugía fallida de la espalda
FCA	adyuvante completo de Freund
FCN	factor de crecimiento nervioso
FGF	factores de crecimiento de los fibroblastos
FISH	hibridación con fluorescencia *in situ*
FR	formación reticular
FRAP	fosfatasa ácida fluoruro-resistente
FRM	formación reticular mesencefálica
FSC	flujo sanguíneo cerebral
FSCr	flujo sanguíneo cerebral regional
GAD	ácido glutámico descarboxilasa
GB	ganglios basales
G-CSF	factor de estimulación de las colonias de granulocitos
GDNF	factor neurotrófico derivado de la glía
GIRK	canal rectificador de potasio asociado internamente a proteína G
GIST	tumor estromal gastrointestinal
GM-CSF	factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos
GPCR	receptor acoplado a proteína G
GPI	generador de pulsos implantable
GRD	ganglios de la raíz dorsal
HAART	tratamiento antirretrovírico de gran actividad
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HC	hemicránea continua
hCG	gonadotrofina coriónica humana
HETE	ácido hidroxieicosatetraenoico
HLA	antígeno leucocitario humano
HNP	hernia del núcleo pulposo
HP	hemicránea paroxística
HPA	hipotálamo-hipófiso-suprarrenal
HPC	hemicránea paroxística crónica
HPE	hemicránea paroxística episódica
HPETE	hidroperoxiaraquidónico
HT	hipotálamo
IAM	infarto agudo de miocardio
IASP	International Association for the Study of Pain
IB4	isolectina B4
IBP	inhibidor de la bomba de protones
ICE	índice de control de eventos
ICP	intervención coronaria transluminal percutánea
ICHD	International Classification of Headache Disorders
IDAC	injerto de derivación de aorta coronaria
IEE	índice de evento experimental
IHS	International Headache Society
IL	interleucina
IMMPACT	Initiative on Methods, Measurements, and Pain Assessment in Clinical Trials
INOS	sintetasa inducible de óxido nítrico
INR	índice internacional normalizado
IP_3	inositol trifosfato
IRSN	inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina
ISRS	inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LASIK	láser *in situ* queratomileusis
LC	*locus* cerúleo
LCC	lesión constrictiva crónica
LCV	lesiones cerebrovasculares
LDR	lesión por distensión repetitiva
LHRF	factor liberador de hormona luteinizante
LHRH	hormona liberadora de hormona luteinizante
LIF	factor inhibidor de la leucemia
LMC	leucemia mielocítica crónica
LME	lesión de médula espinal
L-NAME	N-nitro-L-arginina metil éster

LNR	ligadura del nervio raquídeo
LPI	lóbulo parietal inferior
LPMA	leucemia promielocítica aguda
LPS	lipopolisacárido
LSAN	lesión sin afectación nerviosa
LTM	[aferente] mecanosensible de umbral bajo
LTM	[célula] mecanorreceptora de umbral bajo
LTP	potenciación a largo plazo
M1	corteza motora primaria
M3G	morfina-3-glucurónido
M6G	morfina-6-glucurónido
MAO	monoaminooxidasa
MAP	proteína [cinasa] activada por mitógeno
MAPK	proteína cinasa activada por mitógeno
MAV	malformaciones arteriovenosas
MDvc	núcleo mediodorsal
MEG	magnetoencefalograma
MEK	proteína/cinasa ERK activada por mitógeno
MELAS	encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares al ictus
mGlu	[receptor] de glutamato metabotrópico
MHC	complejo mayor de histocompatibilidad
MIDAS	Migraine Disability Assessment Scale
mIPSC	corriente postsináptica inhibidora miniatura
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
MOR	receptor opioide m
MPI	inventario multidimensional del dolor
MPQ	McGill Pain Questionnaire
mRFF	frecuencia de descarga rítmica mínima
MSH	melanotropina
NAC	N-acetilcisteína
NADPH	dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato
NAE	neuritis alérgica experimental
NCD	núcleos de la columna dorsal
NDR	núcleo dorsal del rafe
NE	[célula] nociceptiva-específica
NF200	neurofilamento 200
NFACS	Neonatal Facial Action Coding System
NGF	factor de crecimiento nervioso
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHC	[canal iónico] dependiente de hiperpolarización de nucleótido cíclico
NHP	Nottingham Health Profile
NHSA	neuropatía hereditaria sensitiva y autonómica
NK_1	neurocinina 1
NKA	neurocinina A
NMDA	N-metil-D-aspartato
NMOS	neuropatía mieloóptica subaguda
NMR	núcleo magno del rafe
NNH	número necesario de pacientes para dañar
nNOS	sintasa del óxido nítrico neuronal
NNT	número necesario de pacientes para tratar
NO	óxido nítrico
NOM	nervio occipital mayor
NOS	óxido nítrico sintasa
NP	núcleo parabraquial [de la protuberancia dorsolateral]
NPY	neuropéptido Y
NRS	escala de clasificación numérica
NSS	núcleo salival superior
NT	neuralgia del trigémino
NTDC	neurona transmisora de dolor central
NTG	gliceril trinitrato
NTS	núcleo del tracto solitario
OAPH	osteoartropatía pulmonar hipertrófica
OFQ/N	orfanina FQ/nociceptina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OTC	[medicamento] de venta sin receta
OVL	[corteza] orbitaria ventral lateral
PA	potencial de acción
PACA	[herramienta] evaluación de cuidados paliativos
PAF	factor activador de las plaquetas
PAR	receptor activado por proteasas
PASS	Pain Anxiety Symptoms Scale
PBMC	célula mononuclear de sangre periférica
PCA	analgesia controlada por el paciente
PCQ	Pain Coping Questionnaire
PDA	asistente personal digital
PDI	Pain Disability Index
PEBN	peso extremadamente bajo al nacer
PEC	potencial relacionado con un evento cerebral
PES	potencial evocado somatosensitivo
PET	tomografía por emisión de positrones
Pf	[núcleo] parafascicular
PFAG	proteína fibrilar acídica de la glía
PG	prostaglandina
PIP_2	fosfatidilinositol 4,5-difosfato
PIPP	Premature Infant Pain Profile
PIS	período intersupresión
PIVA	polipéptido intestinal vasoactivo
PKA	proteína cinasa A
PKC	proteína cinasa C
PKG	proteína cinasa dependiente del GMP cíclico
PL	punción lumbar
PLC	fosfolipasa C
Po	complejo posterior
POMS	Profile of Mood States
PPD	pospotencial despolarizante
PPS	período postsupresión
PPSE	potencial postsináptico excitador
PPSI	potencial postsináptico inhibidor
PRI	índice de clasificación del dolor
PSCC	perfusión subcutánea continua
PTES	prueba de tensión en la extremidad superior
QFR	queratectomía fotorrefractiva
QIP	quimioterapia intraperitoneal
QSART	test del reflejo axonal sudomotor cuantitativo
QST	test sensorial cuantitativo
RA	receptor adrenérgico
RM	resonancia magnética
RMf	resonancia magnética funcional
RNC	respuesta no condicionada
RO	receptor opioide
RT-PCR	reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa

RVM	médula ventromedial rostral
S2/PV	áreas segunda cortical somatosensitiva y parietal ventral
SC	subnúcleo caudal
SCI	síndrome del colon irritable
SCL-90R	Symptom Checklist-90 Revised
SDAF	síndrome de dolor abdominal funcional
SDRC	síndrome de dolor regional complejo
SF-36	36-item short-form of the Medical Outcomes Society
SFM	síndrome de fibromialgia
SF-MPQ	short-form McGill Pain Questionnaire
SG	sustancia gelatinosa
SGB	síndrome de Guillain-Barré
SGPA	sustancia gris periacueductal
SI, SII	área primera y segunda somatosensitiva del córtex cerebral
SII	síndrome del intestino irritable
SIP	Sickness Impact Profile
Sm	[núcleo] submedio
SME	sistema motor emocional
SMF	sensaciones del miembro fantasma
SNC	sistema nervioso central
SNP	sistema nervioso periférico
SOIC	seudoobstrucción intestinal crónica
SP	sustancia P
SPECT	tomografía computarizada por emisión de fotón único
SPID	suma de diferencias en la intensidad del dolor
SP-SAP	sustancia P-saporina
SQUID	dispositivo superconductor de inferencia cuántica
SRD	subnúcleo reticular dorsal
SRIV	simpaticólisis regional intravenosa
SSS	seno sagital superior
sst/SST	somatostatina
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
STC	síndrome del túnel carpiano
STGV	sistema trigémino-vascular
STPI	Spielberger's Trait Personality Inventory
SUNA	cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración
SUNCT	cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo
SVV	síndrome de vestibulitis vulvar
TBS	escala de conducta del dolor de Tübingen
TC	tomografía computarizada
TCC	terapia cognitivo-conductual
TDM	trastorno depresivo mayor
TDS	teoría de decisión sensitiva
TE	tracto espinotalámico
TEH	tracto espinohipotalámico
TEM	tracto espinomesencefálico
TER	tracto espinorreticular
TET	tronco encefálico del trigémino
TGIF	trastorno gastrointestinal funcional
THC	tetrahidrocanabinol
TNF	factor de necrosis tumoral
TNFα	factor de necrosis tumoral alfa
TOTPAR	alivio total del dolor
TPDL	tegmento protuberancial dorsolateral
TPI	índice de puntos dolorosos con la palpación
Trk	tirosina cinasa
TRP	potencial receptor transitorio
TRPV1	potencial receptor transitorio vaniloide V1
TRPV2	potencial receptor transitorio vaniloide V2
TTM	trastorno temporomandibular
TTP	recuento total de puntos dolorosos con la palpación
TTS	puntuación total de dolor con la palpación
TTX	tetrodotoxina
TVP	trombosis venosa profunda
UDM	umbral de dolor medio
UDP	umbral del dolor por presión
Vc	[nervio] caudal ventral
VCS	vena cava superior
VDS	escalas con descriptores verbales
VECT	vía espinocervicotalámica
VGLUT	transportador vesicular de glutamato
VIAAT	transportador vesicular de aminoácidos inhibidores
VL	[nervio] ventral lateral
VMb	parte basal del [núcleo] ventral medial
VMpo	parte posterior del [núcleo] ventral medial
VP	[núcleo] ventral posterior
VPI	[núcleo] ventral posterior inferior
VPL	[núcleo] ventral posterior lateral
VPM	[núcleo] ventral posterior medial
VPvss	cara ventral del [núcleo] ventral posterior
VRP	potencial de raíz ventral posterior
VSG	velocidad de sedimentación globular
WHYMPI	West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory
ZERP	zona de entrada en la raíz posterior

CAPÍTULO 1

Mecanismos periféricos de la nocicepción cutánea

Richard A. Meyer, Matthias Ringkamp, James N. Campbell y Srinivasa N. Raja

Resumen

Los nociceptores son una clase especializada de aferentes primarios que responden a estímulos intensos, nocivos. Los nociceptores amielínicos transmiten el dolor urente por estímulos calóricos intensos aplicados sobre la piel lampiña de la mano y también el dolor por presión sostenida. Los nociceptores mielínicos transmiten el dolor agudo por estímulos calóricos aplicados sobre la piel hirsuta y por estímulos mecánicos intensos. Los nociceptores mielínicos y amielínicos transmiten el dolor por estímulos químicos. Después de una lesión cutánea, aumenta el dolor en respuesta a estímulos cutáneos, denominado hiperalgesia, en el lugar de la lesión (hiperalgesia primaria) y en la piel lesionada circundante (hiperalgesia secundaria). La lesión tisular aumenta la respuesta de los nociceptores, denominada sensibilización, que representa la hiperalgesia primaria. Esta sensibilización se debe a la liberación local de mediadores inflamatorios. La hiperalgesia secundaria se debe a la sensibilización de neuronas del sistema nervioso central. Cuando los nervios son seccionados, los nociceptores lesionados desarrollan una actividad espontánea y una sensibilidad mecánica, calórica y química ectópica. También cambian las propiedades de los nociceptores próximos, no afectados. Tanto los nociceptores lesionados como los no lesionados pueden desarrollar una respuesta a agentes adrenérgicos, que pueden explicar la afectación del sistema nervioso simpático en ciertas formas de dolor neuropático.

INTRODUCCIÓN

Una de las funciones vitales del sistema nervioso es informar sobre la existencia o amenaza de una lesión. La sensación de dolor, por su naturaleza aversiva inherente, contribuye a esta función. En este capítulo se considerará el sistema nervioso periférico, que responde a estímulos nocivos (perjudiciales o potencialmente perjudiciales) y, por tanto, transmite una señal para alertar al organismo de una lesión potencial. Los investigadores han estudiado la sensibilidad cutánea mediante el registro de fibras nerviosas individuales en diferentes especies, como en el ser humano. Se aplican estímulos al campo receptivo (es decir, al área de tejido que responde al estímulo aplicado) de fibras individuales, y se anotan las características de la respuesta neural. Nos centraremos en la piel por tres motivos. Primero, los receptores sensitivos de la piel se han estudiado de forma más extensa que los receptores de cualquier otro tejido. Segundo, la oportunidad de realizar estudios psicofísicos correlativos en humanos y animales permite extraer firmes conclusiones respecto a la función. Tercero, la sensibilidad dolorosa cutánea tiene una gran importancia clínica. Enfermedades como la neuralgia postherpética y otras patologías asociadas con neuropatías de fibras pequeñas tienen efectos importantes sobre la sensibilidad cutánea y, con frecuencia, producen un dolor intenso.

Las fibras sensitivas muy especializadas, solas o junto con otras fibras especializadas, informan al sistema nervioso central no sólo sobre el entorno sino también sobre el estado del propio organismo. En el caso de la capacidad sensitiva de la piel, los estímulos cutáneos pueden evocar sensaciones de frío, calor o tacto, entre otras. Existen fibras sensitivas que son selectivamente sensibles a estos estímulos. Las fibras del calor, que predominantemente son fibras amielínicas, son extremadamente sensibles a un calentamiento suave por sus campos receptivos puntiformes. Se ha observado que estas fibras transmiten exclusivamente la calidad y la intensidad de la sensibilidad al calor (Johnson et al 1979). De forma similar, una subpoblación de fibras Aδ finamente mielínicas responde selectivamente a estímulos suaves por frío y codifican la sensibilidad al frío (Darian-Smith et al 1973). Para el sentido del tacto existen diferentes clases de fibras aferentes mecanorreceptivas que son extremadamente sensibles a las deformaciones de la piel. Estos mecanorreceptores de bajo umbral codifican características como la textura y la forma.

Un umbral relativamente alto a un estímulo adecuado diferencia las otras clases de receptores cutáneos. Debido a que estos receptores con preferencia responden a estímulos nocivos, se denominan *nociceptores* (Sherrington 1906). Entre las diversas variedades de receptores de la sensibilidad, los nociceptores son exclusivos porque, normalmente, responden a las múltiples formas de energía que producen una lesión (estímulos calóricos, mecánicos y químicos) e informan al sistema nervioso central respecto a la localización e intensidad de los estímulos nocivos. Los nociceptores pueden subclasificarse según cuatro criterios:

1. Fibras C aferentes, amielínicas (velocidad de conducción < 2 m/s) frente a fibras A aferentes, mielínicas (velocidad de conducción > 2 m/s).
2. Modalidades de estimulación que evocan una respuesta.
3. Características de la respuesta.
4. Marcadores químicos característicos (p. ej., receptores expresados en la membrana).

Se considerarán las propiedades de los nociceptores cutáneos y luego se revisará cómo se relaciona su función con la sensibilidad al dolor. La lesión tisular puede desencadenar una cascada de acontecimientos que produce un aumento del dolor en respuesta a estímulos naturales, denominado *hiperalgesia*. Se produce el aumento correspondiente de la respuesta a los nociceptores, denominada *sensibilización*. Más adelante, se explicarán las características de la hiperalgesia y su equivalente neurofisiológico. Por último, consideraremos el papel que los nociceptores pueden desempeñar en el dolor intenso que, con frecuencia, acompaña a lesiones y enfermedades del sistema nervioso.

PROPIEDADES DE LOS NOCICEPTORES EN LA PIEL NO LESIONADA

La naturaleza puede haber diseñado los nociceptores de forma que cada uno tenga la capacidad de responder a todas las formas de energía debidas a estímulos (calóricos, mecánicos y químicos) que conllevan riesgos potenciales al organismo. En su lugar, la naturaleza ha adoptado una estrategia mixta por la que muchos nociceptores responden a múltiples tipos de estímulos (polimodales) y otros tienen propiedades de respuesta más especializadas. Estas propiedades de respuestas especia-

lizadas probablemente, al menos en parte, explican los diferentes aspectos de la sensibilidad nociceptiva (p. ej. Quemadura, dolor, punción y pinchazo). Como explicamos más adelante, los nociceptores también tienen distintas funciones efectoras, y la especialización aquí también puede desempeñar un papel. El resultado final es que los nociceptores tiene una compleja biología y unas propiedades heterogéneas.

En estudios experimentales, el campo receptivo de un nociceptor con frecuencia se localiza primero mediante estímulos mecánicos. Luego se aplican otros tipos de estímulos a este campo receptivo. En los primeros estudios sobre nociceptores, sólo se utilizaron estímulos calóricos y mecánicos para estudiar los nociceptores. Por tanto, la nomenclatura CMC y AMC se utiliza con frecuencia para referirse a los nociceptores sensibles a estímulos calóricos y mecánicos de fibras C y a los nociceptores sensibles a estímulos calóricos y mecánicos de fibras A, respectivamente. Si una fibra responde a estímulos calóricos y mecánicos, la fibra también responderá a estímulos químicos en la mayoría de los casos (Davis et al 1993). Por tanto, los CMC y los AMC también se conocen como nociceptores *polimodales*.

La cuestión sobre si un nociceptor dado responde a un tipo concreto de estímulo es arriesgada, porque la supuesta falta de respuesta a una modalidad concreta podría deberse, de hecho, a la aplicación de un estímulo de intensidad insuficiente. El problema de la aplicación de estímulos muy intensos es que el estímulo puede alterar las propiedades del nociceptor de forma perdurable. Se produce un sesgo de selección: es más probable que se estudien los nociceptores con umbrales más bajos.

La forma más fácil de encontrar un nociceptor para un estudio electrofisiológico es aplicar estímulos constrictivos (mecánicos) a la piel y así identificar el campo receptivo. Este proceso de selección identifica las denominadas *aferencias mecánicamente sensibles* (AS). Con el tiempo, se evidenció que el sesgo de selección de este método había pasado por alto una clase importante de nociceptores: las *aferencias mecánicamente insensibles* (AI), conocidas a veces como nociceptores silentes. Debido a que estas fibras tienen, por definición, umbrales mecánicos altos (o no responden a estímulos mecánicos), es difícil hallar el campo receptivo mecánico de estas fibras.

Una técnica alternativa, descrita por Meyer y colaboradores, ha sido aplicar estímulos eléctricos en la piel para identificar el supuesto campo receptivo (Meyer et al 1991). Con esta técnica, resulta que, aproximadamente, la mitad de los nociceptores de fibras Aδ y el 30% de los nociceptores de fibras C son AI, mientras que las AI se definen como aferencias con umbrales mecánicos muy altos (> 6 bar = 600 kPa = 60 g/mm^2) o no responden a estímulos mecánicos (Handwerker et al 1991, Meyer et al 1991). Además, se han descrito AI en la articulación de la rodilla (Schaible & Schmidt 1985), las vísceras (Häbler et al 1988) y la córnea (Tanelian 1991).

Como se verá, es importante distinguir las AI de las AS respecto a los distintos tipos de nociceptores. Desde la perspectiva de la nomenclatura, también debe destacarse que las AI no se definen como fibras que no responden a estímulos mecánicos, sino que más bien son fibras con un umbral muy alto (o sin sensibilidad), de forma que es difícil demostrar una respuesta a estímulos mecánicos en estudios electrofisiológicos.

Nociceptores de las fibras C

El CMC es un aferente cutáneo habitualmente hallado, y se supone que la actividad de cierta magnitud de estas fibras evoca una sensación de dolor urente. El campo receptivo parece aumentar de tamaño con el tamaño del animal. Las cifras características del mono se sitúan entre 15 y 20 mm^2 (LaMotte & Campbell 1978) y son próximas a los 100 mm^2 en el ser humano (Schmidt et al 1997). Con frecuencia, son áreas separadas de sensibilidad mecánica («puntos calientes») en el campo receptivo, pero en muchas fibras, las áreas de respuesta mecánica tienden a fusionarse sobre la región del campo receptivo. La mayoría de CMC responden a estímulos mecánicos, aunque no tan bien como los nociceptores de fibras A (Davis et al 1993) y, por tanto, pueden considerarse polimodales.

Las respuestas a los estímulos calóricos se han estudiado con bastante detalle. En la Fig. 1.1 se muestra la respuesta de un CMC típico a una secuencia aleatoria de estímulos calóricos que oscilan entre 41 y 49 ºC. Puede verse que la respuesta aumenta de forma monotónica con la intensidad del estímulo respecto a este intervalo de temperatura, que engloba el umbral de dolor en el ser humano. De forma similar, la activación del receptor vaniloide 1 (TRPV1, conocido previamente como VR1) clonado, que hace de mediador en la sensibilidad al calor nocivo, la capsaicina y los protones, aumenta al aumentar la temperatura (Caterina et al 1997). El Capítulo 2 ofrece una descripción detallada de los canales iónicos que intervienen en la transducción de los estímulos.

Los estudios de modelación calórica combinados con los análisis electrofisiológicos han indicado lo siguiente.

- El umbral de calor de los CMC depende de la temperatura en la profundidad del receptor y no de la velocidad a la que aumenta la temperatura.
- La transducción de los estímulos calóricos (conversión de la energía calórica en potenciales de acción) se produce a diferentes profundidades cutáneas para diferentes CMC (Tillman et al 1995a).
- Las respuestas de los CMC por encima del umbral varían directamente con la velocidad de aumento de la temperatura (Tillman et al 1995a,b, Yarnitsky et al 1992).

La profundidad de los terminales de respuesta calórica de los CMC varía ampliamente, y oscila entre 20 y 570 μm (Tillman et al 1995a). Cuando se aplica un estímulo de temperatura escalonada a la piel, la temperatura aumenta más lentamente en la subsuperficie, por la inercia calórica. La disparidad entre la temperatura de la superficie en comparación con la temperatura a nivel del receptor varía directamente con la profundidad e indirectamente con el tiempo. Dado que la profundidad de los terminales de los CMC varía ampliamente, los umbrales calóricos reales se obtienen cuando la temperatura aumenta muy gradualmente o cuando el estímulo es muy prolongado. Aunque la literatura refleja un amplio intervalo de umbrales calóricos para los CMC, cuando se estudian con estos tipos de estímulos calóricos, el umbral calórico de la mayoría de CMC se sitúa en un estrecho margen de 39-41 °C (Tillman et al 1995a).

La respuesta de los CMC también está claramente influida por los estímulos previos. Se observa fatiga y sensibilización. Un ejemplo de fatiga es la observación de que la respuesta del segundo de dos estímulos calóricos idénticos es bastante inferior a la respuesta al primer estímulo (Fig. 1.2). Esta fatiga depende del tiempo transcurrido entre estímulos; la recuperación completa tarda más de 10 minutos. Se observa una reducción similar en la intensidad del dolor de estímulos calóricos repetidos en seres humanos (LaMotte & Campbell 1978). La fatiga también se evidencia en la Fig. 1.1B, en la que la respuesta a un estímulo dado varía de forma inversamente proporcional con la intensidad del estímulo previo.

También se observa un descenso de la respuesta calórica tras la aplicación de estímulos mecánicos al campo receptivo o estímulos eléctricos aplicados al tronco nervioso (Peng et al 2003). Ello indica que la fatiga a un tipo de estímulo determinado puede inducirse por estimulación heteróloga, es decir, por excitación con un estímulo de diferente modalidad. Es interesante destacar que la recuperación de una fatiga cruzada o heteróloga es más rápida que la recuperación de la fatiga inducida por un estímulo de la misma modalidad. Supuestamente, se debe a que estos estímulos heterólogos no activan y, por tanto, no fatigan el sistema de transducción de estímulos de la misma forma. Asimismo, la fatiga puede producirse a partir de efectos independientes sobre el inicio (de una estimulación antidrómica) y la transducción de puntas (desde la estimulación natural en el campo receptivo). La fatiga a estímulos calóricos también puede obser-

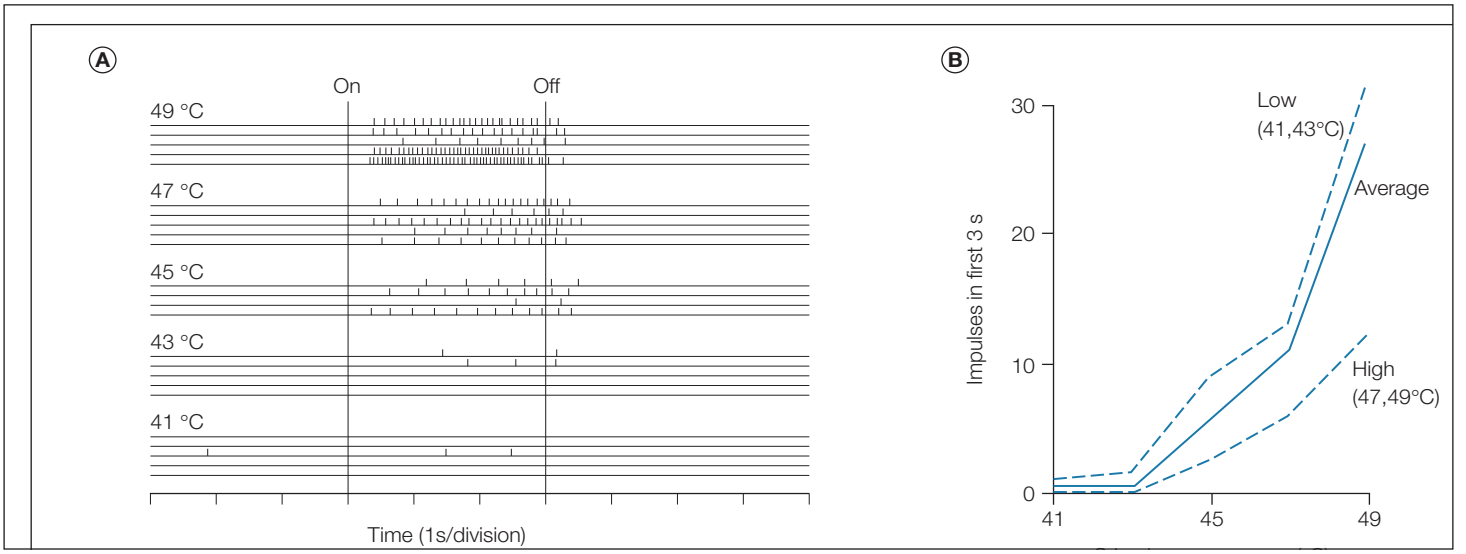


Fig. 1.1 Respuesta de un nociceptor de fibras C típico a estímulos calóricos. Se presentaron estímulos calóricos de 3 s de duración, entre 41 y 49 ºC, en intervalos de 25 s entre estímulos en la piel lampiña de la mano de mono. Cada estímulo se produjo con la misma frecuencia, y fue precedido por otro estímulo un número igual de veces. Entre estas limitaciones, se aleatorizó el orden de presentación de los estímulos. La temperatura de base entre los estímulos fue de 38 °C. **A** Réplicas de la respuesta. Cada línea horizontal se corresponde con un ensayo, y los ensayos están agrupados por temperaturas. Cada marca vertical se corresponde con un potencial de acción. **B** Función estímulo-respuesta para este nociceptor. La línea continua representa la respuesta total a una temperatura dada media entre todas las presentaciones. Las líneas punteadas representan las funciones de respuesta al estímulo obtenidas cuando la temperatura precedente fue de intensidad baja (41 y 43 °C) o alta (47 y 49 °C). (Reproducido con permiso de LaMotte & Campbell 1978.)

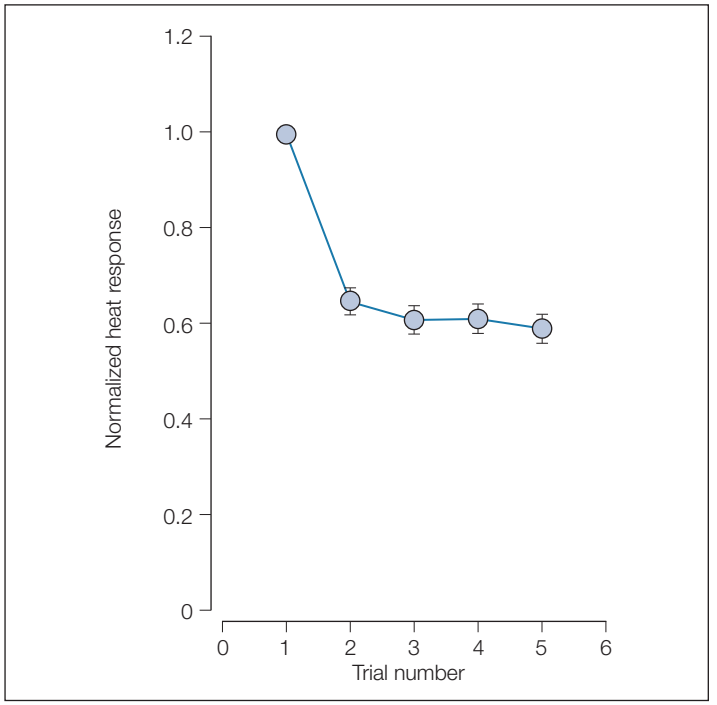


Fig. 1.2 Los nociceptores de fibras C muestran fatiga en respuesta a estímulos calóricos repetidos. La respuesta disminuyó notablemente entre los ensayos 1 y 2, y alcanzaron una meseta después de varios ensayos. La respuesta se expresa como una fracción de la respuesta al primer estímulo. (Los estímulos se presentaron cada 60 s, media ± error estándar de la media.) (Adaptado de Peng et al 2003.)

varse in vitro, cuando las células pequeñas (y supuestamente nociceptivas) del ganglio de la raíz dorsal se someten repetidamente a estímulos calóricos (Greffrath et al 2002). La respuesta aumentada, o sensibilización, que puede producirse en los CMC después de la lesión tisular se describirá posteriormente en *Hiperalgesia: papel de los nociceptores y otras fibras aferentes* (pág. 13).

Las respuestas a estímulos mecánicos se tratarán detalladamente más adelante. Aquí es suficiente indicar que, igual que con los estímulos calóricos, los CMC suelen mostrar una respuesta de adaptación lenta a los estímulos mecánicos de una fuerza dada. Como se observará, las AS y los CMC tienen una respuesta gradual a los estímulos puntiformes, pero las funciones de respuesta a los estímulos se saturan a niveles sustancialmente inferiores al umbral de dolor.

Las AI de las fibras C son heterogéneas respecto a las respuestas a estímulos químicos y calóricos y algunas sólo responden a estímulos mecánicos (pero con un umbral mecánico muy alto). La sensibilidad a los estímulos mecánicos no tiene una correlación evidente con el umbral calórico (Davis et al 1993). A diferencia de las aferentes de los CMC, algunas AI de las fibras C se excitan enérgicamente cuando se estimulan en el ser humano con histamina o capsaicina. Además, la actividad observada en estas AI de las fibras C es paralela a la duración de la percepción del dolor punzante o urente, respectivamente (Schmelz et al 1997, 2000b). Por tanto, las AI de las fibras C pueden actuar como quimiosensores. Además de la pronunciada quimiosensibilidad, estas fibras tienen otras propiedades interesantes que podrían explicar el dolor por estímulos de presión tónica o la respuesta eritematosa neurógena.

En el gato (Bessou & Perl 1969) y el conejo (Shea & Perl 1985) se han descrito mecanorreceptores de las fibras C de bajo umbral que no responden al calor. En primates, incluido el ser humano, estas fibras se han encontrado en áreas proximales del cuerpo (Kumazawa & Perl 1977, Nordin 1990) y en la piel hirsuta del antebrazo (Vallbo et al 1999). Estos aferentes se activan firmemente por estímulos mecánicos inocuos que se mueven lentamente por el campo receptivo, pero también responden a estímulos de punción. La actividad neuronal en estas fibras no es crítica para la percepción del tacto y activa la corteza insular, pero no la somatosensitiva (Olausson et al 2003). Se supone que los mecanorreceptores de las fibras C de bajo umbral median en la sensación del tacto agradable y, por tanto, desempeñan un papel importante en la conducta afiliativa (Olausson et al 2003, Vallbo et al 1999, Wessberg et al 2003).

Las aferencias de las fibras C varían no sólo en sus características receptivas sino también en sus propiedades conductivas. De hecho, parece existir una correlación entre las propiedades conductivas y las receptivas. Cuando las aferentes de las fibras C amielínicas se activan

repetidamente por estímulos eléctricos, la latencia de conducción aumenta gradualmente; es decir, disminuye la velocidad de conducción de las aferencias. Además, al aumentar la frecuencia de la estimulación, aumenta el grado de enlentecimiento dependiente de la actividad. El enlentecimiento en las AI C es mayor que en las AS C (Weidner et al 1999), y las aferencias nociceptivas mecánicamente sensibles muestran un enlentecimiento más pronunciado que las fibras C sensibles al frío (Gee et al 1996, Serra et al 1999).

Nociceptores de las fibras A

Se supone que los nociceptores de las fibras A evocan el dolor punzante, agudo, y quizás el dolor sordo. Como norma general, los nociceptores de las fibras A funcionan igual que los nociceptores de las fibras C, aunque de forma más intensa. Responden con frecuencias de descarga más altas, y la información discriminable que proporcionan al sistema nervioso central es mayor (Slugg et al 2000).

Se evidencian dos tipos de nociceptores de las fibras A (Dubner et al 1977, Treede et al 1998). En la Tabla 1.1 se expone un resumen de sus propiedades. Las fibras de tipo I suelen responder a estímulos calóricos, mecánicos y químicos y, por tanto, se conocen como nociceptores AMC o polimodales. Debido a que con estímulos de corta duración los umbrales calóricos son altos (normalmente > 53 °C), la respuesta de estas fibras al calor se ha ignorado en algunos estudios. En consecuencia, diversos investigadores han denominado mecanorreceptores de umbral alto a estas fibras (Burgess & Perl 1967). La sensibilidad calórica en las fibras de tipo I está, probablemente, mediada por el receptor vaniloide TRPV2 (previamente conocido como VRL1), porque tiene un umbral calórico alto similar de activación, y se expresa en neuronas con pequeños axones mielínicos (Caterina et al 1999). Sin embargo, cuando los umbrales calóricos se determinan con estímulos prolongados de temperatura, los umbrales se encuentran en el intervalo medio de 40-50 °C (Treede et al 1998). Los AMC de tipo I se observan en la piel hirsuta y lampiña (Campbell et al 1979), y también se han descrito en el gato y en el conejo (Fitzgerald & Lynn 1977, Roberts & Elardo 1985). La velocidad de conducción media de los AMC de tipo I en el mono es de 25 m/s, y puede llegar hasta 55 m/s. Por tanto, por criterios de velocidad de conducción, los AMC de tipo I entran en una categoría entre las fibras Aδ y Aβ. Casi todos los tipos de AMC de tipo I son AS. Tienen un campo receptivo de tamaño similar al de los CMC, pero la presencia de puntos calientes a estímulos mecánicos es mucho más evidente.

En los primeros estudios sólo raramente se encontraron nociceptores de las fibras A de tipo II. Parece que ello es debido a que los umbrales para los estímulos mecánicos sitúan a la mayoría de estas fibras en el grupo de AI. Muchos no tienen una respuesta demostrable a estímulos mecánicos. Sin embargo, cuando se utiliza un estímulo de búsqueda eléctrica no sesgado, la prevalencia de nociceptores de las fibras A de tipo I y II en la piel hirsuta del primate es similar. No se producen en la piel lampiña de la mano (donde prevalecen los AMC de tipo I). La velocidad media de conducción, 15 m/s, también es menor que la de los AMC de tipo I. Las respuestas al calor se parecen a las observadas en los CMC, y también pueden estar mediadas por el receptor vaniloide TRPV1. Las respuestas a mediadores endógenos inflamatorios o algésicos se parecen a las observadas con los nociceptores de las fibras A de tipo I (Davis et al 1993).

En la Figura 1.3 se muestran ejemplos de las diferentes respuestas de los dos tipos de nociceptores de las fibras A a un estímulo calórico. Las fibras de tipo I tiene una respuesta gradual creciente al calor característica. Sensibilizan a la lesión por quemadura y química, y probablemente desempeñan un papel en el desarrollo de la hiperalgesia. Las fibras de tipo II responden al calor de la misma forma que los CMC: una respuesta inicial de frecuencia máxima y de adaptación lenta (Treede et al 1995). Como se observará posteriormente, se supone que los nociceptores de las fibras A de tipo II transmiten primero la sensación de dolor por el calor, y también pueden contribuir al dolor por aplicación de capsaicina a la piel (Ringkamp et al 2001).

La velocidad de conducción de las pequeñas fibras Aδ mielínicas es, por definición, más rápida que la de las fibras C amielínicas. Sin embargo, las ramas cutáneas terminales de las fibras nociceptivas Aδ pueden conducir a una velocidad característica de las fibras amielínicas (es decir, < 2 m/s) (Peng et al 1999). Además, estos terminales amielínicos pueden ramificarse desde el axón principal varios centímetros proximales a su campo receptivo cutáneo.

Clasificación de los nociceptores según los marcadores moleculares

Las características anatómicas y bioquímicas de los aferentes nociceptivos se han estudiado ampliamente en las últimas décadas, para

Tabla 1.1 Comparación de nociceptores de las fibras A de tipo I y II

Características	Tipo I	Tipo II
Umbral calórico a estímulos cortos	Alto	Bajo
Umbral calórico a estímulos largos	Bajo	Bajo
Respuesta al calor intenso	Lento crecimiento	Adaptación
Latencia de respuesta al calor intenso	Largo	Corto
Latencia máxima al calor intenso	Tardío	Precoz
Umbral mecánico	La mayoría son aferentes mecánicamente sensibles	La mayoría son aferentes mecánicamente insensibles
Velocidad de conducción	Fibras Aδ y Aβ	Fibras Aδ
Sensibilización a la lesión calórica	Sí	No
Localización	Piel hirsuta y lampiña	Piel hirsuta

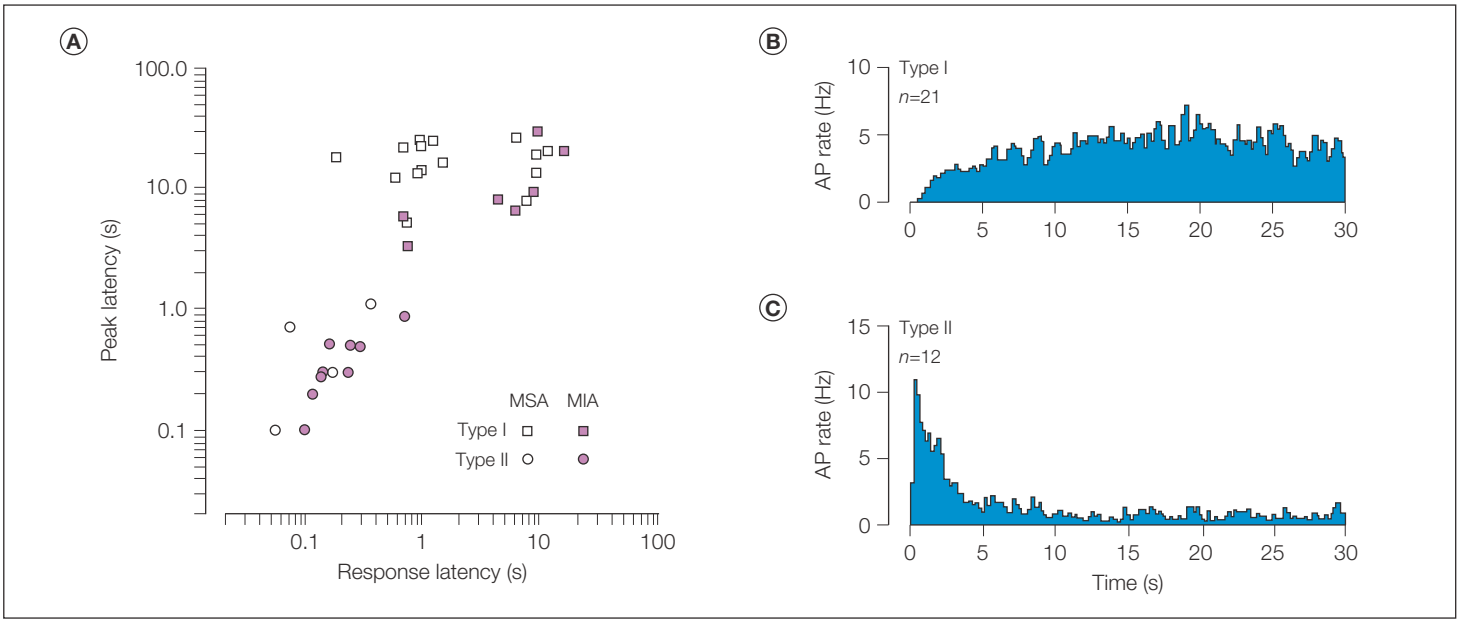


Fig. 1.3 Los nociceptores de fibras A muestran dos tipos de respuesta a un estímulo calórico. **A** Diagrama de dispersión de la latencia de descarga máxima frente a la latencia de respuesta para aferentes mecánicamente insensibles (AI, símbolos en gris) y aferentes mecánicamente sensibles (AS, símbolos en blanco) en respuesta a un estímulo de 30 s a 53 °C. Se consideró que los receptores con una latencia de descarga máxima prolongada tenían una respuesta al calor de tipo I (cuadros). Se consideró que los receptores con una latencia de respuesta corta y una descarga máxima próxima al inicio del estímulo tenían una respuesta al calor de tipo II (círculos). La respuesta al calor de tipo II se halló con mayor frecuencia en el grupo de AI ($P \bullet 0{,}05$, prueba de χ^2). **B** El histograma de frecuencias promedio periestímulo (obtenido con un bin de 0,2 s de amplitud) de la respuesta al estímulo de 30 s a 53 °C para los nociceptores de fibras A tuvo una respuesta al calor de tipo I. **C** Histograma de frecuencias promedio periestímulo para los nociceptores de fibras A que tenían una respuesta al calor de tipo II. AP, potencial de acción. (Reproducido con permiso de Treede et al 1998.)

correlacionarlas con las propiedades receptivas. Se ha utilizado un amplio intervalo de marcadores celulares para clasificar los aferentes nociceptivos y estudiar sus proyecciones centrales y periféricas. Brevemente, estos marcadores incluyen moléculas expresadas en la superficie celular (p. ej., receptores y glucoconjugados), moléculas almacenadas y secretadas en los aferentes nociceptivos (p. ej., péptidos) y enzimas. De interés especial son las moléculas expresadas en la superficie celular, porque pueden utilizarse potencialmente para determinar y eliminar clases específicas de neuronas nociceptivas. La expresión de receptores para factores neurotróficos ha atraído la atención porque estos factores pueden regular la sensibilidad de los aferentes nociceptivos en animales adultos (Bennett et al 1998a), y porque algunos factores neurotróficos pueden influir en la conducta del dolor neuropático (Boucher et al 2000). El porcentaje de neuronas que expresan o coexpresan diferentes marcadores varía entre las especies (Zwick et al 2002) y la fase de desarrollo (Guo et al 2001, Molliver et al 1997). Además, la inflamación en el objetivo periférico o una lesión en un nervio periférico puede provocar cambios sustanciales en la expresión de estas moléculas. Con el continuo descubrimiento de nuevos marcadores y el refinamiento de las técnicas histológicas, la clasificación de los aferentes nociceptivos sufre constantes cambios y revisiones. A pesar de estas «limitaciones», los marcadores bioquímicos de los aferentes nociceptivos son instructivos.

Igual que en otros aferentes, los cuerpos celulares de los aferentes nociceptivos somáticos y viscerales se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal. Las fibras Aδ y C de conducción lenta, incluidos los nociceptores, tienen cuerpos celulares pequeños (Lawson & Waddell 1991). La distribución del tamaño del soma de los aferentes de las fibras C se equipara con la población de las denominadas células pequeñas oscuras o neuronas de grupo B. A diferencia de las células grandes (neuronas de grupo A o células grandes, claras), que se marcan con RT97, un anticuerpo dirigido contra la cadena pesada fosforilada de la proteína del neurofilamento (NF200), sólo una minoría de las neuronas pequeñas oscuras se une al RT97, y se supone que estas neuronas son pequeños aferentes Aδ mielínicos.

Las células pequeñas ganglionares de la raíz dorsal se han subdividido, a su vez, en neuronas peptidérgicas, es decir, que contienen péptidos como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la somatostatina, y neuronas «no peptidérgicas». Basándose en estudios de tinción de sustancia P o CGRP en la rata, alrededor del 40% de las células ganglionares de la raíz dorsal, un 50% de fibras C y un 20% de fibras Aδ se clasificarían como peptidérgicas (Lawson et al 1996, McCarthy & Lawson 1989). Las neuronas no peptidérgicas contienen fosfatasa ácida fluoruro-resistente (FRAP), que se ha detectado exclusivamente en células pequeñas e intermedias y, globalmente, en el 30-50% de las células ganglionares de la raíz dorsal (Silverman & Kruger 1988a). Además de contener FRAP, las neuronas no peptidérgicas y los axones se caracterizan por la unión a la planta lectina IB4 de *Griffonia simplicifolia* (Silverman & Kruger 1988b). Si bien es una práctica común clasificar las neuronas como peptidérgicas o no peptidérgicas basándose en su unión a IB4, se ha descrito una colocalización considerable para sustancia P o CGRP y IB4 o FRAP (Bergman et al 1999, Carr et al 1990, Wang et al 1994). La Figura 1.4 resume las subpoblaciones de neuronas peptidérgicas y no peptidérgicas en el ganglio de la raíz dorsal.

Si bien ninguno de estos marcadores celulares es específico del tejido diana periférico inervado, el porcentaje de células ganglionares de la raíz dorsal positivas a un marcador dado varía entre los tejidos diana; casi todos los aferentes viscerales son peptidérgicos, pero sólo aproximadamente la mitad de los aferentes que se proyectan a la piel lo son (Perry & Lawson 1998), y sólo un pequeño porcentaje de aferentes que se proyectan hacia el músculo se marcan con IB4 (Ambalavanar et al 2003, Plenderleith & Snow 1993). De forma similar, las áreas de proyección central de los aferentes peptidérgicos y no peptidérgicos varían; las fibras peptidérgicas se proyectan, principalmente, a la lámina I y lamina II externa, y los aferentes que unen IB4 se proyectan con

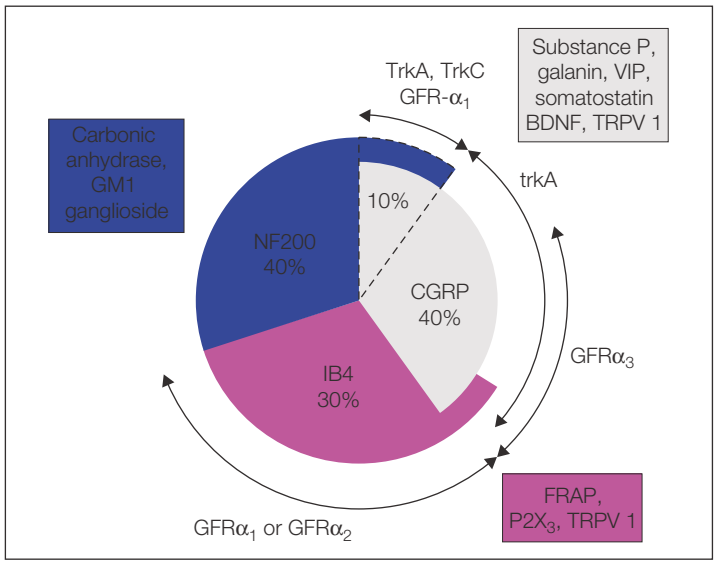


Fig. 1.4 Resumen de las diferentes poblaciones de células neuronales que residen en los ganglios de la raíz dorsal. Los porcentajes representan el tamaño de la población respecto a la población neuronal total en el ganglio de la raíz dorsal. Las neuronas que contienen neurofilamento (NF200) tienen axones mielínicos, y sólo una pequeña porción son aferentes nociceptivos (supuestamente, fibras Aδ). Las neuronas aferentes nociceptivas tienen cuerpos celulares pequeños, y pueden dividirse entre neuronas peptidérgicas (sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina, CGRP) y no peptidérgicas (IB4-positivas). En los cuadros se representan los diferentes marcadores de una determinada población. Las diversas poblaciones marcadas por los diferentes receptores del factor de crecimiento están indicados por las flechas en la circunferencia del gráfico. Debe destacarse que existe una superposición entre las poblaciones. BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; FRAR fosfatasa ácida fluoruro-resistente; GFRα, receptor α del factor derivado de la línea de células de la glía; TrkA, receptor de la tirosina cinasa A; TrkC, receptor de la tirosina cinasa C; TRPV1, receptor vaniloide 1; VIP polipéptido intestinal vasoactivo. (Reproducido con permiso de Priestley et al 2002.)

preferencia a la lámina II interna (Hunt & Rossi 1985, Silverman & Kruger 1988b, pero véase también Woodhury et al 2000).

Muchas neuronas peptidérgicas expresan el receptor de la tirosina cinasa A (TrkA), indicando que dependen del factor de crecimiento nervioso (NGF) para su supervivencia (Averill et al 1995). Por contraste, la mayoría de células ganglionares de la raíz dorsal positivas a IB4 no expresan TrkA (Molliver et al 1995, pero véase también Kashiba et al 2001), sino que expresan uno de los receptores de la familia del receptor neurotrófico derivado de la línea de las células gliales (GFRαl-4), junto con el receptor de la tirosina cinasa Ret (Bennett et al 1998b, Orozco et al 2001).

Las neuronas peptidérgicas y no peptidérgicas también expresan diferentes patrones de receptores que intervienen en la transducción de señales y, por tanto, muestran diferentes sensibilidades a un estímulo dado. Por tanto, el receptor $P2X_3$, que media en la excitación nociceptora por ATP, se expresa principalmente en neuronas positivas a IB4 (Vulchanova et al 1998). Por contraste, el receptor vaniloide TRPV1, que media en las respuestas al calor, la capsaicina y los protones, se expresa sólo en una minoría de células positivas a IB4 en ratones (Zwick et al 2002) y las neuronas positivas a IB4 responden menos a estos estímulos que sus homólogas IB4 negativas (Dirajlal et al 2003, Stucky & Lewin 1999). En la rata, esta distinción es menos evidente porque, aproximadamente, la mitad de las células IB4 positivas y negativas expresan TRPV1 (Caterina et al 1997, Guo et al 1999, 2001, Michael & Priestley 1999). Sin embargo, esto no excluye la posibilidad de que las células IB4 positivas y negativas que expresan TRPV1 tengan una respuesta diferente al calor, la capsaicina o los protones.

Los aferentes nociceptivos expresan canales del sodio sensibles y también resistentes a la tetrodotoxina. Se postula que, si bien la corriente sensible a la tetrodotoxina puede ser importante en la conducción de las señales nociceptivas, la corriente resistente a la tetrodotoxina puede desempeñar un papel modulador sobre los nociceptores periféricos y en la formación de actividad ectópica (Woolf & Costigan 1999). Los registros de los terminales periféricos de aferentes nociceptivos que inervan la córnea aportan pruebas de que los canales del sodio resistentes a la tetrodotoxina desempeñan un papel en la excitación nociceptora (Brock et al 1998, 2001). Se han localizado dos proteínas de los canales del sodio resistentes a la tetrodotoxina (SNS/PN3 o $Na_v1.8$ y NaN/SNS2 o $Na_v1.9$) en neuronas de diámetro pequeño (Akopian et al 1996, Dib-Hajj et al 1998a). Además, se ha localizado $Na_v1.9$ en fibras nerviosas periféricas y terminales axonales (Fjell et al 2000). El NGF y el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial son capaces de regular excesivamente los canales del sodio resistentes a la tetrodotoxina después de una axotomía periférica (Cummins et al 2000, Dib-Hajj et al 1998b, Fjell et al 1999), indicando que las células peptidérgicas y también IB4 positivas expresan canales resistentes a la tetrodotoxina. En efecto, $Na_v1.8$ y $Na_v1.9$ se expresan en las dos poblaciones celulares (Amaya et al 2000, Benn et al 2001), y el $Na_v1.9$ se expresa con preferencia en neuronas IB4 positivas (Fjell et al 1999, 2000).

Los estudios que combinan registros intracelulares in vivo con inmunohistoquímica en las mismas células ganglionares de la raíz dorsal han mostrado que las células que contienen sustancia P o CGRP o las células que unen IB4, son células nociceptivas y que las células no nociceptivas no se marcan con estos marcadores (Gerke & Plenderleith 2001, Lawson et al 1997, 2002). Se encontró que todos los aferentes nociceptivos con campos receptivos cutáneos profundos o campos receptivos en la piel lampiña eran peptidérgicos, mientras que sólo la mitad de las neuronas con campos receptivos cutáneos superficiales fueron inmunorreactivas a la sustancia P o al CGRP. Estudios similares han mostrado que el canal del sodio $Na_v1.9$ resistente a la tetrodotoxina se expresa exclusivamente en una población de aferentes primarios nociceptivos, y no se expresa en aferencias mecánicamente sensibles de umbral bajo (Fang et al 2002).

Acoplamiento entre nociceptores de las fibras C

La activación de una fibra a partir de una actividad de potencial de acción en otra se conoce como *acoplamiento*. El acoplamiento de actividad de potencial de acción se produce entre fibras C en el nervio periférico normal del mono (Meyer et al 1985a). El acoplamiento, con frecuencia, afecta a los CMC convencionales. El acoplamiento se elimina por inyección de pequeñas cantidades de anestesia local en el campo receptivo del CMC, indicando que la zona de acoplamiento está cerca del receptor. Los estudios de colisión indican que el acoplamiento es bidireccional. Las fibras simpáticas no parecen intervenir en este acoplamiento, como muestran los experimentos en los que se estimula o ablaciona la cadena simpática (Meyer & Campbell 1987). Se desconoce el papel del acoplamiento, pero puede estar relacionado con la respuesta eritematosa u otras funciones eferentes de los nociceptores. El acoplamiento entre fibras nerviosas periféricas también es uno de los cambios patológicos asociados con la lesión nerviosa (Blumberg & Jänig 1982, Meyer et al 1985b). En este caso, el acoplamiento se produce en el lugar de la axotomía.

Estudios anatómicos de nociceptores cutáneos

Se ha demostrado que la inmunotinción del producto proteico génico (PGP) 9.5, una hidrolasa de ubicuitina carboxiterminal, es especialmente sensible para identificar aferentes de pequeño diámetro en la

piel (Hsieh et al 1996). Un gran número de fibras amielínicas profundizaron hasta la capa epidérmica (Fig. 1.5). Estas fibras, probablemente, son sensitivas y sirven para la sensibilidad del dolor y la temperatura. Los axones originales de estas terminales amielínicas probablemente son mielínicos y amielínicos. Algunas de estas fibras contienen sustancia P o CGRP (Gibbins et al 1987).

En neuropatías de pequeñas fibras, en las que los pacientes tienen dolor y déficit en la sensibilidad cutánea al dolor, estos terminales axonales teñidos con PGP 9.5 están notablemente disminuidos (Holland et al 1998). Los cortes verticales revelan que los axones epidérmicos surgen del plexo nervioso dérmico superficial que está debajo de la epidermis. Las células de Schwann engloban los axones a nivel dérmico, pero a medida que los axones van hacia la epidermis entre los queratinocitos, se pierden los recubrimientos de células de Schwann (Kruger et al 1981). Se observan vesículas claras redondas y grandes de núcleo denso en la zona de penetración epidérmica. Las vesículas son morfológicamente similares a las vesículas que se encuentran en otras células que intervienen en la secreción de hormonas y neurotransmisores. Se supone que estas vesículas secretan su contenido en los tejidos al activarse (véase *Funciones eferentes y tróficas de los nociceptores*, pág. 25). Algunas de estas fibras parecen inervar las células de Langerhans.

RELACIÓN DE LA ACTIVIDAD NOCICEPTORA CON LA SENSIBILIDAD AL DOLOR AGUDO

Nociceptores y dolor por estímulos calóricos

Transmisión del dolor por los CMC, por estímulos calóricos en la piel lampiña

Ahora se examinarán las pruebas de que los CMC transmiten dolor. En la piel lampiña de la mano, dos tipos de fibras, los CMC (no AMC) y las fibras del calor, responden a estímulos calóricos de corta duración (≤ 5 s) a temperaturas próximas al umbral de dolor en el ser humano (es decir, alrededor de 45 °C). Por tanto, es interesante comparar cómo las fibras del calor y los CMC codifican la información de los estímulos calóricos nocivos. Las fibras del calor responden enérgicamente a un calentamiento leve de la piel, y se supone que transmiten la sensibilidad calórica (Johnson et al 1979). En la Figura 1.6 se muestra un ejemplo de la respuesta de una fibra del calor a estímulos en el intervalo de calor nocivo. La respuesta de las fibras calóricas no es monotónica en este intervalo de temperaturas. En este ejemplo de la Fig. 1.6, la respuesta total evocada a 49 °C fue inferior que a 45 °C. Los estudios psicofísicos realizados en humanos muestran que el dolor aumenta monotónicamente con intensidades del estímulo entre 40 y 50 °C. Debido a que las respuestas de los CMC aumentan monotónicamente con este intervalo de temperaturas (Fig. 1.1) y las respuestas de las fibras del calor no lo hacen (Fig. 1.6), ello indica que los CMC probablemente transmiten la sensación de dolor calórico en la piel lampiña de la mano (LaMotte & Campbell 1978).

A continuación, se presentan otras pruebas que confirman el papel de los CMC en la sensibilidad al dolor:

- El juicio humano del dolor en respuesta a estímulos del intervalo de 41-49 °C se correlaciona bien con la actividad de los nociceptores CMC con este intervalo (Fig. 1.7; Meyer & Campbell 1981b).
- Los bloqueos isquémicos selectivos de las fibras A o los bloqueos de las fibras C (anestesia local) indican que la función de las fibras C es necesaria para percibir el dolor calórico cerca del umbral del dolor (Torebjörk & Hallin 1973).
- En los registros de los CMC también se observan efectos por interacción de estímulos en experimentos psicofísicos (LaMotte & Campbell 1978) (Figs. 1.1 y 1.2).
- La latencia a la sensación de dolor en la piel lampiña, después de cambios escalonados de temperatura es larga y compatible con la entrada de los CMC (Campbell & LaMotte 1983).
- En muchos pacientes con insensibilidad congénita al dolor, el examen microscópico de los nervios periféricos indica la ausencia de fibras C (Bischoff 1979).

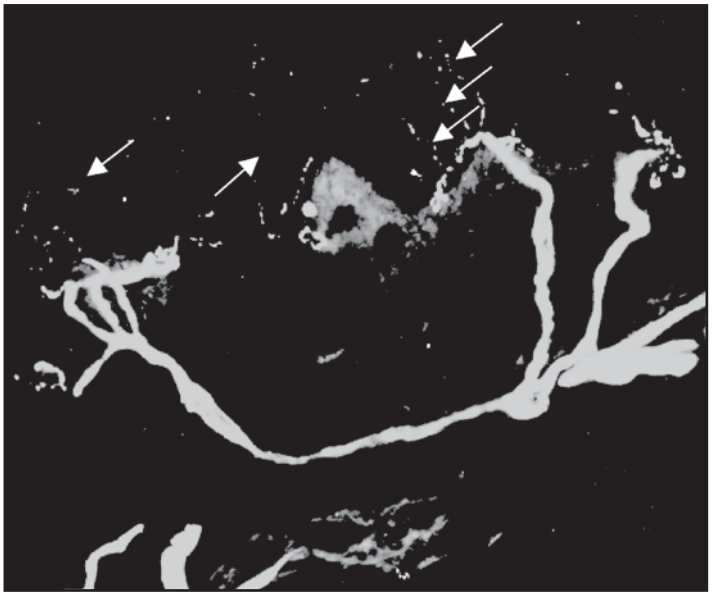


Fig. 1.5 Inervación cutánea de la pierna humana. Las flechas indican axones epidérmicos que representan los terminales de los nociceptores en este corte vertical de la piel. La piel se tiñó inmunocitoquímicamente con el anticuerpo contra el producto génico proteico 9.5. (Foto de microscopio confocal cedida amablemente por M.J. Polydefkis, J.C. McArthur y J.W. Griffin. Department of Neurology, Johns Hopkins University.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

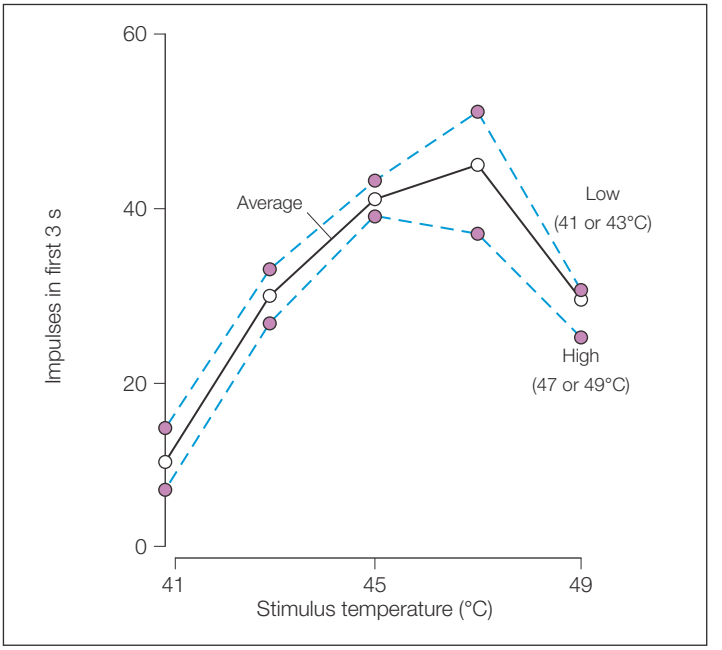


Fig. 1.6 Respuesta no monotónica de una fibra del calor a estímulos calóricos en el intervalo de calor nocivo. El paradigma de presentación del estímulo es igual al de la Figura 1.1. La respuesta total durante el intervalo de 3 s de estímulo se representa gráficamente como función estímulo-temperatura. (Reproducido con permiso de LaMotte & Campbell 1978.)

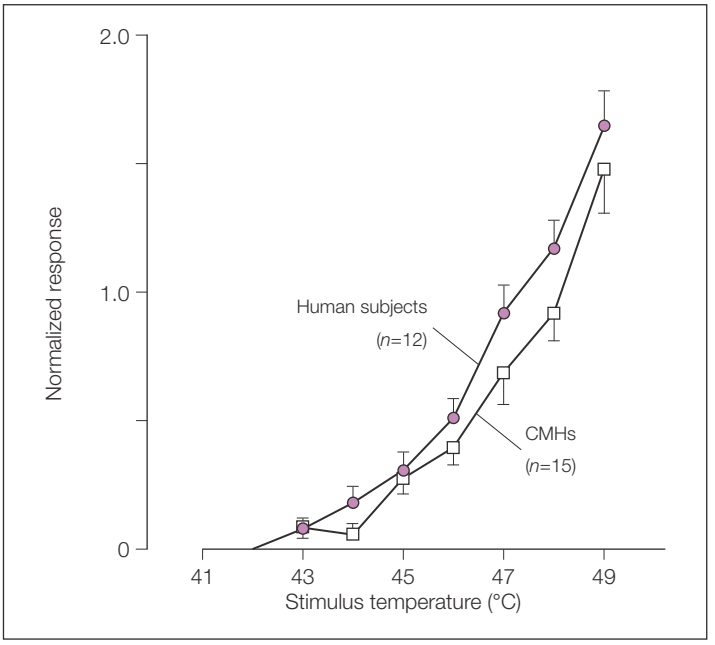


Fig. 1.7 Correlación entre la respuesta de los nociceptores de fibras C en el mono y las puntuaciones de dolor en sujetos humanos. La estrecha concordancia entre las curvas confirma el papel de los nociceptores de fibras C en la sensación de dolor por calor de la piel lampiña. El primer estímulo de la secuencia calórica fue siempre de 45 °C. Los nueve estímulos restantes oscilaron entre 41 y 49 °C en incrementos de 1 °C y se presentaron en orden aleatorio. La valoración del dolor por los humanos se determinó con una técnica de estimación de la magnitud: los sujetos asignaron un número arbitrario (el módulo) a la magnitud de dolor evocado por el primer estímulo de 45 °C, y valoraron el dolor de todos los estímulos posteriores en relación con este módulo. La respuesta a un estímulo dado se normalizó dividiendo por el módulo para cada sujeto humano o por la respuesta media al primer estímulo de 45 ºC para los nociceptores de fibras C sensibles a estímulos mecánicos y calóricos (CMC). (Reproducido con permiso de Meyer & Campbell 1981b. Copyright [1981] AAAS.)

Registros microneurográficos humanos

La microneurografía se ha utilizado para registrar los aferentes nociceptivos en humanos en estado de vigilia, y permite hacer correlaciones entre la descarga de aferentes y las sensaciones descritas por el sujeto. La técnica comporta la inserción percutánea de un microelectrodo en fascículos nerviosos, como el nervio radial superficial de la muñeca. Estos estudios han demostrado que las propiedades de los nociceptores en el ser humano y en el mono son similares. En algunos experimentos, el microelectrodo también se utiliza para estimular una fibra nerviosa única, identificada en sujetos humanos en estado de vigilia, evocando sensaciones específicas.

Algunos argumentan que el electrodo estimulante es demasiado grande para estimular unidades individuales (Wall & McMahon 1985). Dada esta reserva, las siguientes pruebas de estudios microneurográficos en humanos apuntan hacia la capacidad de la actividad de los CMC para evocar dolor.

- La estimulación eléctrica intraneural de supuestos CMC únicos identificados en humanos produce dolor (Torebjörk & Ochoa 1980).
- El umbral de calor para la activación de los CMC registrado en humanos en estado de vigilia está justo por debajo del umbral del dolor (Van Hees & Gybels 1981).
- Existe una relación lineal entre las respuestas de los CMC registrados en humanos en estado de vigilia y las puntuaciones de dolor en un intervalo de temperatura de 39-51 °C (Torebjörk et al 1984).

Correlaciones entre las medidas psicofísicas del umbral del dolor al calor y los resultados neurofisiológicos

Se observa que el umbral de calor de los CMC depende de la temperatura a nivel del receptor, y que es independiente de la velocidad del cambio de temperatura. Al mismo tiempo, cuando se mide el umbral de temperatura en la superficie de la piel, los CMC tienen un umbral más bajo si la temperatura aumenta lentamente. Como se ha mencionado anteriormente, esto se relaciona con la inercia calórica.

Los umbrales de dolor humano a veces se miden como la temperatura que se corresponde con la primera referencia de dolor a medida que la temperatura cutánea aumenta linealmente (técnica de Marstock). Los investigadores han observado que cambios más rápidos de la temperatura producen cálculos menores del umbral del dolor por calor (Tillman et al 1995b, Yarnitsky & Ochoa 1990). Esto es contrario a la situación que se produce con el umbral de temperatura superficial de los CMC, pero encaja con el hallazgo de que las respuestas de los CMC por encima del umbral varían directamente con la velocidad de aumento de la temperatura. Por tanto, es improbable que las respuestas del umbral de los CMC sean responsables de los umbrales de dolor por calor. Más bien, parece que los nociceptores deben alcanzar cierta frecuencia de descarga (unos 0,5 impulsos/s) para percibir el dolor (Tillman et al 1995b, Van Hees 1976, Yarnitsky et al 1992).

Nociceptores de las fibras A y dolor por calor

Como se observa en la Figura 1.8, un estímulo calórico de larga duración aplicado a la piel lampiña de la mano en sujetos humanos evoca un dolor sustancial durante el estímulo. Los CMC tienen una descarga importante durante la fase inicial del estímulo, pero esta respuesta se adapta en segundos a un nivel bajo. Por contraste, los AMC de tipo I inicialmente no responden, pero luego descargan enérgicamente. Por tanto, los AMC de tipo I probablemente contribuyen al dolor durante un estímulo calórico sostenido de intensidad elevada (Meyer & Campbell 1981a).

En la piel hirsuta, los estímulos calóricos escalonados evocan una sensibilidad dolorosa doble (Lewis & Pochin 1937). La primera percepción es una sensación punzante aguda y la segunda es una sensación urente que se produce después de una pausa momentánea durante la que no se nota nada o muy poco. Las fibras aferentes mielínicas deben transmitir el primer dolor, porque la latencia de respuesta al primer dolor es demasiado rápida para ser transmitida por las fibras C de conducción lenta (Campbell & LaMotte 1983). Los nociceptores de las fibras A de tipo II (Fig. 1.3) son ideales para transmitir la primera sensación de dolor.

- El umbral calórico está cerca del umbral de temperatura para el primer dolor (Dubner et al 1977).
- El tiempo de utilización de los receptores (tiempo transcurrido entre el inicio del estímulo y la activación de los receptores) es corto (Treede et al 1998).
- La explosión de actividad al inicio del estímulo calórico es compatible con la percepción de una sensación punzante momentánea.

La ausencia de una primera sensación de dolor por estímulos calóricos aplicados a la piel lampiña de la mano humana se correlaciona con el fallo por encontrar nociceptores de las fibras A de tipo II en la piel lampiña de la mano del mono.

Esta discusión indica que los nociceptores pueden transmitir el dolor de estímulos calóricos. Sin embargo, con dos salvedades:

1. Ello no significa que la actividad en los nociceptores siempre transmita dolor. Es evidente que las tasas de descarga de bajo nivel en los nociceptores no siempre producen sensaciones (Cervero et al 1993, Van Hees & Gybels 1981). Los mecanismos centrales para la atención

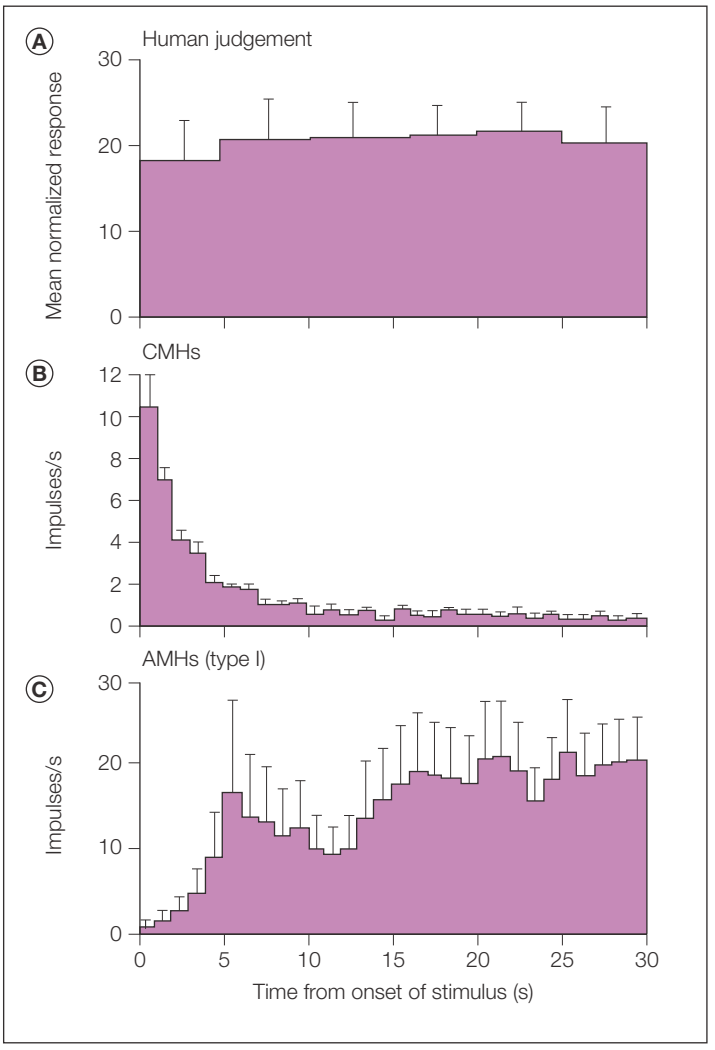


Fig. 1.8 Puntuaciones de dolor de sujetos humanos durante un estímulo calórico intenso, de larga duración (53 °C, 30 s) aplicado a la mano lampiña, comparadas con las respuestas de nociceptores de fibras C sensibles a estímulos mecánicos y calóricos (CMC) y nociceptores de fibras A sensibles a estímulos calóricos y mecánicos de tipo I (AMC). **A** El dolor fue intenso durante el estímulo. **B** La respuesta enérgica de los CMC al inicio del estímulo cambió a una frecuencia de descarga baja después de 5 s. **C** La respuesta de los AMC aumentó durante los primeros 5 s y se mantuvo alta durante todo el estímulo. (Reproducido con permiso de Meyer y Campbell 1981a.)

desempeñan, de forma bastante obvia, un papel básico en si la actividad nociceptora conduce a la percepción del dolor, y hasta dónde.

2. Es probable que otros receptores distintos a los nociceptores transmitan el dolor en determinadas circunstancias. Por ejemplo, el dolor por un tacto ligero que se produce después de ciertas lesiones nerviosas o por una lesión tisular parece transmitido por la actividad de mecanorreceptores de bajo umbral.

Nociceptores y dolor por estímulos mecánicos controlados

Los nociceptores de las fibras A transmiten el dolor agudo

Las AS de las fibras A y C responden bien a estímulos mecánicos puntiformes. Cuando se aplica un estímulo forzado controlado al campo receptivo, la respuesta es mayor al inicio del estímulo, y luego se adapta lentamente. Igual que con el calor, las presentaciones repetidas de un estímulo mecánico producen una fatiga pronunciada. Los nociceptores de las fibras A se recuperan más rápidamente de la fatiga que los nociceptores de las fibras C (Fig. 1.9).

Se ha aprendido mucho sobre las características de un estímulo mecánico que determinan la respuesta de los nociceptores a estímulos mecánicos. La descarga de nociceptores aumenta con la fuerza y la presión, pero estas funciones varían según el tamaño de la sonda; cuanto más pequeña sea la sonda, mayor será la respuesta (Garell et al 1996). Con sondas cilíndricas rectas de diferentes diámetros, las descargas son comparables si la intensidad del estímulo se calcula en función de la fuerza por longitud del perímetro de la sonda cilíndrica. Ello indica que el estrés o tensión máxima que se produce en el borde del estímulo cilíndrico es el parámetro crítico para la excitación de los terminales nociceptores.

Para una sonda de tamaño dado, la respuesta de los nociceptores de las fibras A aumenta monotónicamente con la fuerza, mientras que la respuesta de los nociceptores de las fibras C se satura con niveles de fuerza más altos (Fig. 1.10A; Slugg et al 2000). En general, la descarga de las fibras A es mayor que la de las fibras C.

El área del campo receptivo que responde a estímulos mecánicos también responde a estímulos calóricos (Treede et al 1990). Sin embargo, los elementos transductores que representan la sensibilidad mecánica probablemente son diferentes de los responsables del calor. Por ejemplo, la respuesta calórica de los nociceptores se sensibiliza fácilmente por una lesión calórica, pero no así la respuesta mecánica.

Los nociceptores de las fibras A parecen ser los responsables del dolor agudo que aparece en respuesta a estímulos mecánicos puntiformes.

- El tiempo de reacción para percibir el dolor es corto.
- La función estímulo-respuesta de los nociceptores de las fibras A (Fig. 1.10A) es comparable a la de las puntuaciones de dolor de los humanos (Fig. 1.10B) en un intervalo de fuerza similar.

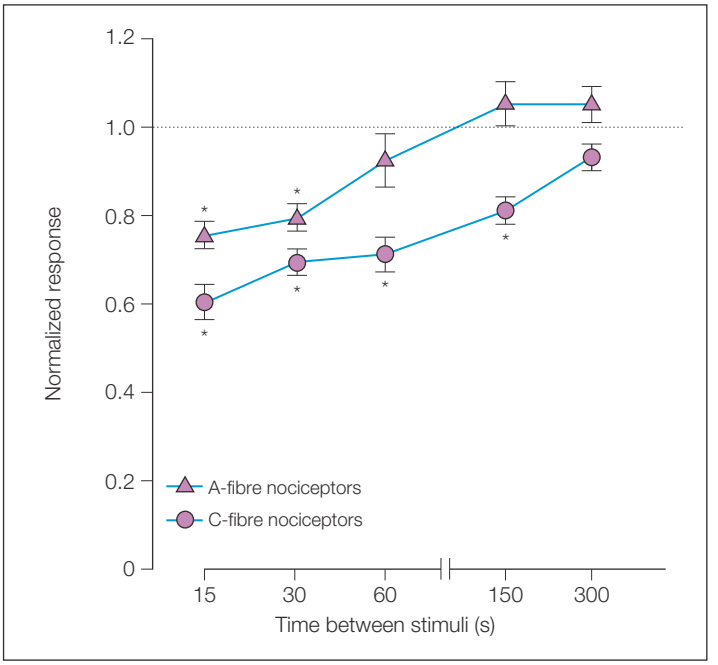


Fig. 1.9 Los nociceptores de fibras A se recuperan más rápidamente de la fatiga que los nociceptores de fibras C. Los estímulos mecánicos se presentaron al campo receptivo de los nociceptores de fibras A y C a diferentes intervalos interestímulos (10 min entre pares de estímulos). La respuesta de las fibras A (triángulos) se recuperó en 60 s, mientras que la respuesta de las fibras C (círculos) tardó más de 150 s en recuperarse. Para normalizar los datos, la respuesta al estímulo de prueba se dividió por la respuesta al estímulo condicionante inmediatamente anterior. *–P • 0,05, respuesta al estímulo frente a la respuesta al estímulo previo. (Adaptado de Slugg et al 2000.)

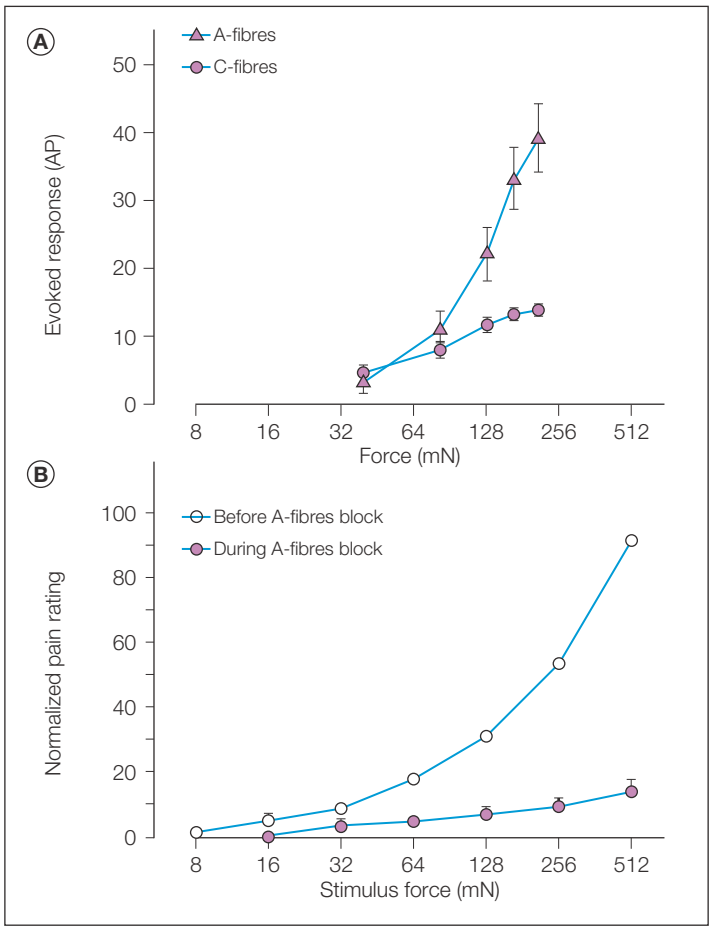


Fig. 1.10 Las respuestas de los nociceptores a estímulos mecánicos en el mono se comparan con las puntuaciones de dolor en sujetos humanos. Estos datos proporcionan pruebas de que los nociceptores de fibras A transmiten el dolor producido por sondas puntiagudas. **A** Respuestas promedio de nociceptores de fibras A (triángulos) y nociceptores de fibras C (círculos) a estímulos de fuerza controlada. Las fibras A mostraron una respuesta monotónicamente creciente, mientras que la respuesta de las fibras C alcanzó una meseta a niveles de fuerza más altos (sondas cilíndricas de 0,4 mm de diámetro; se representa gráficamente la respuesta total a un estímulo de 3 s de duración). **B** Las puntuaciones medias del dolor a estímulos de fuerza controlada (círculos abiertos) aumentaron monotónicamente de forma comparable a las observadas en los nociceptores de fibras A. Un bloqueo selectivo de la función de las fibras A produjo un descenso significativo en las puntuaciones de dolor (círculos rellenos). Todas las puntuaciones de dolor de un sujeto dado se normalizaron dividiendo por la puntuación media del sujeto al estímulo máximo (sondas cilíndricas de 0,2 mm de diámetro, estímulo de 1 s de duración). (A, adaptado de Slugg et al 2000; B, adaptado de Magerl et al 2001.)

- El dolor en respuesta a sondas cortantes se reduce espectacularmente durante un bloqueo selectivo de la función de las fibras A (Fig. 1.10B; Magerl et al 2001).

El pretratamiento de la piel con capsaicina anula la sensibilidad al dolor calórico, pero generalmente no afecta al dolor mecánico (Magerl et al 2001). Ello indica que las fibras A que intervienen en el dolor agudo son insensibles a la capsaicina; podrían ser los AMC de tipo I o los mecanorreceptores de alto umbral.

Las AI de las fibras C transmiten el dolor por presión tónica

Cuando se aplican estímulos mecánicos de larga duración a sujetos humanos, el dolor aumenta a través del estímulo (Adriaensen et al 1984). Sin embargo, la respuesta de las AS a estímulos por encima del umbral de larga duración se adapta con el tiempo. Aunque las AI de las fibras C son, por definición, normalmente insensibles a los estímulos mecánicos, desarrollan una respuesta a una estimulación mecánica prolongada (Schmidt et al 2000). Además, el dolor asociado con un estímulo tónico persiste a través de un bloqueo selectivo de fibras A (Andrew & Greenspan 1999b). Por tanto, parece que las AI de las fibras C transmiten el dolor asociado con la presión tónica.

Nociceptores y sensación de dolor por frío

El dolor por frío difiere del dolor por calor por diversos factores importantes:

- El umbral de dolor por frío (alrededor de 14 °C en la piel hirsuta; Harrison & Davis 1999) está mucho más allá de la temperatura de la piel en reposo (33 °C) que el umbral de dolor por calor (alrededor de 45 °C).
- La pendiente de la función estímulo-respuesta es mucho más pronunciada para el dolor por calor que para el dolor por frío (Morin & Bushnell 1998).
- La latencia en la respuesta entre el inicio del estímulo y la aparición del dolor indica que el dolor por frío se debe a receptores más profundos, mientras que el dolor por calor parece deberse a receptores superficiales.

Klement & Arndt (1992) demostraron que el dolor por frío podía estar evocado por estímulos fríos aplicados en venas de sujetos humanos. La aplicación de un anestésico local en la vena, pero no en la piel suprayacente, anuló la sensibilidad al dolor por frío. Por tanto, es posible que el dolor por frío se deba, por lo menos en parte, a receptores vasculares.

Igual que la sensibilidad calórica se debe a un grupo específico de aferentes primarios (con predominio de fibras C), el sentido del frío se debe a un grupo específico de aferentes primarios (es decir, fibras del frío). Las fibras del frío, son, predominantemente, del tipo Aδ. Tienen actividad a temperatura ambiente, y su respuesta aumenta notablemente con un enfriamiento suave. Los estímulos que inducen dolor por frío no están bien codificados por estas fibras del frío. Si bien la mayoría de nociceptores tienen cierta respuesta a la aplicación de hielo en la piel, Simone & Kajander (1997) mostraron que todos los nociceptores de las fibras A responden a estímulos fríos por debajo de 0 °C. Los nociceptores de las fibras C también pueden desempeñar un papel en la transmisión de la sensibilidad de dolor al frío (LaMotte & Thalhammer 1982). Se ha identificado un canal de cationes no selectivo (denominado TRPA1; antes conocido como ANKTM1) que tiene un umbral de activación (17,5 °C) comparable al umbral de dolor por frío (Story et al 2003). Este canal se encuentra en un subgrupo de neuronas sensitivas nociceptivas que responde a un intenso calor y a la capsaicina.

Nociceptores y sensaciones evocadas químicamente

Muchos productos químicos producen dolor cuando se aplican a la piel. En muchos casos, el dolor por estos agentes se debe probablemente a la lesión tisular y, por tanto, es indirecto. (Posteriormente, se describirán los mediadores químicos asociados con la inflamación.) Una excepción a la que se ha prestado gran atención es la capsaicina. La inyección intradérmica de capsaicina produce un dolor urente intenso de varios minutos de duración. Cuando se inyecta capsaicina en el campo receptivo de AS de las fibras C, la respuesta es débil (respecto a la respuesta al calor) y de corta duración (Baumann et al 1991). Por contraste, las AI de las fibras A y C muestran una respuesta intensa y prolongada a la capsaicina (Ringkamp et al 2001, Schmelz et al 2000b), lo cual indica que estas fibras son responsables del dolor por

la capsaicina. Los efectos cáusticos de la capsaicina parecen estar mediados por el receptor TRPV1, que se expresa en las fibras nociceptivas. Este receptor parece activarse también por el calor y los protones.

Otro producto químico de interés es la histamina, que produce un escozor prolongado cuando se aplica a la piel. La inyección de histamina en el campo receptivo de las AS de las fibras C produce una respuesta débil, de corta duración (LaMotte et al 1988). Por contraste, la administración de histamina en el campo receptivo de una subpoblación de AI de las fibras C produce una respuesta intensa y prolongada (Schmelz et al 1997), lo cual indica que estos aferentes son los responsables del escozor en respuesta a la histamina. La histamina, probablemente, activa los nociceptores a través del receptor H_1 localizado en los terminales periféricos.

HIPERALGESIA: PAPEL DE LOS NOCICEPTORES Y OTRAS FIBRAS AFERENTES

Comprender los mecanismos neurales periféricos del dolor por estímulos nocivos es comprender sólo un aspecto de la sensibilidad al dolor. De hecho, existe una plasticidad dinámica que relaciona la intensidad y la sensación del estímulo. A este respecto, el fenómeno de la hiperalgesia tiene una gran importancia biológica. La hiperalgesia se define como una desviación a la izquierda de la función estímulo-respuesta que relaciona la magnitud del dolor con la intensidad del estímulo. Se observa un ejemplo en la Figura 1.11A, que muestra respuestas humanas del dolor por estímulos calóricos antes y después de una quemadura. Es evidente que el umbral para el dolor está disminuido, y el dolor en respuesta a estímulos por encima del umbral está aumentado.

La hiperalgesia es una característica constante de una lesión e inflamación tisular somática y visceral. La faringitis se asocia con hiperalgesia en los tejidos faríngeos, de forma que la simple deglución produce dolor. La micción en presencia de una infección urinaria es dolorosa, reflejando, de nuevo, la presencia de hiperalgesia. En la artritis, un ligero movimiento de la articulación produce dolor. Una quemadura solar produce dolor en respuesta a un tacto ligero y a un calentamiento suave.

Los mecanismos neurales periféricos de la hiperalgesia se han estudiado en varios tejidos, como la articulación, la córnea, el testículo, el tubo digestivo y la vejiga urinaria. Sin embargo, gran parte del trabajo teórico sobre la hiperalgesia se debe a estudios en la piel, y es en este trabajo en el que ahora se centrará la atención.

La hiperalgesia se produce no sólo en el lugar de la lesión sino también en el área circundante no lesionada. La hiperalgesia en el lugar de la lesión se denomina *hiperalgesia primaria*, mientras que la hiperalgesia en la piel no lesionada circundante a la lesión se denomina *hiperalgesia secundaria* (Lewis 1935). La hiperalgesia ejemplifica la plasticidad funcional del sistema nervioso. Como se verá, los mecanismos neurales de la hiperalgesia primaria y secundaria difieren.

Al hablar sobre la hiperalgesia, es útil considerar las siguientes variables:

- Energía de la lesión.
- Tipo de tejido afectado.

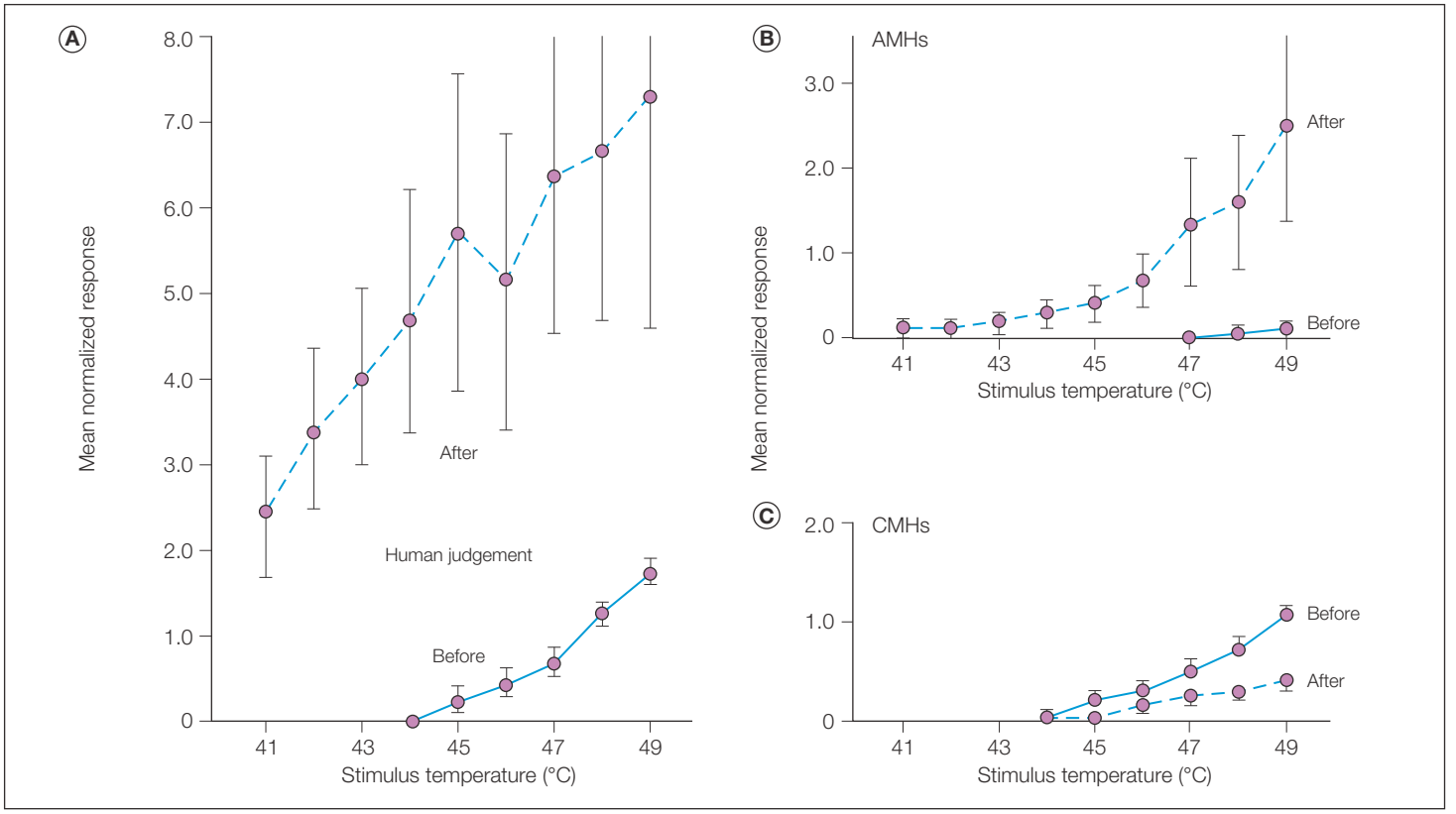


Fig. 1.11 Hiperalgesia y sensibilización de nociceptores después de una lesión por quemadura cutánea. Las respuestas a los estímulos calóricos se obtuvieron 5 min antes y 10 min después de una quemadura de 53 °C de 30 s en la piel lampiña de la mano. La quemadura produjo un aumento de la magnitud del dolor (hiperalgesia) en sujetos humanos equiparables a las respuestas aumentadas (sensibilización) de nociceptores sensibles a estímulos calóricos y mecánicos de fibras A de tipo I (AMC) en el mono. En contraste, los nociceptores sensibles a estímulos calóricos y mecánicos de fibras C (CMC) mostraron un descenso de sensibilidad después de la quemadura. **A** Valoración de los sujetos humanos del dolor. **B** Respuestas de aferentes nociceptivos de fibras A (AMC tipo I) en el mono. **C** Respuestas de aferentes nociceptivos de fibras C (CMC) en el mono. Se utilizó el mismo tipo de secuencia calórica aleatoria y normalización descrito en la Figura 1.7. Debido a que los AMC no respondieron al estímulo de 45 ºC antes de la quemadura, los datos AMC se normalizaron dividiendo por la respuesta a los primeros 45 ºC después de la quemadura. (Reproducido con permiso de Meyer y Campbell 1981a.)

- Energía del estímulo de prueba.
- Localización de las pruebas respecto al área lesionada.

Estas variables interaccionan en vías complejas. Por ejemplo, se observará que los nociceptores se sensibilizarán a estímulos mecánicos (la energía del estímulo de prueba), pero sólo después de ciertas formas de lesión (es decir, inyección de mediadores inflamatorios).

Un diseño experimental utilizado con frecuencia para estudiar los mecanismos neurales de la hiperalgesia es caracterizar las propiedades de la respuesta de una fibra dada, luego aplicar una manipulación que en circunstancias habituales producirá hiperalgesia y, por último, evaluar si esta manipulación ha alterado las propiedades de la respuesta de la fibra en cuestión. La hiperalgesia cutánea se ha estudiado después de lesiones caloricas (lesiones por quemadura o congelación), después de lesiones químicas inducidas por capsaicina o aceite de mostaza, y después de una incisión cutánea. Como se observa en la Figura 1.12, las localizaciones relativas de la zona de lesión, el punto de prueba y el campo receptivo de la neurona sensitiva a estudiar dictan si el experimento aporta información respecto a los mecanismos de la hiperalgesia primaria o secundaria (Treede et al 1992). Estas tres variables pueden interaccionar en cualquiera de las seis formas. Cuando coinciden la zona de lesión y la de prueba (Fig. 1.12A, B), el estudio ha aportado una base para considerar el mecanismo para la hiperalgesia primaria, mientras que si la zona y la prueba de la lesión varían (Fig. 1.12C-F), el estudio ha proporcionado una base para explicar la hiperalgesia secundaria.

Cuando se utilizan los paradigmas mostrados en la Figura 1.12A y B, se observa que, en determinadas circunstancias, los nociceptores tienen una mayor respuesta al estímulo de prueba. Por tanto, es probable que los mecanismos neurales periféricos expliquen por lo menos algunos aspectos de la hiperalgesia primaria.

Por contraste, los nociceptores aferentes primarios no desarrollan una mayor respuesta al estímulo de prueba cuando se investigan los paradigmas mostrados en la Figura 1.12C-F. Por defecto, el mecanismo para la hiperalgesia debe residir en el sistema nervioso central.

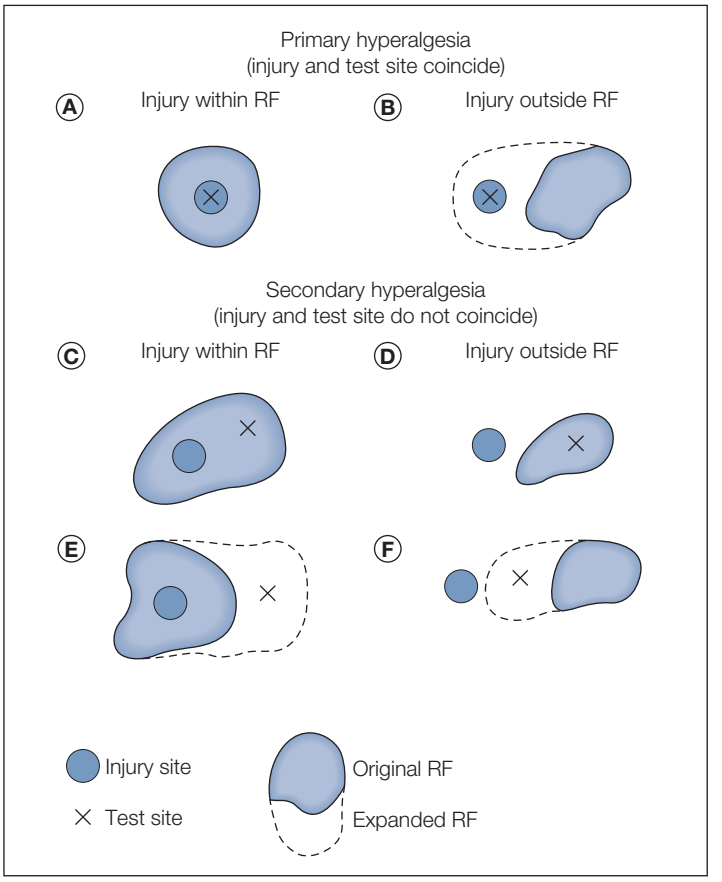


Fig. 1.12 Configuraciones experimentales para estudiar los mecanismos neurales de la hiperalgesia primaria y secundaria. Para estudiar la hiperalgesia primaria, la zona de lesión (indicada por un círculo relleno) y la zona de prueba (indicada por una X) deben coincidir. Las alteraciones de las funciones estímulo-respuesta de estímulos aplicados al campo receptivo original (CR) (**A**) o la expansión del CR hacia la zona de lesión (**B**) son sustratos para la hiperalgesia primaria. Para estudiar la hiperalgesia secundaria, la zona de lesión y la zona de prueba no deben coincidir (**C-F**). Una sensibilización de la función estímulo-respuesta revelada por pruebas con el CR original puede producirse después de una lesión dentro (**C**) o fuera del CR (**D**). Puede producirse una expansión del CR para incluir una zona de prueba fuera del CR original en lesiones que se producen dentro (**E**) o fuera (**F**) del CR. (Reproducido de Treede et al 1992. Copyright [1992], con autorización de Elsevier.)

HIPERALGESIA PRIMARIA

Hiperalgesia a los estímulos calóricos

Primero, se considerará la situación en la que se produce una lesión por quemadura en la piel, y el estímulo de prueba es el calor que se aplica a la zona de lesión por la quemadura. Cuando se produce una quemadura en la piel lampiña de la mano, se desarrolla una hiperalgesia importante al calor, como se observa en la Figura l.l1A (Meyer & Campbell 1981a). La hiperalgesia se manifiesta como una desviación a la izquierda de la función estímulo-respuesta que relaciona la magnitud del dolor con la intensidad del estímulo. Por ejemplo, el estímulo de 41 °C no fue doloroso antes de la quemadura, pero después de la lesión fue tan doloroso como un estímulo de 49 °C antes de la lesión.

Sensibilización periférica como mecanismo para la hiperalgesia primaria a los estímulos calóricos

Numerosas pruebas se decantan por el concepto de que la hiperalgesia primaria a estímulos calóricos que se desarrolla en la zona de una lesión por quemadura está mediada por la sensibilización de los nociceptores (LaMotte et al 1982, Meyer & Campbell 1981a). La sensibilización se define como una desviación a la izquierda de la función estímulo-respuesta que relaciona la magnitud de la respuesta neural con la intensidad del estímulo. La sensibilización se caracteriza por un descenso del umbral y una respuesta aumentada a estímulos por encima del umbral y actividad espontánea continua. Estas propiedades se corresponden con las propiedades de la hiperalgesia (Tabla 1.2).

Para explicar la hiperalgesia que se produce con una quemadura en la piel lampiña de la mano, se realizó un análisis correlativo de las puntuaciones subjetivas del dolor en humanos con las respuestas de los nociceptores (CMC y AMC de tipo I) en monos anestesiados (Meyer & Campbell 1981a). Estos estímulos calóricos de prueba se aplicaron a la piel lampiña de la mano antes y después de una quemadura de 53 °C durante 30 s. La quemadura produjo una hiperalgesia importante en los sujetos humanos (Fig. 1.11A). Los CMC mostraron una respuesta disminuida después de la quemadura (Fig. 1.11C), mientras que los AMC de tipo I se sensibilizaron notablemente (Fig. 1.11B). Por tanto, es probable que en las lesiones caloricas en la piel lampiña de la mano, los AMC, no los CMC, codifiquen la hiperalgesia calórica.

La sensibilización no es una propiedad uniforme de los nociceptores. El tipo de tejido y la naturaleza de la lesión son variables importantes. Por ejemplo, los CMC que inervan la piel hirsuta se convierten en áreas sensibilizadas, como se ha descrito anteriormente, los CMC que inervan la piel lampiña de la mano no se sensibilizan ante una lesión por quemadura (Campbell & Meyer 1983). Por tanto, los CMC parecen

Tabla 1.2 Comparación de las características de hiperalgesia y sensibilización

Hiperalgesia (respuesta del sujeto)	Sensibilización (respuesta de las fibras)
Umbral de dolor disminuido	Disminución del umbral de respuesta
Dolor aumentado a estímulos por encima del umbral	Respuesta aumentada a estímulos por encima del umbral
Dolor espontáneo	Actividad espontánea

desempeñar un papel que explica la hiperalgesia a los estímulos caloríricos sobre la piel hirsuta (LaMotte et al 1983). Estos datos apoyan la conclusión de que la hiperalgesia a los estímulos calóricos que se produce en la zona de la lesión se debe a la sensibilización de nociceptores aferentes primarios.

Hiperalgesia a los estímulos mecánicos

Distinguir la hiperalgesia a los estímulos mecánicos en la zona primaria y secundaria puede ser incorrecto en algunos respectos, ya que el mecanismo de la hiperalgesia en las dos zonas puede tener algunos elementos comunes. Sin embargo, los mecanismos discutidos aquí se limitarán a los aplicables a la zona primaria.

Se han caracterizado diferentes formas de hiperalgesia mecánica. Se evidencia una forma de hiperalgesia mecánica cuando se desliza una torunda de algodón por la piel, y se conoce como hiperalgesia por roce, hiperalgesia dinámica o alodinia. La segunda forma de hiperalgesia se evidencia cuando se aplican estímulos puntiformes, como filamentos de Von Frey y, en consecuencia, se ha denominado hiperalgesia puntiforme. En la zona hiperalgésica primaria también se ha descrito hiperalgesia a la estimulación tónica con una sonda roma, denominada hiperalgesia por presión, e hiperalgesia por impacto al disparo de pequeñas balas a la piel con velocidades controladas (Kilo et al 1994). Como se explicará en *Hiperalgesia secundaria* (pág. 21), el mecanismo de estas formas diferentes de hiperalgesia mecánica probablemente es diferente. Se supone que la alodinia está transmitida por mecanorreceptores de umbral bajo, mientras que la hiperalgesia puntiforme está mediada, por lo menos en parte, por los nociceptores. La hiperalgesia por presión y la hiperalgesia por impacto probablemente están mediadas por fibras C sensibilizadas. Se ha descrito otra forma de hiperalgesia mecánica, denominada hipersensibilidad táctil progresiva, que puede contribuir a la alodinia asociada con inflamación (Ma & Woolf 1997).

Sensibilización de nociceptores como mecanismo para la hiperalgesia mecánica en la zona primaria

La hiperalgesia primaria a estímulos mecánicos parece deberse, por lo menos en parte, a la sensibilización de nociceptores aferentes primarios por estímulos mecánicos. Esta sensibilización se manifiesta de diversas formas, que se describen a continuación.

Umbral disminuido

Los umbrales a la estimulación mecánica de los CMC o AMC registrados en primates o humanos, determinados por filamentos de Von Frey (un estímulo puntiforme), no cambian por una lesión calórica o mecánica (Campbell et al 1988a, Thalhammer & LaMotte 1982). Sin embargo, se ha observado que las AI desarrollan una sensibilidad mecánica después de la inflamación. La Figura 1.13 muestra la respuesta de una AI de fibras Aδ a estímulos mecánicos, antes y después de la exposición a una mezcla de mediadores inflamatorios algésicos (bradicinina, histamina, serotonina y prostaglandina E_1). Esta AI no respondió inicialmente a los filamentos de Von Frey de 5 bar, sino que desarrolló una respuesta enérgica a estos filamentos después de la inflamación.

Respuesta aumentada a los estímulos por encima del umbral

Aunque la inflamación no produce una reducción del umbral mecánico de AMC y CMC, las respuestas a los estímulos por encima del umbral pueden estar aumentadas (Cooper et al 1991). La inflamación de la pata de rata produce un aumento de la respuesta a estímulos mecánicos por encima del umbral, de la actividad espontánea y de campos receptores expandidos de nociceptores de las fibras A y C (Andrew & Greenspan 1999a).

Expansión del campo receptivo

Los campos receptivos de las fibras AMC, así como de algunas fibras CMC, se expanden moderadamente en el área de la lesión adyacente calórica (Thalhammer & LaMotte 1982) o mecánica (Reeh et al 1987).

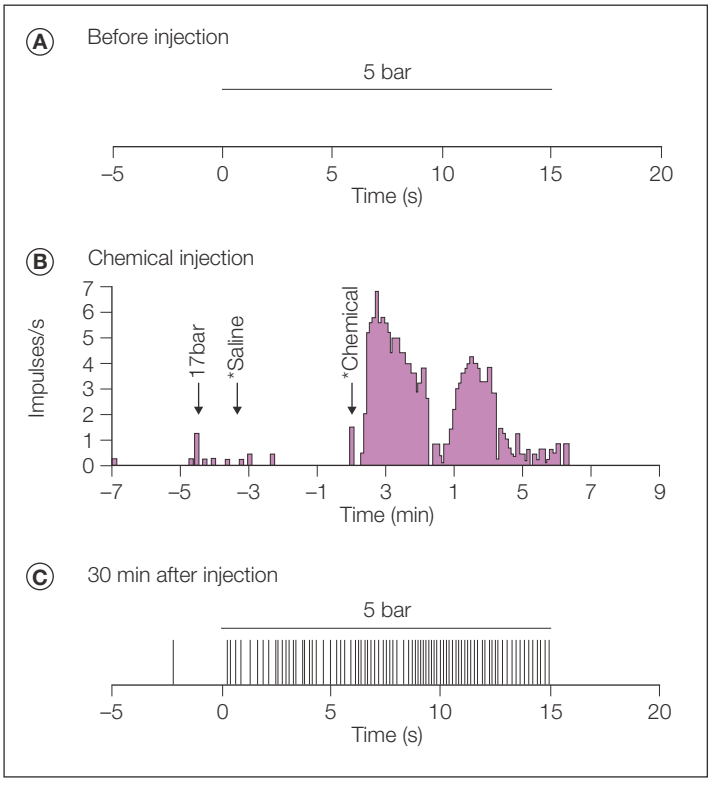


Fig. 1.13 Ejemplo de sensibilización a los estímulos mecánicos después de una inyección química en un nociceptor de fibras Aδ. **A** La fibra no respondió a la aplicación de un estímulo de 5 bar durante 15 s en el área más sensible dentro de su campo receptivo. El umbral mecánico inicial para esta fibra era de 10 bar y, por tanto, era una aferencia mecánicamente insensible (AI). **B** Esta AI respondió intensamente a una inyección intradérmica de 10 µl de una mezcla química que contenía 10 nmol de bradicinina, 0,3 nmol de prostaglandina E_1, 30 nmol de serotonina y 30 nmol de histamina. (Cada asterisco indica el momento de inserción de la aguja; el tamaño del bin es de 5 s.) **C** La sensibilización a los estímulos mecánicos se demostró en esta fibra 30 min después de la inyección química. La fibra respondió ahora a la aplicación del estímulo de 5 bar. Cada marca vertical se corresponde con el momento de aparición de un potencial de acción. El umbral de Von Frey disminuyó (de 10 a 4 bar) y el área del campo receptivo aumentó (de 9 a 88 mm^2). No se observó ninguna respuesta al calor ni antes ni después de la inyección. (Reproducido con permiso de Davis et al 1993.)

Debido a esta expansión, los estímulos calóricos o mecánicos aplicados después de una lesión activarán un mayor número de fibras. Se espera que esta suma espacial produzca más dolor.

Pérdida de la inhibición central como mecanismo de la hiperalgesia mecánica en la zona primaria

En circunstancias habituales, la producción de dolor por activación de los nociceptores por estímulos mecánicos se inhibe en el sistema nervioso central por la activación concomitante de mecanorreceptores de bajo umbral (Bini et al 1984). Existen pruebas de que la lesión disminuye la respuesta de los mecanorreceptores de bajo umbral. Se observó un descenso de la respuesta de los mecanorreceptores de bajo umbral en la pata del gato al calentar el campo receptivo a temperaturas nocivas (Beck et al 1974). Además, los mecanorreceptores de bajo umbral, de adaptación lenta en el primate, tienen una respuesta reducida a los estímulos mecánicos después de una quemadura en el campo receptivo (AA Khan, RA Meyer y JN Campbell, observaciones no publicadas). Por tanto, la hiperalgesia a los estímulos mecánicos en la zona primaria podría deberse a la lesión de los mecanorreceptores de bajo umbral, que podría producir una desinhibición central a la entrada de nociceptores y, por tanto, aumentar el dolor (es decir, hiperalgesia).

MEDIADORES INFLAMATORIOS Y NOCICEPTORES

Las lesiones producen la liberación local de numerosos productos químicos que median o facilitan el proceso inflamatorio, como bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos, serotonina, histamina, sustancia P, tromboxanos, factor activador de las plaquetas, adenosina y ATP, protones y radicales libres (Fig. 1.14). Durante la inflamación también se generan citocinas, como interleucinas (IL) y factor de necrosis tumoral, y neurotrofinas, especialmente NGF. El NGF no sólo es necesario para la supervivencia de los nociceptores durante el desarrollo sino que también puede desempeñar un papel importante durante los procesos inflamatorios en animales adultos (para revisión, véase McMahon et al 1997). Algunos de estos agentes pueden activar directamente los nociceptores, mientras que otros actúan indirectamente a través de células inflamatorias que, a su vez, liberan agentes algogénicos. Otros mediadores producen una sensibilización de la respuesta de los nociceptores a estímulos naturales y, por tanto, desempeñan un papel en la hiperalgesia primaria. Los diversos mediadores químicos liberados durante la inflamación pueden tener un efecto sinérgico en la potenciación de las respuestas de los nociceptores.

Se han identificado diversos receptores, como receptores purinérgicos y glutamatérgicos en células del ganglio de la raíz dorsal y en terminales periféricos de fibras aferentes nociceptivas. Sin embargo, para algunos de estos receptores es cuestionable si la unión del ligando específico produce una excitación de las fibras nociceptivas (Reeh & Kress 1998). Asimismo, la activación de estos receptores puede modular la sensibilidad de los nociceptores periféricos a estímulos exógenos (Carlton y Coggeshall 1998).

Bradicinina

Varias líneas de evidencia indican que la bradicinina puede desempeñar un papel importante en el dolor inflamatorio y en la hiperalgesia (véase Dray 1997 y Couture et al 2001 para las revisiones). La bradicinina se libera en la lesión tisular (p. ej., del plasma) y se encuentra en exudados inflamatorios. Se ha observado que la bradicinina produce dolor en los humanos cuando se administra por diversas vías: intradérmica, intraarterial, intravenosa o intraperitoneal.

La administración de bradicinina en la región del campo receptivo de nociceptores mielínicos y amielínicos produce una respuesta evocada en las fibras (Beck & Handwerker 1974). Tras exposiciones repetidas a la bradicinina se observa una pronunciada taquifilaxia de la respuesta evocada. La administración de bradicinina produce una sensibilización transitoria de la respuesta de los nociceptores a estímulos calóricos (Khan et al 1992) que se correlaciona con la hiperalgesia transitoria al calor observada en los humanos (Manning et al 1991). A diferencia de su efecto sobre la respuesta evocada, la sensibilización inducida por la bradicinina (Reeh & Sauer 1997) y la hiperalgesia al calor no desembocan en taquifilaxia (Manning et al 1991). La sensibilización nociceptora inducida por la bradicinina puede deberse a la activación de la fosfolipasa C, proteína cinasa C, la producción de ácidos araquidónicos y la modulación del canal de TRPV1 (véase *Receptores vaniloides*, pág. 19).

La inflamación induce una desviación a la izquierda de las curvas de concentración-respuesta de los nociceptores de las fibras C. Un antagonista del receptor B_2 elimina la excitación inducida por la bradicinina de los nociceptores C en el tejido inflamado, mientras que los antagonistas del receptor B_1 no tienen efecto (Banik et al 2001). Estas observaciones indican que, en los tejidos inflamados, la sensibilidad de los nociceptores de las fibras C a la bradicinina está mediada por receptores B_2, y que los receptores B_1 pueden no desempeñar un papel importante en la sensibilización de los aferentes primarios. Sin embargo, otros investigadores han observado un efecto mediado por el receptor B_1 en algunas fibras aferentes (Reeh & Sauer 1997).

Protones

Los bajos niveles de pH hallados en los tejidos inflamados han llevado a la hipótesis de que la acidosis local puede contribuir al dolor y a la hiperalgesia asociada con la inflamación. La administración cutánea continua de soluciones de pH bajo en los humanos produce dolor e hiperalgesia a estímulos mecánicos (Steen & Reeh 1993). Esto se correlaciona con la observación de que los protones activan selectivamente a los nociceptores y producen su sensibilización a estímulos mecánicos. La excitación de los nociceptores por protones no sufre taquifilaxia ni adaptación, y se ha descrito un efecto excitador sinérgico de protones y de una combinación de mediadores inflamatorios (Steen et al 1995, 1996).

Se ha clonado un canal iónico sensible al ácido específico de las neuronas ganglionares de la raíz dorsal (DRASIC, también conocido como ASIC-3) (véase Waldmann 2001 para revisión). Sigue sin aclararse la importancia relativa de este canal y otros canales iónicos sensibles al ácido o TRPV1 en la transmisión del dolor en el entorno ácido asociado a la inflamación.

Serotonina

Al desgranularse, los mastocitos liberan factor activador de las plaquetas que, a su vez, produce la secreción plaquetaria de serotonina. La serotonina produce dolor cuando se aplica en la base de una ampolla humana (Richardson & Engel 1986) y puede activar nociceptores (Lang et al 1990). La serotonina también puede potenciar el dolor inducido por bradicinina y aumentar la respuesta de los nociceptores a la bradicinina.

Histamina

La sustancia P liberada de los terminales nociceptores puede producir la liberación mastocitaria de histamina. La histamina puede producir diversas respuestas, como vasodilatación y edema. No está tan claro el papel de la histamina en la sensación de dolor, porque la aplicación de histamina exógena a la piel, habitualmente, produce una sensación de picor, no de dolor (Simone et al 1991a). La histamina excita a los noci-

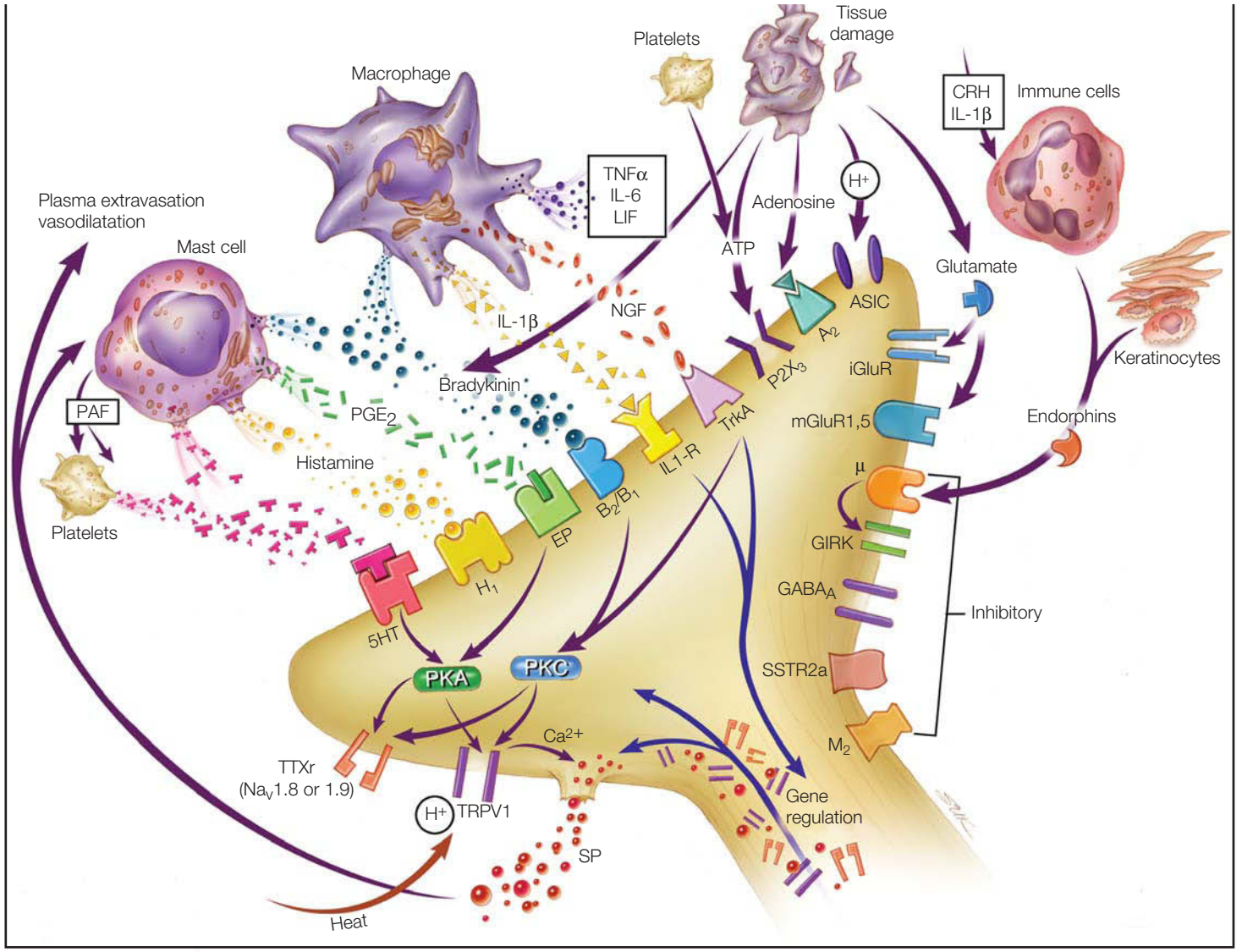


Fig. 1.14 Mediadores periféricos potenciales de sensibilización periférica después de la inflamación. La inflamación desencadena la liberación de numerosos productos químicos de mastocitos, macrófagos, células inmunes y células lesionadas, que pueden actuar directa o indirectamente en la alteración de la sensibilidad de las terminaciones nerviosas periféricas. ASIC, canal iónico sensibilizado por ácido; CRH, hormona liberadora de corticotropina; GIRK, canal rectificador de potasio asociado internamente a proteína G; iGluR, receptor ionotrópico del glutamato; IL-1β, interleucina-1β; IL-6, interleucina-6; mGluR, receptor metabotrópico del glutamato; NGF, factor de crecimiento nervioso; PAF, factor activador de las plaquetas; PGE_2, prostaglandina E_2; PKA, proteína cinasa A; PKC, proteína cinasa C; SSTR2A, receptor 2A de la somatostatina; TNF-α, factor de necrosis tumoral α; TrkA, receptor de la tirosina cinasa A; TTXr, canal del sodio resistente a la tetrodotoxina; μ, receptor opioide mu; M_2, receptor muscarínico; 5HT, serotonina; LIF, factor inhibidor de la leucemia. (Diseño gráfico de Ian Suk, Johns Hopkins University, adaptado de Woolf & Costigan 1999.) (Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

ceptores viscerales polimodales, especialmente cuando se aplica en altas concentraciones (Koda et al 1996), y potencia las respuestas de los nociceptores a la bradicinina y al calor (Mizumura et al 1995). Los nociceptores cutáneos mecánicamente sensibles en la rata y en el ser humano responden sólo débilmente a la histamina (Lang et al 1990). Sin embargo, una subpoblación de fibras C mecánicamente insensibles se excita enérgicamente por la histamina (Schmelz et al 1997).

Metabolitos del ácido araquidónico

Prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos son una gran familia de metabolitos del ácido araquidónico colectivamente conocidos como eicosanoides. Generalmente, se considera que los eicosanoides no activan directamente los nociceptores sino que más bien sensibilizan los nociceptores de la piel y de las vísceras a estímulos naturales y a otros productos químicos endógenos (para revisiones, véase Cunha & Ferreira 2003, Schaible et al 2002).

Sin embargo, en aferentes que inervan articulaciones se ha demostrado un efecto sensibilizante y excitador directo para la prostaglandina E_2 y la prostaglandina I_2. Las prostaglandinas son sintetizadas por la enzima constitutiva Cox-1 y por la Cox-2, una enzima inducida por la inflamación en los tejidos periféricos (Ballou et al 2000). De las diferentes prostaglandinas, la prostaglandina I_2, prostaglandina E_1, prostaglandina E_2 y prostaglandina D_2 tienen, con mayor probabilidad, un papel en la hiperalgesia y en el dolor inflamatorio. Las prostaglandinas reducen el umbral de activación de una corriente de sodio resistente a la tetrodotoxina, sensible al voltaje y específica de los nociceptores, aumentan los niveles intracelulares de AMPc y aumentan la excitabilidad de la neurona sensitiva (England et al 1996, Gold et al 1996).

De los leucotrienos (metabolitos de la vía de lipoxigenasa), se ha sugerido que el leucotrieno D_4 y el leucotrieno B_4 desempeñan un papel en la hiperalgesia (Levine et al 1984) y en la sensibilización a los estímulos mecánicos (Martin et al 1987).

Adenosina y fosfatos de adenosina

Durante la inflamación y la lesión tisular puede liberarse o verterse adenosina y sus derivados monofosfato o polifosfato (AMP, ADP y ATP) en el espacio extracelular, y activar nociceptores (para revisiones, véase Hamilton & McMahon 2000, Ralevic & Burnstock 1998). Se ha descrito que la adenosina y sus fosfatos inducen dolor en la base de una ampolla humana. La inyección intraarterial o intradérmica de adenosina también produce dolor, y la perfusión intravenosa o intracoronaria de adenosina produce síntomas similares a la angina (Sylvén et al 1986). En los animales, la adenosina aumenta la respuesta a la formalina, probablemente a través del receptor A_2. Los animales que carecen del receptor de adenosina A_{2a} son hipoalgésicos a los estímulos calóricos (Ledent et al 1997).

Diversas líneas de evidencia respaldan el papel potencial del ATP como mediador periférico del dolor. Se encuentran niveles aumentados de ATP en las zonas inflamadas, y pueden activar nociceptores. Estudios psicofísicos en humanos indican que la iontoforesis de ATP en la piel normal produce dolor relacionado con la dosis. El dolor inducido por ATP depende de neuronas sensibles a la capsaicina; la aplicación tópica repetida de capsaicina reduce el dolor inducido por ATP al 25% del normal. Además, el dolor inducido por ATP aumenta de dos a tres veces cuando se realiza la iontoforesis en piel hiperalgésica por tratamiento agudo con capsaicina o inflamación ultravioleta. Por tanto, en condiciones inflamatorias, el ATP puede activar los nociceptores y actuar como mediador endógeno del dolor (Hamilton et al 2000). En estudios microneurográficos humanos, la inyección de ATP en el campo receptivo de los nociceptores produjo respuestas en más del 60% de las fibras nociceptivas C mecánicamente sensibles e insensibles. Por tanto, las inyecciones de ATP pueden activar los nociceptores C en la piel humana sana; sin embargo, el ATP no sensibiliza las fibras C frente a estímulos mecánicos o calóricos (Hilliges et al 2002).

Se han hallado receptores para el ATP en neuronas sensitivas primarias en el ganglio de la raíz dorsal y en la periferia. El ATP, supuestamente, activa las neuronas nociceptivas en la piel normal a través del receptor $P2X_3$ y del receptor heteromérico $P2X_2$-$P2X_3$ (Chen et al 1995, Cook et al 1997, Lewis et al 1995). En las neuronas ganglionares de la raíz dorsal, se ha encontrado ARNm en la mayoría de los receptores P2X (1-6). En concreto, se ha hallado ARNm para el receptor $P2X_3$ y la proteína del receptor en neuronas de diámetro pequeño en los ganglios de la raíz dorsal. Las plaquetas son una fuente rica de ATP, y la agregación plaquetaria o la lisis celular pueden producir la liberación de ATP. La inyección intradérmica local de agentes que activan los receptores P2X produce una conducta de dolor relacionada con la dosis en roedores, que está mediada por neuronas sensibles a la capsaicina (Bland-Ward & Humphrey 1997) y una conducta de dolor aumentado a la formalina (Sawynok & Reid 1997). La proporción de nociceptores de fibras C que responden y la magnitud de su respuesta están aumentados por agonistas P2X en la piel inflamada. Las diversas líneas de evidencia sugieren un papel del P2X en el dolor inflamatorio.

Citocinas

Durante la inflamación, diversas células (p. ej., macrófagos) liberan citocinas (p. ej., IL-lβ, TNF-α y IL-6) y regulan la respuesta inflamatoria (véase Cunha & Ferreira 2003). Estudios clínicos han mostrado un aumento de los niveles de TNF-α en el líquido sinovial de las articulaciones dolorosas (Shafer et al 1994). Se ha descrito que el tratamiento con anticuerpos anti-TNF-α mejora los síntomas que acompañan a la artritis reumatoide, incluido el dolor (Elliott et al 1994). Estudios en animales han demostrado una hiperalgesia mecánica y calórica después de la inyección sistémica o local de IL-1β, IL-6 y TNF-α. Además, el tratamiento con antisuero contra el TNF-α puede inhibir o retrasar el inicio de la hiperalgesia en modelos experimentales de inflamación (Woolf et al 1997).

Las citocinas pueden excitar los nociceptores por acción directa o indirecta, por estimulación de la liberación de otros mediadores, como las prostaglandinas. Se ha observado excitación directa y sensibilización a los estímulos calóricos y mecánicos de las fibras aferentes nociceptivas para IL-1β y TNF-α (Fukuoka et al 1994). Cuando se aplica a lo largo del nervio periférico, el TNF-α induce actividad ectópica en las fibras aferentes nociceptivas (Sorkin et al 1997).

En combinación con su receptor soluble, la IL-6 puede sensibilizar los nociceptores al calor, como se muestra por la liberación aumentada de CGRP intradérmico evocado por calor (Obreja et al 2002). Otras citocinas, IL-1β y TNF-α, también producen una sensibilización transitoria de la liberación de CGRP evocada por calor de los nociceptores en la piel de rata (Opree & Kress 2000). Además, los ratones con deficiencia de IL-6 muestran una reducción de la hiperalgesia mecánica y calórica después de la inflamación (Xu et al 1997). Estos estudios aportan evidencia del papel de las citocinas en la hiperalgesia asociada con la inflamación.

Aminoácidos excitadores

A nivel postsináptico del asta posterior se encuentran diversos receptores excitadores de aminoácidos y péptidos. Estos receptores se han hallado en células ganglionares de la raíz dorsal y también en terminales presinápticos de aferentes primarios, y se considera que desempeñan un papel en la modulación de los impulsos nociceptivos (véase Carlton 2001). El glutamato, el aminoácido excitador mejor estudiado, puede actuar a través de canales iónicos dependientes del ligando (receptores ionotrópicos de glutamato, iGlu) o receptores metabotrópicos acoplados a proteína G (mGlu). Basándose en la homología de la secuencia y en las propiedades fisiológicas y farmacológicas, los receptores mGlu se han dividido en subgrupos. Se han identificado receptores iGlu y mGlu (mGluR1 y mGluR5) en axones amielínicos de la piel (Bhave et al 2001, Zhou et al 2001).

Varias líneas de evidencia señalan el papel de los receptores periféricos mGlu en la nocicepción y en el dolor inflamatorio. La aplicación periférica de glutamato activa los nociceptores, y la administración periférica de ligandos que se unen a receptores del glutamato induce conductas del dolor en animales. Se ha demostrado la intervención de los receptores iGlu periféricos, y de los receptores mGluR1 y mGluR5, en conductas de dolor inducidas por formalina, y en la hiperalgesia calórica inducida por glutamato (Davidson et al 1997). La administración intraplantar, pero no intratecal o intracerebroventricular, de un antagonista del receptor mGluR5 redujo la hiperalgesia inflamatoria.

Las neuronas del ganglio de la raíz dorsal pueden marcarse doblemente con sueros antirreceptores mGluR5 y TRPV1, e indica que los receptores mGluR5 se expresan en terminales periféricos de neuronas nociceptivas y contribuyen a la hiperalgesia inflamatoria (Walker et al 2001). En concreto, los receptores mGluR1 activan la fosfolipasa C, que produce la liberación de calcio de los depósitos intracelulares, y la activación de la proteína cinasa C.

Las fuentes endógenas de glutamato en la periferia incluyen plasma, macrófagos, células epiteliales y dendríticas de epidermis, y dermis y células de Schwann. Además, las prolongaciones periféricas de los aferentes primarios contienen glutamato, y la estimulación de los nocicep-

tores puede producir la liberación periférica de glutamato en los terminales de estos aferentes.

Factor de crecimiento nervioso

El factor de crecimiento nervioso (NGF) puede contribuir al dolor inflamatorio a través de mecanismos directos e indirectos. Los mediadores inflamatorios, como las citocinas, aumentan la producción de NGF en los tejidos inflamados (véase McMahon 1996). El NGF estimula la secreción mastocitaria de histamina y serotonina. Además, el NGF puede inducir hiperalgesia por calor al actuar directamente sobre los terminales periféricos de las fibras aferentes primarias (Chuang et al 2001). El NGF sensibiliza a los nociceptores, y puede alterar la distribución de fibras Aδ de forma que una mayor proporción de fibras tiene propiedades nociceptoras (Stucky et al 1999). El NGF interviene en los cambios inducidos por la inflamación en las propiedades de respuesta de los nociceptores, como un aumento en la incidencia de la actividad continua, un aumento en las fibras máximas después de la frecuencia y cambios en la configuración del potencial de acción de neuronas ganglionares de la raíz dorsal (Djouhri et al 2001). Los cambios inducidos por la inflamación en las neuronas nociceptivas se previenen por el secuestro del NGF (Koltzenburg et al 1999). El cultivo de neuronas ganglionares de la raíz dorsal que inervan el tejido inflamado muestran actividad espontánea, y el cultivo de neuronas ganglionares de la raíz dorsal de tejido no inflamado muestran actividad espontánea cuando se cultivan con NGF durante 1 día (Kasai y Mizumura 2001). Estos estudios indican que el NGF del tejido inflamado puede tener un papel en la inducción de la actividad espontánea en las neuronas ganglionares de la raíz dorsal.

La hiperalgesia inducida por el NGF puede estar mediada por sus acciones sobre el canal del sodio $Na_V1.8$ resistente a la tetrodotoxina. Los ratones con una mutación en el gen $Na_V1.8$ no lograron desarrollar hiperalgesia calórica inducida por NGF (Kerr at al 2001). El NGF también potencia las respuestas del receptor TRPV1 (véase *Receptores vaniloides*, a continuación) y ratones sin receptores TRPVl carecen de hiperalgesia inducida por NGF (Chuang et al 2001).

Opioides

Además de su acción analgésica central, la morfina y otros opioides producen analgesia en los tejidos inflamados por un mecanismo periférico (para revisión, véase Machelska & Stein 2000). Se han mostrado receptores opioides en terminales periféricos de fibras aferentes, y el transporte axonal de estos receptores aumenta durante la inflamación. La analgesia periférica de los opioides parece ser parte de un sistema antinociceptivo fisiológico, porque se han hallado cantidades aumentadas de opioides endógenos en tejidos inflamados. Las células inflamatorias, como macrófagos, monocitos y linfocitos, contienen péptidos opioides. La liberación de opioides endógenos y la antinocicepción pueden inducirse por la IL-1β y el factor liberador de corticotrofina originados en el tejido inflamado.

Se ha descrito un mecanismo alternativo para la activación de la analgesia por opioides endógenos en la zona de la lesión tisular (Khodorova et al 2003). Después de una lesión tisular, el epitelio sintetiza y libera endotelina 1, un potente péptido vasoactivo. Aunque la endotelina 1 puede desencadenar dolor por activación de receptores ET_A sobre los nociceptores, también tiene un efecto analgésico por sus acciones sobre los receptores ET_B. La activación por la endotelina 1 de los receptores ET_B sobre los queratinocitos produce la liberación de β-endorfinas y analgesia, mediada por receptores opioides μ y κ periféricos, unidos a canales rectificadores de potasio asociados internamente a la proteína G (GIRK; véase la Fig. 1.14).

Otros receptores

Se ha descrito que otros sistemas de receptores desempeñan un papel en la modulación periférica de la respuesta a los nociceptores.

Receptores vaniloides

El receptor vaniloide TRPV1 (anteriormente conocido como VR1) se encuentra en una subpoblación de fibras aferentes primarias, y se activa por la capsaicina, el calor y los protones (véase Cap. 2). Después de la inflamación, se induce el transporte axonal del ARNm del TRPV1, aumenta casi un 100% la proporción de axones amielínicos marcados con TRPV1 en la periferia (Carlton & Coggeshall 2001) y aumenta la sensibilidad de las neuronas ganglionares de la raíz dorsal y de las fibras aferentes primarias a la capsaicina (Nicholas et al 1999, Tohda et al 2001). Algunos mediadores inflamatorios, como la bradicinina, disminuyen el umbral de las corrientes inducidas del TRPV1 mediadas por calor en las neuronas ganglionares de la raíz dorsal, y aumentan la proporción de células ganglionares de la raíz dorsal que responden a la capsaicina (Sugiura et al 2002, Stucky et al 1998). El NGF también potencia las respuestas del TRPV1, y no se observa hiperalgesia calórica inducida por NGF en ratones sin receptores TRPV1. Estas observaciones, junto con otros experimentos realizados en ratones sin TRPV1, indican que esta proteína del canal desempeña un papel crítico en la hiperalgesia por calor inducida por la inflamación (Caterina et al 2000, Davis et al 2000).

Los mediadores inflamatorios activan o sensibilizan el TRPV1 a través de varias series de vías de segundos mensajeros. Por ejemplo, se supone que la hiperalgesia calórica inducida por bradicinina y NGF está mediada, en parte, por la fosforilación de la proteína cinasa C del TRPV1 dependiente de la fosfolipasa C. La activación de la fosfolipasa C también produce la hidrólisis del fosfolípido de membrana fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PIP_2) y la inversión consiguiente de la desinhibición del TRPV1 por este lípido (Chuang et al 2001). Se ha identificado un punto de unión PIP_2 que es crítico para la sensibilidad calórica del TRPV1 (Prescott & Julius 2003). El acoplamiento funcional entre la proteína cinasa A y el TRPV1 también parece tener un papel importante en la hiperalgesia inflamatoria (Distler et al 2003, Rathee et al 2002). Por último, algunos mediadores inflamatorios activan el TRPV1 indirectamente a través de la producción de agonistas de los ácidos grasos (Shin et al 2002). Por ejemplo, la bradicinina, que actúa a nivel de los receptores B_2, excita los nociceptores cutáneos a través de la producción del metabolito 12-lipooxigenasa del ácido araquidónico, 12-HPETE, que, a su vez, actúa como agonista del TRPV1.

Receptores colinérgicos

La acetilcolina no liberada de las neuronas, que actúa a través de receptores colinérgicos periféricos, tiene un papel modulador en la nocicepción. La nicotina tiene un débil efecto excitador sobre los nociceptores C, e induce una sensibilización leve al calor, pero no alteraciones en la respuesta mecánica. Por contraste, la muscarina desensibiliza los nociceptores C a estímulos mecánicos y caloricos (Bernardini et al 2001). Por tanto, los receptores nicotínicos y muscarínicos tienen efectos opuestos sobre los nociceptores cutáneos. Los estudios en ratones con deleciones del gen del receptor M_2 indican que los receptores M_2 en las terminaciones nerviosas cutáneas disminuyen la respuesta de las fibras nociceptivas a estímulos nocivos (para revisión, véase Wess et al 2003).

Receptores GABA

Se han hallado receptores $GABA_A$ en células ganglionares de la raíz dorsal y en sus terminales centrales en el asta posterior. Se han detec-

tado receptores $GABA_A$ en el 10-14% de los axones aferentes primarios amielínicos en la piel lampiña de gato (Carlton et al 1999). Los estudios de conducta sugieren un efecto bimodal de los receptores $GABA_A$ en la modulación de la transmisión nociceptiva periférica; las concentraciones bajas de agonistas $GABA_A$ atenúan las conductas del dolor inducidas por formalina, mientras que las concentraciones altas las aumentan.

Receptores de somatostatina

Se encuentra un subgrupo de receptores de la somatostatina, SSTR2A, en alrededor del 10% de las fibras aferentes primarias amielínicas que inervan la piel lampiña de la rata (Carlton et al 2001a). La administración intraplantar del agonista del receptor de la somatostatina, octreótida, reduce la respuesta de fase II después de la inyección de formalina. Además, la octreótida reduce la respuesta de los CMC a estímulos calóricos, y atenúa las respuestas calóricas de nociceptores sensibilizados por la bradicinina. Los efectos periféricos de los agonistas de la somatostatina pueden estar mediados por un efecto directo sobre los aferentes primarios o por sus efectos antiinflamatorios (Pinter et al 2002). Los estudios de conducta y electrofisiológicos con antagonistas de la somatostatina indican que los receptores de la somatostatina mantienen un control inhibidor tónico sobre los nociceptores cutáneos (Carlton et al 2001b).

SEGUNDOS MENSAJEROS Y VÍAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

Como se ha descrito anteriormente, la inflamación se asocia a la liberación de numerosos mediadores químicos (Fig. 1.14). Si bien algunos de estos agentes pueden activar directamente los nociceptores, la mayoría de mediadores inflamatorios producen cambios en la neurona sensitiva en vez de activarla directamente. Estos cambios en las neuronas sensitivas incluyen cambios iniciales en la transducción en los términos periféricos de los nociceptores (sensibilización periférica), y un cambio retardado dependiente de la transcripción (véase Kidd & Urban 2001, Woolf & Costigan 1999). La sensibilización periférica puede deberse a cambios en la molécula de transducción (p. ej., en el receptor TRPV1) o en los canales iónicos dependientes del voltaje (p. ej., canales del sodio), que se deben a la fosforilización de proteínas unidas a la membrana. La inflamación también puede inducir cambios retardados y prolongados dependientes de la transcripción en genes efectores de las células ganglionares de la raíz dorsal, por la actividad eléctrica y el transporte retrógrado de moléculas de señal específicas, como el NGF. Un aumento del calcio intracelular inducido por la actividad eléctrica activa numerosos factores de transcripción intracelular, como la proteína de unión de elementos con respuesta al AMP cíclico (Ji & Rupp 1997).

Se ha prestado una atención considerable a los mecanismos de transducción de señales de neuronas aferentes primarias, y a su alteración por la inflamación. Se han propuesto dos vías principales de transmisión que median en la hiperalgesia inducida por la inflamación. Mediadores inflamatorios como prostaglandina E_2, serotonina y adenosina, activan la proteína cinasa A (Gold et al 1998), mientras que el NGF, la bradicinina y la adrenalina inducen hiperalgesia, en parte, por activación de la proteína cinasa A, pero también a través de una isozima ε de la proteína cinasa C (Khasar et al 1999). La proteína cinasa A y la proteína cinasa C sensibilizan los nociceptores al calor por modulación de la actividad de las corrientes de sodio resistentes a la tetrodotoxina. Como se ha descrito anteriormente, estas vías de transmisión también interaccionan con el transductor de calor TRPV1, produciendo una sensibilización del receptor al calor.

También se ha descrito que las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) intervienen en la transducción de estímulos extracelulares (p. ej., señales de factores de crecimiento extracelular como el NGF), en diversas respuestas intracelulares y en la plasticidad neuronal. Se han caracterizado tres subfamilias de MAPK: las cinasas reguladas por la señal extracelular, las cinasas aminoterminales c-Jun y las enzimas p38. La cinasa regulada por la señal extracelular se encuentra en neuronas aferentes primarias, se fosforila por estímulos nociceptivos, y se supone que tiene un papel en la hiperalgesia inflamatoria (Dai et al 2002). La inflamación también activa la p38 en el soma de células nociceptivas de fibras C en los ganglios de la raíz dorsal (Fig. 1.15; Ji et al 2002). La inhibición de la activación de la p38 en el ganglio de la raíz dorsal reduce el aumento inducido por la inflamación de los receptores TRPV1 en el ganglio de la raíz dorsal y atenúa la hiperalgesia por calor. La activación de la p38 en el ganglio de la raíz dorsal depende de la producción periférica de NGF durante la inflamación. Por tanto, MAPK y NGF pueden tener importantes papeles reguladores en la expresión de receptores TRPV1 y en el mantenimiento de la hiperalgesia por calor después de la inflamación.

DOLOR POSTOPERATORIO E HIPERALGESIA

El dolor debido a diferentes lesiones tisulares puede tener características y mecanismos diferentes. El dolor postoperatorio, incisional es una forma de dolor agudo excepcional, aunque frecuente. Los estudios en roedores han caracterizado la hiperalgesia primaria a estímulos mecánicos y calóricos causados por una incisión quirúrgica (Brennan et al 1996, Pogatzki & Raja 2003). La hiperalgesia primaria a estímulos mecánicos dura 2-3 días, mientras que la hiperalgesia calórica dura 6 o 7 días, después de una incisión plantar. Igual que en otros tipos de lesiones tisulares, la hiperalgesia secundaria después de la incisión quirúrgica se produce sólo con estímulos mecánicos, no calóricos (Pogatzki et al 2000). La hiperalgesia primaria y secundaria inducida por la incisión se debe a mecanismos periféricos, espinales y supraespinales característicos (Pogatzki et al 2002, Zahn & Brennan 1999). La conversión de nociceptores silentes mecánicamente insensibles en fibras mecánicamente sensibles puede tener un papel importante en el mantenimiento de la hiperalgesia mecánica primaria (Pogatzki et al 2002). Se considera que la liberación de ATP por las células lesionadas tiene un papel importante en la inducción de la alodinia mecánica después de una incisión cutánea (Tsuda et al 2001).

La actividad espontánea inducida por la incisión en las fibras aferentes primarias desempeña un papel crítico en el mantenimiento de neuronas de amplio intervalo dinámico en el asta posterior en un estado sensibilizado (revisado en el Cap. 5). A diferencia de los mecanismos centrales de hiperalgesia después de otras formas de lesiones cutáneas en las que los receptores NMDA pueden tener un papel crítico, la hiperalgesia debida a una incisión se caracteriza por mecanismos farmacológicos distintos que no dependen de los receptores NMDA.

PAPEL DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO EN LA INFLAMACIÓN

Los nociceptores, habitualmente, no responden a la estimulación simpática. Además, la simpatectomía y la depleción de los depósitos de catecolaminas con reserpina no tiene ningún efecto sobre la inflamación aguda. Por contraste, la simpatectomía reduce la gravedad de la lesión en la artritis crónica inducida por adyuvante (para revisiones, véase Raja 1995 y Jänig et al 1996). La inflamación puede producir la sensibilización a las catecolaminas de los nociceptores cutáneos (véase Cap. 12). La estimulación simpática y la inyección cerca de la arteria cerrada de noradrenalina también excitan al 35-40% de los nociceptores polimodales C en el tejido inflamado crónicamente (Sato et al 1993). Esta activación adrenérgica de los nociceptores se bloqueó con antagonistas adrenérgicos α_2, pero no α_1. También se considera que las fibras eferentes simpáticas desempeñan un papel en la inflamación neurógena.

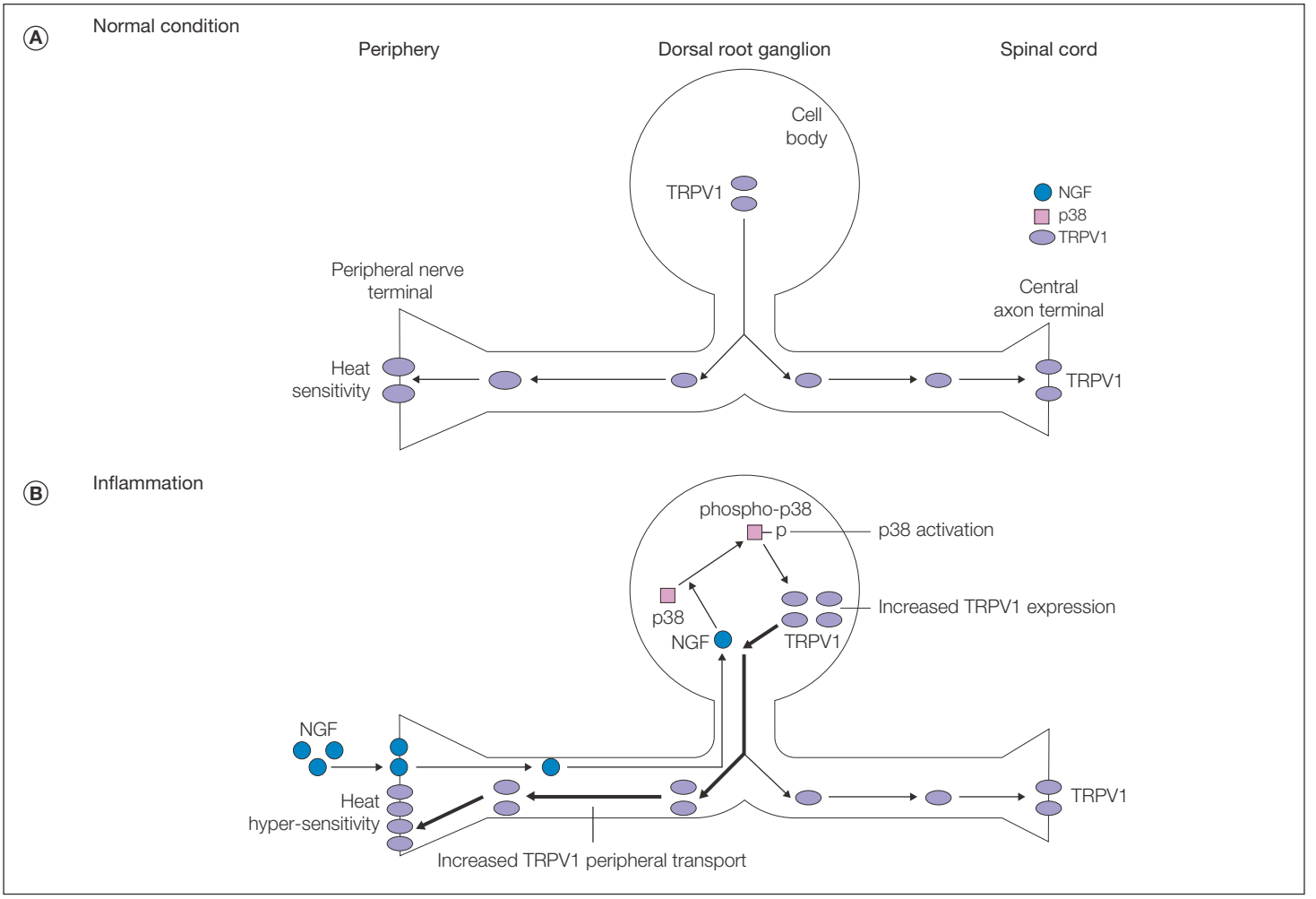


Fig. 1.15 La sobrerregulación de TRPV1 después de la inflamación contribuye a la sensibilización de los nociceptores al calor. **A** Condición normal. El TRPV1 se sintetiza en el cuerpo celular del aferente primario y es transportado hacia las terminaciones periféricas (y centrales), donde contribuye a la sensibilidad calórica de los aferentes nociceptivos. **B** Como resultado de la inflamación, se produce factor de crecimiento nervioso (NGF) en los tejidos periféricos. El NGF se une a los receptores de la TrkA en las membranas terminales de los nociceptores, y es transportado retrógradamente hacia el cuerpo celular. El NGF activa la p38, que produce un aumento en la transducción del TRPV1. El TRPV1 adicional se transporta a las terminaciones periféricas, aumentando la densidad de los canales de TRPV1 en las terminaciones y aumentando la sensibilidad al calor. (Reproducido con permiso de Ji et al 2002.)

En la piel humana sensibilizada por la aplicación tópica de capsaicina, la hiperalgesia persiste más tiempo en zonas donde se administró noradrenalina exógena, y este efecto mediado por el receptor α-adrenérgico fue independiente de la respuesta vasoconstrictora (Drummond 1995, 1996). Además, la administración local de un antagonista α-adrenérgico redujo el dolor espontáneo y la hiperalgesia secundaria a la inyección intradérmica de capsaicina (Kinnman et al 1997). Sin embargo, la modulación fisiológica de la vasoconstricción simpática por el calentamiento o enfriamiento de todo el cuerpo no altera la intensidad ni la distribución espacial del dolor espontáneo ni la hiperalgesia mecánica evocada por capsaicina (Baron et al 1999). Los estudios anatómicos indican que la sustancia P y el ARNm del receptor NMDA están sobrerregulados en las neuronas simpáticas preganglionicas, después de una inflamación de la pata en ratas (Ohtori et al 2002). Estos cambios se postulan como una posible evidencia del papel del sistema nervioso simpático en la hiperalgesia inflamatoria.

HIPERALGESIA SECUNDARIA

El conocimiento de la hiperalgesia secundaria es importante no sólo en cuanto al conocimiento de los mecanismos neurales del dolor agudo sino también con respecto al conocimiento de diversos aspectos del dolor crónico. Ahora se considerará la naturaleza de la hiperalgesia secundaria y sus posibles mecanismos centrales y periféricos.

Hiperalgesia secundaria a estímulos mecánicos, pero no calóricos

La hiperalgesia primaria se caracteriza por un aumento del dolor por estímulos calóricos *y* mecánicos, mientras que la hiperalgesia secundaria se caracteriza por un aumento del dolor *sólo* por estímulos mecánicos (Ali et al 1996). En un estudio que comparaba los cambios sensitivos observados en las zonas de hiperalgesia primaria y secundaria (Raja et al 1984), se produjeron lesiones por quemaduras en dos zonas de piel lampiña de la mano en humanos (Fig. 1.16). Minutos después de la lesión, el ligero tacto de la piel produjo dolor en la zona de las dos quemaduras, así como en una gran área circundante a las quemaduras. El descenso del umbral del dolor de los filamentos de Von Frey en la zona primaria (lesionada) fue similar al del área de la hiperalgesia secundaria (Fig. 1.16B). Se observó una hiperalgesia marcada al calor en el área de la hiperalgesia primaria (zona A, zona de la lesión; Fig. 1.16C). Sin embargo, en la región no lesionada, entre las dos quemaduras, el dolor de los estímulos calóricos realmente disminuyó (Fig. 1.16D). Hay que destacar que el área entre las quemaduras fue *hipo*algésica al calor e *hiper*algésica a los estímulos mecánicos.

No se produce propagación de la sensibilización de los nociceptores

La activación de los nociceptores produce una respuesta eritematosa (véase *Funciones eferentes y tróficas de los nociceptores*, pág. 25). Esta respuesta es neurógena, en el sentido de que depende de la inervación intacta de la piel por los nociceptores. La respuesta eritematosa se extiende fuera del área de la lesión inicial. Una explicación de la respuesta eritematosa es que comporta una activación extensa de los nociceptores. La activación de un nociceptor conduce a la liberación de productos químicos que activan a los nociceptores circundantes, llevando a la posterior liberación de productos químicos y a la activación de otros nociceptores. Lewis (1942) creía que un mecanismo similar, que denominó *sensibilización propagada*, explicaba la hiperalgesia secundaria. La activación y sensibilización de un nociceptor extiende esta sensibilización a otro nociceptor, debido posiblemente a los efectos de una sustancia sensibilizante liberada por el nociceptor activado inicialmente.

Diferentes líneas de evidencia indican que la sensibilización propagada no se produce.

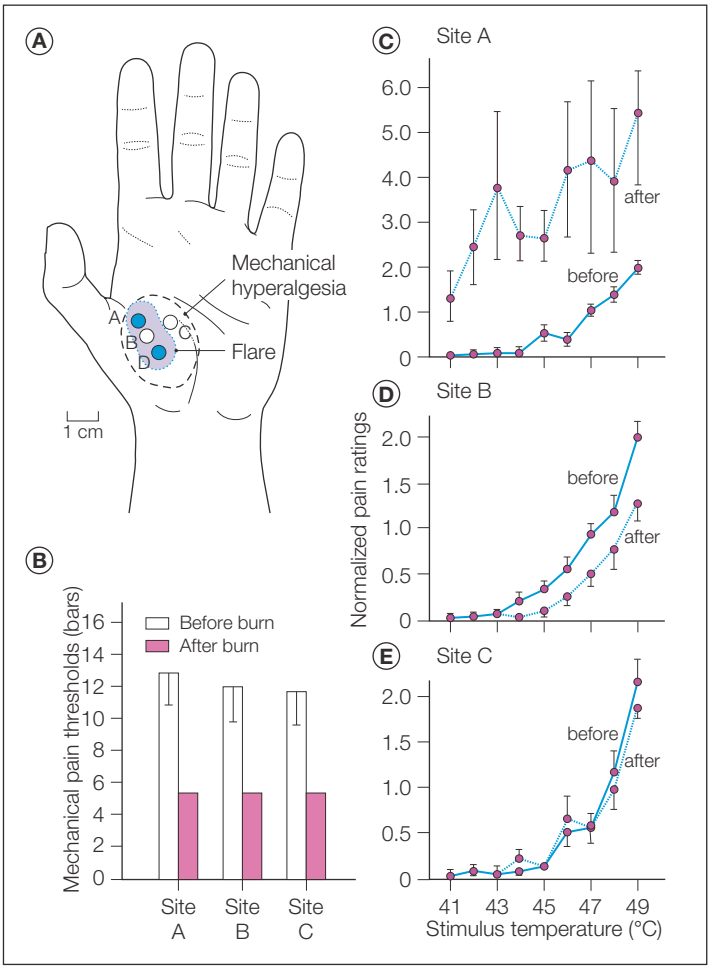


Fig. 1.16 Se desarrolla hiperalgesia a los estímulos mecánicos y caloricos en la zona de la lesión (zona de hiperalgesia primaria), mientras que la hiperalgesia a los estímulos mecánicos, pero no caloricos, se desarrolla en el área no lesionada que rodea a una lesión (zona de hiperalgesia secundaria). **A** Se produjeron dos quemaduras (53 °C, 30 s) en la piel lampiña de la mano (zonas A y D). Se registraron los umbrales mecánicos de dolor y las puntuaciones de dolor en respuesta a estímulos caloricos, antes y después de las quemaduras en una de las zonas de lesión (zona A), en la piel no lesionada entre las dos quemaduras (zona B) y en una zona adyacente (zona C). También se muestran las áreas de eritema e hiperalgesia mecánica después de las quemaduras en un sujeto. En todos los sujetos, el área de hiperalgesia mecánica fue mayor que el área de eritema. Se observó hiperalgesia mecánica incluso después de la desaparición del eritema. **B** Se muestran los umbrales mecánicos medios de dolor antes y después de las quemaduras. El umbral mecánico de dolor disminuyó significativamente después de la quemadura. La hiperalgesia mecánica fue de magnitud similar en cada uno de los tres puntos de prueba (A, B y C). **C-E** Se muestran las puntuaciones normalizadas medias de dolor por estímulos caloricos (iguales a los descritos en la Fig. 1.7), antes y después de las quemaduras. **C** En la zona A de la quemadura, se observaron todas las características de la hiperalgesia por calor (es decir, disminución del umbral de dolor, dolor aumentado en respuesta a estímulos por encima del umbral y dolor espontáneo) después de las quemaduras. **D** En el área no lesionada entre las dos quemaduras (zona B), las puntuaciones de dolor disminuyeron después de las quemaduras. Por tanto, se observó *hipoalgesia* por calor. **E** En la zona C, las puntuaciones de dolor antes y después de las quemaduras no fueron significativamente diferentes. (Nótese que se utiliza una escala diferente en C.) (Reproducido con permiso de Raja et al 1984.)

- Una lesión por calor en una mitad del campo receptivo de los nociceptores no altera la sensibilidad de la otra mitad al estímulo calórico (Thalhammer & LaMotte 1983).
- Una lesión mecánica adyacente al campo receptivo de los nociceptores no altera las respuestas de los CMC en el mono (Campbell et al 1988a) y en la rata (Reeh et al 1986).
- La estimulación antidrómica de fibras nociceptivas en el mono (Meyer et al 1988) y en la rata (Reeh et al 1986) no produce sensibilización.
- La aplicación de aceite de mostaza a una parte del campo receptivo de los nociceptores de fibras C en humanos no produce sensibilización de otras partes del campo receptivo (Schmelz et al 1996).

Existen otras diferencias entre el eritema y la hiperalgesia secundaria (LaMotte et al 1991):

- La zona de hiperalgesia secundaria, generalmente, es mayor que la zona eritematosa.
- El eritema puede producirse sin inducir hiperalgesia secundaria (p. ej., con histamina), y la hiperalgesia secundaria puede inducirse sin una respuesta eritematosa.
- La hiperalgesia secundaria no se extiende más allá de la línea media del cuerpo, mientras que sí lo hace la respuesta eritematosa.

Mecanismos centrales de la hiperalgesia secundaria

Si la sensibilización periférica no explica la hiperalgesia secundaria, deben examinarse los mecanismos observados en la Fig. 1.12C-F en el sistema nervioso central. En efecto, ha sido relativamente fácil demostrar un aumento de la respuesta de las neuronas del sistema nervioso central a estímulos mecánicos después de una lesión cutánea (Simone et al 1991b). Existen pruebas sustanciales a favor de este importante principio: *la señal periférica del dolor no reside exclusivamente en los nociceptores; en circunstancias patológicas, otros tipos de receptores, normalmente asociados con la sensibilidad táctil, adquieren la capacidad de evocar dolor*. Este principio se aplica no sólo a la hiperalgesia secundaria sino también a estados de dolor neuropático en general. Esta condición se debe, en parte, al aumento de la respuesta de las neuronas centrales de transmisión del dolor a las entradas desde los mecanorreceptores de bajo umbral, un fenómeno denominado con frecuencia *sensibilización central*.

Muchos de los conocimientos adquiridos sobre hiperalgesia secundaria se han obtenido en estudios con capsaicina. Los investigadores se han centrado en el uso de la capsaicina como el estímulo de lesión por diversas razones:

- La capsaicina activa nociceptores selectivamente (Szolcsányi 1990).
- La capsaicina produce dolor intenso y una gran zona de hiperalgesia secundaria cuando se aplica por vía tópica o intradérmica a la piel (Simone et al 1989).

- La inyección de capsaicina en la piel no produce una lesión tisular aparente.
- Las características de la hiperalgesia son similares a las de las lesiones por calor o corte. Alrededor de la inyección aparece inmediatamente una hiperalgesia calórica y mecánica. Fuera de este área de hiperalgesia primaria, se encuentra una gran zona de hiperalgesia secundaria, caracterizada por una hiperalgesia mecánica, pero no calórica (Ali et al 1996).

LaMotte y colaboradores realizaron diversos experimentos fundamentales para determinar la importancia relativa de la sensibilización periférica y central en la hiperalgesia secundaria (LaMotte et al 1991). Para estudiar si las fibras nerviosas periféricas se sensibilizan, se administró capsaicina bajo condiciones de bloqueo nervioso proximal, y se determinó la magnitud de la hiperalgesia una vez disipados los efectos del anestésico. Cuando el nervio correspondiente se bloquea a nivel proximal a la zona de inyección de capsaicina, el sistema nervioso central conserva la entrada nociceptiva generada en el momento de la inyección. Los efectos de la capsaicina sobre el sistema nervioso periférico no se alteran (p. ej., se desarrolla un eritema), porque el bloqueo nervioso es proximal al área de aplicación de la capsaicina. La Figura 1.17 muestra los resultados de este experimento en un sujeto. No se observó hiperalgesia una vez desaparecido el bloqueo. Por tanto, cuando el sistema nervioso central conserva la entrada de nociceptores en el momento de la agresión aguda, no se desarrolla hiperalgesia (LaMotte et al 1991, Pedersen et al 1996).

A continuación, se presentan pruebas adicionales de que la sensibilización central, no periférica, desempeña un papel importante en la hiperalgesia secundaria:

- Puede utilizarse la estimulación eléctrica de la piel para producir una gran zona de hiperalgesia secundaria (Koppert et al 2001). La estimulación eléctrica evita el mecanismo de sensibilización de los receptores periféricos.
- Cuando se produce una banda anestésica en la piel, la estimulación eléctrica en un lado de la banda anestésica produce un eritema sólo en ese lado de la banda, lo que indica que la banda ha bloqueado el eritema reflejo axonal; se desarrolla hiperalgesia secundaria simétricamente alrededor de la zona de estimulación y se extiende más allá de la banda anestésica (Klede et al 2003).
- La hiperalgesia secundaria después de la inyección de capsaicina en el territorio de un nervio dado se extiende hacia el territorio de un nervio adyacente (Sang et al 1996).

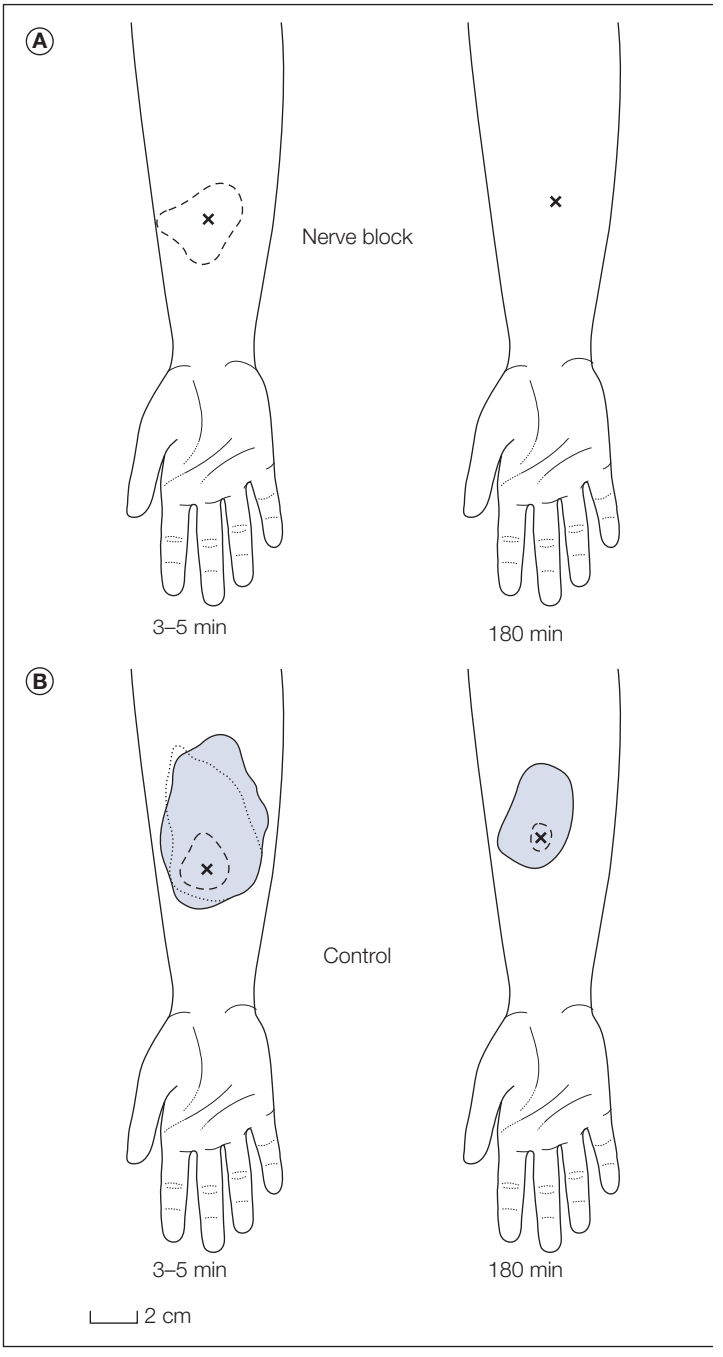


Fig. 1.17 Un bloqueo nervioso proximal evita el desarrollo de hiperalgesia secundaria. **A** Después de bloquear el nervio antebraquial lateral con xilocaína al 1%, se inyectó capsaicina (100 µg en 10 µl) en la piel anestesiada. Se desarrolló un eritema (línea discontinua) en 5 min. No se observó hiperalgesia 180 min después de la inyección de capsaicina cuando se recuperó el bloqueo anestésico local. **B** En el brazo de control, se desarrolló un eritema e hiperalgesia normal al roce (línea de puntos) y a estímulos puntiformes (línea continua, sombreada) en 5 min. La hiperalgesia a estímulos puntiformes aún se observó 180 min después de la inyección de capsaicina. (Reproducido con permiso de LaMotte et al 1991.)

Diferentes mecanismos para la hiperalgesia por roce y puntiforme (pinchazo)

Se observan dos formas distintas de hiperalgesia mecánica en la zona de la hiperalgesia secundaria: hiperalgesia puntiforme e hiperalgesia por roce. No se observa hiperalgesia a presión contusa en la zona secundaria (Koltzenburg et al 1992).

Consideraremos primero la hiperalgesia por roce (también denominada alodinia). La hiperalgesia por roce parece estar mediada por la actividad en mecanorreceptores de bajo umbral. Cuando se utilizó un manguito de presión para bloquear selectivamente las fibras mielínicas, el dolor en respuesta al roce desapareció en el momento de perderse la sensibilidad táctil, pero cuando aún existía sensibilidad al frío y al calor (Koltzenburg et al 1992, LaMotte et al 1991). Esto también es cierto en pacientes con alodinia por dolor neuropático (Campbell et al 1988b). En otra serie de experimentos, Torebjörk y colaboradores realizaron una microestimulación intraneural en sujetos humanos (Torebjörk et al 1992). Como se observa en la Figura 1.18, la estimulación de las fibras aferentes primarias que normalmente intervienen en la sensibilidad táctil evocaron dolor al (pero no antes) producirse hiperalgesia secundaria.

La hiperalgesia puntiforme se manifiesta por un dolor aumentado cuando se asocia con la aplicación de sondas pequeñas, rígidas o afiladas en la piel (p. ej., monofilamentos de Von Frey). Varias evidencias indican que la hiperalgesia puntiforme tiene un mecanismo neural diferente a la hiperalgesia por roce, y está mediada por la sensibilización central a la actividad en los nociceptores.

- El área de hiperalgesia puntiforme es constantemente mayor que la de la hiperalgesia por roce.
- La hiperalgesia por roce después de una inyección de capsaicina dura 1-2 h, mientras que la hiperalgesia puntiforme dura más de 12 h (LaMotte et al 1991).
- Se desarrolló una hiperalgesia puntiforme, no alodinia, después de la inyección intradérmica de capsaicina en el brazo de un paciente con una neuropatía grave de fibras grandes (Treede & Cole 1993). Esta prueba indica que la hiperalgesia puntiforme está mediada por fibras de diámetro pequeño (supuestamente nociceptivas).
- El dolor producido al tocar la piel con diferentes lanas aumentó enormemente en la región de la hiperalgesia secundaria (Cervero et al 1994). El dolor fue proporcional al picor causado por los tejidos. Debido a que los nociceptores, y no los mecanorreceptores de bajo umbral, muestran una respuesta diferente a diferentes tipos de lana (Garnsworthy et al 1988), la actividad en los nociceptores probablemente contribuye a esta forma de hiperalgesia secundaria a los tejidos de lana.
- Cuando el área de hiperalgesia primaria se anestesia o enfría, se elimina la hiperalgesia por roce, mientras que la hiperalgesia puntiforme persiste (LaMotte et al 1991). Por tanto, la hiperalgesia por roce tiene una dependencia continua de los impulsos del área sensibilizada, mientras que la hiperalgesia puntiforme es más persistente y menos dependiente de la descarga continua del área sensibilizada.

El dolor de un estímulo puntiforme controlado no varía significativamente en la zona de hiperalgesia secundaria, pero disminuye precipitadamente en el borde (Huang et al 2000). Ello indica que la sensibilización responsable de la hiperalgesia secundaria es un fenómeno de todo o nada. Además, los sujetos pueden clasificar la magnitud del dolor por estímulos de diferente intensidad. Hay que destacar que, si bien el umbral del dolor en respuesta a estímulos puntiformes disminuye en la zona de hiperalgesia secundaria (Magerl et al 1998), el umbral para la detección táctil aumenta (Magerl & Treede 2004).

Modelo para la hiperalgesia por roce

Se sabe que la hiperalgesia secundaria al roce parece deberse a una sensibilización de las neuronas centrales transmisoras de dolor por los impulsos de los mecanorreceptores de bajo umbral (Fig 1.19). En la piel normal, la actividad en los mecanorreceptores de bajo umbral transmite la sensibilidad táctil (Fig. 1.19A). Como resultado de la descarga de actividad en los nociceptores, se produce una sensibilización en el sistema nervioso central, de forma que los impulsos desde los mecanorreceptores de bajo umbral tienen acceso al sistema del dolor (Fig. 1.19B). Ahora, el tacto ligero de la piel es doloroso. La plasticidad en la respuesta de las neuronas de segundo orden en el asta posterior parece ser un factor importante que explica esta sensibilización central (véase Cap. 5 para una discusión detallada). Sin embargo, otra posibilidad en la que interviene la plasticidad en los aferentes primarios es que los mecanorreceptores tienen acceso a las neuronas nociceptivas por medio de un enlace presináptico (Cervero et al 2003; véase la discusión sobre despolarización aferente primaria más adelante, en este capítulo).

Modelo para la hiperalgesia puntiforme

La hiperalgesia puntiforme parece estar mediada por la sensibilización central por los impulsos de los nociceptores. Sin embargo, la mayoría de nociceptores responde a estímulos calóricos. ¿Por qué no existe hiperalgesia a estímulos calóricos en la zona de hiperalgesia secundaria? Una posibilidad es que en esta sensibilización central intervenga un canal mecanoespecífico. En este modelo, la hiperalgesia puntiforme está mediada por aferentes nociceptivos mecanoespecíficos que se proyectan, a través de interneuronas mecanoespecíficas sensibilizadas, a las neuronas transmisoras de dolor. Esta hipótesis está respaldada por experimentos en los que la piel se trató previamente con capsaicina tópica para eliminar fibras nerviosas epidérmicas sensibles al calor (Nolano et al 1999). Este tratamiento produjo una ausencia de dolor por estímulos calóricos; sin embargo, se desarrolló hiperalgesia secundaria a estímulos puntiformes después

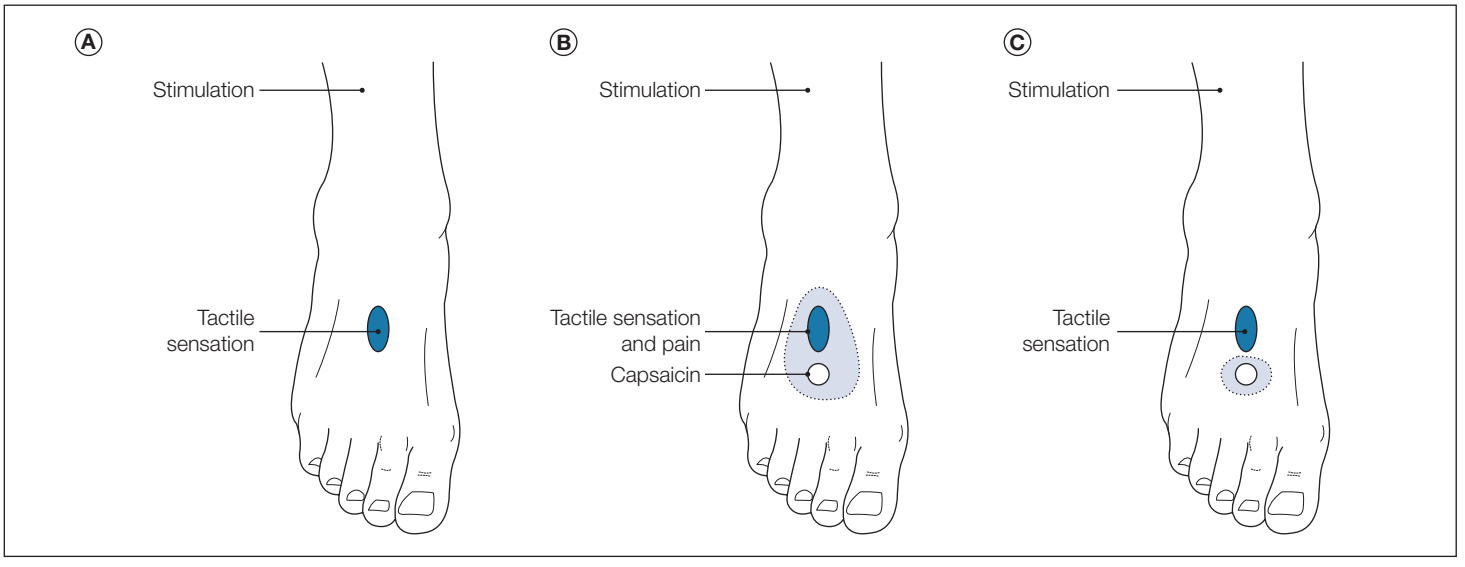


Fig. 1.18 Evidencia microneurográfica de que las fibras mielínicas de gran diámetro intervienen en el dolor observado en la zona de hiperalgesia secundaria. **A** La estimulación eléctrica intraneural del nervio peroneo superficial a una frecuencia e intensidad fijas evocó una sensación puramente táctil (indolora) proyectada a una pequeña área cutánea en el dorso del pie (área negra). **B** Después de la inyección intradérmica de capsaicina (100 µg en 10 µl) adyacente a la zona proyectada (en la zona indicada por un círculo blanco), se desarrolló una zona de hiperalgesia secundaria (gris) que se superponía al campo de proyección sensitiva. Entonces, la estimulación intraneural de la misma intensidad y frecuencia que en A se percibió como una sensación táctil acompañada de dolor. **C** Cuando la zona de hiperalgesia secundaria dejó de superponerse con el campo de proyección sensitiva, la estimulación intraneural volvió a percibirse como puramente táctil, sin ningún componente doloroso. (Reproducido de Torebjörk et al 1992, con autorización de Blackwell Publishing Ltd.)

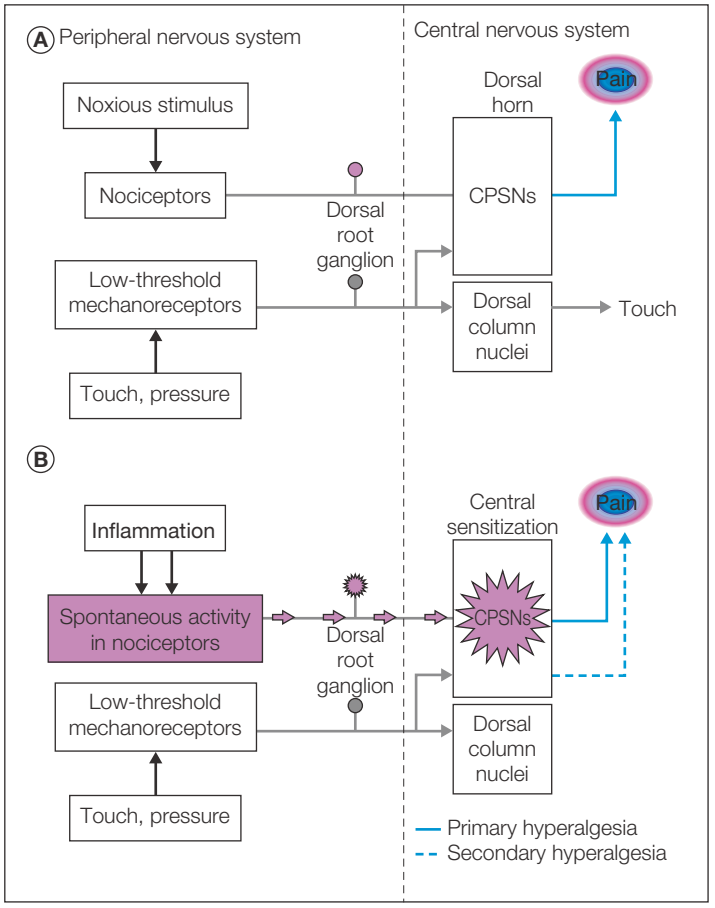


Fig. 1.19 La sensibilización central explica la hiperalgesia secundaria. **A** Los nociceptores transmiten el dolor agudo. Los estímulos nocivos activan selectivamente los nociceptores que proyectan las neuronas centrales de transmisión del dolor (CPSN) en la médula espinal. Las CPSN se proyectan a centros superiores, donde se percibe el dolor. Los mecanorreceptores de bajo umbral transmiten la sensación táctil. **B** La lesión o inflamación conduce a la sensibilización de los nociceptores aferentes primarios. La mayor respuesta o sensibilización de los aferentes primarios explica la hiperalgesia primaria. Los nociceptores también desarrollan actividad espontánea, que conduce al desarrollo de sensibilización de las CPSN. Esta sensibilización central comporta una mayor conectividad entre los mecanorreceptores de bajo umbral y las CPSN. Entonces, las señales de los mecanorreceptores de bajo umbral tienen acceso a la vía del dolor, llevando al desarrollo de una hiperalgesia secundaria a estímulos mecánicos.

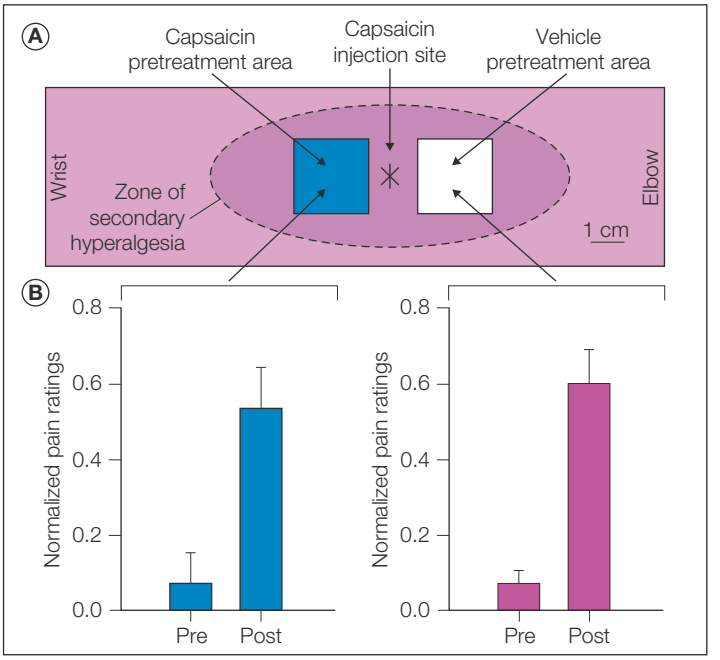


Fig. 1.20 Se produce hiperalgesia secundaria a los estímulos mecánicos puntiformes en la piel pretratada con capsaicina tópica, que desensibiliza fibras nerviosas epidérmicas amielínicas. **A** Se aplicó capsaicina a un área de 2 X 2 cm sobre la región palmar del antebrazo para producir una desensibilización de la piel a los estímulos caloricos. Como control, se utilizó un área próxima tratada con un vehiculizante. Dos días después, se inyectó capsaicina por vía intradérmica entre las dos áreas de tratamiento, y se produjo una gran zona simétrica de hiperalgesia secundaria a los estímulos mecánicos puntiformes. **B** Las puntuaciones de dolor a una sonda puntiaguda aumentó espectacularmente 60 min después de la inyección de capsaicina. Las puntuaciones medias de dolor en el área de pretratamiento con capsaicina (panel izquierdo) no fueron significativamente diferentes de las del área tratada con un vehiculizante (panel derecho). (Adaptado de Fuchs et al 2000.)

de la inyección de capsaicina en la piel próxima no tratada (Fig. 1.20; Fuchs et al 2000). Experimentos adicionales con bloqueos selectivos de fibras nerviosas mostraron la desaparición de la hiperalgesia puntiforme al bloquear las fibras Aδ (Magerl et al 2001). Esta hiperalgesia puntiforme parece transmitida por aferentes de las fibras Aδ que son insensibles a la capsaicina y al calor.

Una forma bien estudiada de sensibilización central, denominada sumación (*wind-up*), se caracteriza por una respuesta de lento crecimiento de las neuronas centrales a una estimulación repetida de fibras C a velocidades mayores de 0,3 Hz (Mendell & Wall 1965). La correlación perceptual de la sumación es la sumación temporal (Price et al 1977). El hallazgo de que la sumación temporal no cambia en la zona de hiperalgesia secundaria va en contra de la sumación como mecanismo de la hiperalgesia secundaria (Magerl et al 1998).

FUNCIONES EFERENTES Y TRÓFICAS DE LOS NOCICEPTORES

Los nociceptores, además de transmitir dolor, tienen funciones reguladoras y tróficas. Varios investigadores sugirieron un papel eferente de los nociceptores hace casi un siglo (véase Lynn 1996 para una revisión histórica).

Se ha considerado que dos fenómenos cutáneos eferentes dependen de la integridad de las fibras nociceptivas aferentes, y que forman parte de la denominada inflamación neurógena: la vasodilatación, que se visualiza como un eritema que rodea la zona de la lesión, y la extravasación plasmática, que se presenta como una roncha en la zona de la lesión. Se han identificado diversos péptidos en los terminales periféricos de las neuronas sensitivas. Entre éstos se incluyen la sustancia P y otras taquicininas, como las neurocininas A y K, el CGRP, la somatostatina y el polipéptido intestinal vasoactivo. La presencia y liberación de sustancia P y CGRP por las terminaciones nerviosas sensibles a la capsaicina en animales experimentales, su capacidad de inducir muchos de los signos de inflamación aguda, como vasodilatación y extravasación plasmática, y la inhibición de la vasodilatación neurógena por antagonistas selectivos de los neuropéptidos indican que pueden ser los mediadores principales de la inflamación neurógena y el eritema reflejo axonal. La vasodilatación y la extravasación plasmática inducidas por la sustancia P pueden deberse a un efecto directo sobre el sistema vascular o ser secundarias a la liberación de histamina por degranulación mastocitaria.

Sin embargo, se han observado diferencias en la inflamación neurógena y la liberación de péptidos en la piel de rata y en el ser humano. La estimulación eléctrica produce la liberación de CGRP y sustancia P en la piel de rata y del ser humano. Sin embargo, a diferencia de la piel de rata, en la piel humana, la liberación endógena de péptidos después de una fuerte estimulación química o eléctrica no se asocia con una extravasación proteica neurógena ni con la liberación de

mediadores mastocitarios (véase Schmelz & Petersen 2001 para revisión).

También se ha descrito que la sustancia P y el CGRP desempeñan un papel en los procesos inmunológicos (p. ej., la migración de leucocitos a las zonas de lesión tisular), y estimulan las células epidérmicas (p. ej., queratinocitos y células de Langerhans) necesarias para el mantenimiento y la reparación de la integridad cutánea (para revisiones, véase Holzer 1998, Maggi & Meli 1988). Otras acciones eferentes de los nociceptores imitadas por los neuropéptidos vasoactivos son la contracción del músculo liso, la estimulación de la secreción de mucosidad por las vías respiratorias y la adhesión leucocitaria. En la Figura 1.21 se presentan diferentes funciones de los nociceptores y los mediadores químicos que intervienen.

Se supone que el eritema es debido a un reflejo axonal periférico. La activación de una rama de un nociceptor por un estímulo nocivo produce una invasión antidrómica de potenciales de acción en las ramas adyacentes del nociceptor que, a su vez, produce la liberación de sustancias vasoactivas de los terminales del nociceptor. Se supone que los nociceptores de las fibras A y C sensibles a la capsaicina intervienen en la reacción eritematosa. Sin embargo, el grado de eritema supera en gran medida el tamaño de los campos receptivos de los nociceptores convencionales. Una posible explicación de la discrepancia es que el eritema está mediado, al menos en parte, por una subpoblación de fibras nociceptivas quimiosensibles con grandes campos receptivos. Se han descrito algunas fibras C con campos receptivos grandes y complejos (Meyer et al 1991, Schmelz et al 1997). Estudios de estimulación eléctrica transcutánea en la piel de voluntarios humanos indican que el eritema reflejo axonal, medido mediante láser Doppler, estaba mediado por nociceptores C mecánicamente insensibles (Schmelz et al 2000a).

Varias líneas de evidencias indican que los sustratos neurales para la vasodilatación y la percepción del dolor son diferentes:

- La magnitud de la vasodilatación inducida por un estímulo nocivo no siempre aumenta con la intensidad del dolor (Koltzenburg & Handwerker 1994).
- La baja actividad (< 1 Hz) en las fibras C puede producir una vasodilatación significativa (Lynn & Shakhanbeh 1988), que en los humanos no produce una sensación consciente.
- La histamina puede producir un gran eritema, con poco o ningún dolor.

Las posibles explicaciones son:

- Se necesitan diferentes patrones de descarga para el dolor frente al eritema en una población de fibras determinada, o
- Ciertas clases de aferentes se proyectan mejor para el eritema que para el dolor y viceversa.

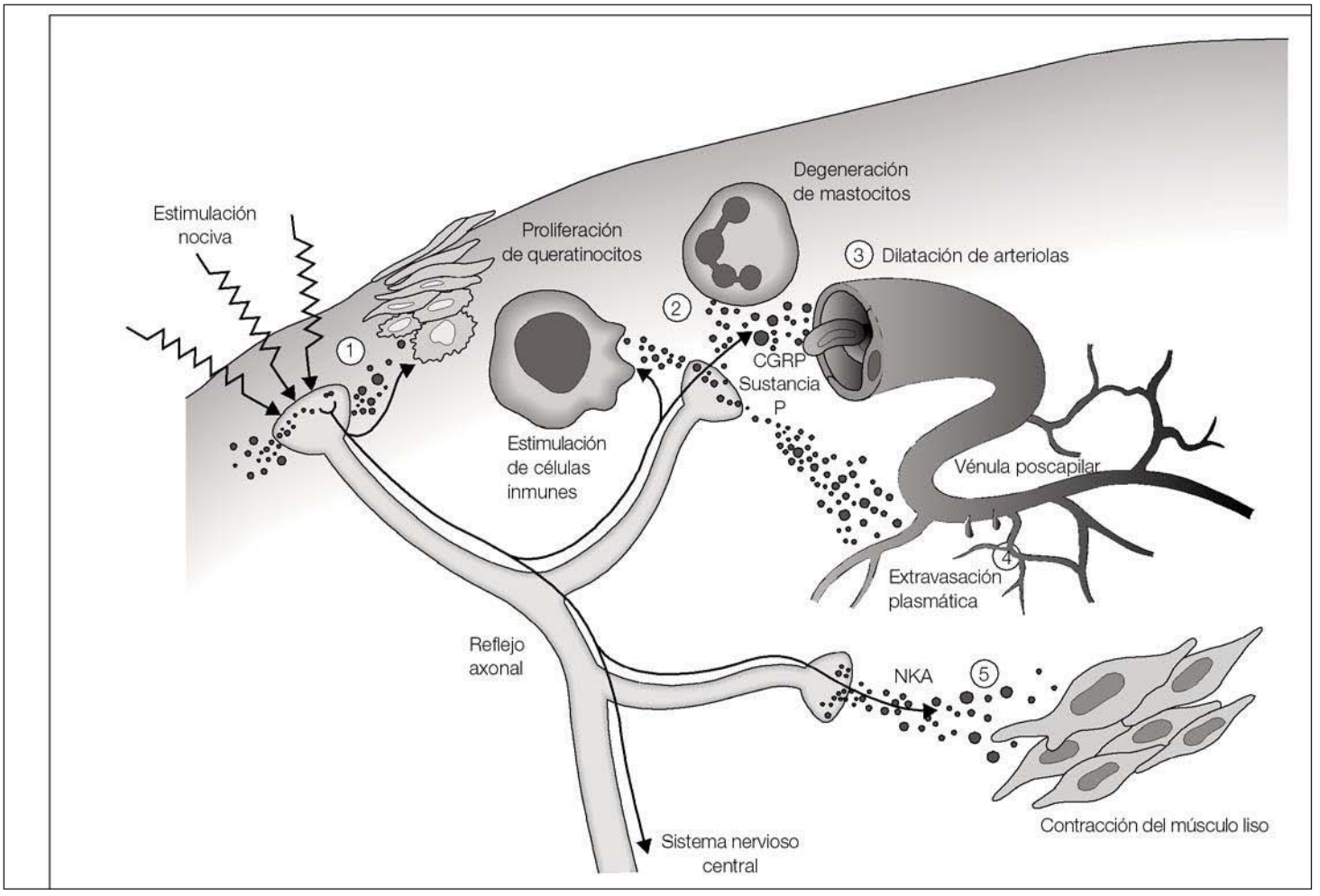


Fig. 1.21 Acciones eferentes de los nociceptores. Un estímulo nocivo conduce a potenciales de acción en fibras nociceptivas que se propagan no sólo al sistema nervioso central sino también antidrómicamente hacia las ramas periféricas. Estos potenciales de acción antidrómica producen la liberación de neuropéptidos, como sustancia P, péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) y neurocinina A (NKA). Estas sustancias pueden estimular a las células epidérmicas (1) y a las células inmunes (2) o producir vasodilatación (3), extravasación plasmática (4) y contracción del músculo liso (5). (Material gráfico de Ian Suk, Johns Hopkins University.)

De forma parecida, las sensaciones de dolor y la extravasación plasmática tienen mecanismos independientes. En los humanos se ha examinado la capacidad de los mediadores inflamatorios, como bradicinina, histamina y serotonina, de inducir una extravasación plasmática y excitar nociceptores, mediante las puntuaciones de dolor y la respuesta eritematosa. En la piel humana sana no se ha podido establecer una relación clara entre la activación de los nociceptores y la extravasación plasmática. Por ejemplo, la bradicinina provocó una extravasación proteica sin dolor o eritema, y la serotonina provocó dolor y eritema a concentraciones que no produjeron extravasación plasmática. Estas observaciones indican que la extravasación plasmática inducida por estos mediadores se deben en gran parte, a un mecanismo no neurógeno (Lischetzki et al 2001).

La actividad antidrómica que interviene en las respuestas efectoras también puede originarse en la médula espinal. Diversos estudios en un modelo de artritis aguda indican que la entrada aferente primaria a la médula espinal activa las vías neuronales centrales multisinápticas que, a su vez, influyen en el desarrollo de la inflamación neurógena (para revisión, véase Sluka et al 1995). La activación de las fibras aferentes primarias puede producir una despolarización de los terminales centrales de otras fibras aferentes (despolarización aferente primaria). Si la despolarización aferente primaria es bastante grande (p. ej., en condiciones inflamatorias periféricas), la despolarización puede ser suficiente para iniciar potenciales de acción en los terminales centrales que se dirigen antidrómicamente en las fibras aferentes primarias (reflejos de la raíz dorsal). Se postula que los impulsos antidrómicos desencadenados por despolarización aferente primaria liberan neuropéptidos en la articulación a partir de terminales periféricos de los aferentes, y contribuyen al proceso inflamatorio. Se han registrado reflejos de la raíz dorsal en fibras C, Aδ y Aβ en modelos de artritis aguda de la rata. La inflamación articular y los reflejos de la raíz dorsal se atenuaron con una rizotomía dorsal previa.

Cervero y Laird proponen que los reflejos de la raíz dorsal también pueden explicar la hiperalgesia secundaria (Cervero et al 2003). Según esta hipótesis, los potenciales de acción iniciados en las fibras aferentes primarias por despolarización aferente primaria aumentada se propagan periféricamente para producir un eritema, y centralmente para evocar la sensación de dolor. Como prueba que confirma esta hipótesis, describen que un tacto ligero de la piel produce un aumento del flujo sanguíneo en la zona de hiperalgesia secundaria, pero no en la piel normal.

Se ha propuesto que la inervación nociceptiva de la piel también tiene un papel crítico en la curación de las heridas. La denervación sensitiva por inyecciones de capsaicina altera la curación de heridas cutáneas en ratas (Smith & Liu 2002). La denervación cutánea disminuye la proliferación de queratinocitos y disminuye el grosor de la piel (Hsieh & Lin 1999). El papel de los nociceptores cutáneos en la curación de las heridas puede deberse a acciones neuromoduladoras de péptidos sensitivos, sustancia P y CGRP que, inyectados en zonas de heridas cutáneas, aumentan su curación en ratas viejas (Khalil & Helme 1996).

NOCICEPTORES Y DOLOR NEUROPÁTICO

Un conocido axioma en el campo del dolor es que la lesión de las vías nociceptivas, sea en el sistema nervioso central o en el periférico, conlleva la responsabilidad de que puede producir dolor. Es paradójico en el sentido de que se supone que las lesiones deberían producir, déficit funcionales. El dolor continuo de los pacientes con frecuencia se asocia a un aumento del dolor en respuesta a estímulos naturales, un fenómeno denominado *hiperalgesia*. La hiperalgesia puede ser importante en los trastornos neuropáticos, como la neuralgia postherpética, ciertos casos de neuropatía diabética o asociada al HIV y ciertos casos de lesión nerviosa traumática. Ahora consideramos el papel de la función alterada de los nociceptores en el dolor neuropático.

Al considerar el dolor inflamatorio, se ha observado anteriormente en este capítulo que la hiperalgesia primaria se explica por una sensibilización de los nociceptores, mientras que la hiperalgesia secundaria se debe a una sensibilización central. En el caso de la hiperalgesia secundaria, los impulsos de los mecanorreceptores de bajo umbral, normalmente implicados sólo en la sensibilidad táctil, producen dolor por la potenciación de las relaciones sinápticas con las células centrales transmisoras de dolor en el asta posterior. La alodinia observada en estados de dolor neuropático también puede explicarse por un mecanismo similar de sensibilización central. Esto se demostró en sujetos humanos por un bloqueo selectivo de la actividad neural de las fibras grandes (fibras del tacto) con un bloqueo isquémico. La alodinia desapareció al eliminar la sensación táctil, con conservación de las funciones de otras fibras nerviosas (Campbell et al 1988b).

No se conoce bien el papel relativo de los mecanismos centrales y periféricos en el dolor neuropático y, probablemente, varía no sólo con la enfermedad sino también con factores como las diferencias genéticas. Sin embargo, en muchos casos, la entrada anormal de actividad neural desde aferentes nociceptivos también tiene un papel dinámico y continuo en el mantenimiento del estado del dolor.

El conocimiento del dolor neuropático engloba dos conceptos básicos:

1. Actividad inadecuada de las fibras nociceptivas (lesionadas y no lesionadas).
2. Cambios centrales en el procesado sensitivo secundario a estas anomalías.

Para considerar cómo estos mecanismos generan un dolor más intenso, evaluemos en profundidad los modelos más simples de dolor neuropático: las secuelas por sección de un nervio.

Las fibras lesionadas desarrollan una sensibilidad ectópica

Cuando se secciona un nervio, los nociceptores también se seccionan. Los nociceptores lesionados (transeccionados) podrían, en principio, funcionar mal en la zona de transección nerviosa (el neuroma). En efecto, se ha observado actividad espontánea anormal en las fibras A y C originadas en un neuroma (véase Cap. 58). Dado que una proporción sustancial de los aferentes de las fibras C son nociceptores, es probable que esta actividad espontánea se esté produciendo, de hecho, en los aferentes nociceptivos. En pacientes con un neuroma doloroso e hiperalgesia, la anestesia local del neuroma puede eliminar el dolor y la hiperalgesia (Gracely et al 1992). Por tanto, la actividad continua originada en las fibras nociceptivas en el neuroma contribuye al dolor y a la hiperalgesia continua después de una lesión nerviosa.

Los neuromas experimentales también desarrollan sensibilidad mecánica ectópica. Golpear en la zona del neuroma también produce una respuesta neural. Ello puede explicar la observación de que golpear un neuroma bastante a menudo es doloroso (signo de Tinel). Los neuromas superficiales que tienden a sufrir más una estimulación mecánica accidental o los neuromas que se encuentran en zonas de tensión mecánica elevada, tienen más probabilidades de ser dolorosos. Una estrategia para aliviar el dolor por un neuroma es resecarlo y desplazar el nervio a una zona profunda. Debido a que los neuromas se forman cuando se ha seccionado un nervio, extirpar un neuroma es, en esencia, una intervención para su reubicación. La reubicación del neuroma alivia eficazmente el dolor crónico en al menos algunos casos (Burchiel et al 1993).

El papel del nociceptor intacto

Varias líneas convincentes de evidencia indican que los nociceptores intactos, no lesionados, que comparten el nervio de las fibras lesionadas desempeñan un papel en el dolor neuropático. Gran parte de estos datos procede de modelos animales de dolor neuropático en el que se ha ligado y seccionado el nervio espinal L5 (Kim & Chung 1992). Esta lesión produce signos conductuales de hiperalgesia a estímulos mecánicos y calóricos aplicados al pie ipsolateral. Con este modelo, se ha aprendido lo siguiente:

- La rizotomía dorsal de la raíz L5 lesionada no revierte la hiperalgesia, independientemente de si esto se ha realizado antes (antes de seccionar el nervio espinal L5) o después de la lesión. Por tanto, la interrupción de las entradas del nervio espinal L5 lesionado no revierte la hiperalgesia en el pie, lo cual indica que la actividad ectópica del nervio lesionado no es esencial para el desarrollo del dolor neuropático (Li et al 2000).
- Los registros electrofisiológicos del nervio espinal L4 no lesionado (la raíz que, en gran parte, se superpone con el territorio de inervación de la raíz L5) revelan una actividad espontánea anormal en los nociceptores de las fibras C. La actividad espontánea proviene, por lo menos en parte, de la piel (Wu et al 2001).
- Las moléculas relacionadas con el dolor (p. ej., CGRP, factor neurotrófico derivado del cerebro y TRPV1) están sobrerregulados en el ganglio de la raíz dorsal de L4 (Fukuoka et al 2000).
- La expresión del canal del sodio resistente a la tetrodotoxina $Na_v1.8$ aumenta en el nervio ciático (Gold et al 2003).

Las pruebas adicionales de la contribución de los nociceptores no axotomizados proceden de estudios clínicos que muestran que las terapias distales son eficaces en los estados de dolor neuropático. La capsaicina causa una degeneración de las terminaciones cutáneas de los nociceptores que expresan el receptor TRPV1 (Nolano et al 1999). La capsaicina aplicada a la piel puede aliviar el dolor asociado con lesiones nerviosas (Robbins et al 1998). Este efecto clínico sólo puede comprenderse invocando el papel de los nociceptores cutáneos que sobreviven a la lesión. Además, debido a que la toxicidad de la capsaicina parece limitada a la piel, debe ser la terminación cutánea del nociceptor la que debe generar el dolor.

Degeneración walleriana y dolor neuropático

Cuando se secciona el nervio espinal L5, los axones distales al corte sufren una degeneración walleriana. En el nervio periférico, los axones de raíces nerviosas intactas están cerca de los axones degenerados y, por tanto, están expuestos a factores difusibles liberados en el espacio endoneural o en las terminaciones nerviosas. Estos factores podrían derivar de las células de Schwann o de los macrófagos y podrían afectar a las terminaciones nociceptivas directa o indirectamente por una alteración en los cuerpos celulares de los nociceptores. Como se ilustra en la Figura 1.22, la degeneración walleriana puede desempeñar un papel en el dolor neuropático al producir una sensibilización de los nociceptores aferentes primarios o al dirigir el desarrollo de una sensibilización central.

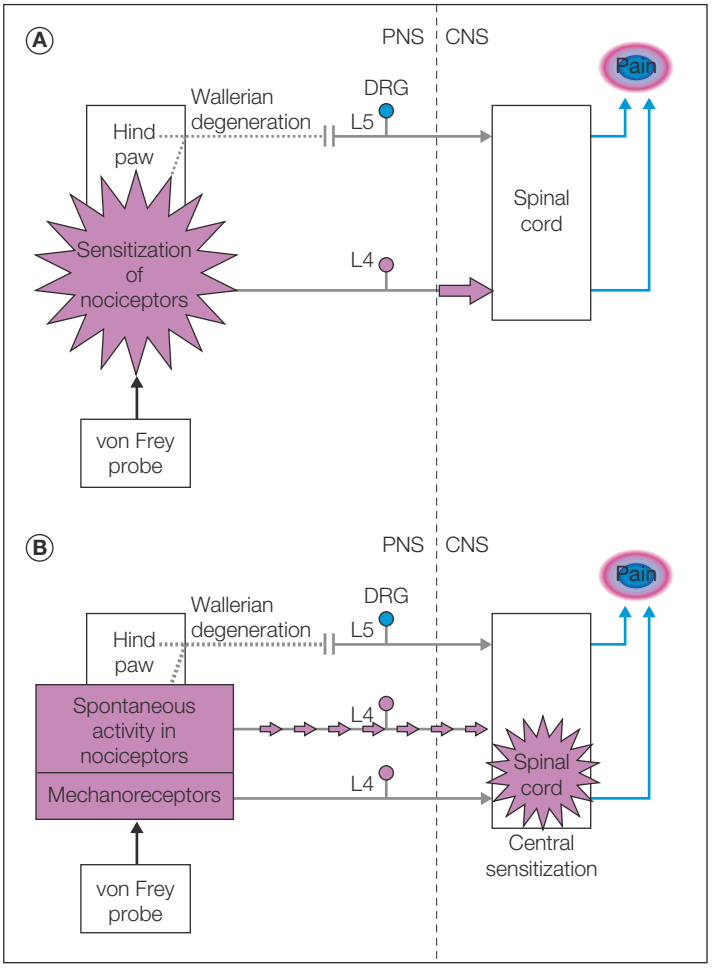


Fig. 1.22 La degeneración walleriana en los nervios distales puede explicar el desarrollo de hiperalgesia en el dolor neuropático. Cuando se secciona un nervio, las fibras nerviosas distales al corte sufren una degeneración walleriana. Las fibras no lesionadas adyacentes están expuestas a un entorno endoneural muy alterado. El medio inflamatorio puede incluir quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento. Esto puede conducir al desarrollo de una sensibilización periférica o central. **A** Sensibilización periférica. La degeneración walleriana puede conducir a la sensibilización de los nociceptores aferentes primarios. Entonces, la estimulación mecánica de los nociceptores produce un aumento de la respuesta, que explica la hiperalgesia mecánica. **B** Sensibilización central. La degeneración walleriana puede conducir al desarrollo de actividad espontánea en los nociceptores. Esta actividad espontánea puede producir un estado de sensibilización central similar a la descrita para la hiperalgesia secundaria (véase la Fig. 1.19B). Entonces, la estimulación mecánica de los mecanorreceptores de bajo umbral activa las neuronas centrales de transmisión del dolor central sensibilizados, lo que explica la hiperalgesia mecánica. GRD, ganglios de la raíz dorsal; SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico.

NOCICEPTORES Y SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

La actividad en los nociceptores induce un aumento de la descarga simpática. Esta mayor descarga va acompañada de un aumento de la presión arterial que puede observarse en los casos de dolor agudo. Normalmente, la situación inversa no es cierta: la actividad simpática no altera la descarga de las neuronas nociceptivas. Sin embargo, en algunos pacientes con dolor, los nociceptores adquieren sensibilidad a la noradrenalina liberada por los eferentes simpáticos. El dolor que depende de la actividad en el sistema nervioso simpático se conoce como dolor mantenido por el simpático.

El dolor mantenido por el simpático puede ser o no un mecanismo importante del dolor en los pacientes, pero por lo menos en algunos individuos, este dolor mantenido por el simpático puede ser la base fisiopatológica del dolor. Este dolor se observa en concreto en muchos casos de síndrome de dolor regional complejo (distrofia simpática refleja). Este trastorno puede desencadenarse por un traumatismo mayor, un traumatismo menor, o en algunos casos, por ningún traumatismo. Los pacientes presentan con frecuencia edema (por lo menos, en las fases iniciales) e hiperalgesia importante, habitualmente en una extremidad. En el dolor mantenido por el simpático, los procedimien-

tos que interrumpen la función del sistema nervioso simpático pueden controlar el dolor.

El dolor mantenido por el simpático es un trastorno de los receptores

Los estudios clínicos apoyan el concepto de que los nociceptores pueden desarrollar una sensibilidad a las catecolaminas después de una lesión parcial nerviosa. Por ejemplo, la estimulación intraoperatoria de la cadena simpática induce dolor en pacientes con causalgia (Walker & Nulson 1948, White & Sweet 1969). Además, la activación fisiológica de las neuronas vasoconstrictoras simpáticas aumenta el dolor espontáneo y la hiperalgesia en pacientes con dolor mantenido por el simpático (Baron et al 2002). La inyección de noradrenalina alrededor de neuromas del muñón o en la piel de pacientes con neuralgia postherpética produce un aumento del dolor espontáneo (Chabal et al 1992, Choi & Rowbotham 1997). En el dolor mantenido por el simpático, el bloqueo anestésico del sistema nervioso simpático alivia el dolor y la hiperalgesia; la inyección intradérmica de noradrenalina en el área previamente hiperalgésica induce dolor (Ali et al 2000). La noradrenalina inyectada en sujetos normales no produce dolor, o muy poco. Ello indica que el dolor mantenido por el simpático no se debe a demasiada adrenalina sino, más bien, a la presencia de receptores adrenérgicos en la piel que están acoplados a los nociceptores. Por tanto, en el dolor mantenido por el simpático, la noradrenalina, normalmente liberada de las terminales simpáticas, adquiere la capacidad de evocar dolor.

La lesión nerviosa induce sensibilización por catecolaminas en los nociceptores

Se ha indicado anteriormente que los nociceptores no lesionados desarrollan actividad espontánea en comparación con las fibras lesionadas. Además de la actividad espontánea, estos nociceptores desarrollan sensibilidad adrenérgica. En un modelo de primates, se lesionó la raíz L6 dejando el dorso del pie parcialmente denervado (Ali et al 1999). Los nociceptores intactos desarrollaron actividad espontánea y una respuesta al agonista α_1-adrenérgico, fenilefrina, aplicada al campo receptivo. En monos a los que no se practicó ninguna lesión del nervio espinal, se observó poca o ninguna sensibilidad a las catecolaminas ni actividad espontánea. Con un modelo de lesión algo diferente, los estudios en el conejo también han demostrado sensibilización a las catecolaminas de los nociceptores intactos después de una lesión nerviosa de fibras acompañantes (Sato & Perl 1991). Los terminales de las fibras C en un neuroma también muestran sensibilidad adrenérgica (Häbler et al 1987). Por tanto, los mecanismos adrenérgicos también pueden desempeñar un papel en la activación de los nociceptores lesionados.

Los receptores α_1 son los responsables

Los trabajos en animales indican claramente que el dolor mantenido por el simpático se debe a la expresión de receptores α-adrenérgicos en los terminales de los nociceptores. Como confirmación, se encuentra el hallazgo de que la fentolamina sistémica, un antagonista α-adrenérgico, alivia el dolor cuando se administra a pacientes con dolor mantenido por el simpático (Raja et al 1991). Antiguamente, el método diagnóstico de elección del dolor mantenido por el simpático era determinar la respuesta al bloqueo del nivel correspondiente de la cadena simpática con anestesia local. La fentolamina administrada por vía sistémica es segura, y ahora se considera (por lo menos por algunos) una forma más específica de diagnosticar el dolor mantenido por el simpático. Para aclarar los mecanismos adrenérgicos en los humanos, los investigadores han aplicado clonidina tópica, un agonista α_2-adrenérgico, a la piel dolorosa de pacientes con dolor mantenido por el simpático. Se produjo un alivio de la hiperalgesia en el área dolorosa (Davis et al 1991). La activación de los receptores α_2-adrenérgicos, localizados en terminales simpáticos, bloquea la liberación de noradrenalina. Por tanto, la clonidina parece aliviar el dolor al bloquear la liberación de noradrenalina. Al aplicar fenilefrina, un agonista α_1-adrenérgico, al área tratada con clonidina, el dolor reapareció en pacientes con dolor mantenido por el simpático (Davis et al 1991). Por tanto, los datos clínicos, igual que los datos fisiológicos de primates, indican que el receptor α_1-adrenérgico desempeña un papel fundamental en el dolor mantenido por el simpático. Sigue sin responderse si un cambio de fenotipo u otro cambio molecular explica esta sensibilización química de los nociceptores. Es interesante el hallazgo del aumento de la densidad de receptores α_1-adrenérgicos en la epidermis de la piel hiperalgésica de pacientes afectados por el síndrome de dolor regional complejo, medido por técnicas autorradiográficas de análisis de tipo cuantitativo (Drummond et al 1996).

Por contraste con los mecanismos de acoplamiento directo que ya se han dioscutido anteriormente, otros investigadores creen que el acoplamiento entre las fibras eferentes simpáticas y las aferentes primarias es indirecto, mediado por productos químicos no adrenérgicos liberados por terminales pos- gangliónicos simpáticos (Levine et al 1986). Sin embargo, los aferentes lesionados pueden mantener la sensibilidad adrenérgica a pesar de la ausencia de terminales posgangliónicos simpáticos (Rubin et al 1997).

La sensibilización central se mantiene por la actividad en los nociceptores sensibilizados a la noradrenalina

En la Figura 1.23 se muestra un modelo que explica el dolor mantenido por el simpático y la hiperalgesia importante de los pacientes. La liberación de noradrenalina de los terminales simpáticos activa los nociceptores que expresan receptores α_1-adrenérgicos. La actividad espontánea y la excitación por la noradrenalina conducen a una sensibilización central.

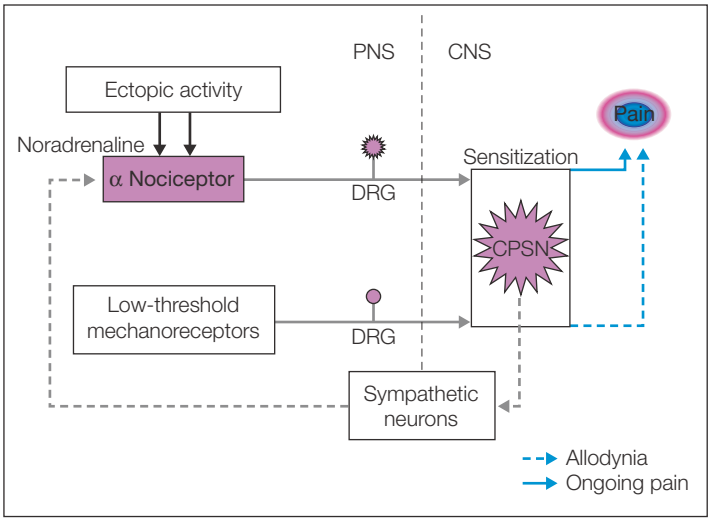


Fig. 1.23 Modelo para explicar la hiperalgesia que se desarrolla en el dolor mantenido por el simpático. En el dolor mantenido por el simpático, los nociceptores desarrollan sensibilidad α-adrenérgica, de forma que la liberación de noradrenalina por el sistema nervioso simpático produce actividad espontánea en los nociceptores. Esta actividad espontánea mantiene el sistema nervioso central en un estado sensibilizado. El dolor en respuesta a un tacto ligero (alodinia) viene señalado por la actividad en los mecanorreceptores de bajo umbral en presencia de una neurona central transmisora del dolor sensibilizada (CPSN). La lesión o inflamación nerviosa también puede conducir al desarrollo de actividad ectópica en las fibras aferentes primarias, y también en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (GRD). SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico.

Las medidas terapéuticas dirigidas a eliminar la actividad continua en los nociceptores producen el alivio del dolor continuo y el dolor en respuesta a un tacto ligero. En el dolor mantenido por el simpático, los procedimientos que reducen o eliminan la excitación de los receptores α_1-adrenérgicos disminuyen la actividad de los nociceptores y, por tanto, disminuyen la hiperalgesia.

AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a MJ Caterina por sus útiles indicaciones, y a Jan Suk por su contribución con el material gráfico. Agradecemos la ayuda técnica de SJ Horasek y TV Hartke. Este trabajo fue financiado con las becas NIH NS-14447, NS-26363, NS-32386 y NS-41269.

Bibliografía

Adriaensen H, Gybels J, Handwerker H O et al 1984 Nociceptor discharges and sensations due to prolonged noxious mechanical stimulation—a paradox. Human Neurobiology 3:53–58

Akopian A N, Sivilotti L, Wood J N 1996 A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. Nature 379:257–262

Ali Z, Meyer R A, Campbell J N 1996 Secondary hyperalgesia to mechanical but not heat stimuli following a capsaicin injection in hairy skin. Pain 68:401–411

Ali Z, Ringkamp M, Hartke T V et al 1999 Uninjured C-fiber nociceptors develop spontaneous activity and alpha adrenergic sensitivity following L6 spinal nerve ligation in the monkey. Journal of Neurophysiology 81:455–466

Ali Z, Raja S N, Wesselmann U et al 2000 Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. Pain 88:161–168

Amaya F, Decosterd I, Samad T A et al 2000 Diversity of expression of the sensory neuron-specific TTX-resistant voltage-gated sodium ion channels SNS and SNS2. Molecular Cell Neuroscience 15:331–342

Ambalavanar R, Moritani M, Haines A et al 2003 Chemical phenotypes of muscle and cutaneous afferent neurons in the rat trigeminal ganglion. Journal of Comparative Neurology 460:167–179

Andrew D, Greenspan J D 1999a Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. Journal of Neurophysiology 82:2649–2656

Andrew D, Greenspan J D 1999b Peripheral coding of tonic mechanical cutaneous pain: comparison of nociceptor activity in rat and human psychophysics. Journal of Neurophysiology 82:2641–2648

Averill S, McMahon S B, Clary D O et al 1995 Immunocytochemical localization of trkA receptors in chemically identified subgroups of adult rat sensory neurons. European Journal of Neuroscience 7:1484–1494

Ballou L R, Botting R M, Goorha S et al 2000 Nociception in cyclooxygenase isozyme-deficient mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 97:10272–10276

Banik R K, Kozaki Y, Sato J et al 2001 B_2 receptor-mediated enhanced bradykinin sensitivity of rat cutaneous C-fiber nociceptors during persistent inflammation. Journal of Neurophysiology 86:2727–2735

Baron R, Wasner G, Borgstedt R et al 1999 Effect of sympathetic activity on capsaicin-evoked pain, hyperalgesia, and vasodilatation. Neurology 52:923–932

Baron R, Schattschneider J, Binder A et al 2002 Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case–control study. Lancet 359:1655–1660

Baumann T K, Simone D A, Shain C N et al 1991 Neurogenic hyperalgesia: the search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia. Journal of Neurophysiology 66:212–227

Beck P W, Handwerker H O 1974 Bradykinin and serotonin effects on various types of cutaneous nerve fibers. Pflugers Archiv 347:209–222

Beck P W, Handwerker H O, Zimmermann M 1974 Nervous outflow from the cat's foot during noxious radiant heat stimulation. Brain Research 67:373–386

Benn S C, Costigan M, Tate S et al 2001 Developmental expression of the TTX-resistant voltage-gated sodium channels $Na_v1.8$ (SNS) and $Na_v1.9$ (SNS2) in primary sensory neurons. Journal of Neuroscience 21:6077–6085

Bennett D L, Koltzenburg M, Priestley J V et al 1998a Endogenous nerve growth factor regulates the sensitivity of nociceptors in the adult rat. European Journal of Neuroscience 10:1282–1291

Bennett D L, Michael G J, Ramachandran N et al 1998b A distinct subgroup of small DRG cells express GDNF receptor components and GDNF is protective for these neurons after nerve injury. Journal of Neuroscience 18:3059–3072

Bergman E, Carlsson K, Liljeborg A et al 1999 Neuropeptides, nitric oxide synthase and GAP-43 in B4-binding and RT97 immunoreactive primary sensory neurons: normal distribution pattern and changes after peripheral nerve transection and aging. Brain Research 832:63–83

Bernardini N, Sauer S K, Haberberger R et al 2001 Excitatory nicotinic and desensitizing muscarinic (M2) effects on C-nociceptors in isolated rat skin. Journal of Neuroscience 21:3295–3302

Bessou P, Perl E R 1969 Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. Journal of Neurophysiology 32:1025–1043

Bhave G, Karim F, Carlton S M et al 2001 Peripheral group I metabotropic glutamate receptors modulate nociception in mice. Nature Neuroscience 4:417–423

Bini G, Crucci G, Hagbarth K E et al 1984 Analgesic effect of vibration and cooling on pain induced by intraneural electrical stimulation. Pain 18:239–248

Bischoff A 1979 Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. A morphometric study of sural nerve and cutaneous receptors in the human prepuce. In: Bonica J J, Liebeskind J C, Albe-Fessard D G (eds) Advances in pain research and therapy Raven Press, New York, p 53–65

Bland-Ward P A, Humphrey P P A 1997 Acute nociception mediated by hindpaw P2X receptor activation in the rat. British Journal of Pharmacology 122:365–371

Blumberg H, Jänig W 1982 Activation of fibers via experimentally produced stump neuromas of skin nerves: ephaptic transmission or retrograde sprouting. Experimental Neurology 76:468–482

Boucher T J, Okuse K, Bennett D L et al 2000 Potent analgesic effects of GDNF in neuropathic pain states. Science 290:124–127

Brennan T J, Vandermeulen E P, Gebhart G F 1996 Characterization of a rat model of incisional pain. Pain 64:493–501

Brock J A, McLachlan E M, Belmonte C 1998 Tetrodotoxin-resistant impulses in single nociceptor nerve terminals in guinea-pig cornea. Journal of Physiology (London) 512(1):211–217

Brock J A, Pianova S, Belmonte C 2001 Differences between nerve terminal impulses of polymodal nociceptors and cold sensory receptors of the guinea-pig cornea. Journal of Physiology 533:493–501

Burchiel K J, Johans T J, Ochoa J 1993 Painful nerve injuries: bridging the gap between basic neuroscience and neurosurgical treatment. Acta Neurochirurgica Suppl (Wien) 58:131–135

Burgess P R, Perl E R 1967 Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. Journal of Physiology (London) 190:541–562

Campbell J N, LaMotte R H 1983 Latency to detection of first pain. Brain Research 266:203–208

Campbell J N, Meyer R A 1983 Sensitization of unmyelinated nociceptive afferents in the monkey varies with skin type. Journal of Neurophysiology 49:98–110

Campbell J N, Meyer R A, LaMotte R H 1979 Sensitization of myelinated nociceptive afferents that innervate monkey hand. Journal of Neurophysiology 42:1669–1679

Campbell J N, Raja S N, Meyer R A et al 1988a Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. Pain 32:89–94

Campbell J N, Khan A A, Meyer R A et al 1988b Responses to heat of C-fiber nociceptors in monkey are altered by injury in the receptive field but not by adjacent injury. Pain 32:327–332

Carlton S M 2001 Peripheral excitatory amino acids. Current Opinion in Pharmacology 1:52–56

Carlton S M, Coggeshall R E 1998 Nociceptive integration: does it have a peripheral component? Pain Forum 7:71–78

Carlton S M, Coggeshall R E 2001 Peripheral capsaicin receptors increase in the inflamed rat hindpaw: a possible mechanism for peripheral sensitization. Neuroscience Letters 310:53–56

Carlton S M, Zhou S, Coggeshall R E 1999 Peripheral $GABA_A$ receptors: evidence for peripheral primary afferent depolarization. Neuroscience 93:713–722

Carlton S M, Du J, Davidson E et al 2001a Somatostatin receptors on peripheral primary afferent terminals: inhibition of sensitized nociceptors. Pain 90:233–244

Carlton S M, Du J, Zhou S et al 2001b Tonic control of peripheral cutaneous nociceptors by somatostatin receptors. Journal of Neuroscience 21:4042–4049

Carr P A, Yamamoto T, Nagy J I 1990 Calcitonin gene-related peptide in primary afferent neurons of rat: co-existence with fluoride-resistant acid phosphatase and depletion by neonatal capsaicin. Neuroscience 36:751–760

Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M et al 1997 The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389:816–824

Caterina M J, Rosen T A, Tominaga M et al 1999 A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. Nature 398:436–441

Caterina M J, Leffler A, Malmberg A B et al 2000 Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science 288:306–313

Cervero F, Gilbert R, Hammond R G E et al 1993 Development of secondary hyperalgesia following non-painful thermal stimulation of the skin: a psychophysical study in man. Pain 54:181–189

Cervero F, Meyer R A, Campbell J N 1994 A psychophysical study of secondary hyperalgesia: evidence for increased pain to input from nociceptors. Pain 58:21–28

Cervero F, Laird J M A, García-Nicas E 2003 Secondary hyperalgesia and presynaptic inhibition: an update. European Journal of Pain 7:345–351

Chabal C, Jacobson L, Russell L C et al 1992 Pain response to perineuronal injection of normal saline, epinephrine, and lidocaine in humans. Pain 49:9–12

Chen C C, Sivilotti L G, Colquhoun D et al 1995 A P2X purinoceptor expressed by a subset of sensory neurons. Nature 377(6548):428–431

Choi B, Rowbotham M C 1997 Effect of adrenergic receptor activation on post-herpetic neuralgia pain and sensory disturbances. Pain 69:55–63

Chuang H, Prescott E D, Kong H et al 2001 Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P2-mediated inhibition. Nature 411:957–962

Cook S P, Vulchanova L, Hargreaves K M et al 1997 Distinct ATP receptors on pain-sensing and stretch-sensing neurons. Nature 387:505–508

Cooper B, Ahlquist M, Friedman R M et al 1991 Properties of high-threshold mechanoreceptors in the goat oral mucosa. II. Dynamic and static reactivity in carrageenan-inflamed mucosa. Journal of Neurophysiology 66:1280–1290

Couture R, Harrisson M, Vianna R M et al 2001 Kinin receptors in pain and inflammation. European Journal of Pharmacology 429:161–176

Cummins T R, Black J A, Dib-Hajj S D et al 2000 Glial-derived neurotrophic factor upregulates expression of functional SNS and NaN sodium channels and their currents in axotomized dorsal root ganglion neurons. Journal of Neuroscience 20:8754–8761

Cunha F Q, Ferreira S H 2003 Peripheral hyperalgesic cytokines. Advances in Experimental Medicine and Biology 521:22–39

Dai Y, Iwata K, Fukuoka T et al 2002 Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase in primary afferent neurons by noxious stimuli and its involvement in peripheral sensitization. Journal of Neuroscience 22:7737–7745

Darian-Smith I, Johnson K O, Dykes R 1973 'Cold' fiber population innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to cooling pulses. Journal of Neurophysiology 36:325–346

Davidson E M, Coggeshall R E, Carlton S M 1997 Peripheral NMDA and non-NMDA glutamate receptors contribute to nociceptive behaviors in the rat formalin test. NeuroReport 8:941–946

Davis J B, Gray J, Gunthorpe M J et al 2000 Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. Nature 405:183–187

Davis K D, Treede R D, Raja S N et al 1991 Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. Pain 47:309–317

Davis K D, Meyer R A, Campbell J N 1993 Chemosensitivity and sensitization of nociceptive afferents that innervate the hairy skin of monkey. Journal of Neurophysiology 69:1071–1081

Dib-Hajj S D, Tyrrell L, Black J A et al 1998a NaN, a novel voltage-gated Na channel, is expressed preferentially in peripheral sensory neurons and down-regulated after axotomy. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 95:8963–8968

Dib-Hajj S D, Black J A, Cummins T R et al 1998b Rescue of alpha-SNS sodium channel expression in small dorsal root ganglion neurons after axotomy by nerve growth factor in vivo. Journal of Neurophysiology 79:2668–2676

Dirajlal S, Pauers L E, Stucky C L 2003 Differential response properties of IB(4)-positive and -negative unmyelinated sensory neurons to protons and capsaicin. Journal of Neurophysiology 89:513–524

Distler C, Rathee P K, Lips K S et al 2003 Fast Ca^{2+}-induced potentiation of heat-activated ionic currents requires cAMP/PKA signaling and functional AKAP anchoring. Journal of Neurophysiology 89:2499–2505

Djouhri L, Dawbarn D, Robertson A et al 2001 Time course and nerve growth factor dependence of inflammation-induced alterations in electrophysiological membrane properties in nociceptive primary afferent neurons. Journal of Neuroscience 21:8722–8733

Dray A 1997 Kinins and their receptors in hyperalgesia. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 75:704–712

Drummond P D 1995 Noradrenaline increases hyperalgesia to heat in skin sensitized by capsaicin. Pain 60:311–315

Drummond P D 1996 Independent effects of ischaemia and noradrenaline on thermal hyperalgesia in capsaicin-treated skin. Pain 67:129–133

Drummond P D, Skipworth S, Finch P M 1996 Alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. Clinical Science (Colch) 91:73–77

Dubner R, Hu J W 1977 Myelinated (A-delta) nociceptive afferents innervating the monkey's face. Journal of Dental Research 56:A167

Dubner R, Price D D, Beitel R E et al 1977 Peripheral neural correlates of behavior in monkey and human related to sensory–discriminative aspects of pain. In: Anderson D J, Mathews B (eds) Pain in the trigeminal region. Elsevier, Amsterdam, p 57–66

Elliott M J, Maini R N, Feldmann M et al 1994 Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet 344:1105–1110

England S, Bevan S, Docherty R J 1996 PGE_2 modulates the tetrodotoxin-resistant sodium current in neonatal rat dorsal root ganglion neurones via the cyclic AMP–protein kinase A cascade. Journal of Physiology 495:429–440

Fang X, Djouhri L, Black J A et al 2002 The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel $Na_v1.9$ (NaN) in nociceptive primary afferent neurons. Journal of Neuroscience 22:7425–7433

Fitzgerald M, Lynn B 1977 The sensitization of high threshold mechanoreceptors with myelinated axons by repeated heating. Journal of Physiology 265:549–563

Fjell J, Cummins T R, Dib-Hajj S D et al 1999 Differential role of GDNF and NGF in the maintenance of two TTX-resistant sodium channels in adult DRG neurons. Molecular Brain Research 67:267–282

Fjell J, Hjelmström P, Hormuzdiar W et al 2000 Localization of the tetrodotoxin-resistant sodium channel NaN in nociceptors. Neuroreport 11:199–202

Fuchs P N, Campbell J N, Meyer R A 2000 Secondary hyperalgesia persists in capsaicin desensitized skin. Pain 84:141–149

Fukuoka H, Kawatani M, Hisamitsu T et al 1994 Cutaneous hyperalgesia induced by peripheral injection of interleukin-1β in the rat. Brain Research 657:133–140

Fukuoka T, Tokunaga A, Kondo E et al 2000 The role of neighboring intact dorsal root ganglion neurons in a rat neuropathic pain model. In: Devor M, Rowbotham M, Wiesenfeld-Hallin Z (eds) Progress in pain research and management, vol 16. ISAP Press, Seattle, p 137–146

Garell P C, McGillis S L B, Greenspan J D 1996 Mechanical response properties of nociceptors innervating feline hairy skin. Journal of Neurophysiology 75:1177–1189

Garnsworthy R K, Gully R L, Kenins P et al 1988 Identification of the physical stimulus and the neural basis of fabric-evoked prickle. Journal of Neurophysiology 59:1083–1097

Gee M D, Lynn B, Cotsell B 1996 Activity-dependent slowing of conduction velocity provides a method for identifying different functional classes of C-fibre in the rat saphenous nerve. Neuroscience 73:667–675

Gerke M B, Plenderleith M B 2001 Binding sites for the plant lectin *Bandeiraea simplicifolia* I-isolectin B(4) are expressed by nociceptive primary sensory neurones. Brain Research 911:101–104

Gibbins I L, Wattchow D, Coventry B 1987 Two immunohistochemically identified populations of calcitonin gene–related peptide (CGRP)–immunoreactive axons in human skin. Brain Research 414:143–148

Gold M S, Reichling D B, Shuster M J et al 1996 Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na^+ current in nociceptors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 93:1108–1112

Gold M S, Levine J D, Correa A M 1998 Modulation of TTX-R INa by PKC and PKA and their role in PGE_2-induced sensitization of rat sensory neurons in vitro. Journal of Neuroscience 18:10345–10355

Gold M S, Weinreich D, Kim C S et al 2003 Redistribution of $Na_V1.8$ in uninjured axons enables neuropathic pain. Journal of Neuroscience 23:158–166

Gracely R H, Lynch S A, Bennett G J 1992 Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. Pain 51:175–194 [Erratum in Pain 52(2):251–253]

Greffrath W, Nemenov M I, Schwarz S et al 2002 Inward currents in primary nociceptive neurons of the rat and pain sensations in humans elicited by infrared diode laser pulses. Pain 99:145–155

Guo A, Vulchanova L, Wang J et al 1999 Immunocytochemical localization of the vanilloid receptor 1 (VR1): relationship to neuropeptides, the $P2X_3$ purinoceptor and IB4 binding sites. European Journal of Neuroscience 11:946–958

Guo A, Simone D A, Stone L S et al 2001 Developmental shift of vanilloid receptor 1 (VR1) terminals into deeper regions of the superficial dorsal horn: correlation with a shift from TrkA to Ret expression by dorsal root ganglion neurons. European Journal of Neuroscience 14:293–304

Häbler H-J, Jänig W, Koltzenburg M 1987 Activation of unmyelinated afferents in chronically lesioned nerves by adrenaline and excitation of sympathetic efferents in the cat. Neuroscience Letters 82:35–40

Häbler H-J, Jänig W, Koltzenburg M 1988 A novel type of unmyelinated chemosensitive nociceptor in the acutely inflamed urinary bladder. Agents and Actions 25:219–221

Hamilton S G, McMahon S B 2000 ATP as a peripheral mediator of pain. Journal of the Autonomic Nervous System 81:187–194

Hamilton S G, Warburton J, Bhattacharjee A et al 2000 ATP in human skin elicits a dose-related pain response which is potentiated under conditions of hyperalgesia. Brain 123(6):1238–1246

Handwerker H O, Kilo S, Reeh P W 1991 Unresponsive afferent nerve fibres in the sural nerve of the rat. Journal of Physiology 435:229–242

Harrison J L, Davis K D 1999 Cold-evoked pain varies with skin type and cooling rate: a psychophysical study in humans. Pain 83:123–135

Hilliges M, Weidner C, Schmelz M et al 2002 ATP responses in human C nociceptors. Pain 98:59–68

Holland N R, Crawford T O, Hauer P et al 1998 Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. Annals of Neurology 44:47–59

Holzer P 1998 Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. General Pharmacology 30:5–11

Hsieh S T, Lin W M 1999 Modulation of keratinocyte proliferation by skin innervation. Journal of Investigative Dermatology 113:579–586

Hsieh S T, Choi S, Lin W-M et al 1996 Epidermal denervation and its effects on keratinocytes and Langerhans cells. Journal of Neurocytology 25:513–524

Huang J H, Ali Z, Travison T G et al 2000 Spatial mapping of the zone of secondary hyperalgesia reveals a gradual decline of pain with distance but sharp borders. Pain 86:33–42

Hunt S P, Rossi J 1985 Peptide- and non-peptide-containing unmyelinated primary afferents: the parallel processing of nociceptive information. Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences 308:283–289

Jänig W, Levine J D, Michaelis M 1996 Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. In: Kumazawa T, Kruger L, Mizumura K (eds) Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. Elsevier Science, British Vancouver, p 161–184

Ji R R, Rupp F 1997 Phosphorylation of transcription factor CREB in rat spinal cord after formalin-induced hyperalgesia: relationship to c-fos induction. Journal of Neuroscience 17:1776–1785

Ji R R, Samad T A, Jin S X et al 2002 p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. Neuron 36:57–68

Johnson K O, Darian-Smith I, LaMotte C et al 1979 Coding of incremental changes in skin temperature by a monkey: correlation with intensity discrimination in man. Journal of Neurophysiology 42(5):1332–1353

Kasai M, Mizumura K 2001 Increase in spontaneous action potentials and sensitivity in response to norepinephrine in dorsal root ganglion neurons of adjuvant inflamed rats. Neuroscience Research 39:109–113

Kashiba H, Uchida Y, Senba E 2001 Difference in binding by isolectin B4 to trkA and c-ret mRNA-expressing neurons in rat sensory ganglia. Brain Research Molecular Brain Research 95:18–26

Kerr B J, Souslova V, McMahon S B et al 2001 A role for the TTX-resistant sodium channel Nav 1.8 in NGF-induced hyperalgesia, but not neuropathic pain. NeuroReport 12:3077–3080

Khalil Z, Helme R 1996 Sensory peptides as neuromodulators of wound healing in aged rats. Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences 51:B354–B361

Khan A A, Raja S N, Manning D C et al 1992 The effects of bradykinin and sequence-related analogs on the response properties of cutaneous nociceptors in monkeys. Somatosensory Motor Research 9(2):97–106

Khasar S G, Lin Y H, Martin A et al 1999 A novel nociceptor signaling pathway revealed in protein kinase C ε mutant mice. Neuron 24:253–260

Khodorova A, Navarro B, Jouaville L S et al 2003 Endothelin-B receptor activation triggers an endogenous analgesic cascade at sites of peripheral injury. Nature Medicine 9:1055–1061

Kidd B L, Urban L A 2001 Mechanisms of inflammatory pain. British Journal of Anaesthesia 87:3–11

Kilo S, Schmelz M, Koltzenburg M et al 1994 Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. Brain 117:385–396
Kim S H, Chung J M 1992 An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 50:355–363
Kinnman E, Nygårds E B, Hansson P 1997 Peripheral α-adrenoreceptors are involved in the development of capsaicin induced ongoing and stimulus evoked pain in humans. Pain 69:79–85
Klede M, Handwerker H O, Schmelz M 2003 Central origin of secondary mechanical hyperalgesia. Journal of Neurophysiology 90:353–359
Klement W, Arndt J O 1992 The role of nociceptors of cutaneous veins in the mediation of cold pain in man. Journal of Physiology (London) 449:73–83
Koda H, Minagawa M, Si-Hong L et al 1996 H_1-receptor-mediated excitation and facilitation of the heat response by histamine in canine visceral polymodal receptors studied in vitro. Journal of Neurophysiology 76:1396–1404
Koltzenburg M, Handwerker H O 1994 Differential ability of human cutaneous nociceptors to signal mechanical pain and to produce vasodilatation. Journal of Neuroscience 14(3):1756–1765
Koltzenburg M, Lundberg L E R, Torebjörk H E 1992 Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. Pain 51:207–219
Koltzenburg M, Bennett D L, Shelton D L et al 1999 Neutralization of endogenous NGF prevents the sensitization of nociceptors supplying inflamed skin. European Journal of Neuroscience 11:1698–1704
Koppert W, Dern S K, Sittl R et al 2001 A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin: the effects of intravenous alfentanil, S^+-ketamine, and lidocaine. Anesthesiology 95:395–402
Kruger L, Perl E R, Sedivec M J 1981 Fine structure of myelinated mechanical nociceptor endings in cat hairy skin. Journal of Comparative Neurology 198:137–154
Kumazawa T, Perl E R 1977 Primate cutaneous receptors with unmyelinated (C) fibres and their projection to the substantia gelatinosa. Journal of Physiology (Paris) 73:287–304
LaMotte R H, Campbell J N 1978 Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgements of thermal pain. Journal of Neurophysiology 41:509–528
LaMotte R H, Thalhammer J G 1982 Response properties of high-threshold cutaneous cold receptors in the primate. Brain Research 244:279–287
LaMotte R H, Thalhammer J G, Torebjörk H E et al 1982 Peripheral neural mechanisms of cutaneous hyperalgesia following mild injury by heat. Journal of Neuroscience 2:765–781
LaMotte R H, Thalhammer J G, Robinson C J 1983 Peripheral neural correlates of magnitude of cutaneous pain and hyperalgesia: a comparison of neural events in monkey with sensory judgements in human. Journal of Neurophysiology 50:1–26
LaMotte R H, Simone D A, Baumann T K et al 1988 Hypothesis for novel classes of chemoreceptors mediating chemogenic pain and itch. In: Dubner R, Gebhart G F, Bond M R (eds) Proceedings of the Vth World Congress on Pain. Elsevier, Amsterdam, p 529–535
LaMotte R H, Shain C N, Simone D A et al 1991 Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. Journal of Neurophysiology 66:190–211
Lang E, Novak A, Reeh P W et al 1990 Chemosensitivity of fine afferents from rat skin in vitro. Journal of Neurophysiology 63:887–901
Lawson S N, Waddell P J 1991 Soma neurofilament immunoreactivity is related to cell size and fibre conduction velocity in rat primary sensory neurons. Journal of Physiology 435:41–63
Lawson S N, McCarthy P W, Prabhakar E 1996 Electrophysiological properties of neurones with CGRP-like immunoreactivity in rat dorsal root ganglia. Journal of Comparative Neurology 365:355–366
Lawson S N, Crepps B A, Perl E R 1997 Relationship of substance P to afferent characteristics of dorsal root ganglion neurones in guinea-pig. Journal of Physiology 505(1):177–191
Lawson S N, Crepps B, Perl E R 2002 Calcitonin gene-related peptide immunoreactivity and afferent receptive properties of dorsal root ganglion neurones in guinea-pigs. Journal of Physiology 540(3):989–1002
Ledent C, Vaugeois J-M, Schiffmann S N et al 1997 Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A_{2a} receptor. Nature 388:674–678
Levine J D, Lau W, Kwiat G et al 1984 Leukotriene B4 produces hyperalgesia that is dependent on polymorphonuclear leukocytes. Science 225:743–745
Levine J D, Taiwo Y O, Collins S D et al 1986 Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptors. Nature 323:158–160
Lewis C, Neidhart S, Holy C et al 1995 Coexpression of $P2X_2$ and $P2X_3$ receptor subunits can account for ATP-gated currents in sensory neurons. Nature 377:432–435
Lewis T 1935 Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic fibres. Clinical Science 2:373–423
Lewis T 1942 Pain. Macmillan, New York
Lewis T, Pochin E E 1937 The double pain response of the human skin to a single stimulus. Clinical Science 3:67–76
Li Y, Dorsi M J, Meyer R A et al 2000 Mechanical hyperalgesia after an L5 spinal nerve lesion in the rat is not dependent on input from injured nerve fibers. Pain 85:493–502
Lischetzki G, Rukwied R, Handwerker H O et al 2001 Nociceptor activation and protein extravasation induced by inflammatory mediators in human skin. European Journal of Pain 5:49–57
Lynn B 1996 Efferent function of nociceptors. In: Belmonte C, Cervero F (eds) Neurobiology of nociceptors. Oxford University Press, Oxford, p 418–438
Lynn B, Shakhanbeh J 1988 Neurogenic inflammation in the skin of the rabbit. Agents and Actions 25:228–230
Ma Q P, Woolf C J 1997 The progressive tactile hyperalgesia induced by peripheral inflammation is nerve growth factor dependent. NeuroReport 8:807–810
McCarthy P W, Lawson S N 1989 Cell type and conduction velocity of rat primary sensory neurons with substance P-like immunoreactivity. Neuroscience 28:745–753
Machelska H, Stein C 2000 Pain control by immune-derived opioids. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 27:533–536
McMahon S B 1996 NGF as a mediator of inflammatory pain. Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences 351:431–440
McMahon S B, Bennett D L H, Koltzenburg M 1997 The biological effects of nerve growth factor on primary sensory neurons. In: Borsook D (ed) Molecular neurobiology of pain. ISAP Press, Seattle, p 59–78
Magerl W, Wilk S H, Treede R-D 1998 Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. Pain 74:257–268
Magerl W, Fuchs P N, Meyer R A et al 2001 Roles of capsaicin-insensitive nociceptors in cutaneous pain and secondary hyperalgesia. Brain 124:1754–1764
Magerl W, Treede R-D 2004 Secondary tactile hypoesthesia: a novel type of pain-induced somatosensory plasticity in human subjects. Neuroscience Letters 361:136–139
Maggi C A, Meli A 1988 The sensory-efferent function of capsaicin-sensitive sensory neurons. General Pharmacology 19:1–43
Manning D C, Raja S N, Meyer R A et al 1991 Pain and hyperalgesia after intradermal injection of bradykinin in humans. Clinical Pharmacology and Therapeutics 50:721–729
Martin H A, Basbaum A I, Kwiat G C et al 1987 Leukotriene and prostaglandin sensitization of cutaneous high-threshold C- and A-delta mechanonociceptors in the hairy skin of rat hindlimbs. Neuroscience 22:651–659
Mendell L M, Wall P 1965 Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. Nature 206:97–99
Meyer R A, Campbell J N 1981a Myelinated nociceptive afferents account for the hyperalgesia that follows a burn to the hand. Science 213:1527–1529
Meyer R A, Campbell J N 1981b Peripheral neural coding of pain sensation. Johns Hopkins APL Technical Digest 2:164–171
Meyer R A, Campbell J N 1987 Coupling between unmyelinated peripheral nerve fibers does not involve sympathetic efferent fibers. Brain Research 437:181–182
Meyer R A, Raja S N, Campbell J N 1985a Coupling of action potential activity between unmyelinated fibers in the peripheral nerve of monkey. Science 227:184–187
Meyer R A, Raja S N, Campbell J N et al 1985b Neural activity originating from a neuroma in the baboon. Brain Research 325:255–260
Meyer R A, Campbell J N, Raja S N 1988 Antidromic nerve stimulation in monkey does not sensitize unmyelinated nociceptors to heat. Brain Research 441:168–172
Meyer R A, Davis K D, Cohen R H et al 1991 Mechanically insensitive afferents (MIAs) in cutaneous nerves of monkey. Brain Research 561:252–261
Michael G J, Priestley J V 1999 Differential expression of the mRNA for the vanilloid receptor subtype 1 in cells of the adult rat dorsal root and nodose ganglia and its downregulation by axotomy. Journal of Neuroscience 19:1844–1854
Mizumura K, Minagawa M, Koda H et al 1995 Influence of histamine on the bradykinin response of canine testicular polymodal receptors in vitro. Inflammation Research 44(9):376–378
Molliver D C, Radeke M J, Feinstein S C et al 1995 Presence or absence of TrkA protein distinguishes subsets of small sensory neurons with unique cytochemical characteristics and dorsal horn projections. Journal of Comparative Neurology 361:404–416
Molliver D C, Wright D E, Leitner M L et al 1997 IB4-binding DRG neurons switch from NGF to GDNF dependence in early postnatal life. Neuron 19:849–861
Morin C, Bushnell M C 1998 Temporal and qualitative properties of cold pain and heat pain: a psychophysical study. Pain 74:67–73
Nicholas R S, Winter J, Wren P et al 1999 Peripheral inflammation increases the capsaicin sensitivity of dorsal root ganglion neurons in a nerve growth factor-dependent manner. Neuroscience 91:1425–1433
Nolano M, Simone D A, Wendelschafer-Crabb G et al 1999 Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. Pain 81:135–145
Nordin M 1990 Low-threshold mechanoreceptive and nociceptive units with unmyelinated (C) fibres in the human supraorbital nerve. Journal of Physiology (London) 426:229–240
Obreja O, Schmelz M, Poole S et al 2002 Interleukin-6 in combination with its soluble IL-6 receptor sensitises rat skin nociceptors to heat, in vivo. Pain 96:57–62
Ohtori S, Takahashi K, Ino H et al 2002 Up-regulation of substance P and NMDA receptor mRNA in dorsal horn and preganglionic sympathetic neurons during adjuvant-induced noxious stimulation in rats. Annals of Anatomy 184:71–76
Olausson H, Lamarre Y, Backlund H 2003 Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. Nature Neuroscience 5:900–904
Opree A, Kress M 2000 Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, IL-1 beta, and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. Journal of Neuroscience 20:6289–6293
Orozco O E, Walus L, Sah D W et al 2001 GFRalpha3 is expressed predominantly in nociceptive sensory neurons. European Journal of Neuroscience 13:2177–2182
Pedersen J L, Crawford M E, Dahl J B et al 1996 Effect of preemptive nerve block on inflammation and hyperalgesia after human thermal injury. Anesthesiology 84:1020–1026
Peng Y B, Ringkamp M, Campbell J N et al 1999 Electrophysiological assessment of the cutaneous arborization of Adelta-fiber nociceptors. Journal of Neurophysiology 82:1164–1177
Peng Y B, Ringkamp M, Meyer R A et al 2003 Fatigue and paradoxical enhancement of heat response in

C-fiber nociceptors from cross-modal excitation. Journal of Neuroscience 23:4766–4774
Perry M J, Lawson S N 1998 Differences in expression of oligosaccharides, neuropeptides, carbonic anhydrase and neurofilament in rat primary afferent neurons retrogradely labelled via skin, muscle or visceral nerves. Neuroscience 85:293–310
Pinter E, Helyes Z, Nemeth J et al 2002 Pharmacological characterisation of the somatostatin analogue TT-232: effects on neurogenic and non-neurogenic inflammation and neuropathic hyperalgesia. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 366:142–150
Plenderleith M B, Snow P J 1993 The plant lectin *Bandeiraea simplicifolia* I-B4 identifies a subpopulation of small diameter primary sensory neurones which innervate the skin in the rat. Neuroscience Letters 159:17–20
Pogatzki E M, Raja S N 2003 A mouse model of incisional pain. Anesthesiology 99(4):1023–1027
Pogatzki E M, Zahn P K, Brennan T J 2000 Effect of pretreatment with intrathecal excitatory amino acid receptor antagonists on the development of pain behavior caused by plantar incision. Anesthesiology 93:489–496
Pogatzki E M, Gebhart G F, Brennan T J 2002 Characterization of Adelta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. Journal of Neurophysiology 87:721–731
Prescott E D, Julius D 2003 A modular PIP_2 binding site as a determinant of capsaicin receptor sensitivity. Science 300:1284–1288
Price D D, Hu J W, Dubner R et al 1977 Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. Pain 3:57–68
Priestley J V, Michael G J, Averill S et al 2002 Regulation of nociceptive neurons by nerve growth factor and glial cell line derived neurotrophic factor. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 80:495–505
Raja S N 1995 Role of the sympathetic nervous system in acute pain and inflammation. Annals of Medicine 27:241–246
Raja S N, Campbell J N, Meyer R A 1984 Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. Brain 107:1179–1188
Raja S N, Treede R D, Davis K D et al 1991 Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. Anesthesiology 74:691–698
Ralevic V, Burnstock G 1998 Receptors for purines and pyrimidines. Pharmacological Reviews 50:413–492
Rathee P K, Distler C, Obreja O et al 2002 PKA/AKAP/VR-1 module: a common link of Gs-mediated signaling to thermal hyperalgesia. Journal of Neuroscience 22:4740–4745
Reeh P W, Kress M 1998 Boole's algebra and the Gordian knot in peripheral nociception. Pain Forum 7:84–86
Reeh P W, Sauer S K 1997 Chronic aspects in peripheral nociception. In: Jensen T S, Turner J A, Wiesenfeld-Hallin Z (eds) Progress in Pain Research and Management. IASP, Seattle, p 115–131
Reeh P W, Kocher L, Jung S 1986 Does neurogenic inflammation alter the sensitivity of unmyelinated nociceptors in the rat? Brain Research 384:42–50
Reeh P W, Bayer J, Kocher L et al 1987 Sensitization of nociceptive cutaneous nerve fibers from the rat tail by noxious mechanical stimulation. Experimental Brain Research 65:505–512
Richardson B P, Engel G 1986 The pharmacology and function of 5-HT_3 receptors. Trends in Neurosciences 9:424–427
Ringkamp M, Peng Y B, Wu G et al 2001 Capsaicin responses in heat-sensitive and heat-insensitive a-fiber nociceptors. Journal of Neuroscience 21:4460–4468
Robbins W R, Staats P S, Levine J et al 1998 Treatment of intractable pain with topical large-dose capsaicin: preliminary report. Anesthesia and Analgesia 86:579–583
Roberts W J, Elardo S M 1985 Sympathetic activation of A-delta nociceptors. Somatosensory Research 3:33–44
Rubin G, Kaspi T, Rappaport Z H et al 1997 Adrenosensitivity of injured afferent neurons does not require the presence of postganglionic sympathetic terminals. Pain 72:183–191
Sang C N, Gracely R H, Max M B et al 1996 Capsaicin-evoked mechanical allodynia and hyperalgesia cross nerve territories—evidence for a central mechanism. Anesthesiology 85:491–496
Sato J, Perl E R 1991 Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. Science 251:1608–1610
Sato J, Suzuki S, Iseki T et al 1993 Adrenergic excitation of cutaneous nociceptors in chronically inflamed rats. Neuroscience Letters 164:225–228
Sawynok J, Reid A 1997 Peripheral adenosine 5′-triphosphate enhances nociception in the formalin test via activation of a purinergic p_{2x} receptor. European Journal of Pharmacology 330:115–121
Schaible H G, Schmidt R F 1985 Effects of an experimental arthritis on the sensory properties of fine articular afferent units. Journal of Neurophysiology 54:1109–1122
Schaible H G, Ebersberger A, Von Banchet G S 2002 Mechanisms of pain in arthritis. Annals of the New York Academy of Sciences 966:343–354
Schmelz M, Petersen L J 2001 Neurogenic inflammation in human and rodent skin. News in Physiological Sciences 16:33–37
Schmelz M, Schmidt R, Ringkamp M et al 1996 Limitation of sensitization to injured parts of receptive fields in human skin C-nociceptors. Experimental Brain Research 109:141–147
Schmelz M, Schmidt R, Bickel A et al 1997 Specific C-receptors for itch in human skin. Journal of Neuroscience 17:8003–8008
Schmelz M, Michael K, Weidner C et al 2000a Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin? NeuroReport 11:645–648
Schmelz M, Schmid R, Handwerker H O et al 2000b Encoding of burning pain from capsaicin-treated human skin in two categories of unmyelinated nerve fibres. Brain 123(3):560–571
Schmidt R, Schmelz M, Ringkamp M et al 1997 Innervation territories of mechanically activated C nociceptor units in human skin. Journal of Neurophysiology 78:2641–2648
Schmidt R, Schmelz M, Torebjörk H E et al 2000 Mechano-insensitive nociceptors encode pain evoked by tonic pressure to human skin. Neuroscience 98:793–800
Serra J, Campero M, Ochoa J et al 1999 Activity-dependent slowing of conduction differentiates functional subtypes of C fibres innervating human skin. Journal of Physiology (London) 515(3):799–811 [See comments]
Shafer D M, Assael L, White L B et al 1994 Tumor necrosis factor-α as a biochemical marker of pain and outcome in temporomandibular joints with internal derangements. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 52:786–791
Shea V K, Perl E R 1985 Sensory receptors with unmyelinated (C) fibers innervating the skin of the rabbit's ear. Journal of Neurophysiology 54:491–501
Sherrington C S 1906 The integrative action of the nervous system. Scribner, New York
Shin J, Cho H, Hwang S W et al 2002 Bradykinin–12-lipoxygenase–VR1 signaling pathway for inflammatory hyperalgesia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 99:10150–10155
Silverman J D, Kruger L 1988a Acid phosphatase as a selective marker for a class of small sensory ganglion cells in several mammals: spinal cord distribution, histochemical properties, and relation to fluoride-resistant acid phosphatase (FRAP) of rodents. Somatosensory Research 5:219–246
Silverman J D, Kruger L 1988b Lectin and neuropeptide labeling of separate populations of dorsal root ganglion neurons and associated 'nociceptor' thin axons in rat testis and cornea whole-mount preparations. Somatosensory Research 5:259–267
Simone D A, Kajander K C 1997 Responses of cutaneous A-fiber nociceptors to noxious cold. Journal of Neurophysiology 77:2049–2060
Simone D A, Baumann T K, LaMotte R H 1989 Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin. Pain 38:99–107
Simone D A, Alreja M, LaMotte R H 1991a Psychophysical studies of the itch sensation and itchy skin ('alloknesis') produced by intracutaneous injection of histamine. Somatosensory and Motor Research 8:271–279
Simone D A, Sorkin L S, Oh U et al 1991b Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. Journal of Neurophysiology 66:228–246
Slugg R M, Meyer R A, Campbell J N 2000 Response of cutaneous A- and C-fiber nociceptors in the monkey to controlled-force stimuli. Journal of Neurophysiology 83:2179–2191
Sluka K A, Willis W D, Westlund K N 1995 The role of dorsal root reflexes in neurogenic inflammation. Pain Forum 4(3):141–149
Smith P G, Liu M 2002 Impaired cutaneous wound healing after sensory denervation in developing rats: effects on cell proliferation and apoptosis. Cell Tissue Research 307:281–291
Sorkin L S, Xiao W-H, Wagner R et al 1997 Tumour necrosis factor-α induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. Neuroscience 81:255–262
Steen K H, Reeh P W 1993 Sustained graded pain and hyperalgesia from harmless experimental tissue acidosis in human skin. Neuroscience Letters 154:113–116
Steen K H, Steen A E, Reeh P W 1995 A dominant role of acid pH in inflammatory excitation and sensitization of nociceptors in rat skin, in vitro. Journal of Neuroscience 15(5):3982–3989
Steen K H, Steen A E, Kreysel H W et al 1996 Inflammatory mediators potentiate pain induced by experimental tissue acidosis. Pain 66(2–3):163–170
Story G M, Peier A M, Reeve A J et al 2003 ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. Cell 112:819–829
Stucky C L, Lewin G R 1999 Isolectin B(4)-positive and -negative nociceptors are functionally distinct. Journal of Neuroscience 19:6497–6505
Stucky C L, Abrahams L G, Seybold V S 1998 Bradykinin increases the proportion of neonatal rat dorsal root ganglion neurons that respond to capsaicin and protons. Neuroscience 84:1257–1265
Stucky C L, Koltzenburg M, Schneider M et al 1999 Overexpression of nerve growth factor in skin selectively affects the survival and functional properties of nociceptors. Journal of Neuroscience 19:8509–8516
Sugiura T, Tominaga M, Katsuya H et al 2002 Bradykinin lowers the threshold temperature for heat activation of vanilloid receptor 1. Journal of Neurophysiology 88:544–548
Sylvén C, Edlund A, Brandt R et al 1986 Angina pectoris-like pains provoked by intravenous adenosine. British Medical Journal 293:1027–1028
Szolcsányi J 1990 Capsaicin, irritation, and desensitization: neurophysiological basis and future perspectives. In: Green B G, Mason J R, Kare M R (eds) Chemical Senses. Vol 2—Irritation. Marcel Dekker, New York, p 141–169
Tanelian D L 1991 Cholinergic activation of a population of corneal afferent nerves. Experimental Brain Research 86:414–420
Thalhammer J G, LaMotte R H 1982 Spatial properties of nociceptor sensitization following heat injury of the skin. Brain Research 231:257–265
Thalhammer J G, LaMotte R H 1983 Heat sensitization of one-half of a cutaneous nociceptor's receptive field does not alter the sensitivity of the other half. In: Bonica J J, Lindblom U, Iggo A (eds) Advances in pain research and therapy, vol 5. Raven Press, New York, p 71–75
Tillman D B, Treede R-D, Meyer R A et al 1995a Response of C fibre nociceptors in the anaesthetized monkey to heat stimuli: estimates of receptor depth and threshold. Journal of Physiology 485:753–765
Tillman D B, Treede R-D, Meyer R A et al 1995b Response of C fibre nociceptors in the anaesthetized monkey to heat stimuli: correlation with pain threshold in humans. Journal of Physiology 485:767–774
Tohda C, Sasaki M, Konemura T et al 2001 Axonal transport of VR1 capsaicin receptor mRNA in primary afferents and its participation in inflammation-induced increase in capsaicin sensitivity. Journal of Neurochemistry 76:1628–1635
Torebjörk H E, Hallin R G 1973 Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerves. Experimental Brain Research 16:321–332
Torebjörk E, Ochoa J 1980 Specific sensations evoked by activity in single identified sensory units in man. Acta Physiologica Scandinavica 110:445–447

Torebjörk H E, LaMotte R H, Robinson C J 1984 Peripheral neural correlates of magnitude of cutaneous pain and hyperalgesia: simultaneous recordings in humans of sensory judgments of pain and evoked responses in nociceptors with C-fibers. Journal of Neurophysiology 51:325–339

Torebjörk H E, Lundberg L E R, LaMotte R H 1992 Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. Journal of Physiology (London) 448:765–780

Treede R-D, Cole J D 1993 Dissociated secondary hyperalgesia in a subject with large fibre sensory neuropathy. Pain 53:169–174

Treede R-D, Meyer R A, Campbell J N 1990 Comparison of heat and mechanical receptive fields of cutaneous C-fiber nociceptors in monkey. Journal of Neurophysiology 64:1502–1513

Treede R-D, Meyer R A, Raja S N et al 1992 Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. Progress in Neurobiology 38:397–421

Treede R D, Meyer R A, Raja S N et al 1995 Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. Journal of Physiology 483:747–758

Treede R D, Meyer R A, Campbell J N 1998 Myelinated mechanically insensitive afferents from monkey hairy skin: heat-response properties. Journal of Neurophysiology 80:1082–1093

Tsuda M, Koizumi S, Inoue K 2001 Role of endogenous ATP at the incision area in a rat model of postoperative pain. NeuroReport 12:1701–1704

Vallbo A B, Olausson H, Wessberg J 1999 Unmyelinated afferents constitute a second system coding tactile stimuli of the human hairy skin. Journal of Neurophysiology 81:2753–2763

Van Hees J 1976 Human C-fiber input during painful and nonpainful skin stimulation with radiant heat. In: Bonica J J, Albe-Fessard D G (eds) Advances in pain research and therapy, vol 1. Raven Press, New York, p 35–40

Van Hees J, Gybels J C 1981 C Nociceptor activity in human nerve during painful and nonpainful skin stimulation. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 44:600–607

Vulchanova L, Riedl M S, Shuster S J et al 1998 $P2X_3$ is expressed by DRG neurons that terminate in inner lamina II. European Journal of Neuroscience 10:3470–3478

Waldmann R 2001 Proton-gated cation channels—neuronal acid sensors in the central and peripheral nervous system. Advances in Experimental Medicine and Biology 502:293–304

Walker A E, Nulson F 1948 Electrical stimulation of the upper thoracic portion of the sympathetic chain in man. Archives of Neurology and Psychiatry 59:559–560

Walker K, Reeve A, Bowes M et al 2001 mGlu5 receptors and nociceptive function II. mGlu5 receptors functionally expressed on peripheral sensory neurones mediate inflammatory hyperalgesia. Neuropharmacology 40:10–19

Wall P D, McMahon S B 1985 Microneuronography and its relation to perceived sensation. A critical review. Pain 21:209–229

Wang H, Rivero-Melian C, Robertson B et al 1994 Transganglionic transport and binding of the isolectin B4 from *Griffonia simplicifolia* I in rat primary sensory neurons. Neuroscience 62:539–551

Weidner C, Schmelz M, Schmidt R et al 1999 Functional attributes discriminating mechano-insensitive and mechano-responsive C nociceptors in human skin. Journal of Neuroscience 19:10184–10190

Wess J, Duttaroy A, Gomeza J et al 2003 Muscarinic receptor subtypes mediating central and peripheral antinociception studied with muscarinic receptor knockout mice: a review. Life Sciences 72:2047–2054

Wessberg J, Olausson H, Fernström K W et al 2003 Receptive field properties of unmyelinated tactile afferents in the human skin. Journal of Neurophysiology 89:1567–1575

White J C, Sweet W H 1969 Pain and the neurosurgeon: a forty year experience. Charles C. Thomas, Springfield

Woodbury C J, Ritter A M, Koerber H R 2000 On the problem of lamination in the superficial dorsal horn of mammals: a reappraisal of the substantia gelatinosa in postnatal life. Journal of Comparative Neurology 417:88–102

Woolf C J, Costigan M 1999 Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96:7723–7730

Woolf C J, Allchorne A, Safieh-Garabedian B et al 1997 Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumour necrosis factor α. British Journal of Pharmacology 121:417–424

Wu G, Ringkamp M, Hartke T V et al 2001 Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after injury to neighboring nerve fibers. Journal of Neuroscience 21:RC140

Xu X J, Hao J X, Andell-Jonsson S et al 1997 Nociceptive responses in interleukin-6-deficient mice to peripheral inflammation and peripheral nerve section. Cytokine 9:1028–1033

Yarnitsky D, Ochoa J L 1990 Studies of heat pain sensation in man: perception thresholds, rate of stimulus rise and reaction time. Pain 40:85–91

Yarnitsky D, Simone D A, Dotson R M et al 1992 Single C nociceptor responses and psychophysical parameters of evoked pain: effect of rate of rise of heat stimuli in humans. Journal of Physiology (London) 450:581–592

Zahn P K, Brennan T J 1999 Incision-induced changes in receptive field properties of rat dorsal horn neurons. Anesthesiology 91:772–785

Zhou S, Komak S, Du J et al 2001 Metabotropic glutamate 1alpha receptors on peripheral primary afferent fibers: their role in nociception. Brain Research 913:18–26

Zwick M, Davis B M, Woodbury C J et al 2002 Glial cell line-derived neurotrophic factor is a survival factor for isolectin B4-positive, but not vanilloid receptor 1-positive, neurons in the mouse. Journal of Neuroscience 22:4057–4065

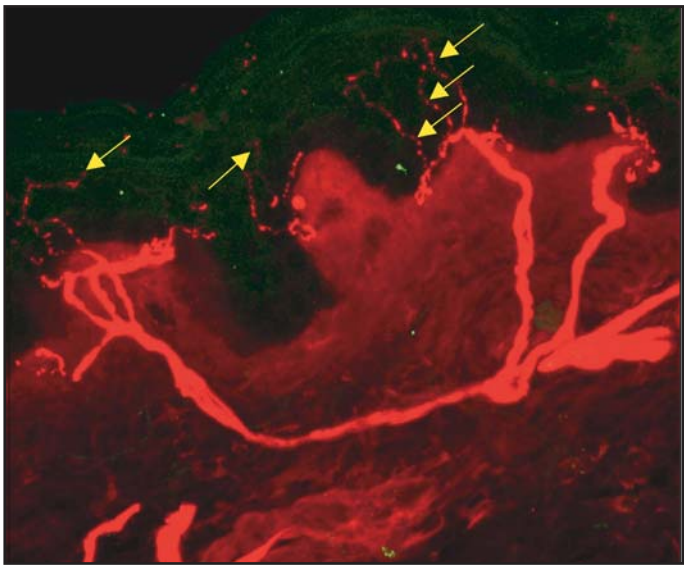


Fig. 1.5 Inervación cutánea de la pierna humana. Las flechas indican axones epidérmicos que representan los terminales de los nociceptores en este corte vertical de la piel. La piel se tiñó inmunocitoquímicamente con el anticuerpo contra el producto génico proteico 9.5. (Foto de microscopio confocal cedida amablemente por M.J. Polydefkis, J.C. McArthur y J.W. Griffin. Department of Neurology, Johns Hopkins University.)

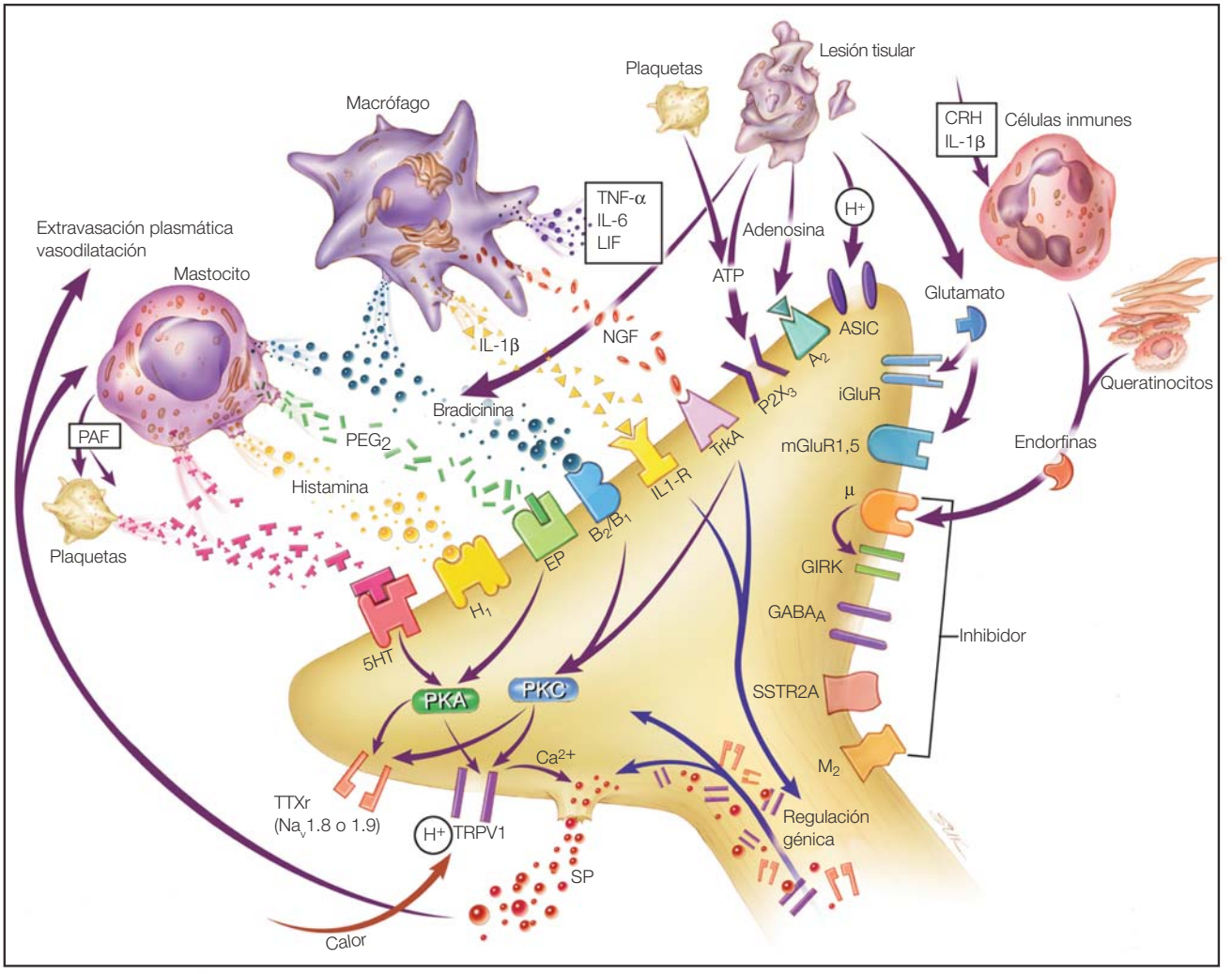


Fig. 1.14 Mediadores periféricos potenciales de sensibilización periférica después de la inflamación. La inflamación desencadena la liberación de numerosos productos químicos de mastocitos, macrófagos, células inmunes y células lesionadas, que pueden actuar directa o indirectamente en la alteración de la sensibilidad de las terminaciones nerviosas periféricas. ASIC, canal iónico sensibilizado por ácido; CRH, hormona liberadora de corticotropina; GIRK, canal rectificador de potasio asociado internamente a proteína G; iGluR, receptor ionotrópico del glutamato; IL-1β, interleucina-1β; IL-6, interleucina-6; mGluR, receptor metabotrópico del glutamato; NGF, factor de crecimiento nervioso; PAF, factor activador de las plaquetas; PGE_2, prostaglandina E_2; PKA, proteína cinasa A; PKC, proteína cinasa C; SSTR2A, receptor 2A de la somatostatina; TNF-α, factor de necrosis tumoral α; TrkA, receptor de la tirosina cinasa A; TTXr, canal del sodio resistente a la tetrodotoxina; μ, receptor opioide mu; M_2, receptor muscarínico; 5HT, serotonina; LIF, factor inhibidor de la leucemia. (Diseño gráfico de Ian Suk, Johns Hopkins University, adaptado de Woolf & Costigan 1999.)

CAPÍTULO 2

Propiedades celulares y moleculares de las neuronas aferentes primarias

David Julius y Edwin W. McCleskey

Resumen

En los mamíferos, el proceso de nocicepción está mediado por neuronas aferentes primarias del sistema somatosensitivo, y se inicia con la detección de estímulos nocivos químicos, mecánicos o calóricos en los terminales receptivos periféricos. En la última década, se ha producido un rápido avance en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares que transducen estímulos nocivos y calóricos. Las neuronas transducen un estímulo concreto físico o químico en una despolarización de membrana, codifican la despolarización en un tren de potenciales de acción en propagación, y luego liberan neurotransmisores en una sinapsis medular o en una terminación nerviosa periférica. Los nociceptores tienen la característica adicional de ser capaces de sensibilizarse, proceso por el que su amplificación y umbral pueden ajustarse en respuesta a una estimulación prolongada. Los nociceptores son diversos y, según sus propiedades neuroquímicas, pueden dividirse en (i) una población rica en péptidos que contiene sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina y expresa el receptor de la TrkA del factor del crecimiento nervioso, y (ii) una población pobre en péptidos que expresa residuos α-D-galactosil y la vía de señalización para el factor neurotrófico derivado de células gliales.

Los nociceptores también tienen diferentes propiedades receptivas y biofísicas, y es la consecuencia de la clara expresión de receptores y canales iónicos. Los canales iónicos del potencial receptor transitorio (TRP) han surgido como una familia de canales transductores principales en las neuronas sensitivas por calor, protones, frío y, posiblemente, estímulos mecánicos. Bajo la sensibilización de los nociceptores se encuentra la modulación de la sensibilidad de los canales TRP por diversas vías de señalización intracelular, que incluyen la fosfolipasa gamma o también la TrkA, y que producen hiperalgesia. Otros sistemas importantes de canales iónicos que detectan estímulos químicos son el canal iónico sensibilizado por ácido, los purinoceptores y los receptores de serotonina. Los nociceptores también expresan un conjunto exclusivo de canales del sodio, calcio y potasio. En los nociceptores se expresan dos tipos de canales del sodio resistentes a la tetrodotoxina (Nav1.8, Nav1.9), y la modulación de su actividad está alterada en modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático. Actualmente, no se conoce completamente el papel de los diversos canales del potasio en la nocicepción. Los canales de tipo N son críticos para la neurotransmisión de neuronas sensitivas primarias a neuronas de segundo orden, pero relativamente menos importantes en otras sinapsis excitadoras del sistema nervioso central. El descubrimiento de moléculas expresadas únicamente por los nociceptores brinda la oportunidad de crear fármacos analgésicos que intercepten directamente la formación de dolor en el foco primario.

INTRODUCCIÓN

Las neuronas nociceptivas tienen la notable capacidad para detectar de forma manifiesta o potencial estímulos que lesionan el tejido, y transmitir información sensitiva de la periferia a los centros integradores de la médula espinal o del tronco encefálico y, a través de neuronas de orden superior, al cerebro, donde esta actividad se evoca como una percepción de molestias o dolor, e inicia reflejos protectores (Fields 1987, Julius & Basbaum 2001, Woolf y Salter 2000). La función protectora de la vía del dolor está basada en diversas propiedades fundamentales de estas neuronas, como:

1. La capacidad de detectar diversos estímulos físicos y químicos.
2. La capacidad de distinguir entre acontecimientos nocivos e inocuos, al establecer umbrales de respuesta específicos.
3. La capacidad de restablecer estos umbrales y sensibilizar al sistema para defenderlo frente a la lesión.

Por tanto, un objetivo fundamental de la biología del dolor es comprender cómo los estímulos químicos y físicos dispares son sentidos cualitativa y cuantitativamente en el terminal nervioso sensitivo en condiciones normales y fisiopatológicas. En otras palabras, es importante saber cómo excitan los estímulos nocivos a las neuronas sensitivas, cómo altera la lesión su sensibilidad a los estímulos físicos y químicos, y cómo contribuyen estos cambios al dolor agudo y crónico. Para estudiar estas cuestiones, primero es necesario identificar las entidades moleculares en el terminal nervioso sensitivo que detectan señales nocivas o inocuas, y transducen esta información en acontecimientos de despolarización de la membrana.

Se han enunciado dos puntos de vista opuestos respecto a la relación entre las neuronas sensitivas primarias y el dolor agudo (Melzack & Wall 1965). La teoría de la intensidad propone que el dolor se debe a un patrón de intensa actividad de las neuronas sensitivas que también codifican sensaciones inocuas, como el calor o un toque suave. Por contraste, la teoría de la especificidad afirma que el dolor es una modalidad sensitiva muy parecida al olfato o a la visión, en la que estímulos de cierta calidad o intensidad son detectados por neuronas con propiedades receptivas especialmente sincronizadas. Como defendió Sherrington hace 100 años, debería existir una subpoblación de neuronas somatosensitivas, denominadas nociceptores, que se activan sólo por estímulos suficientemente intensos como para amenazar o producir una lesión tisular (Sherrington 1906). En efecto, los estudios electrofisiológicos de Perl y colaboradores validaron posteriormente la teoría de la especificidad para la piel, al demostrar la existencia de nociceptores que responden a un calor nocivo o a una presión intensa, pero no a un calor o a un toque suaves (Burgess & Perl 1967). Por tanto, un desafío importante para los biólogos celulares y moleculares es identificar las moléculas que dotan al nociceptor de sus umbrales de activación característicos y de propiedades receptivas especializadas. En este capítulo se resume el estado actual de esta búsqueda, con el objetivo de comprender los mecanismos de dolor agudo e inflamatorio.

NEUROQUÍMICA DE LOS NOCICEPTORES

El glutamato es el neurotransmisor predominante utilizado por todas (nociceptivas y no nociceptivas) las fibras aferentes primarias para producir respuestas excitadoras rápidas en las neuronas postsinápticas del asta posterior de la médula espinal. En las neuronas sensitivas se encuentran otros transmisores excitadores, especialmente ATP, y pue-

den actuar sobre receptores postsinápticos para despolarizar directamente las neuronas del asta posterior o sobre autorreceptores presinápticos para aumentar la liberación de glutamato durante la descarga del potencial de acción (Gu & MacDermott 1997). Además de transmitir información al sistema nervioso central (SNC), las fibras aferentes primarias son únicas en cuanto a que también liberan neurotransmisores a nivel periférico, un proceso subyacente a la inflamación neurógena. A este respecto, neuropéptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) desempeñan papeles especialmente importantes al favorecer la pérdida vascular, la vasodilatación y la infiltración posterior del área afectada por células circulantes (p. ej., neutrófilos, mastocitos, plaquetas), proteínas plasmáticas y mediadores inflamatorios. En efecto, una fracción significativa de neuronas de pequeño diámetro (supuestos nociceptores de fibras C) expresan neuropéptidos y los liberan a nivel periférico y central con la estimulación (Snider & McMahon 1998). En el asta posterior, péptidos como la sustancia P interactúan con receptores en las neuronas del asta posterior postsináptica, donde las pruebas genéticas y farmacológicas indican que tienen un papel en el establecimiento de la amplificación o la magnitud de la respuesta nociceptiva (Cao et al 1998, De Felipe et al 1998, Liu et al 1997).

En cuanto a los criterios histológicos, las neuronas aferentes primarias se han dividido en tres amplias clases, según el tamaño del soma: células amielínicas de pequeño diámetro, células ligeramente mielínicas de diámetro medio y células gruesas mielínicas de gran diámetro, lo que se corresponde con las supuestas fibras C, Aδ y Aα/β, respectivamente. Alrededor del 20% de las fibras Aα/β de rápida conducción son nociceptivas, mientras que proporciones mayores de fibras C y Aδ son nociceptivas (Djouri & Lawson 2004). Como tales, la atención se ha centrado en las neuronas de diámetro pequeño, por su probable contribución en la nocicepción. Estas células pueden, además, subdividirse en dos amplias clases, según que expresen o no neuropéptidos, como sustancia P y CGRP (Snider & McMahon 1998). Las células positivas a péptidos —que representan aproximadamente el 45% de las neuronas del ganglio de la raíz posterior (GRP) en ganglios sensitivos de rata— también expresan el receptor de la TrkA, y dependen del factor de crecimiento nervioso (NGF) para el funcionamiento normal en la vida adulta. Por contraste, las neuronas de pequeño diámetro, negativas a los péptidos, expresan c-Ret y subunidades alfa del receptor del factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF), y responden a la neurotrofina y al GDNF en la vida adulta. Muchas de estas células también pueden distinguirse por su expresión del subtipo $P2X_3$ del canal iónico dependiente del ATP o por su capacidad de marcarse selectivamente con la lectina IB4 unida a α-D-galactosil. Si bien estos criterios son útiles para establecer una instantánea inicial de los tipos celulares que se encuentran en los ganglios sensitivos, la imagen actual se simplifica claramente y ya se evidencia una organización más compleja a medida que se dispone de nuevos marcadores moleculares. Además, en muchos casos la relación entre la diversidad neuroquímica y funcional sigue siendo enigmática, y sólo se esclarecerá una vez elucidados los papeles fisiológicos de estos marcadores moleculares.

DETECCIÓN DE ESTÍMULOS FÍSICOS

Una propiedad especialmente enigmática del sistema somatosensitivo es su capacidad de detectar estímulos físicos, es decir, temperatura y presión. En efecto, estas modalidades juntas constituyen nuestro sentido del tacto, y explican muchos de los llamados estímulos «adecuados» de nuestro entorno que provocan el dolor agudo. Por tanto, es esencial elucidar los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a estos procesos para entender la nocicepción y los acontecimientos bioquímicos que conducen a la sensibilización provocada por una lesión. Diversos desafíos experimentales formidables y excepcionales han obstaculizado el avance en esta área, pero dos nuevas percepciones han ayudado a impulsar este campo.

- La primera se relaciona con el hecho de que muchas propiedades funcionales de los nociceptores, como la sensibilidad a los estímulos de calor, frío, presión y químicos, se conservan cuando los ganglios de la raíz posterior o trigeminales se disocian y se someten a cultivo (Kress & Reeh 1996). Como sucede en otros sistemas sensitivos (p. ej., en los fotorreceptores), ello ha permitido a los investigadores evaluar las características de la respuesta «natural» en neuronas dependientes del voltaje, y relacionar estas actividades con las observadas en fibras de nervios sensitivos al aplicar estímulos fisiológicos a un campo receptivo.
- La segunda percepción ha sido aprovechar el poder de los productos naturales para identificar moléculas que intervienen en la detección y transducción de las señales. Ha sido especialmente importante para determinar mecanismos de termosensibilidad, donde agentes como la capsaicina (el ingrediente picante de la guindilla) y el mentol (el ingrediente refrescante de la menta) provocan sensaciones psicofísicas de calor o frío, respectivamente, al interactuar con moléculas que intervienen en la detección de la temperatura (Jordt et al 2003).

A continuación, se resumen y discuten los avances recientes en estas áreas.

Termosensibilidad

Calor

Cuando se colocan en un cultivo celular disociado, aproximadamente el 45% de las neuronas de diámetro entre pequeño y medio de los ganglios de la raíz posterior, muestran corrientes de membrana provocadas por calor, caracterizadas por un umbral de activación calórica «moderada» de unos 42 °C. Otro 5-10% de las neuronas cultivadas responde al calor con un umbral significativamente mayor, de unos 51 °C, y consisten, principalmente, en células de diámetro medio a grande (Cesare et al 1999a, Nagy & Rang 1999). Basándose en estos criterios, se supone que la primera clase se corresponde con fibras C y Aδ de tipo II, sensibles al calor, y la segunda, a fibras Aδ de tipo I (Treede et al 1995). El tema esencial es comprender cómo se especifican diferentes umbrales de activación calórica en diferentes clases de nociceptores termosensibles.

Una respuesta a esta cuestión apareció tras la pregunta de cómo la capsaicina provoca una sensación de dolor urente. La clonación molecular del receptor para la capsaicina llevó a identificar el TRPV1, un canal catiónico no selectivo, que también es activado por el calor nocivo de forma parecida a las respuestas al calor de umbral «moderado» de neuronas sensitivas cultivadas (Caterina et al 1997) (Fig. 2.1). El TRPV1 pertenece a la mayor familia de canales TRP, muchos de los cuales ahora se sabe que actúan como el canal excitador que causa la despolarización de neuronas sensitivas en diversos sistemas, como el gusto y el olor de feromonas en mamíferos y la visión en moscas. Se cree que los canales TRP existen como complejos homotetraméricos o heterotetraméricos, en los que cada una de las cuatro subunidades se parece a las de los canales del potasio dependientes del voltaje con respecto a su tamaño (1.000 aminoácidos) y topología (seis dominios transmembrana putativos, más una región con asa de poro de reentrada) (Clapham 2003).

El canal TRPV1 clonado se caracteriza por cuatro características funcionales salientes que incluyen un umbral de activación calórico de 43 °C, una dependencia a una temperatura notablemente alta (Q_{10} > 20), una no selectividad entre cationes con permeabilidad sustancial a los iones de calcio, y la capacidad de activarse por capsaicina o calor en

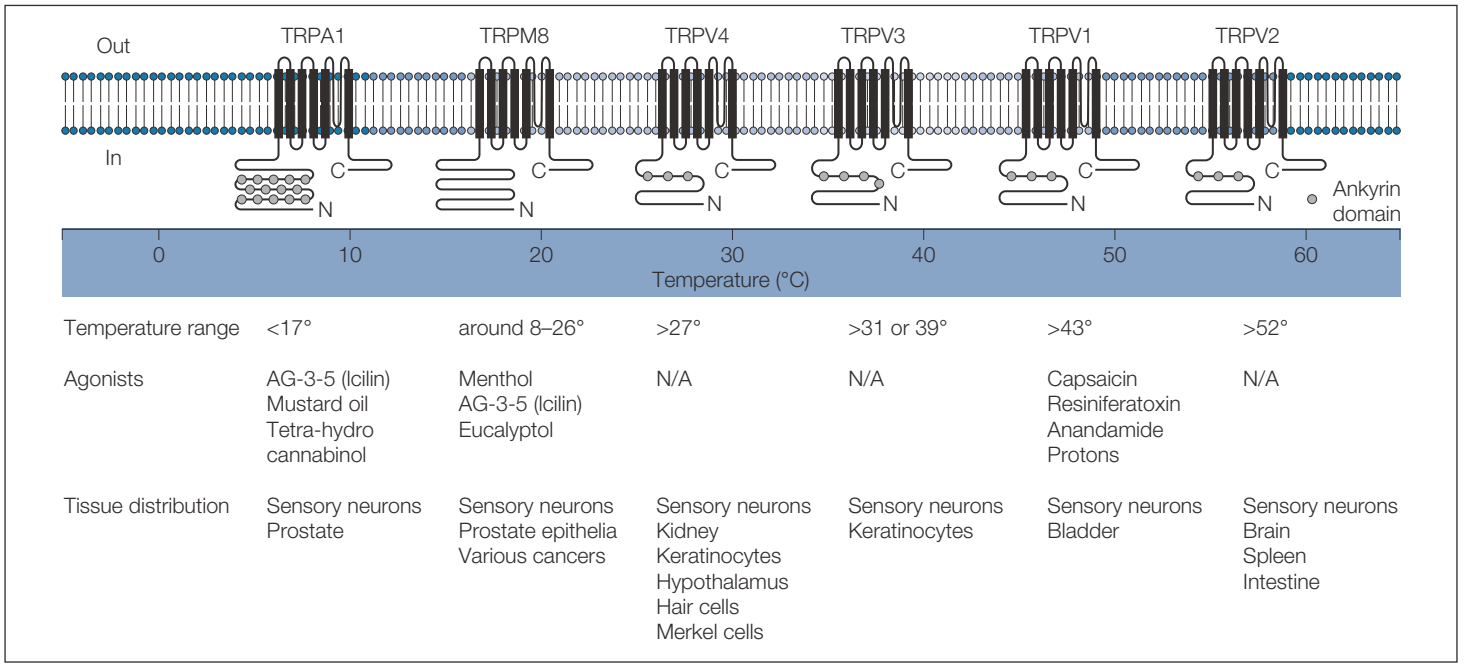


Fig. 2.1 Los canales TRP termosensibles responden a un amplio intervalo de temperaturas ambientales. En este diagrama se representan los canales TRP de mamíferos, que se han demostrado o propuesto para detectar estímulos calóricos, dispuestos según sus perfiles de respuesta a la temperatura cuando se examinan en sistemas de expresión heteróloga. Debajo de cada canal se enumeran sus umbrales calóricos y el intervalo de temperaturas a los que responden. Juntos, estos canales pueden, teóricamente, explicar la detección de todos los estímulos calóricos encontrados habitualmente, desde un frío a un calor nocivo. También se enumeran los agonistas y moduladores conocidos, algunos de los que producen una sensación psicofísica de calor o frío o sensibilizan terminales nerviosos aferentes a estímulos calóricos. Se describe que cada canal se expresa en neuronas del GRD o trigeminales (por lo menos, a nivel transcripcional), pero algunos también se expresan fuera del sistema nervioso sensitivo, indicando los múltiples o alternativos papeles fisiológicos de estos canales iónicos excitadores. (Reproducido con permiso de Jordt et al 2003. Copyright 2003 Elsevier Ltd.)

parches de membrana escindida o con células adheridas. Estas y otras observaciones indican que el TRPV1 es un canal iónico intrínsicamente sensible al calor subyacente a las corrientes naturales provocadas por un umbral de calor «moderado» descritas anteriormente (Caterina & Julius 2001). Esta idea coincide con el hecho de que la mayoría, si no todas, de las neuronas sensibles al calor de umbral «moderado» también son sensibles a la capsaicina (Kirschstein et al 1997, Nagy & Rang 1999). Una confirmación más directa de esta hipótesis procede de estudios genéticos en los que ratones sin el gen funcional TRPV1 mostraron una pérdida notable de respuesta a un calor de umbral «moderado» en neuronas sensitivas cultivadas de estos animales (Caterina et al 2000, Davis et al 2000). Además, los registros extracelulares de neuronas de amplio rango dinámico en la lámina V del asta posterior lumbar de estos ratones revelaron una reducción sustancial en la codificación calórica al aplicar una sonda caliente a un campo receptivo cutáneo, mientras que la codificación mecánica pareció normal.

Estos hallazgos confirman claramente el papel del TRPV1 en la detección aguda del calor nocivo. Sin embargo, estudios de conducta con pruebas de placa caliente y calor radiante muestran que los ratones con un déficit de TRPV1 muestran una reducción de la conducta del dolor a temperaturas superiores a 48 °C, aunque no son insensibles al calor. En coincidencia con esto, los registros electrofisiológicos con preparados de piel nerviosa ex vivo mostraron que en estos animales persisten algunas fibras C sensibles al calor, lo cual indica que otras moléculas y mecanismos deben intervenir en esta importante respuesta fisiológica. En efecto, el porcentaje de neuronas sensitivas que responden al calor de un umbral «alto» > 50 °C no se alterará en ratones con un déficit de TRPV1. Un transductor candidato para estos estímulos calóricos es un canal iónico denominado TRPV2 (o VRL-1), una molécula muy parecida al TRPV1, que no es sensible a la capsaicina ni a otros compuestos vaniloides, pero que puede activarse por calor con un umbral > 50 °C (Caterina et al 1999). El TRPV2 es expresado por un subgrupo de neuronas sensitivas mielínicas de diámetro medio, y sus propiedades farmacológicas y electrofisiológicas coinciden con la idea de que contribuye a la termosensibilidad de fibras Aδ de tipo I de umbral «alto» (Ahluwalia et al 2002).

Estudios posteriores han identificado diversos subtipos del denominado canal TRPV mediante métodos de cribado basados en la homología, y se han examinado sus termosensibilidades en sistemas de expresión heteróloga (Jordt et al 2003, Patapoutian et al 2003). En concreto, se ha observado que TRPV3 y TRPV4 responden a temperaturas en el intervalo caliente, con umbrales de activación calórica que oscilan entre 31 y 39 °C (Guler et al 2002, Peier et al 2002a, Smith et al 2002, Watanabe et al 2002, Xu et al 2002). Aún sigue debatiéndose si estos canales se expresan en neuronas aferentes primarias, pero ambos muestran la expresión importante en los queratinocitos, planteando cuestiones como si la termosensibilización en el intervalo caliente afecta a la activación de canales TRP en la piel, con liberación posterior de mensajeros químicos (como ATP) capaces de despolarizar fibras nerviosas sensitivas en el campo receptivo. Además, se han propuesto otros papeles adicionales o alternativos para estos canales, especialmente para TRPV4 en cuanto a la osmotransducción y mecanotransducción (véase a continuación).

Por último, es importante mencionar otro fenotipo muy significativo de ratones con déficit de TRPV1, es decir, su incapacidad para desarrollar una mayor sensibilidad al calor en respuesta a la lesión e inflamación tisular. Así, estos animales no tienen una hipersensibilidad calórica aumentada en paradigmas experimentales que producen inflamación inmunológica o neurógena, tales como el tratamiento con adyuvante completo de Freund o aceite de mostaza, o después de la administración de agentes proalgésicos específicos, como la bradicinina (Caterina et al 2000, Chuang et al 2001, Davis

et al 2000). Estas observaciones aportan pruebas genéticas de que el TRPV1 es un componente molecular importante de la vía de señalización por la que la lesión tisular altera la termosensibilidad del nociceptor, un tema discutido con mayor detalle más adelante.

Frío

Mientras que el calor nocivo activa ≈ 50% de las fibras C que inervan la pata trasera de los roedores, el frío nocivo (4 °C) excita un menor número de estas fibras. En efecto, se obtienen resultados similares cuando se disocian ganglios sensitivos trigeminales o de la raíz posterior, se cultivan y despolarizan por un estímulo frío (5-10 °C) (McKemy et al 2002, Okazawa et al 2000, Reid & Flonta 2001, Suto & Gotoh 1999). Esta prevalencia diferencial de la sensibilidad al calor y al frío indica que los estímulos de frío y calor son detectados por diferentes entidades moleculares, datos compatibles con la observación de que los ratones que carecen del gen funcional TRPV1 muestran una prevalencia normal de aferentes cutáneos sensibles al frío en la pata trasera (Caterina et al 2000).

Se han propuesto diversos mecanismos para la despolarización de membrana provocada por frío en los nociceptores sensitivos, como activación de canales permeables a Ca^{2+} y/o Na^{2+}, inhibición de canales del potasio de fondo, inhibición de ATPasas de Na^+/K^+ o efectos diferenciales del frío en conductancias de Na^+ o K^+ dependientes del voltaje. Esencialmente, estos estudios han planteado la cuestión de si el frío despolariza las fibras nerviosas sensitivas por activación de un «receptor frío» excitador genuino o por modulación de una constelación de canales y bombas que, juntos, alteran el potencial de membrana. Igual que el caso del calor, las importantes percepciones en los mecanismos de detección del frío proceden del uso de productos naturales que producen sensaciones psicofísicas relacionadas con el enfriamiento calórico. Básico entre ellos es el mentol, que años atrás se observó que potenciaba las respuestas de las fibras trigeminales al frío, al desplazar sus umbrales de activación a temperaturas más calientes; en esencia, actuando como un modulador alostérico de la criosensibilidad (pero no al calor) (Hensel & Zotterman 1951). Estudios más recientes han recapitulado estos hallazgos con neuronas sensitivas cultivadas, en las que la aplicación de mentol produce respuestas excitatorias en, aproximadamente, el 15% de las neuronas, de las que todas responden a estímulos fríos por debajo de un umbral de ≈ 26 °C. Además, como se ha observado con fibras trigeminales, dosis bajas de mentol desplazan el umbral de activación calórica de estas neuronas sensibles al frío a temperaturas más calientes (McKemy et al 2002, Reid & Flonta 2001).

Todas estas observaciones fisiológicas pueden explicarse ahora por el clonado molecular de un canal iónico llamado TRPM8 (antes llamado también CMR1), que también es activado por el mentol y el frío (McKemy et al 2002, Peier et al 2002b). Compatible con su papel propuesto en la criosensibilidad, el TRPM8 tiene un umbral de activación calórico de 26 °C, y es expresado por el 10-20% de las neuronas sensitivas de pequeño diámetro. En efecto, las propiedades electrofisiológicas y farmacológicas del canal clonado son esencialmente similares a las de las corrientes naturales provocadas por frío y mentol en las neuronas sensitivas (Fig. 2.2). Lo que quizás es más destacable sobre el TRPM8 es su similitud estructural con el TRPV1; los dos pertenecen a la familia de los canales TRP, lo cual aporta pruebas convincentes de que la termosensibilidad periférica está mediada por un mecanismo molecular común que utiliza estos canales excitadores como transductores primarios de los estímulos calóricos, abarcando desde el calor al frío (véase Fig. 2.1).

Si bien el TRPM8 explica, probablemente, gran parte de la sensibilidad al frío entre las neuronas somatosensitivas, se han propuesto otros mecanismos o moléculas que intervienen en este proceso. Por ejemplo, un reciente estudio electrofisiológico indica que el frío despolariza un subgrupo de neuronas sensitivas cultivadas al inhibir una conductancia ubicua de K^+ de fondo (Viana et al 2002). Se supone que las neuronas sensibles al frío resisten a este efecto calórico al expresar otra corriente de K^+ que actúa como un «freno de excitabilidad». Aunque es improbable que este mecanismo sea la respuesta inicial o principal de la despolarización al frío, puede contribuir en la criosensibilidad al modular la magnitud o cinética de los potenciales de acción provocados por frío. Además, se ha propuesto que otro miembro de la familia de canales TRP, denominado TRPA1 (denominado también, previamente, ANKTM1), funciona como un sensor del «frío nocivo» al responder a temperaturas inferiores a 17 °C (Story et al 2003). Por consiguiente, el TRPM8 estaría bajo la termosensibilización en el intervalo de enfriamiento a frío, mientras que el TRPA1 podría contribuir en la detección de estímulos fríos dolorosos. En efecto, el TRPA1 es expresado por un subgrupo de neuronas peptidérgicas, sensibles a la capsaicina, que coincide con su presencia en los nociceptores. Sin embargo, como se ha explicado anteriormente, el TRPA1 es activado por el alil isotiocianato, el principio cáustico del aceite de mostaza (Bandell et al 2004, Jordt et al 2004). Esto, junto con otras observaciones, ha planteado la cuestión sobre si el TRPA1 contribuye a la detección de agentes inflamatorios fríos nocivos u otros estímulos nociceptivos.

Mecanosensibilidad

Los nociceptores pueden activarse por estrés mecánico secundario a presión directa, deformación tisular o cambios de osmolaridad. Basándose en la modalidad sensitiva y la respuesta eléctrica, las neuronas mecanosensitivas de los mamíferos pueden clasificarse en cuatro grupos:

- Las fibras Aα son propioceptoras que detectan la tensión muscular o la posición articular.
- Las fibras Aβ incluyen receptores del tacto activados por baja presión.
- Las fibras Aδ y C son nociceptores que responden a una estimulación mecánica intensa.

En estos grupos, las subclases de neuronas mecanorreceptivas muestran distintos umbrales de respuesta y propiedades de adaptación características (Perl 1992, Djouri & Lawson 2004).

Entre las modalidades sensitivas, la mecanosensibilidad ha sido la más escurridiza respecto a la identificación de moléculas que median en la detección y transducción de los estímulos. Ello refleja, en parte, la heterogeneidad de las células mecanorreceptivas y la ausencia de simples sistemas in vitro para analizar respuestas mecanosensitivas naturales. Además, con excepción de los cilios auditivos, actualmente es escasa la caracterización biofísica, bioquímica o farmacológica de los procesos de transducción subyacentes que podrían apuntar el camino hacia moléculas específicas o vías de transducción de señales que intervienen en la mecanosensibilización de neuronas sensitivas de los mamíferos. Sin embargo, recientes estudios electrofisiológicos indican que neuronas sensitivas primarias del ganglio de la raíz posterior o de los ganglios trigeminales de rata conservan la sensibilidad a los estímulos mecánicos (presión o succión) cuando se disocian y cultivan, lo que constituye el punto inicial para realizar estudios celulares biológicos. Estos experimentos también indican que las neuronas del GRP mecánicamente sensibles pueden dividirse en clases de umbral alto o bajo, según sus respuestas a los estímulos de intensidad gradual (Cho et al 2002, Drew et al 2002).

Aunque todavía no se ha conseguido realizar la identificación directa de los mecanotransductores de los mamíferos, han aparecido numerosos candidatos importantes a partir del análisis genético de la mecanosensibilización en sistemas de invertebrados. Quizás los estudios más

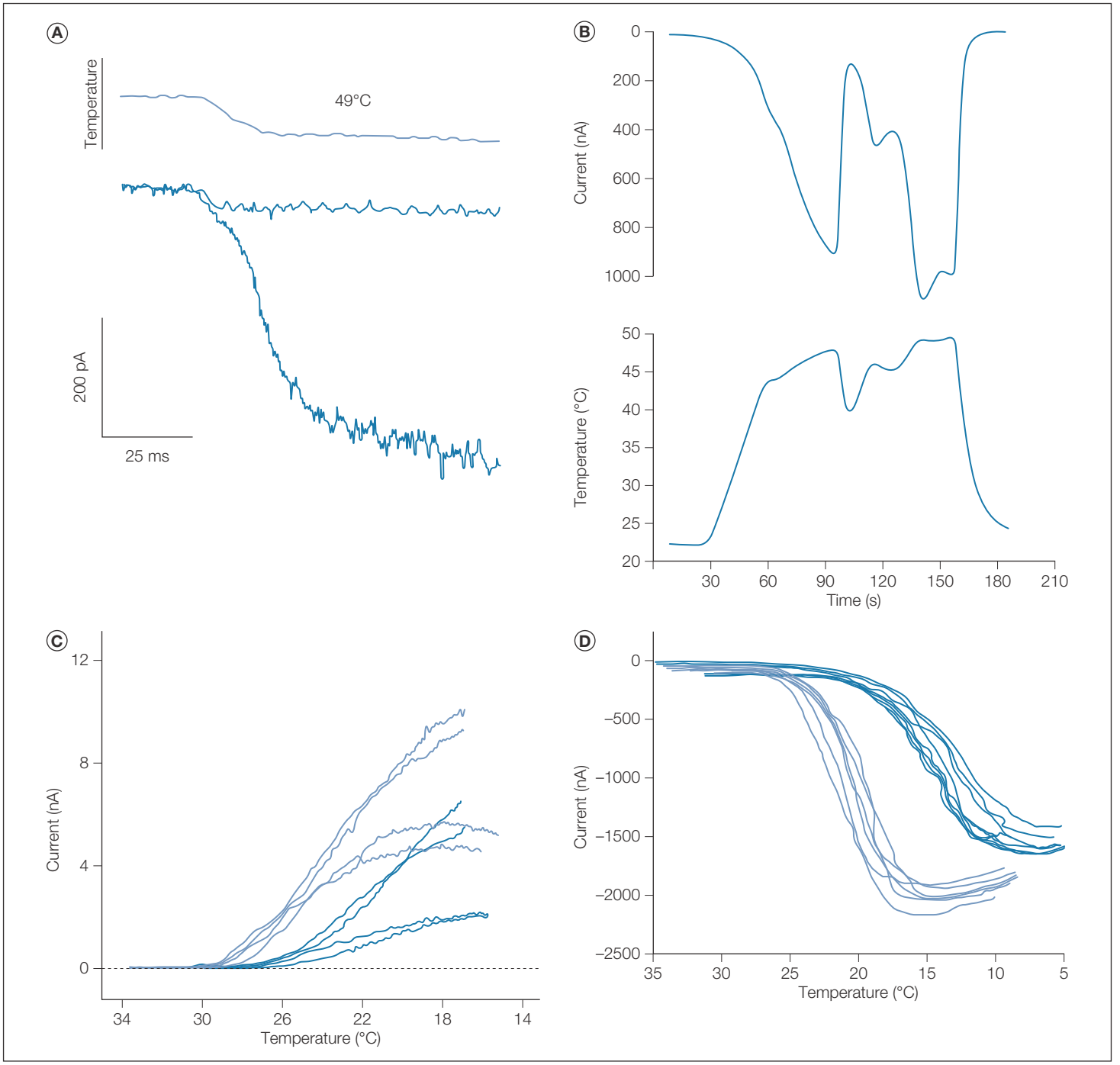


Fig. 2.2 Las corrientes naturales de membrana provocadas por calor o frío en las neuronas sensitivas dependientes del voltaje se parecen a las producidas por canales iónicos TRPV1 o TRPM8 clonados, respectivamente. **A** El registro dependiente del voltaje de dos neuronas cultivadas del ganglio de la raíz posterior de rata muestra una corriente de membrana específica (negro, trazado inferior) de una neurona sin respuesta (gris, trazado medio) provocada por temperaturas superiores a ~ 43 °C. El trazado superior muestra la pendiente de temperaturas, con una meseta en 49 °C. **B** Las fluctuaciones en la temperatura del baño producen cambios de corriente dinámicos y sincronizados en un oocito de rana dependiente del voltaje, que expresa el canal TRPV1 de rata. Igual que en el caso de las respuestas naturales provocadas por calor, las respuestas al calor mediadas por TRPV1 se caracterizan por un umbral calórico de ~ 43 °C y una permeabilidad no selectiva a cationes monovalentes y divalentes. **C** Curvas de respuesta a la temperatura (de 33 a 16 °C) registrados en neuronas trigeminales de rata dependientes del voltaje en presencia (gris) o ausencia (negro) de 10 μM de mentol. El mentol potencia el tamaño de las corrientes provocadas por frío, y desplaza sus umbrales de activación calórica de ~ 27 a ~ 30 °C. **D** Perfiles de respuesta de las corrientes de membrana provocadas por frío en oocitos de rana dependientes del voltaje que expresan el canal clonado TRPM8 de rata. Los trazados en negro son respuesta en ausencia de mentol, mientras que los de color gris muestran respuestas en presencia de una dosis relativamente baja (20 μM) de mentol. Igual que en las respuestas naturales provocadas por frío, el TRPM8 muestra un umbral de activación calórico de ~ 27 °C, que se desplaza a temperaturas más calientes en presencia de mentol. (**A** Reproducido con autorización de Cesare et al 1999; **B** reproducido con autorización de Tominaga et al 1998 Copyright 1998 Elsevier Ltd.; **C** y **D** reproducidos de McKemy et al 2002, Copyright 2002 Macmillan Publishers Ltd.)

definitivos se han realizado en bacterias, donde los experimentos de purificación y reconstrucción han demostrado que los canales iónicos osmosensibles, MscL y MscS, pueden activarse directamente por el estiramiento o distorsión de la membrana, sin necesidad de otros componentes proteicos (Sukharev et al 1993). Se ha propuesto un mecanismo similar para algunos canales iónicos clonados de mamíferos (p. ej., canales del potasio con dominios de dos poros); sin embargo, sus propiedades biofísicas no son compatibles con un papel en la transducción mecanosensible excitatoria.

Otro modelo prevalente de transducción mecanosensible postula que los canales iónicos mecanosensibles se unen a moléculas del citoesqueleto o de la matriz extracelular, permitiéndoles detectar el desplazamiento físico respecto a la superficie celular. En este modelo, los estímulos mecánicos cambian la tensión entre las moléculas unidas y los canales de transducción para regular la activación. Los paneles genéticos y conductuales con levadura, moscas o gusanos han identificado diversas moléculas candidatas de mecanotransducción (Corey 2003, Driscoll & Tavernarakis 1997, Gillespie & Walker 2001), pero muchos de los canales iónicos surgidos de estos paneles no responden a estímulos mecánicos cuando se expresan en sistemas heterólogos. Si bien ello coincide con el concepto de que los canales de mecanotransducción eucariotas requieren proteínas accesorias para una activación rápida y eficaz, ello también significa que todavía no se ha llegado a la demostración directa de la mecanosensibilidad.

No obstante, además de los canales bacterianos Msc, los estudios genéticos han implicado a otras dos clases de canales iónicos en la transducción mecanosensitiva. Los paneles de conducta en C*aenorhabditis elegans* han demostrado la necesidad de subunidades de canales iónicos DEG/ENaC en la detección de un toque suave. Estos canales están relacionados estructuralmente con canales del sodio de mamíferos sensibles a la amilorida, que actúan como complejos heteromultiméricos formados por subunidades α, β y γ en epitelio renal. Diversos homólogos de DEG/ENaC de mamífero (ASIC1, ASIC2 y ASIC3) se expresan en neuronas sensitivas primarias, en las que se ha postulado que actúan como canales regulados mecánicamente (según fenotipos de invertebrados) o canales dependientes de los protones (según la capacidad de las soluciones de pH bajo, de activar estos canales cuando se expresan de forma heteróloga). Sin embargo, las deleciones dirigidas de genes que codifican estas proteínas en ratones no afectan a la mayoría de las fibras somatosensitivas activadas mecánicamente o producen alteraciones bastante leves de la mecanorrespuesta (Price et al 2000, 2001, Roza et al 2004). Como tales, sigue siendo controvertido el papel de los canales de la familia de DEG/ENaC en la mecanotransducción somatosensitiva de los mamíferos.

Estudios genéticos en levadura, moscas y gusanos también han implicado a los canales TRP en la osmosensibilidad y la mecanosensibilidad. De nuevo, basándose en estos modelos genéticos, se han estudiado los papeles de los canales TRP en los vertebrados en la mecanosensibilidad con métodos de genes inactivados y expresión heteróloga. Por ejemplo, la expresión de TRPV4 de mamífero en células HEK293 o de CHO transfectadas las sensibiliza a soluciones hipoosmóticas, lo cual se ha determinado por aumentos en la concentración intracelular de Ca^{2+} libre o la activación de las corrientes de membrana; sin embargo, la latencia prolongada de la respuesta 2 min) plantea cuestiones sobre si el TRPV4 se regula directamente por la fuerza osmótica (Liedtke et al 2000, Strotmann et al 2000). La disrupción dirigida del TRPV4 en ratones produce cambios en las respuestas mecanosensibles, la osmorregulación y la nocicepción, pero, de nuevo, estos efectos son bastante leves y los animales mutantes no muestran déficit importantes de audición ni de mecanosensibilidad (Liedtke et al 2000, Mizuno et al 2003, Suzuki et al 2003).

Quizá los hallazgos más convincentes proceden de estudios del canal TRP de la mosca o del pez cebra, llamado NOMPC, del que experimentos genéticos directos e inversos sugieren un papel en la respuesta mecánica de los cilios auditivos o su equivalente funcional (Sidi et al 2003, Walker et al 2000). Sin embargo, no se ha descrito que la expresión heteróloga de NOMPC produzca canales mecanosensibles funcionales, ni tampoco se ha identificado un homólogo del NOMPC en los mamíferos. Por tanto, si bien ahora se han identificado diversas moléculas candidatas de la mecanotransducción, ningún producto génico individual cumple los criterios necesarios para calificarlo como detector o transductor auténtico de los estímulos mecánicos, con excepción de los MscS y MscL bacterianos. Además, la diversidad funcional de los tipos de células mecanorreceptivas indica que ninguna molécula ni mecanismo molecular explicará todas las formas de mecanosensibilidad en los organismos multicelulares.

Un mecanismo alternativo para detectar deformidad tisular o presión podría no implicar a los canales regulados mecánicamente per se, sino que, en su lugar, podría producirse a través de una liberación mediada por un estiramiento o lesión de mensajeros químicos difusibles, capaces de activar terminaciones nerviosas sensitivas próximas, un proceso conocido como transducción mecanoquímica. A este respecto, el ATP ha centrado una atención especial, porque es un metabolito abundante y ubicuo que, al ser liberado de las células por secreción regulada o por pérdida de integridad de la membrana, puede excitar a las neuronas sensitivas primarias al activar los canales iónicos dependientes del ATP (receptores P2X) en estas células (Jahr y Jessell 1983, Krishtal et al 1988, Sutherland et al 2000). Este mecanismo se confirma por el análisis de ratones que carecen del subtipo del receptor $P2X_3$ específico de las neuronas sensitivas. Estos animales muestran un aumento del umbral de micción en respuesta al llenado y distensión de la vejiga, un fenotipo que coincide con un mecanismo de señal en el que la distensión mecánica potencia la liberación de ATP del epitelio vesical, iniciando el reflejo miccional por activación de receptores $P2X_3$ sobre fibras nerviosas sensitivas de la pared vesical (Cockayne et al 2000).

PROPAGACIÓN DE LA SEÑAL Y PROPIEDADES DE LOS CANALES IÓNICOS DEPENDIENTES DEL VOLTAJE

Una vez detectados los estímulos calóricos, mecánicos o químicos por los aferentes primarios, el acontecimiento excitador debe iniciar un potencial de acción regenerativo y culminar en la liberación de neurotransmisores, si la información sensitiva debe transportarse desde la periferia hasta el asta posterior de la médula espinal. Aquí es donde intervienen los canales del sodio, calcio y potasio dependientes del voltaje. Como se explica a continuación, algunos subtipos de canales iónicos dependientes del voltaje tienen diversas funciones o se enriquecen en neuronas somatosensitivas, en comparación con otras regiones del sistema nervioso, haciéndolas objetivos potencialmente atractivos para el desarrollo de nuevos fármacos analgésicos selectivos o anestésicos locales (McCleskey & Gold 1999).

Canales del sodio dependientes del voltaje

Existen por lo menos nueve tipos diferentes de genes de canales del Na dependientes del voltaje en los mamíferos (Catterall et al 2003a, Goldin et al 2000), y las neuronas sensitivas expresan ARNm para un mayor número que cualquier otro tipo de neurona. La diversidad de canales del Na en las neuronas sensitivas plantea cuestiones que se han buscado con vehemencia:

- ¿Por qué las neuronas sensitivas necesitan tantos canales del Na diferentes?
- Los diferentes canales del Na, ¿cambian durante los trastornos de dolor patológico?

- Esta diversidad molecular, ¿crea una oportunidad para desarrollar fármacos que supriman el dolor sin afectar a otras sensibilidades?

Dos tipos de observación eléctrica desencadenaron la carga para clonar nuevos canales del Na desde grupos de neuronas sensitivas. Primero, las neuronas sensitivas difieren, sobre todo, en la forma de sus potenciales de acción y en la cadencia de su frecuencia de descarga. Los potenciales de duración de acción más larga son una característica distintiva de los nociceptores (Djouhri et al 1998, Ritter & Mendell 1992) y, cuando se estimulan, los nociceptores descargan potenciales de acción a frecuencias relativamente lentas (10/s o similar) y erráticas (Koltzenburg et al 1997). Por contraste, las aferencias de los husos musculares tienen potenciales de acción rápidos (1 ms) que descargan a un ritmo rápido, como un reloj (> 100/s). La segunda observación fue que algunas corrientes de Na de neuronas sensitivas pequeñas, que más probablemente son nociceptores, resisten el bloqueo por tetrodotoxina (TTX), y estos canales resistentes a TTX tienen características cinéticas definidas (Kostyuk et al 1981, Roy & Narahashi 1992). Ello indica que los canales del Na resistentes a TTX, pueden estar bajo la nueva excitabilidad de los nociceptores.

Los canales del Na consisten en una subunidad alfa excepcionalmente grande (de unos 2.000 aminoácidos) y varias subunidades beta adicionales. La subunidad alfa tiene una maquinaria sensible a los poros y al voltaje. Consiste en cuatro dominios, cada uno de ellos análogo a una subunidad del canal del potasio dependiente del voltaje. Existe ahora una nomenclatura sistemática para las subunidades alfa de los canales del Na y los nueve genes primarios que codifican de $Na_V1.1$ a $Na_V1.9$ (Goldin et al 2000). (Este patrón de denominación se utiliza para cada una de las familias de canales iónicos, dependientes del voltaje: Na se refiere al ión preferido, V a la sensibilidad del voltaje, el primer número indica la subfamilia de genes, y el número después del punto indica la isoforma concreta.) Una segunda familia de genes de los canales de Na (Na_V2) aún no ha generado canales activos cuando se expresan de forma heteróloga.

Seis genes generan una corriente de Na sensible a TTX ($Na_V1.1$, 1.2, 1.3, 1.4, 1.6, 1.7), y tres hacen una corriente resistente a TTX ($Na_V1.5$, 1.8, 1.9). La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) halló ARNm en neuronas sensitivas embrionicas para ocho de los nueve genes (no $Na_V1.4$) (Black et al 1996). Combinados con los datos de hibridación in situ (y centrados en tejido adulto), los candidatos más probables para los canales sensibles a TTX en las neuronas sensitivas acabaron siendo $Na_V1.1$, 1.6, 1.7, mientras que $Na_V1.8$ y 1.9 podrían codificar la corriente insensible a TTX.

Las distribuciones de las proteínas de los canales del Na funcionales se describieron por inmunocitoquímica y electrofisiología. Pueden hacerse varias afirmaciones. Independientemente de la modalidad sensitiva, prácticamente todos los axones sensitivos necesitan canales del Na sensibles a TTX para conducir potenciales de acción (Ritter & Mendell 1992). En los axones mielínicos, el $Na_V1.6$ es el canal del Na sensible a TTX en el nódulo de Ranvier (Caldwell et al 2000), mientras que las neuronas sensitivas con axones amielínicos expresan $Na_V1.7$ (Djouhri et al 2003a). De los canales resistentes a TTX, $Na_V1.8$ y 1.9 están presentes en casi, pero no en todos, los nociceptores, y $Na_V1.9$ sólo se encuentra en los nociceptores (Djouhri et al 2003b, Fang et al 2002).

Las propiedades cinéticas de los dos canales resistentes a TTX indican que pueden tener funciones características que deberían influir en el umbral y la forma de los potenciales de acción. El $Na_V1.9$ puede abrirse a potenciales negativos (–80 mV), pero no se inactiva completamente incluso con potenciales considerablemente más positivos; ello debería permitir generar una corriente pequeña, persistente incluso con una neurona en reposo (Herzog et al 2001). Esto proporciona una influencia despolarizante sobre el potencial de membrana en reposo, facilitando supuestamente la descarga de los potenciales de acción. En ciertas neuronas del SNC, estas pequeñas y persistentes corrientes de Na generan una descarga repetitiva (Taddese & Bean 2002).

El $Na_V1.9$ no puede explicar la corriente de Na clásica resistente a TTX en las neuronas sensibles. Las propiedades principales de la corriente clásica son que se activa con voltajes relativamente más positivos que los canales sensibles a TTX (el $Na_V1.9$ se activa con voltajes más negativos), y se inactiva de forma notablemente lenta durante un estímulo mantenido (Gold et al 1996a). Suprimiendo el gen en ratones, Wood y colaboradores mostraron claramente que el $Na_V1.8$ se encuentra bajo esta corriente (Akopian et al 1999). Los ratones con el $Na_V1.8$ inactivo desarrollan hiperalgesia más lentamente que los ratones genéticamente intactos (Akopian et al 1999), y tienen una mayor tendencia a desarrollar una descarga ectópica espontánea de neuronas sensitivas, tras la lesión de los axones (Roza et al 2003).

¿Cómo interactúan los diferentes canales del Na para crear el potencial de acción prolongado en los nociceptores? La respuesta se ha obtenido por estimulación de células con ondas de potencial de acción durante registros dependientes del voltaje (Blair & Bean 2002). Considerar tres fases del potencial de acción nociceptivo: el desencadenante, el ascenso y el hombro prolongado. Como se observa en la Figura 2.3, la corriente de Na sensible a TTX, debido a que se abre con voltajes

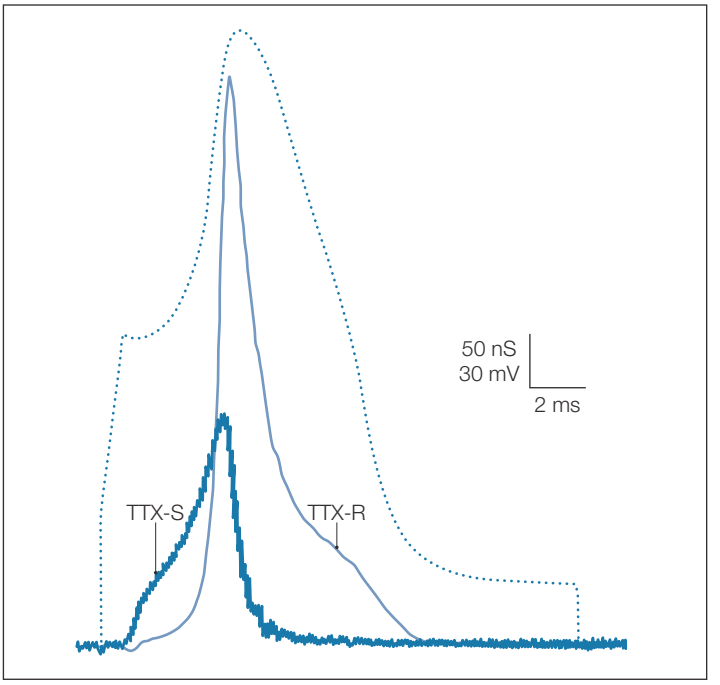


Fig. 2.3 La línea punteada muestra un registro clásico de voltaje de un potencial de acción de un nociceptor. Nótese que no se repolariza inmediatamente, sino que tiene un hombro en la fase de caída que prolonga el potencial de acción durante varios milisegundos. Este potencial de acción se utilizó como el estímulo en los registros de voltaje que provocaban corrientes de Na^+ que fueron bloqueadas por TTX, y otras no lo fueron. Se observan las conductancias de Na^+ sensibles (TTX-S) e insensibles a TTX (TTX-R). Primero se activa TTX-S, desencadenando el potencial de acción. Sin embargo, aporta menos de la mitad de la conductancia total de Na^+ durante el ascenso, y se inactiva completamente antes del hombro en la fase de caída. Es el canal de Na^+ TTX-R junto con los canales de Ca^{2+} (no mostrados) los que proporcionan la fuerza despolarizante durante el hombro del potencial de acción. (Reproducido con permiso de Blair y Bean 2002. Copyright 2002 by the Society for Neuroscience.)

más negativos, desencadena el potencial de acción, pero el canal resistente a TTX ($Na_V1.8$) proporciona el volumen de la corriente de Na durante el ascenso. Durante el hombro prolongado que distingue los nociceptores de los no nociceptores, la corriente sensible a TTX se inactiva; la corriente resistente a TTX (junto con la corriente de Ca no mostrada) lleva al hombro prolongado. Un protocolo experimental relacionado demostró que la adaptación de la descarga de los nociceptores se produce, en parte, porque la despolarización prolongada hace que el $Na_V1.8$ entre en un estado de inactivación lenta que puede tardar unos segundos en recuperarse (Blair & Bean 2003).

Algunas patologías raras de dolor crónico (p. ej., eritermalgia hereditaria) se asocian con una alteración de los canales del Na (Cummins et al 2004), y muchos estudios en animales indican que los cambios en las propiedades de los canales del sodio pueden ser una manifestación más general del dolor persistente (Lai et al 2004). Los mecanismos de modulación incluyen cambios en el estado de fosforilación de los canales del Na (England et al 1996, Gold et al 1998), cambios en la expresión de transcritos de los canales del Na (Decosterd et al 2002, Sleeper et al 2000) y cambios en el tráfico de los canales del Na por el axón (Gold et al 2003, Toledo-Aral et al 1997).

La lenta inactivación del $Na_V1.8$ indica que podría potenciar los potenciales de acción más largos clásicos de los nociceptores (Djouhri et al 2003b), mientras que la capacidad del $Na_V1.9$ de generar corrientes en estado estable indica que su actividad podría hiperexcitar a las células. Estas propiedades cinéticas exclusivas también pueden sensibilizar selectivamente estos canales frente a fármacos, incluso supuestamente fármacos no selectivos, como los anestésicos locales. En concentraciones locales muy altas (milimolares) utilizadas para bloquear los nervios totalmente, los anestésicos locales no son selectivos, aunque la lidocaína se ha utilizado durante tiempo como antiarrítmico en concentraciones muy bajas (micromolares) que alteran selectivamente la actividad de los canales del Na. La selectividad se produce porque los anestésicos locales se unen mejor a los canales de Na una vez inactivados, y la inactivación se estimula por los potenciales de acción de duración prolongada que se producen en el corazón (Hille 1977). De forma análoga, las concentraciones bajas de anestésicos locales bloquean selectivamente la descarga rápida, ectópica, de los nervios después de una lesión química, supuestamente porque los anestésicos son más potentes en los canales del Na más activos («bloqueo dependiente del uso») (Persaud & Strichartz 2002). El hecho de que los nociceptores tengan potenciales de acción más largos que los no nociceptores, que expresan subtipos específicos de los canales del Na, y el deseo de inhibir los nociceptores patológicamente hiperactivos, son razones optimistas para pensar que los bloqueantes selectivos de los canales del Na serán un camino para bloquear el dolor de forma selectiva.

Canales de calcio dependientes del voltaje

Las neuronas y el músculo deben traducir las señales eléctricas en una señal química para generar una señal de salida. Los canales del Ca dependientes del voltaje son los traductores. Se abren cuando el potencial de membrana se despolariza y aumentan la concentración intracelular de calcio. El calcio contrae el músculo y produce una secreción de neurotransmisores y hormonas de los nervios. La diversidad de los canales del Ca y los detalles de su expresión en el sistema nociceptivo han aumentado los esfuerzos para desarrollar analgésicos por bloqueo de determinados tipos de canales del Ca. Las pruebas de su intervención en la nocicepción son especialmente claras para los canales del Ca de tipo N en situaciones de dolor persistente e intenso, y para los canales del Ca de tipo P en la migraña.

Las cinco letras del alfabeto de los subtipos de los canales del Ca son L, N, P, R y T (Tsien et al 1995). N, P y R son los canales que desencadenan gran parte de la neurotransmisión (Dunlap et al 1995, Meir et al 1999). Los canales L desencadenan la contracción muscular y contribuyen a algunas formas de plasticidad neuronal y regulación génica (Mermelstein et al 2000). Los canales T, más importantes por sus propiedades eléctricas que por su entrada de calcio, desencadenan la descarga neuronal y contribuyen al ritmo repetitivo del corazón.

Existen tres familias de genes de los canales del Ca: los canales L están en la familia número 1 (Ca_V1); los canales N, P y R están en la familia 2 (Ca_V2), y los canales T están en la familia 3 (Ca_V3) (Catterall et al 2003b, Ertel et al 2000). Igual que en los canales del Na, estas familias de genes describen subunidades alfa, la gran subunidad que hace a la puerta sensible a los poros y al voltaje. Los canales del Ca también tienen subunidades auxiliares (alfa 2, beta, gamma) que contribuyen a su diversidad funcional.

La diversidad de los canales del Ca es importante en el campo del dolor, porque los canales de tipo N son críticos para la neurotransmisión de neuronas sensitivas, pero relativamente menos importantes para la neurotransmisión excitatoria en el SNC. La toxina selectiva de los canales N, la conotoxina omega GVIA, bloquea parcialmente la transmisión excitatoria en la mayoría de sinapsis del SNC, mientras que la toxina selectiva del canal P, la agatoxina IVA, es bastante más eficaz (Dunlap et al 1995, Meir et al 1999). Por contraste, los canales N acarrean el volumen de la corriente de calcio en las neuronas sensitivas, y su bloqueo elimina prácticamente toda la neurotransmisión rápida de las neuronas sensitivas (Gruner & Silva 1994). Para señalar la importancia de los canales N en la nocicepción, en algunos artículos se ha demostrado que la fracción de canales N es relativamente mayor en las neuronas sensitivas pequeñas que en las grandes (Cardenas et al 1995). Por último, es importante que nuestros analgésicos más eficaces, los opioides, actúen sobre neuronas sensibles por inhibición de sus canales del Ca de tipo N (Schroeder et al 1991, Taddese et al 1995).

Estas diferencias en la farmacología de los canales del Ca del SNC y la neurotransmisión sensitiva llevó a la investigación de toxinas de péptidos de los canales N como posibles agentes analgésicos (Miljanich & Ramachandran 1995). En ensayos clínicos, se ha observado que la aplicación intratecal de un péptido, ziconotida (también conocido como omega-conotoxina MVIIA), alivia el dolor intenso (Scott et al 2002). No sorprende que la liberación del péptido en dosis altas produjera efectos secundarios (Penn & Paice 2000), pero han disminuido en dosis más bajas que aún son analgésicas, y el fármaco se ha aprobado para su uso clínico. Ésta es una demostración preliminar de que el bloqueo de los canales N puede ser analgésico, y se han dedicado muchos esfuerzos para desarrollar pequeñas moléculas de bloqueantes de los canales N por vía oral. Un desarrollo prometedor es el artículo sobre bloqueantes de canales N dependientes del uso, que serían más eficaces cuando una neurona es hiperactiva (Beedle & Zamponi 2000), como sucede en el dolor intenso. La descripción de una variante empalmada del canal N con una mayor expresión en los nociceptores que en los no nociceptores (Bell et al 2004) también estimula esta línea de descubrimiento de fármacos.

Entre los tratamientos de la migraña durante largo tiempo se han incluido los bloqueantes de los canales del Ca genéricos, y se supone que es debido a sus acciones sobre la vascularización (Young et al 1997). Sin embargo, en el seguimiento de la base genética de la migraña hemipléjica familiar se halló que estaba causada por diversas mutaciones en los canales del Ca de tipo P (Pietrobon & Striessnig 2003). Una de estas formas mutantes de los canales P humanos se ha inactivado en un ratón. El ratón mutante presentó un umbral más bajo y un mayor grado de depresión propagada cortical, que habitualmente se considera la causa del aura asociada con la migraña (Van den Maagdenberg et al 2004). La migraña está causada por una interacción no definida entre la excitabilidad cortical, la vascularización cerebral y las neuronas sensitivas trigeminales. Diferentes tipos del canal del Ca pue-

den desempeñar papeles en cada uno de estos brazos del síndrome. La acción de los canales P en el ratón genomanipulado se ha interpretado como un modelo que crea una cortical hiperexcitable.

Los canales del Ca son esenciales para la neurotransmisión en cada sinapsis en la vía del dolor de la periferia al córtex, pero también son esenciales para las otras neurotransmisiones. Para obtener efectos selectivos sobre el dolor sin afectar a otras funciones neurológicas y fisiológicas, debe haber algo especial sobre los canales del Ca y el dolor. Existen, por lo menos, dos cosas que son especiales:

1. En muchas patologías con dolor crónico, las neuronas disparan a una velocidad excesivamente alta.
2. La primera sinapsis de la vía nociceptiva se basa más en los canales del Ca de tipo N que en las otras sinapsis del SNC.

Canales de potasio dependientes del voltaje

Los canales del K dependientes del voltaje dan forma a los potenciales de acción y sincronizan el momento de la descarga; aunque no son esenciales para el potencial de acción, los canales del K están bajo gran parte de la sutilidad de la bioelectricidad. Al abrirse, dirigen el potencial de membrana hacia el potencial de equilibrio del potasio, disminuyendo la excitabilidad de una célula. Por tanto, los canales del K son dianas moleculares principales para suprimir neuronas hiperactivas y, por tanto, pueden ser útiles para suprimir situaciones hiperalgésicas.

Existe una gran variedad de canales del K (Gutman et al 2003), y estamos lejos de apreciar plenamente su importancia en la señalización del dolor. Pueden dividirse en tres grupos, que difieren en el número de hélices que cruzan la membrana. Los canales del K dependientes del voltaje clásicos, llamados con frecuencia rectificadores retardados, tienen todos seis dominios transmembrana, y entran en nueve subfamilias diferentes de genes. La expresión de isoformas de la subfamilia K_V1 entre diferentes subtipos de neuronas sensitivas se ha estudiado por inmunohistoquímica (Rasband et al 2001). El $K_V1.4$ se encuentra en la mayoría de las neuronas sensitivas pequeñas que expresan $Na_V1.8$, convirtiéndolo en el rectificador retardado nociceptivo candidato. Crea un corriente transitoria (tipo A), como la más destacada en neuronas sensitivas pequeñas (Gold et al 1996b). $K_V1.1$ y $K_V1.2$ se encuentran en las neuronas sensitivas de gran diámetro, y suelen estar ausentes en las neuronas que tienen el $K_V1.4$.

Las otras clases estructurales de canales del K tienen dos o cuatro dominios transmembrana. Los canales del K constitutivamente abiertos que determinan el potencial en reposo tienen dos dominios transmembrana. Estos canales se denominan rectificadores interiores, porque pasan una corriente hacia fuera relativamente menor, lo que permite que se produzcan potenciales de acción sin una comunicación intensa desde los canales del K en reposo. Los canales con cuatro dominios transmembrana están en una fase de investigación relativamente inicial. Algunos se cierran en respuesta a la acidez, de forma que se unen al número sustancial de canales iónicos que pueden ser sensores ácidos en diferentes tejidos (Holzer 2003).

Otros canales del K con seis dominios transmembrana no se activan por despolarización. Dos —denominados canal M y canal H— figuran predominantemente en la excitación de las neuronas, porque ajustan el potencial de reposo en respuesta a la activación de varios receptores acoplados a la proteína G. En las neuronas simpáticas, el canal M, cuyo gen se llama KCNQ, produce una despolarización prolongada cuando se activan el receptor muscarínico de la acetilcolina o diversos receptores peptídicos (Jentsch 2000). Los receptores que afectan a los canales M tienen en común el hecho de que pueden activar proteínas G_q, que alteran la dinámica de la fosfoinositida lipídica. Los canales M se encuentran en neuronas sensitivas (Passmore et al 2003), y el bloqueo farmacológico disminuye la respuesta conductual a un estímulo nocivo: la inyección de carragenina. La Figura 2.4 muestra un efecto debido, en parte, a la modulación de los canales M: el ATP extracelular, que actúa a través de receptores acoplados a la proteína G, estimula a las neuronas sensitivas para descargar cuando están demasiado lejos para poder explicarse por canales iónicos dependientes del ATP (Bergson & Cook 2004, Molliver et al 2002). Los canales H, cuyo gen se llama HCN, dependen del voltaje de forma imprevista: se abren en respuesta a la hiperpolarización, más que a la despolarización (Robinson & Siegelbaum 2003). Aunque estructuralmente pertenecen a la familia de los canales del K, pasan Na^+ tan bien como K^+, de forma que generan una corriente interior cuando se abren. Esta denominada «corriente de marcapasos» produce una fuerza de despolarización inmediata cuando se hiperpolariza una célula, contribuyendo a la descarga repetitiva en el corazón y en ciertas neuronas. El AMPc intracelular cambia la activación de este canal, hecho que explica en gran parte cómo la adrenalina acelera la

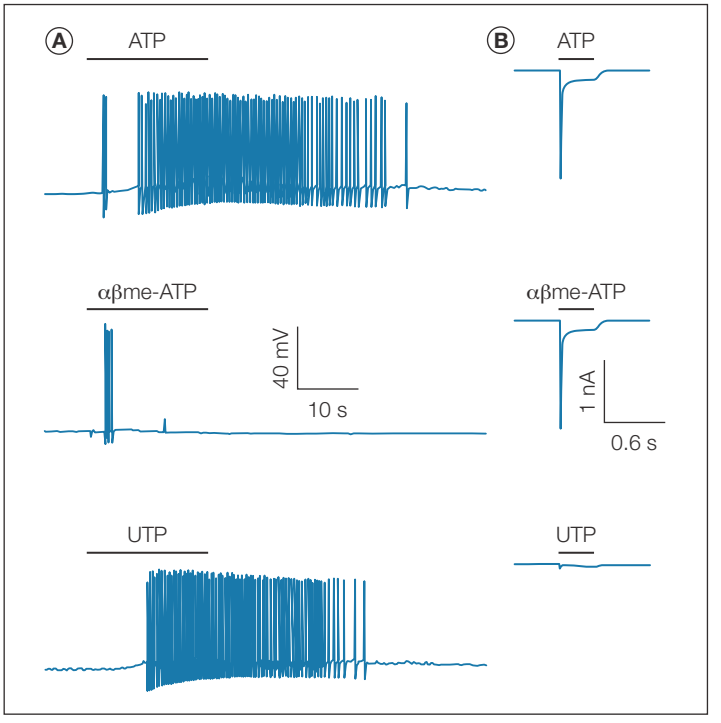


Fig. 2.4 Potenciales de acción (**A**) y corrientes (**B**) provocados en una neurona sensitiva por ATP y sus análogos. Una única aplicación de ATP provocó dos series de potenciales de acción: se produjo un breve tren inmediatamente después de la aplicación de ATP, luego un tren mucho más largo después de un retraso, y luego persistió durante varios segundos tras la retirada del ATP. La aplicación de alfa-beta-metilén ATP (αβme-ATP), que estimula selectivamente a los canales iónicos de neuronas sensitivas dependientes del ATP (receptores P2X), provocó el tren inicial de los potenciales de acción, pero no el prolongado. La aplicación de UTP, que activa los receptores de ATP acoplados a la proteína G (P2Y), provocó el tren retardado, persistente, pero no el corto, rápido. El ATP y el αβme-ATP provocaron grandes corrientes clásicas de los canales $P2X_3$, pero el UTP provocó sólo una corriente interior muy pequeña; se ha observado que los KCNQ interviene en gran parte de esta corriente. (Reproducido de Molliver et al 2002. Copyright 2002 con autorización de Blackwell Publishing Ltd.)

frecuencia cardíaca. El canal genera corrientes importantes en algunas neuronas sensitivas y ninguna en otras. Es especialmente evidente en las neuronas sensitivas grandes (Doan et al 2004, Scroggs et al 1994); se desconoce su importancia en el dolor.

Los canales del K activados con calcio se activan cuando aumentan las concentraciones de Ca^{2+}, finalizando, por tanto, los períodos del potencial de acción por hiperpolarización de la célula hasta que caen los niveles de Ca^{2+}. Algunos informes confirman que estos canales se encuentran en las neuronas sensitivas (Akins & McCleskey 1993, Boettger et al 2002, Hoesch et al 2004), pero no se ha publicado ningún estudio sistemático de su importancia en la nocicepción.

DETECCIÓN DE ESTÍMULOS QUÍMICOS Y RELACIÓN CON LA SENSIBILIZACIÓN

La lesión tisular aumenta la sensibilidad de los nociceptores a estímulos calóricos y mecánicos. Este proceso deriva, por lo menos en parte, de la producción y liberación de numerosos factores de fibras nerviosas sensitivas o células no neuronales (p. ej., mastocitos, neutrófilos, plaquetas y fibroblastos) que residen en el área lesionada o la infiltran. Los componentes de esta llamada «sopa inflamatoria» pueden excitar neuronas aferentes primarias y/o aumentar su sensibilidad a otros estímulos (Dray 1995, Julius & Basbaum 2001). Algunos de estos factores (p. ej., protones, ATP y serotonina) lo realizan por unión directa a los canales iónicos del terminal nervioso sensitivo, mientras que otros (p. ej., bradicinina, histamina, prostaglandinas y factor de crecimiento nervioso) ejercen sus efectos por activación de receptores acoplados a la proteína G o a tirosina cinasas del receptor que modulan las vías de señalización del segundo mensajero en las neuronas aferentes primarias. Además, algunos agentes inflamatorios (p. ej., serotonina y ATP) se centran en los receptores ionotrópicos y metabotrópicos de estas células. Más que presentar una lista exhaustiva de agentes inflamatorios y de sus mecanismos de acción propuestos, en este apartado se ofrece una visión general de las principales vías que intervienen, y los avances recientes sobre el conocimiento de la base bioquímica de la sensibilización de los nociceptores.

Acciones directas sobre canales excitadores: ATP, 5-HT y protones

Diversos productos inflamatorios alteran la excitabilidad neuronal al interactuar directamente con receptores ionotrópicos, actuando como auténticos agonistas de los canales o moduladores alostéricos positivos (McCleskey & Gold 1999). En efecto, este mecanismo puede explicar los efectos productores de dolor agudo del ATP o la serotonina cuando se aplica a una base ampollosa. Como se ha explicado anteriormente, el ATP se libera de las células lesionadas o nociceptores activados, y puede unirse a canales dependientes del ATP selectivos de cationes (receptores P2X) en la neurona sensitiva. Las neuronas aferentes primarias expresan varios subtipos de receptores P2X (que parecen canales de DEG/ENaC en su topología transmembrana), pero la atención se ha centrado principalmente en la subunidad $P2X_3$ por su expresión específica en las neuronas no peptidérgicas de pequeño diámetro de los ganglios de la raíz posterior y del trigémino, donde pueden formar complejos de canales homómeros o heterómeros (con $P2X_2$) (North 2004). Asimismo, la serotonina despolariza las neuronas sensitivas al activar directamente el receptor de $5\text{-}HT_3$, un canal excitador que pertenece a la superfamilia del receptor nicotínico de la acetilcolina (Maricq et al 1991). En la vía del dolor, los receptores de la $5\text{-}HT_3$ son expresados por un subgrupo de neuronas no peptidérgicas, de diámetro medio y pequeño, que aparentemente se corresponden con fibras C y Aδ, además de neuronas GABAérgicas en el asta posterior de la médula espinal. Los estudios de disrupción génica en el ratón han implicado a los receptores $P2X_3$ en activación mediada por el estiramiento de neuronas sensitivas y la detección de estímulos calóricos o el dolor inducido por lesión tisular definido por el paradigma de la inyección de formalina (Cockayne et al 2000, Souslova et al 2000). De forma análoga, los ratones con déficit de $5\text{-}HT_3$ muestran un descenso de la nocicepción en la segunda fase, o fase tardía, de la prueba de la formalina (Zeitz et al 2002). Si bien estos estudios implican a los receptores ionotrópicos de ATP y 5-HT en el dolor agudo o crónico, merecen seguir estudiándose los mecanismos celulares de estos fenotipos.

La lesión, la infección, la inflamación y la isquemia con frecuencia se acompañan de acidosis tisular local, cuya magnitud se correlaciona bien con el grado de dolor o molestia asociado. Además, se sabe que los protones extracelulares (solución de pH 5) producen respuestas excitadoras transitorias y prolongadas en una fracción significativa de neuronas cultivadas del GRD y produce descargas sostenidas en 50% de fibras C cutáneas amielínicas (Krishtal & Pidoplichko 1980, Reeh & Steen 1996). En estas acciones, se han visto implicados dos receptores candidatos; es decir, el receptor de capsaicina/calor (TRPV1) y miembros de la familia de canales iónicos sensibilizados por ácido (ASIC), mencionada previamente respecto a la mecanosensibilidad. Los estudios electrofisiológicos de receptores de capsaicina naturales y clonados han demostrado que los protones extracelulares ($pH < 6$) activan directamente estos canales a temperatura ambiente, produciendo corrientes de membrana que se parecen a las respuestas sostenidas provocadas por protones, que se observan en las neuronas cultivadas de GRD (Bevan & Geppetti 1994, Caterina & Julius 2001). En efecto, las neuronas de GRD cultivadas o fibras C cutáneas de ratones con déficit de TRPV1 muestran una reducción muy importante en las respuestas sostenidas provocadas a pH 5, lo cual indica que el receptor de la capsaicina es un lugar principal a través del cual los protones extracelulares excitan las neuronas aferentes primarias (Caterina et al 2000, Davis et al 2000). Quizás de forma más significativa, los protones también actúan como moduladores alostéricos del TRPV1, disminuyendo su umbral de activación calórica a cifras iguales o inferiores a la temperatura corporal normal (Tominaga et al 1998). Como tal, se esperaría que la acidosis tisular local aumentara la excitabilidad de los nociceptores y estimulara la hipersensibilidad calórica por su efecto sobre el TRPV1, una hipótesis compatible con el fracaso de ratones con déficit de TRPV1 de mostrar una hipersensibilidad calórica en caso de inflamación.

Se han descrito por lo menos cinco subtipos de ASIC (incluidos distintos genes y variantes empalmadas), muchos de los cuales se expresan en ganglios sensitivos (Waldmann & Lazdunski 1998). Los estudios de genes inactivados indican que el subtipo DRASIC (o ASIC3) específico de neurona contribuye a las respuestas transitorias provocadas por protones que se observan en las neuronas de diámetro medio o grande (Price et al 2001). Además, los estudios electrofisiológicos y farmacológicos indican claramente que el ASIC3 está bajo las respuestas inhabitualmente amplias y transitorias provocadas por protones observadas en los aferentes que inervan el corazón (Sutherland et al 2001). Hay que destacar que en las fases iniciales de un ataque cardíaco se puede producir una acidosis relativamente moderada (pH 7), pero que es suficiente para activar de forma enérgica los nociceptores cardíacos o canales que contienen ASIC3 clonado. Por tanto, es probable que el ASIC3 actúe como un sensor importante de acidez miocárdica que desencadena el dolor cardíaco.

Receptores acoplados a la fosfolipasa C: bradicinina, ATP, proteasas y NGF

Diversos componentes de la «sopa inflamatoria» activan los receptores acoplados a la fosfolipasa C (PLC) en neuronas aferentes prima-

rias. Al hacerlo, catalizan la hidrólisis del fosfatidilinositol difosfato de la membrana plasmática (PIP2) para producir diacilglicerol, un activador de la proteína cinasa C, e inositol trifosfato, que favorece la liberación de calcio de los depósitos intracelulares. Entre estos agentes, el más importante es la bradicinina, un nonapéptido que activa los receptores BK2 acoplados a proteínas en las neuronas sensitivas para producir una despolarización inmediata (y dolor agudo), además de una sensibilización a los estímulos calóricos a más largo plazo (Dray 1997). Un tema importante en esta área ha sido identificar componentes retrógrados de esta vía de señalización, especialmente canales que median en estos efectos excitadores y de sensibilización en los aferentes primarios. Tres importantes resultados han dirigido la atención hacia el receptor de la capsaicina, TRPV1, como un objetivo potencial respecto a la sensibilización calórica:

1. El tratamiento de neuronas del GRD cultivadas con bradicinina aumenta la magnitud de las corrientes de membrana provocadas por calor (Cesare & McNaughton 1996, Cesare et al 1999b).
2. La administración de bradicinina a ratones con un déficit de TRPV1 no consigue producir la hipersensibilidad calórica normalmente observada en animales genéticamente intactos (Chuang et al 2001).
3. La coexpresión de TRPV1 y BK_2 en sistemas heterólogos (oocitos de rana o células transfectadas de mamíferos) recapitula resultados de neuronas sensitivas cultivadas en cuanto a que la aplicación de bradicinina a estas células aumenta las respuestas de TRPV1 a la capsaicina, a los protones o al calor (Chuang et al 2001, Premkumar & Ahern 2000).

Estos hallazgos han impulsado investigaciones para identificar mecanismos de transducción de señales que conectan la activación de los receptores BK_2 con la sensibilización del TRPV1, a partir de los cuales han evolucionado dos modelos: uno de ellos indica que el TRPV1 está modulado por la proteína cinasa C-ε, posiblemente por fosforilación directa de los canales iónicos; el otro propone que el PIP_2 de la membrana plasmática actúa como un cofactor inhibidor del TRPV1, y que la activación de los receptores BK_2 mejora esta limitación inhibidora por hidrólisis del PIP_2 mediada por la PLC. Aún sigue debatiéndose hasta qué punto uno o los dos mecanismos están bajo la hipersensibilidad calórica provocada por bradicinina. No obstante, parece existir un acuerdo general en que el TRPV1 es un objetivo retrógrado importante en el proceso por el que los agonistas de muchos receptores acoplados a la PLC producen hipersensibilidad calórica en los nociceptores. Además de la bradicinina, incluyen ATP extracelular o proteasas que activan los receptores metabotrópicos P2Y o PAR2, respectivamente, en neuronas sensitivas (Amadesi et al 2004, Tominaga et al 2001).

Es bien sabido que el factor de crecimiento nervioso produce cambios a largo plazo en la expresión génica por activación de la tirosina cinasa del receptor TrkA y la vía retrógrada de señalización de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAP), un proceso esencial para el desarrollo y la supervivencia de las neuronas sensitivas (Snider & Silos-Santiago 1996). Sin embargo, durante la vida adulta, el NGF también se produce en zonas de inflamación, donde actúa sobre fibras nerviosas sensitivas para producir hipersensibilidad calórica (Shu & Mendell 1999). En efecto, el tratamiento de neuronas sensitivas cultivadas con NGF durante varios minutos aumenta su respuesta a la capsaicina, un efecto recapitulado en células que expresan receptores TRPV1 y TrkA de forma heteróloga. Además de la MAP-cinasa, la activación de TrkA también favorece la hidrólisis del PIP_2 por activación de la PLC-γ y, por tanto, aquí también permanecen los mismos mecanismos y modelos descritos antes respecto a la sensibilización mediada por la bradicinina. De hecho, un mutante de la TrkA que altera específicamente el acoplamiento a la PLC-γ anula el aumento mediado por el NGF de las respuestas del TRPV1 en células heterólogas (Chuang et al 2001). Sin embargo, la TrkA también activa la PI-3 cinasa, y los estudios farmacológicos han implicado a las vías de señalización de PLC o PI-3 cinasa como papeles predominantes en la sensibilización mediada por el NGF de respuestas provocadas por calor en neuronas sensitivas cultivadas de rata adulta (Bonnington & McNaughton 2003, Galoyan et al 2003).

Como se ha mencionado anteriormente, algunos agentes inflamatorios que activan a los receptores acoplados a PLC no sólo producen sensibilización a otros estímulos, sino que también despolarizan de forma aguda neuronas sensitivas. No se ha establecido cómo se produce exactamente, especialmente en cuanto a identificar los canales iónicos que intervienen en estas acciones excitadoras agudas. Por tanto, si bien el TRPV1 puede sensibilizarse por activación de la PLC, no se activa enérgicamente en ausencia de otro estímulo (p. ej., calor, protones o capsaicina). Sin embargo, algunos miembros de la familia de los canales TRP se unen eficientemente sólo por activación de la PLC, funcionando como canales «operados por receptores» (Clapham 2003). Un candidato especialmente interesante para este papel en las neuronas sensitivas es el TRPA1, previamente descrito en relación con su papel propuesto como canal activado por el frío. Estudios recientes han demostrado que el canal clonado de TRPA1 puede activarse por el alil isotiocianato, el ingrediente irritante del aceite de mostaza, que produce inflamación neurógena al estimular las fibras C peptidérgicas. El TRPA1 es expresado por neuronas sensitivas peptidérgicas de pequeño diámetro en los ganglios de la raíz posterior y trigeminales, indicando que, además o en lugar de su papel en la termosensibilización, puede intervenir en las respuestas de las neuronas aferentes primarias a agentes inflamatorios. En efecto, cuando se expresa en sistemas heterólogos, el TRPA1 puede activarse retrógradamente a partir de los receptores muscarínicos de acetilcolina o bradicinina, respaldando la idea de que este canal interviene en la despolarización aguda de los nociceptores por agentes inflamatorios que activan los sistemas de señalización de la PLC (Bandell et al 2004, Jordt et al 2004).

Receptores acoplados a adenilil ciclasa: prostanoides, 5-HT, cannabinoides y opioides

Además de los mecanismos discutido anteriormente, algunos productos inflamatorios también pueden sensibilizar a los aferentes primarios al aumentar los niveles de AMP cíclico (AMPc) en los nociceptores. Por tanto, la serotonina y los prostanoides proinflamatorios, como la PGE_2, pueden contribuir a la sensibilización periférica al unir subtipos de receptores acoplados a la proteína G que activan las vías de señalización de la adenilil ciclasa (AC). Los estudios electrofisiológicos indican que esto aumenta la excitabilidad de los nociceptores, por lo menos en parte, al promover un desplazamiento en los canales del Na^+ resistentes a TTX con dependencia del voltaje, a potenciales de membrana más negativos, reduciendo el grado de despolarización de la membrana necesaria para iniciar un potencial de acción (Lai et al 2004). Los estudios farmacológicos y bioquímicos indican que este proceso comporta la activación de proteína cinasa dependiente del AMPc (PKA) y la posterior fosforilación de canales TTX-R ($Na_V1.8$ y/o 1.9) (Baker & Wood 2001, England et al 1996, Fitzgerald et al 1999, Gold et al 1998). Las neuronas sensitivas también expresan receptores acoplados a la proteína G, que pueden contrarrestar este proceso de sensibilización al inhibir la AC, un mecanismo que supuestamente contribuye a los efectos analgésicos mediados periféricamente de cannabinoides u opioides endógenos y sintéticos (Ahmad & Dray 2004, Calignano et al 2000).

DIVERSIDAD Y REDUNDANCIA EN LA SEÑALIZACIÓN DE LOS NOCICEPTORES

A diferencia de otros sistemas sensitivos, la nocicepción parece exclusiva respecto a la diversidad de mecanismos utilizados por las neuronas aferentes primarias para detectar estímulos ambientales. En el caso de la vista o el olfato, la luz o los aromas se detectan por un proceso muy convergente en el que los receptores acoplados a la proteína G modulan la producción de nucleótidos cíclicos como segundos mensajeros que controlan la excitabilidad de las neuronas sensitivas, al modular la actividad de un único tipo de canal catiónico (Firestein 2001, Stryer 1986). Por contraste, los nociceptores se enfrentan al trabajo de detectar un amplio intervalo de estímulos físicos y químicos en condiciones normales o fisiopatológicas. Si bien no se han elucidado todos estos mecanismos a nivel molecular, ya es evidente que receptores de superficie celular de estructura diversa y sistemas de señalización intracelular contribuyen a la nocicepción aguda, además de a la sensibilización periférica provocada por una lesión (Fig. 2.5). En efecto, incluso las respuestas a la acidosis tisular local pueden comportar la activación de canales sensibles a los protones estructuralmente distintos, como TRPV1 y ASIC3. Al mismo tiempo, la nocicepción también tiene aspectos de redundancia funcional similares a los observados en la fototransducción, donde moléculas de estructura relacionada detectan estímulos de diferente intensidad (Nathans 1987). Este escenario parece describir la lógica molecular de la termosensibilización, donde diferentes miembros de la familia de canales TRP responden con un intervalo de umbrales de activación que abarcan el espectro del calor al frío. Por último, ahora es evidente que el nociceptor aferente primario es un terreno rico para los receptores metabotrópicos y sus vías de señalización retrógradas, proporcionando a estas células la capacidad de detectar cambios en el entorno neuroquímico y recalibrar sus umbrales de sensibilidad en respuesta a una lesión. Con la identificación de moléculas subyacentes a estos diversos mecanismos de señalización, se espera desarrollar nuevos analgésicos para tratar diversos síndromes de dolor persistente.

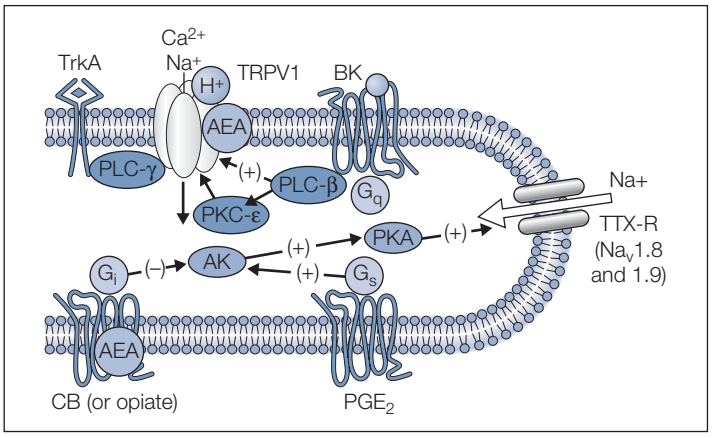


Fig. 2.5 Cuando los nociceptores se exponen a productos de lesión e inflamación, se altera su excitabilidad por diversas vías de señalización intracelular. La figura destaca los canales del sodio ($Na_V1.8$ y 1.9) dependientes del voltaje del receptor vaniloide (TRPV1) y resistentes a la tetrodotoxina (TTX-R) como objetivos retrógrados de la modulación. Las respuestas del TRPV1 al calor pueden potenciarse por interacción directa del canal con protones extracelulares (H^+) o metabolitos lipídicos, como la anandamida (AEA). La actividad del TRPV1 también puede potenciarse con agentes como el NGF o la bradicinina, que se unen a sus propios receptores de la superficie celular (TrkA y BK, respectivamente) para estimular las vías de señalización a través de las subunidades G_q de la fosfolipasa C (PLC-γ o PLC-β). Ello, a su vez, produce una hidrólisis de los lípidos de la membrana plasmática, y la posterior estimulación de isoformas de la proteína cinasa C, como la PKC-ε. Se ha propuesto que ambas acciones potencian la función del TRPV1. Las prostaglandinas (PGE_2) y otros productos inflamatorios que activan la adenilil ciclasa (AC) por receptores acoplados a G_s, también aumentan la excitabilidad de los nociceptores. Ello se produce, en parte, por la fosforilación dependiente de la proteína cinasa (PKA) dependiente del AMP cíclico de $Na_V1.8$ y/o $Na_V1.9$. Al activar los receptores acoplados a G_i, los opioides y los cannabinoides pueden contrarrestar estos aumentos en la excitabilidad del nociceptor y producir una analgesia mediada periféricamente. (Reproducido de Julius y Basbaum 2002. Copyright 2001 Macmillan Publishers Ltd.)

Bibliografía

Ahluwalia J, Rang H, Nagy I 2002 The putative role of vanilloid receptor-like protein-1 in mediating high threshold noxious heat-sensitivity in rat cultured primary sensory neurons. European Journal of Neuroscience 16:1483–1489

Ahmad S, Dray A 2004 Novel G protein-coupled receptors as pain targets. Current Opinion in Investigational Drugs 5:67–70

Akins P T, McCleskey E W 1993 Characterization of potassium currents in adult rat sensory neurons and modulation by opioids and cyclic AMP. Neuroscience 56:759–769

Akopian A N, Souslova V, England S et al 1999 The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. Nature Neuroscience 2:541–548

Amadesi S, Nie J, Vergnolle N et al 2004 Protease-activated receptor 2 sensitizes the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid receptor 1 to induce hyperalgesia. Journal of Neuroscience 24:4300–4312

Baker M D, Wood J N 2001 Involvement of Na+ channels in pain pathways. Trends in Pharmacological Sciences 22:27–31

Bandell M, Story G M, Hwang S W et al 2004 Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. Neuron 41:849–857

Beedle A M, Zamponi G W 2000 Block of voltage-dependent calcium channels by aliphatic monoamines. Biophysical Journal 79:260–270

Bell T J, Thaler C, Castiglioni A J et al 2004 Cell-specific alternative splicing increases calcium channel current density in the pain pathway. Neuron 41:127–138

Bergson P, Cook S P 2004 P2Y2 receptors modulate excitability of sensory neurons through inhibition of KCNQ. Society for Neuroscience Abstracts 285:10

Bevan S, Geppetti P 1994 Protons: small stimulants of capsaicin-sensitive sensory nerves. Trends in Neuroscience 17:509–512

Black J A, Dib-Hajj S, McNabola K et al 1996 Spinal sensory neurons express multiple sodium channel alpha-subunit mRNAs. Brain Research. Molecular Brain Research 43:117–131

Blair N T, Bean B P 2002 Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na+ current, TTX-resistant Na+ current, and Ca2+ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. Journal of Neuroscience 22:10277–10290

Blair N T, Bean B P 2003 Role of tetrodotoxin-resistant Na+ current slow inactivation in adaptation of action potential firing in small-diameter dorsal root ganglion neurons. Journal of Neuroscience 23:10338–10350

Boettger M K, Till S, Chen M X et al 2002 Calcium-activated potassium channel SK1- and IK1-like immunoreactivity in injured human sensory neurones and its regulation by neurotrophic factors. Brain 125:252–263

Bonnington J K, McNaughton P A 2003 Signalling pathways involved in the sensitisation of mouse nociceptive neurones by nerve growth factor. Journal of Physiology 551:433–446

Burgess P R, Perl E R 1967 Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. Journal of Physiology 190:541–562

Caldwell J H, Schaller K L, Lasher R S et al 2000 Sodium channel Na(v)1.6 is localized at nodes of Ranvier, dendrites, and synapses. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 97:5616–5620

Calignano A, La Rana G, Loubet-Lescoulie P et al 2000 A role for the endogenous cannabinoid system in the peripheral control of pain initiation. Progress in Brain Research 129:471–482

Cao Y Q, Mantyh P W, Carlson E J et al 1998 Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. Nature 392:390–394

Cardenas C G, Del Mar L P, Scroggs R S 1995 Variation in serotonergic inhibition of calcium channel currents in four types of rat sensory neurons differentiated by membrane properties. Journal of Neurophysiology 74:1870–1879

Caterina M J, Julius D 2001 The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. Annual Review of Neuroscience 24:487–517

Caterina M J, Leffler A, Malmberg A B et al 2000 Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science 288:306–313

Caterina M J, Rosen T A, Tominaga M et al 1999 A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. Nature 398:436–441

Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M et al 1997 The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389:816–824

Catterall W A, Goldin A L, Waxman S G 2003a International Union of Pharmacology. XXXIX. Compendium of voltage-gated ion channels: sodium channels. Pharmacological Reviews 55:575–578

Catterall W A, Striessnig J, Snutch T P et al 2003b International Union of Pharmacology. XL. Compendium of voltage-gated ion channels: calcium channels. Pharmacological Reviews 55:579–581

Cesare P, McNaughton P 1996 A novel heat-activated current in nociceptive neurons and its sensitization by bradykinin. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 93:15435–15439

Cesare P, Moriondo A, Vellani V et al 1999a Ion channels gated by heat. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 96:7658–7663
Cesare P, Dekker L V, Sardini A et al 1999b Specific involvement of PKC-epsilon in sensitization of the neuronal response to painful heat. Neuron 23:617–624
Cho H, Shin J, Shin C Y et al 2002 Mechanosensitive ion channels in cultured sensory neurons of neonatal rats. Journal of Neuroscience 22:1238–1247
Chuang H, Prescott E D, Kong H et al 2001 Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PIP2-mediated inhibition. Nature 411:957–962
Clapham D E 2003 TRP channels as cellular sensors. Nature 426:517–524
Cockayne D A, Hamilton S G, Zhu Q M et al 2000 Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in $P2X_3$-deficient mice. Nature 407:1011–1015
Corey D P 2003 New TRP channels in hearing and mechanosensation. Neuron 39:585–588
Cummins T R, Dib-Hajj S D, Waxman S G 2004 Electrophysiological properties of mutant Nav1.7 sodium channels in a painful inherited neuropathy. Journal of Neuroscience 24(38):8232–8236
Davis J B, Gray J, Gunthorpe M J et al 2000 Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. Nature 405:183–187
De Felipe C, Herrero J F, O'Brien J A et al 1998 Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. Nature 392:394–397
Decosterd I, Ji R R, Abdi S et al 2002 The pattern of expression of the voltage-gated sodium channels Na(v)1.8 and Na(v)1.9 does not change in uninjured primary sensory neurons in experimental neuropathic pain models. Pain 96:269–277
Djouhri L, Bleazard L, Lawson S N 1998 Association of somatic action potential shape with sensory receptive properties in guinea-pig dorsal root ganglion neurones. Journal of Physiology 513(Pt 3):857–872
Djouhri L, Fang X, Okuse K et al 2003b The TTX-resistant sodium channel Nav1.8 (SNS/PN3): expression and correlation with membrane properties in rat nociceptive primary afferent neurons. Journal of Physiology 550:739–752
Djouhri L, Newton R, Levinson S R et al 2003a Sensory and electrophysiological properties of guinea-pig sensory neurones expressing Nav1.7 (PN1) Na+ channel alpha subunit protein. Journal of Physiology 546:565–576
Djouri D, Lawson S N 2004 Abeta fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. Brain Reseach Reviews 46:131–145
Doan T N, Stephans K, Ramirez A N et al 2004 Differential distribution and function of hyperpolarization-activated channels in sensory neurons and mechanosensitive fibers. Journal of Neuroscience 24:3335–3343
Dray A 1995 Inflammatory mediators of pain. British Journal of Anaesthesia 75:125–131
Dray A 1997 Kinins and their receptors in hyperalgesia. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 75:704–712
Drew L J, Wood J N, Cesare P 2002 Distinct mechanosensitive properties of capsaicin-sensitive and -insensitive sensory neurons. Journal of Neuroscience 22:RC228
Driscoll M, Tavernarakis N 1997 Molecules that mediate touch transduction in the nematode *Caenorhabditis elegans*. Gravitational and Space Biology Bulletin 10:33–42
Dunlap K, Luebke J I, Turner T J 1995 Exocytotic Ca^{2+} channels in mammalian central neurons. Trends in Neuroscience 18:89–98
England S, Bevan S, Docherty R J 1996 PGE2 modulates the tetrodotoxin-resistant sodium current in neonatal rat dorsal root ganglion neurones via the cyclic AMP-protein kinase A cascade. Journal of Physiology 495:429–440
Ertel E A, Campbell K P, Harpold M M et al 2000 Nomenclature of voltage-gated calcium channels. Neuron 25:533–535
Fang X, Djouhri L, Black J A et al 2002 The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9 (NaN) in nociceptive primary afferent neurons. Journal of Neuroscience 22:7425–7433
Fields H L 1987 Pain. McGraw-Hill, New York
Firestein S 2001 How the olfactory system makes sense of scents. Nature 413:211–218
Fitzgerald E M, Okuse K, Wood J N et al 1999 cAMP-dependent phosphorylation of the tetrodotoxin-resistant voltage-dependent sodium channel SNS. Journal of Physiology 516:433–446
Galoyan S M, Petruska J C, Mendell L M 2003 Mechanisms of sensitization of the response of single dorsal root ganglion cells from adult rat to noxious heat. European Journal of Neuroscience 18:535–541
Gillespie P G, Walker R G 2001 Molecular basis of mechanosensory transduction. Nature 413:194–202
Gold M S, Levine J D, Correa A M 1998 Modulation of TTX-R IN_a by PKC and PKA and their role in PGE2-induced sensitization of rat sensory neurons in vitro. Journal of Neuroscience 18:10345–10355
Gold M S, Reichling D B, Shuster M J et al 1996a Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na+ current in nociceptors. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 93:1108–1112
Gold M S, Shuster M J, Levine J D 1996b Characterization of six voltage-gated K+ currents in adult rat sensory neurons. Journal of Neurophysiology 75:2629–2646
Gold M S, Weinreich D, Kim C S et al 2003 Redistribution of Na(V)1.8 in uninjured axons enables neuropathic pain. Journal of Neuroscience 23:158–166
Goldin A L, Barchi R L, Caldwell J H et al 2000 Nomenclature of voltage-gated sodium channels. Neuron 28:365–368
Gruner W, Silva L R 1994 Omega-conotoxin sensitivity and presynaptic inhibition of glutaminergic sensory neurotransmission in vitro. Journal of Neuroscience 14:2800–2808
Gu J G, MacDermott A B 1997 Activation of ATP P2X receptors elicits glutamate release from sensory neuron synapses. Nature 389:749–753
Guler A D, Lee H, Iida T et al 2002 Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4. Journal of Neuroscience 22:6408–6414
Gutman G A, Chandy K G, Adelman J P et al 2003 International Union of Pharmacology. XLI. Compendium of voltage-gated ion channels: potassium channels. Pharmacological Reviews 55:583–586
Hensel H, Zotterman Y 1951 The effect of menthol on the thermoreceptors. Acta Physiologica Scandinavica 24:27–34
Herzog R I, Cummins T R, Waxman S G 2001 Persistent TTX-resistant Na+ current affects resting potential and response to depolarization in simulated spinal sensory neurons. Journal of Neurophysiology 86:1351–1364
Hille B 1977 Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. Journal of General Physiology 69:497–515
Hoesch R E, Weinreich D, Kao J P 2004 Localized IP3-evoked Ca2+ release activates a K+ current in primary vagal sensory neurons. Journal of Neurophysiology 91:2344–2352
Holzer P 2003 Acid-sensitive ion channels in gastrointestinal function. Current Opinion in Pharmacology 3:618–625
Jahr C E, Jessell T M 1983 ATP excites a subpopulation of rat dorsal horn neurones. Nature 304:730–733
Jentsch T J 2000 Neuronal KCNQ potassium channels: physiology and role in disease. Nature Reviews Neuroscience 1:21–30
Jordt S E, Bautista D M, Chuang H H et al 2004 Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. Nature 427:260–265
Jordt S E, McKemy D D, Julius D 2003 Lessons from peppers and peppermint: the molecular logic of thermosensation. Current Opinion in Neurobiology 13:487–492
Julius D, Basbaum A I 2001 Molecular mechanisms of nociception. Nature 413:203–210
Kirschstein T, Busselberg D, Treede R D 1997 Coexpression of heat-evoked and capsaicin-evoked inward currents in acutely dissociated rat dorsal root ganglion neurons. Neuroscience Letters 231:33–36
Koltzenburg M, Stucky C L, Lewin G R 1997 Receptive properties of mouse sensory neurons innervating hairy skin. Journal of Neurophysiology 78:1841–1850
Kostyuk P G, Veselovsky N S, Tsyndrenko A Y 1981 Ionic currents in the somatic membrane of rat dorsal root ganglion neurons—I. Sodium currents. Neuroscience 6:2423–2430
Kress M, Reeh P W 1996 More sensory competence for nociceptive neurons in culture. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 93:14995–14997
Krishtal O A, Marchenko S M, Obukhov A G 1988 Cationic channels activated by extracellular ATP in rat sensory neurons. Neuroscience 27:995–1000
Krishtal O A, Pidoplichko V I 1980 A receptor for protons in the nerve cell membrane. Neuroscience 5:2325–2327
Lai J, Porreca F, Hunter J C et al 2004 Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 44:371–397
Liedtke W, Choe Y, Marti-Renom M A et al 2000 Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor. Cell 103:525–535
Liu H, Mantyh P W, Basbaum A I 1997 NMDA-receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors. Nature 386:721–724
Maricq A V, Peterson A S, Brake A J et al 1991 Primary structure and functional expression of the $5HT_3$ receptor, a serotonin-gated ion channel. Science 254:432–437
McCleskey E W, Gold M S 1999 Ion channels of nociception. Annual Review of Physiology 61:835–856
McKemy D D, Neuhausser W M, Julius D 2002 Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature 416:52–58
Meir A, Ginsburg S, Butkevich A et al 1999 Ion channels in presynaptic nerve terminals and control of transmitter release. Physiological Reviews 79:1019–1088
Melzack R, Wall P D 1965 Pain mechanisms: a new theory. Science 150:971–979
Mermelstein P G, Bito H, Deisseroth K et al 2000 Critical dependence of cAMP response element-binding protein phosphorylation on L-type calcium channels supports a selective response to EPSPs in preference to action potentials. Journal of Neuroscience 20:266–273
Miljanich G P, Ramachandran J 1995 Antagonists of neuronal calcium channels: structure, function, and therapeutic implications. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 35:707–734
Mizuno A, Matsumoto N, Imai M et al 2003 Impaired osmotic sensation in mice lacking TRPV4. American Journal of Physiology. Cell Physiology 285:C96–101
Molliver D C, Cook S P, Carlsten J A et al 2002 ATP and UTP excite sensory neurons and induce CREB phosphorylation through the metabotropic receptor, P2Y2. European Journal of Neuroscience 16:1850–1860
Nagy I, Rang H 1999 Noxious heat activates all capsaicin-sensitive and also a sub-population of capsaicin-insensitive dorsal root ganglion neurons. Neuroscience 88:995–997
Nathans J 1987 Molecular biology of visual pigments. Annual Review of Neuroscience 10:163–194
North R A 2004 $P2X_3$ receptors and peripheral pain mechanisms. Journal of Physiology 554:301–308
Okazawa M, Terauchi T, Shiraki T et al 2000 l-Menthol-induced [Ca2+]i increase and impulses in cultured sensory neurons. Neuroreport 11:2151–2155
Passmore G M, Selyanko A A, Mistry M et al 2003 KCNQ/M currents in sensory neurons: significance for pain therapy. Journal of Neuroscience 23:7227–7236
Patapoutian A, Peier A M, Story G M et al 2003 ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. Nature Reviews. Neuroscience 4:529–539
Peier A M, Moqrich A, Hergarden A C et al 2002b A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. Cell 108:705–715
Peier A M, Reeve A J, Andersson D A et al 2002a A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. Science 296 2046–2049
Penn R D, Paice J A 2000 Adverse effects associated with the intrathecal administration of ziconotide. Pain 85:291–296
Perl E R 1992 Function of dorsal root ganglion neurons: an overview. In: Scott S A (ed) Sensory neurons: diversity, development, and plasticity. Oxford University Press, New York

Persaud N, Strichartz G R 2002 Micromolar lidocaine selectively blocks propagating ectopic impulses at a distance from their site of origin. Pain 99:333–340
Pietrobon D, Striessnig J 2003 Neurobiology of migraine. Nature Reviews. Neuroscience 4:386–398
Premkumar L S, Ahern G P 2000 Induction of vanilloid receptor channel activity by protein kinase C. Nature 408:985–990
Price M P, Lewin G R, McIlwrath S L et al 2000 The mammalian sodium channel BNC1 is required for normal touch sensation. Nature 407:1007–1011
Price M P, McIlwrath S L, Xie J et al 2001 The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice. Neuron 32:1071–1083
Rasband M N, Park E W, Vanderah T W et al 2001 Distinct potassium channels on pain-sensing neurons. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 98:13373–13378
Reeh P W, Steen K H 1996 Tissue acidosis in nociception and pain. Progress in Brain Research 113:143–151
Reid G, Flonta M L 2001 Physiology. Cold current in thermoreceptive neurons. Nature 413:480
Ritter A M, Mendell L M 1992 Somal membrane properties of physiologically identified sensory neurons in the rat: effects of nerve growth factor. Journal of Neurophysiology 68:2033–2041
Robinson R B, Siegelbaum S A 2003 Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function. Annual Review of Physiology 65:453–480
Roy M L, Narahashi T 1992 Differential properties of tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons. Journal of Neuroscience 12:2104–2111
Roza C, Laird J M, Souslova V et al 2003 The tetrodotoxin-resistant Na+ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. Journal of Physiology 550:921–926
Roza C, Puel J L, Kress M et al 2004 Knockout of the ASIC2 channel does not impair cutaneous mechanosensation, visceral mechanonociception and hearing. Journal of Physiology 558:659–669
Schroeder J E, Fischbach P S, Zheng D et al 1991 Activation of mu opioid receptors inhibits transient high- and low-threshold Ca2+ currents, but spares a sustained current. Neuron 6:13–20
Scott D A, Wright C E, Angus J A 2002 Actions of intrathecal omega-conotoxins CVID, GVIA, MVIIA, and morphine in acute and neuropathic pain in the rat. European Journal of Pharmacology 451:279–286
Scroggs R S, Todorovic S M, Anderson E G et al 1994 Variation in IH, IIR, and ILEAK between acutely isolated adult rat dorsal root ganglion neurons of different size. Journal of Neurophysiology 71:271–279
Sherrington C S 1906 The integrative action of the nervous system. Scribner, New York
Shu X Q, Mendell L M 1999 Neurotrophins and hyperalgesia. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 96:7693–7696
Sidi S, Friedrich R W, Nicolson T 2003 NompC TRP channel required for vertebrate sensory hair cell mechanotransduction. Science 301:96–99
Sleeper A A, Cummins T R, Dib-Hajj S D et al 2000 Changes in expression of two tetrodotoxin-resistant sodium channels and their currents in dorsal root ganglion neurons after sciatic nerve injury but not rhizotomy. Journal of Neuroscience 20:7279–7289
Smith G D, Gunthorpe M J, Kelsell R E et al 2002 TRPV3 is a temperature-sensitive vanilloid receptor-like protein. Nature 418:186–190
Snider W D, McMahon S B 1998 Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. Neuron 20:629–632
Snider W D, Silos-Santiago I 1996 Dorsal root ganglion neurons require functional neurotrophin receptors for survival during development. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences 351:395–403
Souslova V, Cesare P, Ding Y et al 2000 Warm-coding deficits and aberrant inflammatory pain in mice lacking $P2X_3$ receptors. Nature 407:1015–1017
Story G M, Peier A M, Reeve A J et al 2003 ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. Cell 112:819–829
Strotmann R, Harteneck C, Nunnenmacher K et al 2000 OTRPC4: a nonselective cation channel that confers sensitivity to extracellular osmolarity. Nature Cell Biology 2:695–702
Stryer L 1986 Cyclic GMP cascade of vision. Annual Review of Neuroscience 9:87–119
Sukharev S I, Martinac B, Arshavsky V Y et al 1993 Two types of mechanosensitive channels in the *Escherichia coli* cell envelope: solubilization and functional reconstitution. Biophysical Journal 65:177–183
Sutherland S P, Benson C J, Adelman J P et al 2001 Acid-sensing ion channel 3 matches the acid-gated current in cardiac ischemia-sensing neurons. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 98:711–716
Sutherland S P, Cook S P, McCleskey E W 2000 Chemical mediators of pain due to tissue damage and ischemia. Progress in Brain Research 129:21–38
Suto K, Gotoh H 1999 Calcium signaling in cold cells studied in cultured dorsal root ganglion neurons. Neuroscience 92:1131–1135
Suzuki M, Mizuno A, Kodaira K et al 2003 Impaired pressure sensation in mice lacking TRPV4. Journal of Biological Chemistry 278:22664–22668
Taddese A, Bean B P 2002 Subthreshold sodium current from rapidly inactivating sodium channels drives spontaneous firing of tuberomammillary neurons. Neuron 33:587–600
Taddese A, Nah S Y, McCleskey E W 1995 Selective opioid inhibition of small nociceptive neurons. Science 270:1366–1369
Toledo-Aral J J, Moss B L, He Z J et al 1997 Identification of PN1, a predominant voltage-dependent sodium channel expressed principally in peripheral neurons. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 94:1527–1532
Tominaga M, Caterina M J, Malmberg A B et al 1998 The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron 21:531–543
Tominaga M, Wada M, Masu M 2001 Potentiation of capsaicin receptor activity by metabotropic ATP receptors as a possible mechanism for ATP-evoked pain and hyperalgesia. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 98:6951–6956
Treede R, Meyer R A, Srinivasa R N et al 1995 Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. Journal of Physiology 483:747–758
Tsien R W, Lipscombe D, Madison D et al 1995 Reflections on Ca(2+)-channel diversity 1988–1994. Trends in Neuroscience 18:52–54
van den Maagdenberg A M, Pietrobon D, Pizzorusso T et al 2004 A Cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. Neuron 41:701–710
Viana F, de la Pena E, Belmonte C 2002 Specificity of cold thermotransduction is determined by differential ionic channel expression. Nature Neuroscience 5:254–260
Waldmann R, Lazdunski, M 1998 H(+)-gated cation channels: neuronal acid sensors in the NaC/DEG family of ion channels. Current Opinion in Neurobiology 8:418–424
Walker R G, Willingham A T, Zuker C S 2000 A Drosophila mechanosensory transduction channel. Science 287:2229–2234
Watanabe H, Vriens J, Suh S H et al 2002 Heat-evoked activation of TRPV4 channels in a HEK293 cell expression system and in native mouse aorta endothelial cells. Journal of Biological Chemistry 277:47044–47051
Woolf C J, Salter M W 2000 Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science 288:1765–1769
Xu H, Ramsey I S, Kotecha S A et al 2002 TRPV3 is a calcium-permeable temperature-sensitive cation channel. Nature 418:181–186
Young W B, Silberstein S D, Dayno J M 1997 Migraine treatment. Seminars in Neurology 17:325–333
Zeitz K P, Guy N, Malmberg A B et al 2002 The 5-HT_3 subtype of serotonin receptor contributes to nociceptive processing via a novel subset of myelinated and unmyelinated nociceptors. Journal of Neuroscience 22:1010–1019

CAPÍTULO 3

Mediadores inflamatorios y moduladores del dolor

Stephen B. McMahon, David L.H. Bennett y Stuart Bevan

Resumen

Las enfermedades y las lesiones con frecuencia producen dolor e hiperalgesia. Estos acontecimientos sensitivos anormales se deben, en parte, a la acción de mediadores inflamatorios sobre las terminales periféricas de las neuronas nociceptivas. En este capítulo, empezaremos por revisar las diferentes formas por las que los mediadores provocan la activación o sensibilización de las terminales nociceptivas. Se considerarán los efectos biológicos y la potencial importancia de diferentes mediadores inflamatorios. La lista de mediadores ha crecido constantemente, e incluye no sólo las moléculas tradicionalmente identificadas, como los metabolitos del ácido araquidónico y la bradicinina, sino también otras pequeñas moléculas, como el ATP y el NO. Además, se han acumulado pruebas del importante papel de diversas citocinas y quimiocinas inflamatorias, como el TNF-α y la IL-1β, y factores de crecimiento, en concreto el NGF y el BDNF, que pueden cambiar las propiedades de la respuesta en las neuronas de señalización del dolor. Lo consiguen de diferentes formas, como la activación o sensibilización de las terminales nociceptivas, pero también por la regulación de la expresión génica por los nociceptores. Las células inmunes son una fuente importante de mediadores inflamatorios, citocinas y algunos factores de crecimiento. Recientemente, se ha evidenciado que modulan el procesamiento del dolor no sólo mediante la liberación de mediadores en el tejido periférico lesionado o enfermo sino también por la liberación de los mismos mediadores en el SNC.

INTRODUCCIÓN

Durante tiempo, los investigadores del dolor han centrado su interés en la identificación de mediadores químicos liberados en los tejidos lesionados o enfermos y responsables de los estados de dolor anormal asociados con estos trastornos. Hace 10 años, la atención se centró en un pequeño número de moléculas, como las prostaglandinas y la bradicinina. Se sabía que estos factores eran producidos por la lesión o inflamación tisular, y se consideraban responsables de la activación y sensibilización de las neuronas sensitivas periféricas de señalización del dolor; es decir, se veían como los principales mediadores del dolor periférico. En la última década más o menos, han aparecido pruebas de nuevos mediadores del dolor. Los antiguos no han desaparecido, aunque se han redefinido sus funciones en algunos casos. Ahora se ha identificado que, por ejemplo, la prostaglandina E_2 (PGE_2) desempeña un papel destacado en el SNC y en los tejidos periféricos. Los mediadores recién identificados incluyen diversos factores producidos y liberados por células no neuronales, con frecuencia células inmunes y gliales. Cada vez existen más pruebas que indican que son mediadores importantes de los estados de dolor persistente, y que pueden actuar en diversos lugares.

Este capítulo se centrará en las características celulares de las neuronas aferentes nociceptivas, sus canales iónicos y sus vías de transducción de señales, y se explicarán cómo los mediadores inflamatorios inciden en estas propiedades básicas. En concreto, primero se revisarán los mecanismos celulares de activación y sensibilización de nociceptores. Luego, se describirá el papel y las acciones de los mediadores específicos del dolor, empezando con un grupo de pequeñas moléculas liberadas rápidamente en el tejido lesionado. Se concluirá con una revisión de las acciones de otro grupo de mediadores y moduladores del dolor periférico —citocinas proinflamatorias, algunas quimiocinas y algunos factores neurotróficos— que, además de sus funciones identificadas tradicionalmente, son capaces de cambiar las propiedades de respuesta de las neuronas de señalización del dolor.

VISIÓN GLOBAL DE LAS ACCIONES DE LOS MEDIADORES INFLAMATORIOS

Un gran número de factores producidos endógenamente producen dolor cuando se inyectan en tejidos periféricos. Muchas de estas sustancias también pueden sensibilizar a los nociceptores. Es decir, reducen los umbrales de activación de los nociceptores a uno o más tipos de estímulos y/o aumentan la respuesta de los nociceptores a la estimulación supraumbral. Se cree que este proceso de sensibilización tiene una importancia fundamental en muchos estados de dolor crónico; es precisamente esta excitabilidad aberrante de los nociceptores la que causa gran parte de la anomalía sensitiva. En el Capítulo 1 se describen algunas características del proceso de sensibilización. Inicialmente, aquí se revisarán los mecanismos celulares por los que se produce la sensibilización.

Receptores y efectores

Los nervios sensitivos expresan diversos receptores para los mediadores inflamatorios. El patrón de expresión varía según los mediadores individuales, aunque muchos de estos receptores se encuentran en nociceptores polimodales. Estos receptores se clasifican en tres clases principales: receptores acoplados a la proteína G, canales iónicos dependientes del ligando y receptores de la citocina o tirosina cinasas (véase Fig. 3.1).

Receptores acoplados a la proteína G

Muchos mediadores producidos durante la inflamación, como bradicinina, serotonina y prostaglandinas, actúan a través de receptores acoplados a la proteína G. Estos receptores tienen siete dominios transmembrana y un dominio citoplásmico que interacciona con una proteína G heterotrimétrica para producir una respuesta bioquímica específica, que depende del tipo de proteína G que se activa. Las proteínas G activadas en las neuronas sensitivas pueden clasificarse según la composición de sus subunidades α. G_s estimula el adenilato ciclasa para aumentar el nivel de AMP cíclico en la neurona, mientras que G_i inhibe la actividad de esta enzima para disminuir los niveles de AMP cíclico. La estimulación de G_o o G_q activa las fosfolipasas, especialmente la fosfolipasa C, que genera inositol trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG) a partir de un precursor lipídico de membrana, el fosfatidilino-

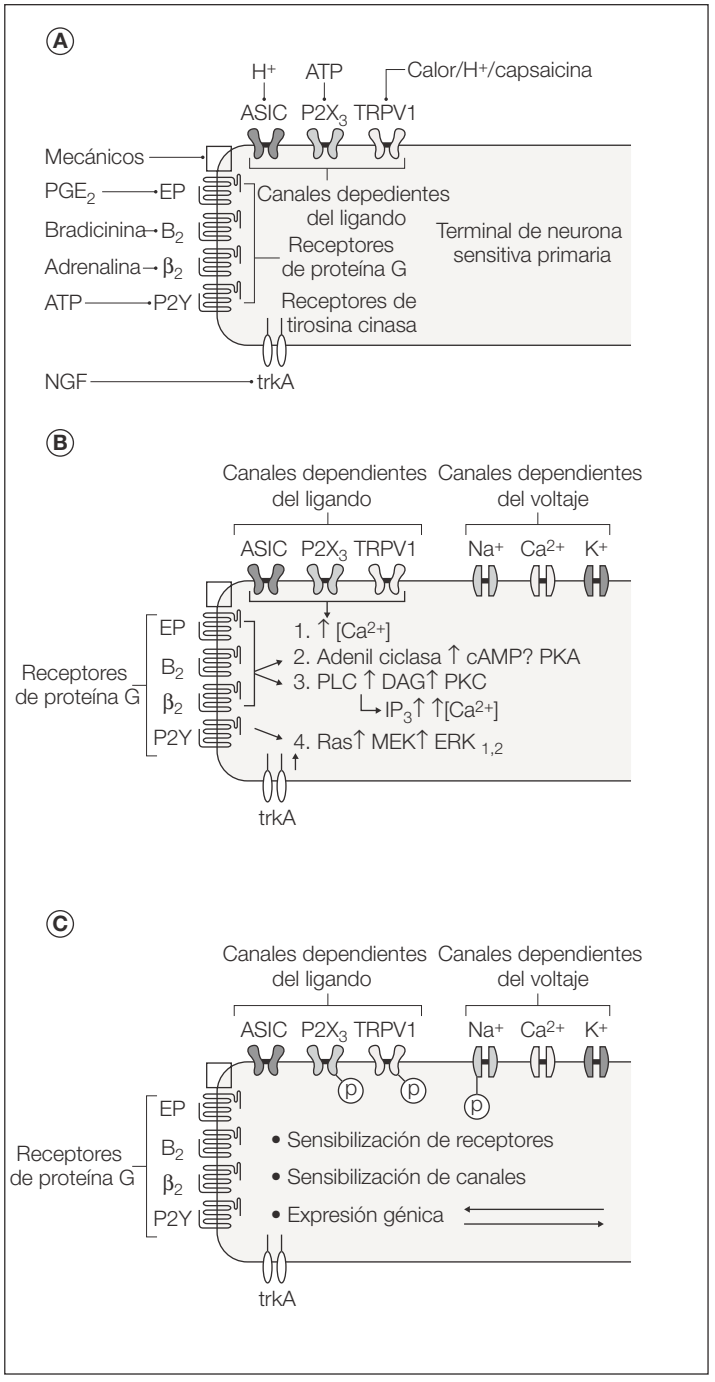


Fig. 3.1•Sensibilización periférica de neuronas nociceptivas. **A** Algunos de los diferentes estímulos (y los receptores sobre los que actúan) que pueden producir la activación y sensibilización de las terminales periféricas de las neuronas nociceptivas. **B** y **C** muestran los principales mecanismos, efectos y cascadas de segundos mensajeros de la sensibilización, respectivamente. ASIC, canal iónico sensibilizado por ácido; DAG, diacilglicerol; ERK, cinasa regulada por señal extracelular; IP_3, inositol trifosfato; MEK, proteína activada por mitógeno/ERK cinasa; NGF, factor de crecimiento nervioso; PGE_2, prostaglandina E_2; PKA, proteína cinasa A; PKC, proteína cinasa C; PLC, fosfolipasa C; TRPV1, potencial receptor transitorio vaniloide 1. Muchos cambios se ven afectados por la fosforilación de receptores o canales (P).

sitol 4,5-difosfato (PIP_2). La activación de G_q también puede estimular la fosfolipasa A_2, que divide los fosfolípidos de membrana en la posición sn-2 para producir el precursor de las prostaglandinas, el ácido araquidónico. El control de la proteína G de la función celular también puede comportar la acción directa de las subunidades βγ sobre canales iónicos y enzimas, como la fosfolipasa A_2 (véase Clapham & Ner 1997).

Canales iónicos

Algunos mediadores inflamatorios actúan por canales iónicos unidos directamente, expresados en las neuronas sensitivas. Ejemplos notables de esta clase son el ATP (actúa a través de los canales P2X), los protones (actúan a través de canales iónicos sensibilizados por ácido, ASIC, y el potencial receptor transitorio vaniloide 1, TRPV1) y los activadores lipídicos del TRPV1. Todos estos canales iónicos son selectivos de los cationes, y permeables a los iones de sodio o a los cationes monovalentes y divalentes. En todos estos casos, el flujo iónico provocado por la abertura del canal despolariza las neuronas sensitivas, produciendo una descarga neuronal.

Tirosina cinasas del receptor

El tercer tipo general de receptor incluye los receptores de la citocina activados por mediadores como la interleucina (IL)-1 o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y las tirosina cinasas del receptor de factores neurotróficos, como los receptores trk para el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Las dos clases de receptores tienen monómeros formados por un único segmento transmembrana, con un gran dominio de unión de ligando extracelular. Este dominio citosólico de las tirosina cinasas del receptor contiene un lugar catalítico de tirosina cinasa de proteína intrínseca, mientras que el dominio citosólico de los receptores de citocinas se asocia con una proteína cinasa separada (cinasa Janus). Los receptores funcionales son dímeros o trímeros, que existen habitualmente, o están formados por monómeros adyacentes entrecruzados con el ligando. En cualquier caso, la unión de ligandos activa una actividad cinasa que produce la fosforilación de un residuo de tirosina específico en una segunda cinasa, que, a su vez, fosforila los residuos de tirosina en el monómero adyacente, además de otros residuos de tirosina en el dominio citoplásmico. Estos residuos de fosfotirosina actúan como lugares de unión para los dominios SH2 o PTB de otras proteínas transductoras de señal intracelulares. Cuando se unen, las proteínas transductoras de señal se fosforilan y, por tanto, se activan por la actividad cinasa en el receptor o en la cinasa asociada.

Óxido nítrico y GMP cíclico

Además de la señalización mediada por los receptores, las células también transmiten señales a través del óxido nítrico. El óxido nítrico es un importante mediador intercelular, y está producido por muchas células que tienen un estrecha asociación física con neuronas de la periferia y de la médula espinal. El óxido nítrico se forma a partir de la L-arginina tras la activación de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) por el calcio y otros cofactores, como la calmodulina. Se han identificado tres formas de NOS, NOS neuronal (NOSn), NOS inducible (NOSi) y NOS endotelial (NOSe), cada una con un papel fisiológico característico (Forstermann et al 1995, Mayer 1995, Paakkari & Lindsberg 1995). NOSn y NOSe dependen de Ca^{2+}/calmodulina, y se encuentran en la médula espinal y el cerebro, mientras que NOSi es funcionalmente independiente del Ca^{2+} y se expresa normalmente en macrófagos y células inflamatorias. El óxido nítrico difunde a su lugar de acción, donde estimula la guanilato ciclasa para producir GMP cíclico. A su vez, el GMP modifica varios procesos intracelulares, como la activación de proteína cinasas, los canales iónicos y las fosfodiesterasas. El óxido nítrico también puede actuar de otras formas, por ejemplo, activando

enzimas de la ciclooxigenasa (Cox) y por *S*-nitrosilación de las proteínas (Bredt & Snyder 1994).

Vías de señalización intracelular

Los nervios sensitivos se activan y sensibilizan por mediadores inflamatorios de diversas formas (Fig. 3.1B). Algunos mediadores activan directamente los canales iónicos y, así, despolarizan las neuronas hacia el voltaje para iniciar el potencial de acción. Otros receptores activan vías intracelulares e influyen indirectamente en la sensibilidad neuronal y la excitabilidad. Los agentes movilizadores de calcio (IP_3) e iones de calcio, el DAG, los nucleótidos cíclicos, AMP cíclico y GMP cíclico, el óxido nítrico y los productos de la Cox y de la lipoxigenasa del ácido araquidónico se han visto implicados en la señalización intracelular en los nociceptores. La fosforilación o desfosforilación es, con frecuencia, un paso clave en los procesos de transducción (Fig. 3.1C), y muchos de estos segundos mensajeros regulan la fosforilación (a través de las proteínas cinasas) o la desfosforilación (a través de las fosfatasa proteicas) de componentes celulares, como receptores unidos a membranas, canales iónicos y enzimas. Además de la fosforilación, algunos de los mediadores que pueden actuar sobre los nociceptores también pueden estimular otros procesos bioquímicos (como metilación, modificación lipídica de proteínas y producción de mediadores lipídicos) en otros tipos celulares, y estas vías alternativas pueden actuar bien en los nervios nociceptivos.

En general, el efecto de la sensibilización es aumentar la probabilidad de que un estímulo dado (ligando o voltaje) active el receptor o el canal iónico diana. En algunos casos, como el TRPV1, la sensibilización puede asociarse a la eliminación de una inhibición tónica causada por la unión del PIP_2 al canal iónico. La sensibilización también puede deberse a cambios en los niveles de expresión proteica, ya sea aumentando la velocidad de síntesis de la proteína o cambiando el tráfico de forma que se exprese funcionalmente una cantidad alterada de la proteína. En algunos casos extremos, la sensibilización se asocia con la expresión de proteínas de novo en neuronas que, habitualmente, no la expresan.

MEDIADORES ESPECÍFICOS DEL DOLOR

Bradicinina

Existen numerosas pruebas de que las cininas contribuyen a los procesos fisiopatológicos que acompañan a la inflamación aguda y crónica. La bradicinina y el péptido relacionado kalidina (Lis^0-bradicinina) se forman a partir de proteínas precursoras del cininógeno después de la activación de enzimas de kalicreína plasmática o tisular por estímulos fisiopatológicos, como inflamación, lesión tisular o anoxia. La actividad de estas cininas finaliza con diversas enzimas degradantes. La cininasa I libera los metabolitos biológicamente activos des-Arg^9-bradicinina y des-Arg^{10}-kalidina, mientras que la cininasa II y las endopeptidasas forman metabolitos inactivos (Calixto et al 2000). Las cininas biológicamente activas activan dos tipos distintos de receptores relacionados con la proteína G. La bradicinina y la kalidina actúan con preferencia a nivel del receptor B_2, mientras que des-Arg^9-bradicinina y des-Arg^{10}-kalidina actúan con una afinidad mucho mayor a nivel del receptor B_1 que de B_2.

Los receptores B_2 se expresan constitutivamente en un amplio rango de tipos celulares, como los nervios sensitivos nociceptivos, y la administración de bradicinina provoca dolor y sensibiliza los nociceptores polimodales. La bradicinina actúa directamente sobre los nervios sensitivos e indirectamente por provocación de la liberación de otros mediadores inflamatorios de células no neuronales. Los efectos agudos y algunos de los efectos a largo plazo de la bradicinina están mediados por el receptor B_2, y los antagonistas B_2 peptídicos y no peptídicos tienen acciones analgésicas y antihiperalgésicas en modelos animales de dolor inflamatorio (Asano et al 1997, Burgess et al 2000, Dray & Perkins 1993, Perkins & Kelly 1993, 1994).

A diferencia de los receptores B_2, los receptores B_1 no suelen expresarse a niveles significativos en los tejidos normales, salvo en algún tejido vascular, sino que su expresión es inducida por una lesión e infección tisular (véase Dray & Perkins 1993, Hall 1992, Marceau & Regoli 1991). Esta sobrerregulación de los receptores B_1 requiere la síntesis proteica de novo (Bouthillier et al 1987, DeBlois et al 1991, Regoli et al 1978) y existen firmes pruebas de que la inducción está estimulada por la liberación de citocinas, como IL-1β e IL-2, a partir de células inmunocompetentes en el tejido lesionado (Bouthillier et al 1987, DeBlois et al 1988, 1991, Perkins & Kelly 1994). Hasta hace poco, muchas de las pruebas indicaban que los efectos de los agonistas B_1 estaban mediados por células no neuronales (véase Davis et al 1996, Seabrook et al 1997), donde la activación de receptores B_1 provoca la liberación de PGE_2 y PGI_2 (D'Orleans-Juste et al 1989, Lerner & Modeer 1991), óxido nítrico (D'Orleans-Juste et al 1989) y varias citocinas (D'Orleans-Juste et al 1989, Tiffany & Burch 1989). Actualmente, existen datos convincentes de que el receptor B_1 se expresa en un subgrupo de neuronas sensitivas (Ma 2001, Wotherspoon & Winter 2000), y que el nivel de expresión aumenta durante la inflamación (Fox et al 2003). La expresión funcional de los receptores B_1 de las neuronas sensitivas está sobrerregulada por exposición a las neurotrofinas GDNF y a la neurturina. En estas condiciones, la activación de receptores B_1 provocó un aumento sostenido de la corriente calórica nociva mediada por TRPV1 (Vellani et al 2004).

Actualmente, existen pruebas farmacológicas de que los receptores B_1 desempeñan un importante papel en la hiperalgesia asociada con una inflamación persistente. Si bien los agonistas B_1 no afectan normalmente a los umbrales nociceptivos en animales, provocan una hiperalgesia después de una inflamación (Davis & Perkins 1994, Fox et al 2003, Perkins & Kelly 1994). Además, los antagonistas del péptido B_1, como des-Arg^{10}-HOE140 y [des-$Arg^8$$Leu^9$]-bradicinina (Campos & Calixto 1995, Davis & Perkins 1994, Fox et al 2003, Perkins & Kelly 1993, Perkins et al 1993, Rupniak et al 1997), además de un antagonista no peptídico de B_1 (Fox et al 2005), inhiben la hiperalgesia calórica y mecánica en modelos de inflamación de la articulación o la pata. Estos datos coinciden con el hallazgo de que los ratones que carecen de receptor B_1 muestran una reducción de la hiperalgesia calórica (Ferreira et al 2001) y mecánica (Fox et al 2005) después de un tratamiento con adyuvante completo de Freund.

Señalización del receptor de bradicinina

La activación del receptor B_2 excita las neuronas sensitivas principalmente a través de la activación de una proteína G sensible a la toxina *pertussis*, que estimula una fosfolipasa C específica del fosfatidilinositol, que fragmenta los lípidos de membrana sustrato para formar DAG e IP_3 (Burgess et al 1989, Gammon et al 1989, Thayer et al 1988). Se han propuesto varios mecanismos para la activación neuronal posterior. Existen pruebas significativas de que la bradicinina activa las neuronas sensitivas a través de la proteína cinasa (PKC) C-DAG. La bradicinina produce la translocación de una isoforma específica de la PKC, PKCε, del citoplasma a la membrana plasmática de las neuronas del ganglio de la raíz posterior (GRP) (Cesare et al 1999) y los efectos excitadores de la bradicinina son inhibidos por un inhibidor específico de la PKC, la estaurosporina (Burgess et al 1989), que también atenúa las respuestas de las aferencias cutáneas (Dray et al 1992). Además, las respuestas a la bradicinina de muchas, pero no todas, las neuronas se reducen o anulan cuando la actividad de la PKC se hiporregula por la exposición prolongada a ésteres de forbol (Burgess et al 1989, Rang & Ritchie 1988).

Los activadores de la proteína cinasa C despolarizan neuronas sensitivas al abrir canales iónicos permeables a cationes (Burgess et al 1989,

McGehee & Oxford 1991), y cierta información indica que la bradicinina ejerce parcialmente sus efectos por sensibilización o abertura del canal iónico TRPV1 termosensible. La bradicinina abre canales en neuronas del GRP con propiedades idénticas a las de los canales de TRPV1 (Premkumar & Ahern 2000), y este efecto agonista requiere la presencia de PKCε y es bloqueado por inhibidores de la PKC (Cesare et al 1999, Premkumar & Ahern 2000).

La no inhibición de las respuestas a la bradicinina en todas las neuronas sensitivas con estaurosporina o exposición prolongada a ésteres de forbol (Burgess et al 1989, Rang & Ritchie 1988) indica que la excitación puede estar mediada por un mecanismo independiente de la PKC. La activación de esta vía puede estar bajo el hallazgo de que la estaurosporina no inhibe la despolarización provocada por la bradicinina de las raíces posteriores en un preparado de médula espinal de rata (Dunn & Rang 1990). Otras pruebas apuntan hacia otros mecanismos ligados a la fosfolipasa en la activación del TRPV1. En primer lugar, la unión de PIP_2 al TRPV1 inhibe la actividad de los canales, y su hidrólisis por la activación de la fosfolipasa C mediada por el receptor B_2 abre el canal al suprimir su inhibición tónica (Chuang et al 2001). En segundo lugar, la activación del receptor B_2 en las neuronas sensitivas estimula la vía de la 12-lipoxigenasa, llevando a la producción de agonistas endógenos del TRPV1 (p. ej., 12-hidroperoxiaraquidonato [HPETE] y leucotrieno B_4) y la activación provocada por la bradicinina de canales tipo TRPV1, y las respuestas conductuales están bloqueadas por inhibidores de la lipoxigenasa (Calixto et al 2004, Carr et al 2003, Shin et al 2002).

Otros datos apuntan al papel de los productos de la Cox, ya que el flurbiprofeno, un inhibidor de la Cox, inhibe la termosensibilización inducida por la bradicinina en una preparación nerviosa cutánea (Petho et al 2001). Independientemente de los mecanismos subyacentes, la activación de receptores B_2 o B_1 potencia las respuestas calóricas a neuronas del GRP (Cesare & McNaughton 1996, Vellani et al 2004) y disminuye la temperatura de activación (Sugiura et al 2002), de forma que los canales se activan a temperaturas fisiológicas.

La activación del TRPV1 no puede explicar todos los efectos excitadores de la bradicinina, ya que ésta activa las aferencias vagales que expresan TRPV1 y las respuestas se conservan en ratones *knockout* a TRPV1 (Kollarik & Undem 2004). Los agonistas de los receptores B_1 y B_2 generan prostaglandinas en los tejidos neurales (Allen et al 1992, Gammon et al 1989), que pueden estimular y sensibilizar nervios sensitivos por acciones en todos los tipos de canales iónicos (véase Prostaglandinas).

Metabolitos del ácido araquidónico

La descomposición enzimática del ácido araquidónico produce diversas moléculas lipídicas bioactivas con diversos papeles fisiológicos, como importantes acciones en la inflamación y el dolor. Estas moléculas no se almacenan sino que se sintetizan de novo a partir de los lípidos de membrana. El primer paso es la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos por acción de enzimas de la fosfolipasa A_2. Luego, el ácido araquidónico se metaboliza en prostaglandinas a través de enzimas Cox; leucotrienos, 5-HPETE y ácido 5-hidroxieicosatetranoico (HETE) a través de la 5-lipoxigenasa; 12-HPETE y 12-HETE por la 12-lipoxigenasa; las lipoxinas por la 15-lipoxigenasa, y los ácidos epoxieicosatetraenoico por acción del citocromo P450.

Prostaglandinas

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que inhiben las enzimas Cox, son fármacos ampliamente utilizados y eficaces para el tratamiento clínico del dolor inflamatorio y la hiperalgesia. Los AINE no tienen un claro efecto sobre los umbrales de dolor normal, sino que atenúan las respuestas anormales de dolor en condiciones inflamatorias. Existen dos tipos de enzimas Cox, Cox-1 y Cox-2, responsables de los primeros pasos en la síntesis de las prostaglandinas. Tienen dos actividades enzimáticas catalíticas: una actividad Cox responsable de la producción de PGG_2 a partir del ácido araquidónico, y una actividad peroxidasa que reduce la PGG_2 para formar PGH_2, los primeros pasos en la biosíntesis de los prostanoides.

En general, se considera que la Cox-1 tiene un papel «doméstico» en casi todos los tejidos que intervienen en las respuestas fisiológicas. Por contraste, la Cox-2 no se expresa constitutivamente (salvo en el riñón, el conducto deferente y, sobre todo, en el cerebro), sino que se induce en situaciones inflamatorias. En la periferia, la expresión de Cox-2 se induce en células que intervienen en la inflamación (macrófagos, monocitos y sinoviocitos), y es responsable principalmente de la síntesis de las prostaglandinas que intervienen en los estados inflamatorios agudos y crónicos. La expresión de Cox-2 se induce en los tejidos periféricos de modelos animales de artritis, y se observa una hiperexpresión en articulaciones de artritis reumatoide humana, aunque se ha observado una expresión relativamente escasa en las articulaciones artrósicas humanas. Cox-1 y Cox-2 se expresan constitutivamente en el GRP y en la médula espinal. Habitualmente, la Cox-1 se expresa en neuronas del GRP de tamaño pequeño y medio, y en neuronas y astrocitos de la médula espinal. Después de una inflamación periférica y una lesión nerviosa en células neuronales y no neuronales, la expresión enzimática en la médula espinal está sobrerregulada (véase Samad et al 2002, Svensson & Yaksh 2002), y la liberación intramedular de PGE_2 aumenta durante la inflamación periférica (Ebersberger et al 1999, Yang et al 1996).

Las importantes funciones de las enzimas Cox de la médula espinal no se explicarán aquí, sino en el Capítulo 25. La información disponible indica que la inhibición Cox en puntos periféricos y centrales puede contribuir a sus efectos antihiperalgésicos, con un efecto clínico predominante a nivel central. Ciertamente, las prostaglandinas producidas en la periferia después de una lesión tisular pueden sensibilizar a los nervios periféricos e inducir hiperalgesia en modelos animales de inflamación, indicando que un componente de la hiperalgesia podría ser debido a una acción periférica. Sin embargo, el hallazgo de que la administración intratecal de inhibidores selectivos de la Cox-2 suprime la hiperalgesia inflamatoria inducida experimentalmente sugiere una acción central (Samad et al 2001). Las observaciones de que los inhibidores de la Cox-2 tienen una eficacia similar a la de los AINE no selectivos, y que los inhibidores de la Cox-2 ejercen un rápido efecto después de la cirugía, también indican que en estas situaciones actúan a nivel central, donde la Cox-2 se expresa constitutivamente.

La prostaglandina H_2 se metaboliza por diferentes sintetasas de las prostaglandinas a un rango de prostaglandinas. Las prostaglandinas, como PGE_2, PGD_2 y PGI_2, se producen durante la inflamación, y actúan con cierta especificidad sobre diferentes receptores prostanoides, denominados EP, DP y IP, respectivamente. Cada uno de los receptores prostanoides tiene proteínas G acopladoras características, y el patrón de acoplamiento determina la consecuencia bioquímica de la activación de los receptores. Se han descrito cuatro tipos principales de receptores EP ($EP_{1\text{-}4}$), y también se han identificado variantes de corte y empalme de la subclase EP_3, que explican, probablemente, la multiplicidad de las vías de transducción que se han asociado con este receptor. Los estudios de hibridación in situ han mostrado la presencia de ARNm para los receptores IP, EP_1, EP_3 y EP_4 en neuronas del GRP. Casi la mitad de las neuronas expresan ARNm del receptor EP_3; un 40%, ARNm de IP; un 30%, ARNm de EP_1, y un 20%, ARNm de EP_4, con cierto grado de coexpresión (Sugimoto et al 1994, Oida et al 1995). De ellos, EP_1, EP_4, IP y algunas variantes de corte y empalme de los receptores EP_3 (EP_{3B} y EP_{3C}) se acoplan positivamente a través de G_s para estimular la adenilato ciclasa y aumentar los niveles de AMP cíclico.

Un efecto periférico principal de PGE_2 y PGI_2 es sensibilizar neuronas aferentes a estímulos nocivos químicos, calóricos y mecánicos

(véase, por ejemplo, Birrell et al 1991, Mizumura et al 1987, Schaible & Schmidt 1988). Por contraste, la PGD_2 tiene poca o ninguna actividad (Rueff & Dray 1992). La importancia de estos subtipos de receptores en la periferia se confirma por los hallazgos de que ratones EP_3–/– e IP–/– tienen una hiperalgesia reducida después de la administración de lipopolisacáridos (Ueno et al 2001). Por contraste, la administración intratecal de PGE_2 produjo una alodinia mecánica normal en ratones genéticamente intactos y ratones EP_3–/–, pero no EP_1–/–, señalando que el receptor EP_1 actúa en la sensibilización espinal inducida por prostaglandinas (Minami et al 2001).

Productos de la lipoxigenasa

No está tan claro el papel potencial de los productos de la lipoxigenasa en el dolor inflamatorio y, aunque los niveles aumentan en situaciones inflamatorias, no se han hallado pruebas del papel directo en la nocicepción. El principal efecto de estos lípidos es reclutar células inmunes y alterar la permeabilidad microvascular. La inyección intradérmica de leucotrieno B_4 o 8R,15S-diHETE disminuye los umbrales calóricos y mecánicos en ratas (Levine et al 1984, 1985, 1986a, Martin 1990, Martin et al 1987) y humanos (Bisgaard & Kristensen 1992) y el leucotrieno B_4 sensibiliza las aferencias dentales (Madison et al 1992). Las acciones sensibilizantes del leucotrieno B_4 requieren la presencia de leucocitos polimorfonucleares, y es probable, por tanto, que sean indirectas (Levine et al 1984, 1985). El 8R, 15S-diHETE reduce los umbrales calóricos y mecánicos de las fibras C (Taiwo et al 1989, White et al 1990) y excita algunos neuromas de fibras C (Devor et al 1992). Más recientemente, se ha demostrado el papel del leucotrieno B_4 en la hiperalgesia mecánica inducida por un antígeno experimental (ovoalbúmina) utilizando un antagonista del leucotrieno B_4, CP10596 (Cunha et al 2003).

Una acción probable de algunos productos de la lipoxigenasa es activar canales del TRPV1, ya que 12S-HPETE, 15S-HPETE, 5S-HETE y el leucotrieno B_4 abren los canales de TRPV1 en neuronas del GRP (Hwang et al 2000). Es improbable que los efectos conductuales del 8R,15S-diHETE mencionados anteriormente se deban a esta acción, ya que el lípido muestra efectos agonistas muy débiles sobre el TRPV1.

Receptores activados por proteasa

Se han identificado cuatro tipos de PAR acoplados a la proteína G (PAR1-4). Estos receptores se activan por un único mecanismo en el que proteasas extracelulares, solubles o asociadas a la superficie, se dividen en residuos específicos en el dominio N-terminal extracelular de la proteína G para exponer una nueva secuencia N-terminal, que actúa como ligando anclado, que activa el receptor por unión a otras regiones de la proteína. Estos efectos agonistas pueden simularse por péptidos sintéticos cortos basados en la secuencia de los ligandos anclados de los diferentes PAR. Los PAR1, PAR2 y PAR4 se activan por la trombina producida durante la cascada de coagulación de la sangre, mientras que la activación del PAR3 se activa por la triptasa, conocida porque es liberada de los mastocitos en situaciones inflamatorias, además de los factores de la coagulación VIIa y Xa. De esta forma, los PAR se activan por la lesión y la inflamación tisular. Debido a que la activación comporta una descomposición enzimática irreversible, el restablecimiento de la sensibilidad PAR requiere la internalización de los receptores y la inserción de un nuevo receptor en la membrana plasmática.

Señalización de receptores activados por proteasa

La activación de los PAR puede desencadenar diversas vías de señalización intracelular. Se ha descrito mejor para PAR1, que puede acoplarse con $G_{q11}\alpha$, $G_{12/13}\alpha$ y $G_i\alpha$. De esta forma, la activación del PAR1 estimula la fosfolipasa Cβ para activar las vías de DAG-PKC e IP_3-Ca^{2+} ($G_{q11}\alpha$), Ro y Ro-cinasa ($G_{12/13}\alpha$) y la cascada de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) e inhibe la adenilato ciclasa ($G_i\alpha$). No se conoce tan bien la señalización a través de los receptores PAR2, pero se sabe que comporta la producción de IP_3 y la movilización de calcio, la liberación de ácido araquidónico y la formación de PGE_2 y $PGF_{1\alpha}$, una fuerte activación de la cinasa regulada por MAPK extracelular (ERK)1/2 y una estimulación débil de MAPK p38 (Ossovskaya & Bunnett 2004).

Expresión de receptores activados por proteasa

Los receptores activados por proteasa se detectaron inicialmente en plaquetas, células endoteliales y fibroblastos, pero actualmente se sabe que también se expresan en el sistema nervioso. PAR1 y PAR2 se expresan en neuronas sensitivas periféricas. PAR2 se expresa en alrededor del 60% de las neuronas del GRP de rata, donde se encuentra principalmente en neuronas de tamaño pequeño a mediano, y un número significativo coexpresa sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Estudios con agonistas del péptido selectivos del subtipo PAR y ratones *knockout* indican que el efecto hiperalgésico de la activación PAR está mediado únicamente por PAR2. La inyección intraplantar de agonistas sintéticos PAR2, además de triptasa, provoca una hiperalgesia calórica y mecánica prolongada y la expresión de *c-fos* en las láminas I y II de la médula espinal (Kawabata et al 2001, 2002, Vergnolle et al 2001). Esta hiperalgesia se produce con concentraciones bajas de agonistas que no producen una inflamación manifiesta, y no se observa en ratones que carecen del receptor de la neurocinina 1 (sustancia P) o en presencia de antagonistas del receptor NK_1 de acción central. Se sabe que los mastocitos están estrechamente asociados con nervios sensitivos en condiciones normales e inflamatorias (Stead et al 1997), y el agente 48/80 desgranulante de los mastocitos provocó una hiperalgesia que se redujo significativamente en ratones PAR2–/– (Vergnolle et al 2001). Estos hallazgos indican una acción directa de la activación de PAR2 sobre la función nerviosa sensitiva. Esta acción directa se ha demostrado usando neuronas de GRP aisladas, donde la activación de PAR2 aumenta las respuestas del TRPV1 a la capsaicina. Los agonistas de PAR2 también redujeron el umbral calórico de la activación de TRPV1 desde 42 ºC hasta por debajo de la temperatura corporal. Estas actividades parecen estar mediadas por la PKC, ya que se inhiben por inhibidores de la PKC y un inhibidor de la translocación de PKCε (Amadesi et al 2004, Dai et al 2004). También se ha observado un papel importante del TRPV1 por el hallazgo de que la hiperalgesia calórica, la alodinia mecánica y la expresión de *c-fos* de la médula espinal provocadas por la inyección intraplantar de un péptido agonista de PAR2 se atenúan significativamente en ratones TRPV1–/– (Amadesi et al 2004, Dai et al 2004).

La activación de PAR1 tiene un efecto diferente sobre la nocicepción. Se ha descrito que dosis subinflamatorias de agonistas de PAR1 aumentan los umbrales nociceptivos y reducen significativamente la hiperalgesia inflamatoria inducida por carragenina (Asfaha et al 2002). Actualmente, se desconoce si es debido o no a una acción directa sobre los nervios periféricos, o a un efecto sobre células no neuronales.

Serotonina

La serotonina es uno de los muchos mediadores liberados en las plaquetas (ratas y humanos) y mastocitos (ratas) en tejidos lesionados e inflamados. Los estudios de hibridación in situ han mostrado que las neuronas del GRP expresan habitualmente ARNm de receptores $5\text{-}HT_{1B}$, $5\text{-}HT_{1D}$, $5\text{-}HT_{2A}$, $5\text{-}HT_{2B}$, $5\text{-}HT_{3B}$ y $5\text{-}HT_4$ (Nicholson et al

2003). Muchas de las acciones excitadoras de la serotonina se han atribuido al receptor 5-HT_3 dependiente del ligando, pero existen pruebas de que la serotonina puede activar y sensibilizar nociceptores por acciones sobre los receptores acoplados a la proteína G. Los receptores 5-HT_2 se expresan, en gran parte, en neuronas sensitivas, de pequeño diámetro, que contienen CGRP, y su activación produce hiperalgesia calórica (Abbott et al 1996, Rueff & Dray 1992, Tokunaga et al 1998). Se ha sugerido en el dolor inflamatorio por el hallazgo de que la hiperalgesia calórica inducida por adyuvante completo de Freund es revertida por un antagonista del receptor 5-HT_{2A} (Okamoto et al 2002). No están claros los mecanismos celulares responsables de estos efectos. Los receptores 5-HT_2 suelen estar relacionados con la vía de la fosfolipasa C. La activación de los receptores 5-HT_2 despolariza las neuronas del GRP sensibles a la capsaicina al reducir la conductancia del potasio en reposo (Todorovic & Anderson 1990), y este efecto podría contribuir a la excitación y a la sensibilización.

Los receptores 5-HT_4 se acoplan positivamente a la adenilato ciclasa, y la activación de los receptores estimula la producción de AMP cíclico. La activación de los receptores 5-HT_4 aumenta las corrientes de sodio resistentes a la tetrodotoxina, aumentando la probabilidad de descarga del potencial de acción (Cardenas et al 1997, 2001).

La activación de un subtipo de receptores 5-HT_1 (5-$HT_{1B/D}$) tiene una significancia clínica considerable, ya que estos receptores se asocian con las aferencias trigeminales que inervan la duramadre. Los receptores 5-$HT_{1B/D}$ se localizan sobre las terminales de estas aferencias sensitivas, y la activación inhibe la adenilato ciclasa por activación de proteínas $G_{i/o}$. Fármacos de la clase de los triptanos, como el sumatriptán y el naratriptán, actúan de esta forma para inhibir la liberación de neuropéptidos de las terminales de estas aferencias (Arvieu et al 1996). El sumatriptán también muestra cierta eficacia en el dolor somático inflamatorio, pero no en el neuropático, y reduce la hiperalgesia calórica inducida por carragenina por activación del receptor 5-HT_{1D} (Bingham et al 2001).

También se ha descrito que la serotonina produce una hiperalgesia mecánica mediada periféricamente por acción sobre receptores 5-HT_{1A}, acoplados negativamente a la adenilato ciclasa, e inhibe la formación de AMP cíclico (Taiwo & Levine 1992). Sin embargo, el principal efecto de los agonistas del receptor 5-HT_{1A} es inducir una analgesia mediada a nivel central.

Noradrenalina

La noradrenalina, habitualmente, sólo tiene una actividad excitadora muy débil, y no induce respuestas nociceptivas ni hiperalgesia (Banik et al 2004, Kress & Reeh 1996). Sin embargo, se observa un efecto excitador de la noradrenalina después de una inflamación y neuritis inducida por adyuvante (Baik et al 2003, Banik et al 2004, Sato et al 1993). Puede haber una acción directa sobre nervios sensitivos, porque las pruebas anatómicas demuestran que los receptores α_2 se expresan en algunas neuronas sensitivas (Nicholas et al 1993, Perl 1994). En algunos casos, los efectos de la noradrenalina pueden ser indirectos, y se ha sugerido que estimula la liberación de prostaglandinas de neuronas posganglionicas simpáticas y actúa luego sobre los nervios sensitivos. Aunque el mecanismo exacto es muy discutido, la farmacología del efecto es típica de una acción sobre los receptores α_2, que actúan normalmente por inhibición del adenilato ciclasa o por modulación de los canales iónicos por interacciones directas con la proteína G.

Óxido nítrico

El empleo de inhibidores NOS ha llevado a la propuesta de que el NOSn espinal desempeña un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de la hiperalgesia inflamatoria (Handy & Moore 1998, Osborne & Coderre 1999, Tao et al 2004). Los niveles de NOSn en la médula espinal están sobrerregulados después de una inflamación periférica. Sin embargo, los ratones que carecen de NOSn muestran una hiperalgesia calórica precoz (< 8 h), pero no mucho tiempo después de una inflamación inducida por carragenina, y puede inhibirse por la administración medular del inhibidor del NOSe L-N^6-(1-iminoetil)- ornitina (Tao et al 2004). Debido a que los ratones sin NOSn muestran una mayor expresión de NOSe en la médula espinal, parece probable que la expresión de NOSe compense la falta de NOSn en estos ratones. Los niveles medulares de NOSi también están elevados 24 horas después de una inflamación inducida por carragenina, dato que coincide con el hallazgo de que un inhibidor específico del NOSi reduce la hiperalgesia calórica tardíamente, pero no al inicio (2-6 h) (Tao et al 2003).

Un mecanismo probable es que la activación del receptor NMDA en la médula espinal estimula un aumento dependiente del Ca^{2+} en el GMP cíclico a través de la producción de óxido nítrico. El esquema se confirma por los hallazgos de que el NMDA facilita la respuesta de retirada de la cola a un estímulo calórico y que puede inhibirse por inhibidores NOS o un inhibidor de la guanilato ciclasa soluble (azul de metileno; Meller et al 1992), mientras que la administración intratecal de un activador de la proteína cinasa dependiente del GMP cíclico (PKG) (8-Br-GMP cíclico) provocó una alodinia mecánica (Tegeder et al 2004). La hiperalgesia mediada por óxido nítrico probablemente está mediada por la cinasa dependiente del GMP cíclico 1β, ya que esta enzima se expresa a concentraciones elevadas en las láminas superficiales de la médula espinal (Tao et al 2000). Además, un inhibidor específico de esta isoforma de la enzima (Rp-8-p-CPT-cGMPS) inhibe la hiperalgesia calórica provocada por la administración espinal de NMDA o un donante de óxido nítrico (Tao & Johns 2000), y los ratones que carecen de esta enzima muestran una alodinia mecánica reducida después de una inflamación periférica inducida por zimosán (Tegeder et al 2004).

También existen pruebas de una acción periférica del óxido nítrico. Las inyecciones intradérmicas de óxido nítrico provocan un dolor dependiente de la concentración en voluntarios humanos (Holthusen & Arndt 1994). La administración periférica del inhibidor de NOS N^{ω}-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME) reduce la hiperalgesia mecánica y calórica, además de la inflamación inducida por carragenina (Lawand et al 1997, Nakamura et al 1996). El óxido nítrico es producido en la periferia durante la inflamación (véase Toriyabe et al 2004), y está mediado por NOSn en la fase inicial de la inflamación y por NOSn y NOSi en fases más tardías (Omote et al 2001). No está claro el origen celular del óxido nítrico, y son probables los orígenes neuronales y no neuronales. Un resultado de la producción de óxido nítrico es una activación de Cox-1 en la fase inicial de la inflamación y una sobrerregulación de Cox-2 en la piel en fases tardías, dando lugar a la producción de PGE_2 y PGI_2 en el lugar de la inflamación (Toriyabe et al 2004).

ATP y adenosina

ATP y receptores P2X

Existe un debate considerable sobre el papel del ATP en la activación nerviosa periférica, especialmente en condiciones inflamatorias. El ATP se libera de células lesionadas y sus niveles están elevados en los tejidos lesionados e inflamados (Cook & McCleskey 2002, Gordon 1986). Se ha propuesto que el ATP desempeña un papel en la formación del dolor asociado a una neoplasia maligna, ya que las células tumorales tienen niveles de ATP más altos que los de las células normales (Maehara et al 1987). En los humanos, la aplicación de ATP a la piel provoca sensación de dolor (Bleehen & Keele 1977, Coutts et al

1981), que aumenta después de la irradiación ultravioleta (Hamilton et al 2000), y la administración intracutánea de ATP excita las fibras C (Hilliges et al 2002). Se ha observado una conducta similar del dolor en animales, en los que se provoca una conducta nocifensiva por la administración intraplantar de ATP (Bland-Ward & Humphrey 1997, Hamilton et al 1999, Jarvis et al 2001), y esto se argumenta por el tratamiento con PGE_1 y el agente inflamatorio carragenina (Hamilton et al 1999, Sawynok & Reid 1997). Estas respuestas conductuales probablemente están mediadas por fibras Aδ y C, porque estas fibras se excitan por ATP in vivo (Dowd et al 1998) y en preparados de nervio aislado (Hamilton et al 2001), y la respuesta al dolor provocada por ATP en la piel humana está notablemente reducida después del tratamiento tópico con capsaicina para desensibilizar funcionalmente las fibras que expresan TRPV1 (Hamilton et al 2000).

Los receptores responsables de esta excitación probablemente contienen el subtipo del receptor $P2X_3$, porque las fibras sensitivas también se excitan por el agonista $P2X_3$ α,βMeATP (véase Irnich et al 2002). Además, la expresión del receptor $P2X_3$ está limitada a aferencias sensitivas de pequeño diámetro (Vulchanova et al 1997, 1998), y su expresión está sobrerregulada en condiciones inflamatorias experimentales (Xu & Huang 2002). Un mecanismo de esta sobrerregulación es un aporte aumentado de los factores de crecimiento NGF y GDNF a los nervios sensitivos durante la inflamación, dado que la administración de estos factores de crecimiento (por administración intratecal) aumenta la inmunorreactividad del receptor $P2X_3$ en neuronas del GRP de rata (Ramer et al 2001). Los mediadores inflamatorios también pueden aumentar la sensibilidad del ATP a través de la fosforilación mediada por la PKC (Paukert et al 2001).

El papel de los receptores $P2X_3$ en el dolor inflamatorio se confirma por el hallazgo de que la liberación intratecal de oligonucleótidos antisentido dirigidos contra el ARNm del $P2X_3$, que reduce la expresión de proteína $P2X_3$ en alrededor del 50%, revierte parcialmente la hiperalgesia inflamatoria calórica y mecánica (Barclay et al 2002, Honore et al 2002). Además, el antagonista selectivo de la subunidad $P2X_3$, A317491, revierte la hiperalgesia calórica inflamatoria (Jarvis et al 2002), además de la hiperalgesia calórica y mecánica, después de una lesión nerviosa. Los marcados efectos del tratamiento con oligonucleótidos antisentido y el antagonismo farmacológico contrastan con los cambios fenotípicos relativamente leves observados en ratones nulos a $P2X_3$ (Cockayne et al 2000, Souslova et al 2000), que muestran una reducción moderada en la respuesta conductual a la administración intraplantar de formalina. El hallazgo paradójico de que los ratones nulos a $P2X_3$ muestran una hiperalgesia calórica aumentada después de la inyección de adyuvante completo de Freund indica que se producen algunos procesos adaptativos cuando se elimina el receptor $P2X_3$.

Receptores P2Y

Existen algunas pruebas de que el ATP también puede excitar o sensibilizar las neuronas sensitivas por receptores P2Y acoplados a proteína G activantes. De los receptores P2Y conocidos, el ARNm de $P2Y_1$ y $P2Y_2$ se expresa en altas concentraciones en neuronas del GRP (Molliver et al 2002, Nakamura & Strittmatter 1996). Los dos receptores están unidos a G_{q11} y transmiten la señal a través de las vías de IP_3-DAG, que coinciden con el hallazgo de que la activación del receptor $P2Y_1$ aumenta los niveles de calcio intracelular en las neuronas sensitivas de rata, y que está bloqueado por inhibidores de la fosfolipasa C y la PKC (Usachev et al 2002). La activación del receptor P2Y en neuronas de GRP también activa el elemento de unión de la respuesta del AMP cíclico (CREB), que probablemente conduce a cambios a largo plazo en el fenotipo celular (Molliver et al 2002). La activación del receptor P2Y por el agonista del UTP $P2Y_2$-$P2Y_4$ provoca una descarga sostenida del potencial de acción en algunas fibras Aδ y en fibras C sensibles a la capsaicina (Stucky et al 2004). Este efecto se produce probablemente a través de receptores $P2Y_2$, ya que los receptores $P2Y_4$ no parecen expresarse por neuronas sensitivas (Sanada et al 2002).

No están claros los mecanismos subyacentes a la excitación mediada por el receptor P2Y, aunque pueden comportar la sensibilización de TRPV1 y efectos directos sobre la descarga del potencial de acción. La activación del receptor $P2Y_2$ potencia las corrientes provocadas por capsaicina en neuronas sensitivas aisladas, y esta potenciación se conserva en ratones nulos a $P2Y_1$ (Moriyama et al 2003). Además, la activación del receptor $P2Y_1$ disminuye el umbral de activación calórica del TRPV1 de 42 a 35 ºC en un sistema de expresión heteróloga y en neuronas del GRP de rata (Tominaga et al 2001). Otro mecanismo para la sensibilización del receptor P2Y es por inhibición posthiperpolarización que sigue a un potencial de acción (Usachev et al 2002).

Adenosina

Es posible que algunos de los efectos del ATP in vivo estén mediados por ADP (Bleehen y Keele 1977, Coutts et al 1981), AMP y adenosina (Bleehen & Keele 1977) formados por descomposición de ectonucleotidasas del ATP. Estos agentes producen dolor cuando se aplican a la piel humana. Sin embargo, los mecanismos subyacentes probablemente son diferentes, ya que la respuesta nocifensiva al ADP observada en estudios animales difiere de la provocada por ATP (Bland-Ward & Humphrey 1997).

Durante la inflamación, la adenosina se libera de diversos tipos celulares (células endoteliales, mastocitos, neutrófilos y fibroblastos), además de la liberación de las neuronas. Los efectos de la adenosina son complejos, con evidencia de efectos pronociceptivos y analgésicos (véase Sawynok & Liu 2003) mediados por varios subtipos de receptores (A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3). Si bien algunos de los efectos probablemente actúan directamente sobre los nervios, otros, con toda probabilidad, están mediados por la activación de receptores de adenosina en otros tipos de células, como los mastocitos. Además, la adenosina tiene claras acciones antiinflamatorias, especialmente por activación del receptor A_{2A}, que reduce algunos efectos pronociceptivos. No obstante, existen pruebas claras de que la adenosina puede activar nervios sensitivos, ya que la administración intravenosa de adenosina produce dolor en voluntarios humanos (Sylven 1989) y sensibiliza aferencias vagales mielínicas y amielínicas de gato (Cherniak et al 1987). Segmentos aislados de nervio humano también se despolarizan por ATP, con una farmacología compatible con un efecto mediado por la adenosina que actúa sobre receptores A_{2B} acoplados a G_s (Irnich et al 2002). Los efectos de la adenosina en experimentos conductuales son complejos, lo que probablemente refleja el equilibrio entre acciones en diferentes tipos celulares. La aplicación local de adenosina en la rata produce hiperalgesia mecánica en algunos, pero no todos, los experimentos (Aley et al 1995, Taiwo & Levine 1990). En algunos experimentos de rata, las características farmacológicas de la hiperalgesia inducida indican un efecto mediado por el receptor A_2, y la activación de receptores A_1 de adenosina unidos a $G_{i/o}$ antagoniza los efectos hiperalgésicos de agonistas de A_2 y PGE_2 (Taiwo & Levine 1990). En otros experimentos de rata, se ha descrito que los agonistas A_1 activan fibras C (Esquisatto et al 2001, Sawynok et al 2000) y las acciones potenciadoras del dolor de la adenosina administrada por vía intraarterial, intramuscular o intradérmica en humanos también pueden estar mediadas por receptores A_1 (Gaspardone et al 1995, Papagallo et al 1993).

pH bajo

Es sabido que el pH del entorno extracelular disminuye en diversas situaciones fisiopatológicas, como hipoxia y anoxia, además de hacerlo en la inflamación y en los tumores. Las condiciones ácidas tienen dife-

rentes efectos sobre los nervios sensitivos. Las soluciones de pH bajo provocan una activación prolongada de los nervios sensitivos y producen un dolor punzante agudo en los humanos (Jones et al 2004, Lindahl 1962, Steen & Reeh 1993). Se supone que existen varios mecanismos subyacentes a la excitación neuronal observada. Un efecto clave de las soluciones ácidas es la activación y sensibilización del canal iónico termosensible TRPV1 (Tominaga et al 1998). Un segundo mecanismo es la activación directa de los ASIC, especialmente ASIC3, que se expresa en la inervación sensitiva del corazón y se activa por reducciones moderadas del pH extracelular (pH alrededor de 7) que pueden activar nociceptores cardíacos (Sutherland et al 2001). Por último, el pH bajo puede aumentar o estimular la descarga neuronal por inhibición de la actividad de los canales del K^+ (Baumann et al 2004).

FACTORES NEUROTRÓFICOS Y CÉLULAS INMUNES COMO MEDIADORES Y MODULADORES DEL DOLOR

Factores neurotróficos

En 1996, se publicó un estudio sobre la base genética de la insensibilidad congénita al dolor observado en una única familia (Indo et al 1996). Se identificó una mutación en el gen que codifica un receptor de la tirosina cinasa conocido como trkA. Esta proteína es el receptor de alta afinidad de un único factor trófico, el NGF, y la mutación altera la señalización normal del NGF. Este único caso es un ejemplo asombroso de la importancia de los factores tróficos en general y del NGF en particular para el funcionamiento normal nociceptivo. Ahora se tiene un buen (si bien incompleto) conocimiento de los mecanismos por los que el NGF interacciona con los sistemas de señalización del dolor, que se revisan aquí.

Los factores neurotróficos pueden definirse como factores que regulan a largo plazo la supervivencia, el crecimiento o la función diferenciada de poblaciones discretas de células nerviosas. Esta definición no es ideal, porque en ella podrían entrar una muy amplia variedad de agentes. Sin embargo, en el contexto del sistema nervioso adulto, es preferible a la definición más limitada utilizada con frecuencia por los embriólogos, que se centra en los efectos de los agentes promotores de la supervivencia. La razón es que varios factores esenciales para la supervivencia de subpoblaciones neuronales concretas en el animal en desarrollo (como el propio NGF) ya no son esenciales en el animal adulto, aunque siguen ejerciendo efectos profundos en el fenotipo de las mismas células.

Existen muchos factores neurotróficos, y múltiples factores pueden afectar a una única población de neuronas. Sin embargo, los factores tróficos se dividen en un número más pequeño de familias, cuyos miembros están relacionados por altos niveles de homología estructural o por receptores comunes o relacionados que utilizan al ejercer las acciones biológicas. El número de factores identificados que afectan al procesamiento sensitivo es limitado. Muchos datos se relacionan con sólo dos familias de factores: la familia de las neurotrofinas y la familia relacionada con el GDNF. Está claro que éstos no son los únicos factores significativos, pero nuestro conocimiento de otros actualmente es mucho más limitado. Consideraremos principalmente el NGF.

La familia de las neurotrofinas

El factor neurotrófico prototipo es el NGF, purificado de glándula submandibular de ratón por Levi-Montalcini, Booker y Cohen (para una revisión, véase Levi-Montalcini 1987). Otros miembros de la familia incluyen BDNF, neurotrofina 3, neurotrofina 4/5 y neurotrofina 6, que se encuentran sólo en el pez teleósteo (Gotz et al 1994, Lindsay 1996). Las neurotrofinas se expresan como preproprecursores que, una vez procesados, producen proteínas maduras muy básicas de alrededor de 13 kDa (120 aminoácidos). Existe una homología de aminoácidos de alrededor del 50% entre miembros de la familia y, en concentraciones fisiológicas, las neurotrofinas existen como homodímeros. Los estudios de deleción génica han demostrado amplias e importantes funciones de las neurotrofinas en el desarrollo del sistema nervioso (Snider 1994), y ahora está claro que también ejercen acciones importantes en el animal adulto. Los precursores a partir de los que se divide el NGF (preproNGF) también pueden ser biológicamente activos.

Receptores de las neurotrofinas

Los estudios de unión han demostrado la presencia de sitios de unión y afinidad alta y baja del NGF en líneas celulares sensibles (Bothwell 1995). Ahora se han caracterizado dos clases diferentes de receptor de las neurotrofinas (para revisiones, véase Barbacid 1995, Chao & Hempstead 1995). El primero en clonarse fue el receptor del NGF de baja afinidad o p75, LNGFR, que se une por igual a todas las neurotrofinas con una afinidad relativamente baja (Chao et al 1986). Además, existe una familia de receptores de alta afinidad, los trks, que son receptores de la tirosina cinasa (Kaplan et al 1991).

El receptor p75 contiene un segmento único transmembrana flanqueado por dominios extracelulares e intracelulares. El receptor p75 puede desempeñar varias funciones. Puede actuar como el receptor preferido del proNGF. También puede interaccionar con los receptores trk y modular la especificidad y la sensibilidad de su interacción con las neurotrofinas.

Se conocen tres miembros de la familia trk de receptores, denominados *trkA*, *trkB* y *trk*C, que muestran diferentes especificidades por las neurotrofinas. El NGF es el ligando preferido del trkA, BDNF y neurotrofina-4/5 son los ligandos preferidos del trkB, y la neurotrofina 3, el ligando preferido del trkC (Ip et al 1993). La neurotrofina 3 es más «promiscua» que las otras neurotrofinas, e in vitro puede activar a todos los receptores trk (aunque con potencias diferentes), pero todavía no está claro si es significativo in vivo. En la Figura 3.2 se presenta un esquema de las interacciones de las neurotrofinas de los receptores trk.

Gran parte de la información sobre transducción de señales después de la activación trk procede del estudio de los acontecimientos que se

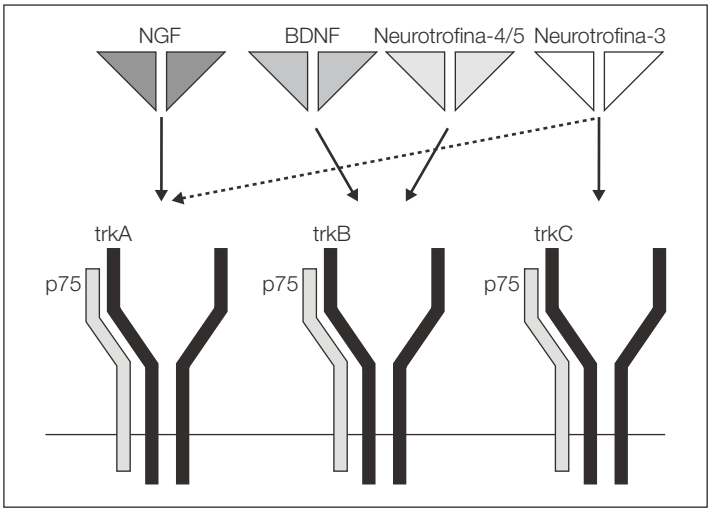


Fig. 3.2• Interacciones con la neurotrofina de los receptores de la trk. El factor de crecimiento nervioso (NGF) es el ligando preferido de la trkA; la neurotrofina-4/5 y el factor nervioso derivado del cerebro (BDNF) son los ligandos preferidos del receptor trkB, y la neurotrofina-3 es el ligando preferido del receptor trkC, aunque se unirá a todos los receptores de la trk (pero con potencias diferentes). Todas las neurotrofinas se unen al receptor p75 con la misma afinidad.

producen después de la activación de trk por NGF en células PC12. Después de la unión de NGF, se produce la dimerización del receptor, que es crítica para la activación del receptor (Clary et al 1994). El dominio de la tirosina cinasa del receptor se activa, y se fosforilan diversos sustratos; también se produce la autofosforilación del receptor. Las proteínas que contienen un dominio SH2 se reclutan en los residuos fosforilados sobre el receptor (Schlessinger 1994). Aquí se consideran las vías intracelulares activadas en los nociceptores y responsables de la sensibilización.

En células de Schwann cultivadas y quizá en otras células portadoras de p75 en ausencia de receptores trk, el NGF puede activar el factor nuclear del factor de transcripción κ-B (Carter et al 1996) y de esta forma modificar, como mínimo, la expresión génica en estas células. En desarrollo, la activación del NGF de p75 en ausencia de trk parece potenciar la apoptosis de diversas poblaciones celulares.

Más recientemente, se ha hallado que los precursores de NGF maduro (preproNFG) se unen específicamente a receptores p75 y se transportan retrógradamente en neuronas portadoras de p75 (Yiangou et al 2002), lo que puede indicar papeles neurotróficos nuevos del p75 y formas de neurotrofinas de peso molecular más alto.

Expresión del receptor de las neurotrofinas en neuronas sensitivas del adulto

Existen numerosas pruebas que demuestran que los receptores de las neurotrofinas se expresan en poblaciones específicas de células del GRP. Con técnicas de doble marcaje, ha sido posible relacionar la expresión del receptor con diferentes clases funcionales de células del GRP (Fig. 3.3). Múltiples abordajes han demostrado que, aproximadamente el 40% de las células del GRP, expresan trkA del receptor del NGF (Tabla 3.1; Averill et al 1995, Kashiba et al 1995, McMahon et al 1994, Molliver et al 1995, Verge et al 1989, 1992, Wetmore & Olson 1995) y las células que expresan trkA son, principalmente, de diámetro pequeño.

La trkA se expresa, principalmente, en la población peptidérgica de células del GRP de pequeño diámetro, mientras que muy pocas células del GRP de pequeño diámetro, no peptidérgicas (unen B4 isolectina) expresan trkA (Averill et al 1995, Molliver et al 1995). Algunas de las células mielínicas del GRP (es decir, las que expresan neurofilamento 200) expresan trkA (alrededor del 20%). Las terminales inmunorreactivas a trkA en la médula espinal se encuentran en la lámina I y IIo. Por tanto, la trkA se expresa en células de pequeño diámetro del GRP que expresan CGRP, y se proyectan a las láminas superficiales de la médula espinal. Éstas son características de las aferencias nociceptivas.

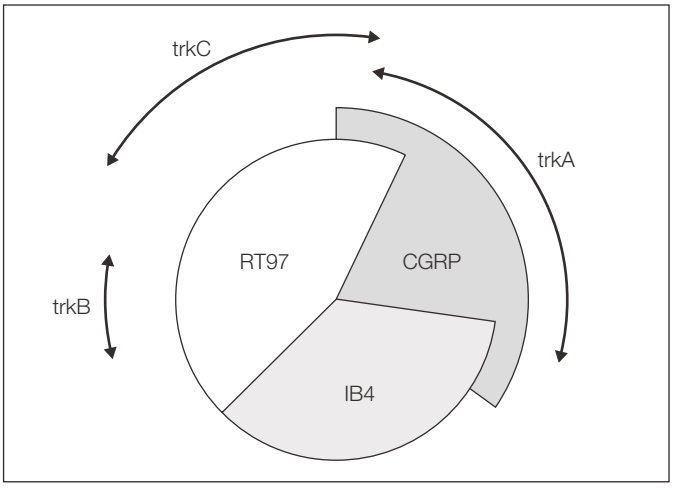


Fig. 3.3•Gráfico circular que relaciona la distribución de receptores de las neurotrofinas con subclases neuroquímicamente definidas de ganglios de la raíz posterior (GRP). trkA se expresa principalmente en la población «pequeña oscura» (*small dark*) de células del GRP, que contiene neuropéptidos, cuyo mejor marcador es el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). trkC se expresa principalmente en la población «grande clara» (*large light*) de células del GRP que puede identificarse con el anticuerpo antineurofilamento RT97. La expresión de trkB no puede relacionarse simplemente con una clase de células del GRP. Nótese la población de células no peptidérgicas del GRP que se unen a la isolectina B4 (IB4), que parece representar una clase de células del GRP que no expresan receptores de trk de ningún tipo y, por tanto, no responden a las neurotrofinas en circunstancias normales.

La proporción de células del GRP lumbar adulto que expresan trkB en plenitud varía entre el 5 y el 27% (Tabla 3.1). La trkB se encuentra en células del GRP de diámetro grande y pequeño (McMahon et al 1994), y no parece existir ninguna relación entre la expresión de trkB y los diferentes subgrupos histoquímicos o funcionales de células del GRP.

Alrededor del 20% de las células del GRP expresan trkC (véase Tabla 3.1 para referencias), y es evidente que, a diferencia de la trkA, la

Tabla 3.1•Porcentajes de células ganglionares de la raíz posterior del adulto que expresan trkA, trkB, trkC, p75 o una trk desconocida

Estudio	trkA	trkB	trkC	Ninguna trk	p75
McMahon et al (1994)[a]	44	27	17	34	—
Wetmore & Olson (1995)[a]	45	26	21	—	74
Kashiba et al (1995)[a]	40	5	20	—	45
Verge et al (1989, 1992)[b]	40–50	—	—	—	—
Averill et al (1995)[c]	40	—	—	—	—
Molliver et al (1995)[d]	47	—	—	—	—

[a]*Hibridación* in situ *en ganglios de la raíz posterior lumbar.*
[b]*Unión de factor de crecimiento nervioso yodado a cortes de ganglios de la raíz posterior lumbar.*
[c]*Inmunocitoquímica en ganglios de la raíz posterior lumbar.*
[d]*Inmunocitoquímica en ganglios de la raíz posterior dorsal.*

trkC se expresa casi exclusivamente en aferencias de gran diámetro. Ello coincide con las observaciones de que las aferencias propioceptivas, cuyo desarrollo depende críticamente de la neurotrofina 3, tienen axones mielínicos y un gran diámetro celular.

Salvo por algunas células que expresan trkC, todas las células del GRP que expresan una trk también expresan receptor p75, y el p75 no se expresa independientemente de un receptor trk (Wright & Snider 1995). En general, la expresión de trk define distintas poblaciones de células del GRP, y se podría esperar que la mayoría de células del GRP respondiera sólo a una neurotrofina.

Hay que destacar que existe una población de células del GRP del adulto que no expresa ninguna trk conocida (ni tampoco receptores p75). Se ha calculado que el tamaño de esta población oscila entre el 26 y el 34% de células del GRP (McMahon et al 1994, Wright & Snider 1995). Los estudios de hibridación in situ combinada con inmunocitoquímica han demostrado que esta población está formada principalmente por células del GRP que unen isolectina-B4. Sin embargo, estas células expresan componentes del receptor de otro factor neurotrófico, GDNF, y son sensibles a este factor (véase a continuación y Snider & McMahon 1998).

Papel del NGF durante el desarrollo

Los primeros estudios sobre el papel del NGF en el sistema nervioso simpático y sensitivo dieron lugar al concepto neurotrófico. El tejido inervado por un grupo concreto de neuronas produce una cantidad limitante de un factor trófico que, en una fase crítica durante la inervación diana, se une a receptores de otras neuronas inervantes y se internaliza y se transporta retrógradamente por estas neuronas. La base de la hipótesis es que el transporte retrógrado de neurotrofina es crítico para la supervivencia y la función diferenciada de las neuronas sensibles. De ahí, que el proceso de selección aseguraría una densidad de inervación adecuada y la eliminación de proyecciones imprecisas. Los estudios de animales transgénicos con mutaciones nulas de los genes de neurotrofina o sus receptores han proporcionado, quizás, las pruebas más convincentes de la hipótesis neurotrófica aplicada a neuronas del sistema nervioso sensitivo periférico. Parece que grupos funcionalmente distintos de neuronas sensitivas dependen de diferentes neurotrofinas para la supervivencia durante el desarrollo.

Los animales con una deleción génica de NGF o trkA nacen con una carencia de neuronas sensitivas primarias de diámetro pequeño en el GRP, incluidas las neuronas peptidérgicas que expresan CGRP y sustancia P, que se ha asociado con la función nociceptiva (Crowley et al 1994). Se pierden las proyecciones aferentes primarias a las láminas I y II del asta posterior, el principal lugar de procesado nociceptivo, aunque se conservan las proyecciones al asta posterior profunda (Smeyne et al 1994). Se espera que estos animales sean muy hipoalgésicos. La deprivación intrauterina de NGF, conseguida por tratamiento con anticuerpos, produce efectos similares (Johnson et al 1980, Ruit et al 1992). Los efectos de la deleción del receptor de la neurotrofina p75 de baja afinidad pueden complicarse por inactivación incompleta de la función p75 en algunos de los animales transgénicos generados primero. Los estudios iniciales describieron un descenso de la inervación cutánea por neuronas sensitivas peptidérgicas, una disminución de la sensibilidad calórica y mecánica, y una pérdida de todas las subclases principales de células del GRP (Bergman et al 1996, Lee et al 1992). Compatible con un papel en la función moduladora de la trkA, las neuronas sensitivas de estos mutantes del receptor p75 de la neurotrofina muestran una sensibilidad disminuida al NGF en el momento máximo de producirse la muerte celular natural (Davies et al 1993).

El papel del NGF durante el desarrollo no se limita a sus efectos promotores de la supervivencia durante la embriogenia. Durante el período posnatal, el NGF es importante en la especificación fenotípica de las neuronas sensitivas; por ejemplo, el mecanorreceptor Aδ de umbral alto no se desarrolla si los animales se deprivan de NGF durante un período posnatal crítico (Ritter et al 1991). Posnatalmente, también se producen cambios en la sensibilidad del NGF. En animales *knockout* a NGF, no se desarrolla la población de células no peptidérgicas del GRP de unión a la isolectina B4 (Silos-Santiago et al 1995). Por tanto, las células isolectina B4 del GRP son sensibles al NGF durante la embriogenia e, incluso, como se ha descrito anteriormente, estas neuronas no expresan receptores trkA en el adulto. De hecho, la población de unión a la isolectina B4 hiporregula la expresión de trkA durante el período posnatal (Bennett et al 1996b, Molliver & Snider 1997) y, al mismo tiempo, se sensibilizan a otro factor trófico, el GDNF (Molliver et al 1997, Bennett et al 1998a).

Acciones biológicas del NGF

La dependencia durante el desarrollo de los nociceptores sobre el NGF para la supervivencia se pierde en el período posnatal, antes de la segunda semana de vida en la rata. Sin embargo, el NGF sigue ejerciendo efectos profundos sobre los nociceptores del adulto. Las neuronas del GRP del adulto pueden cultivarse en ausencia de factores tróficos añadidos (Lindsay 1988). Si se añade NGF a estos cultivos, se favorece el sobrecrecimiento extenso de neuronas de células trkA. El NGF en estos cultivos también regula la expresión de los neuropéptidos sustancia P y CGRP (Lindsay & Harmar 1989). Además, el NGF regula la sensibilidad química de neuronas sensitivas cultivadas. La sensibilidad de las neuronas sensitivas cultivadas a la potente capsaicina algógena aumenta con el NGF, igual que su sensibilidad a los protones y al GABA (Winter et al 1988, Bevan & Winter 1995). También se ha observado que la expresión de lugares de unión a la bradicinina en cultivos de neuronas sensitivas está regulada por el NGF (Petersen et al 1998), aparentemente de forma dependiente del receptor p75. Esta marcada regulación de la quimiosensibilidad de neuronas sensitivas cultivadas por el NGF es interesante respecto a la asociación entre el NGF y el dolor inflamatorio, que se explica aquí.

Los efectos del NGF también se han estudiado in vivo. Los efectos del NGF se extienden desde las terminales periféricas hasta las centrales de las neuronas sensitivas, y muchas están mediadas por una expresión génica alterada en neuronas que expresan trkA. Estos efectos se resumen en la Figura 3.4.

La administración de dosis pequeñas de NGF a animales y humanos adultos puede producir dolor e hiperalgesia. En los roedores, se observa hiperalgesia calórica a los 30 minutos de la administración sistémica de NGF, e hiperalgesia calórica y mecánica un par de horas después (Lewin et al 1993). Las inyecciones subcutáneas de NGF también producen hiperalgesia calórica y mecánica en el lugar de inyección. En los humanos, las inyecciones intravenosas de dosis muy bajas de NGF producen dolor fijo y continuo extenso en tejidos profundos e hiperalgesia en el lugar de inyección (Petty et al 1994). El rápido inicio de algunos de estos efectos y su localización en el lugar de inyección indican claramente que se originan, por lo menos en parte, a partir de un efecto local sobre las terminales periféricas de los nociceptores. Esto se ha corroborado con la observación de que la administración aguda de NGF puede sensibilizar aferencias nociceptivas a estímulos calóricos y químicos (Rueff & Mendell 1996). Es interesante destacar que no induce actividad espontánea en nociceptores cutáneos. Los nociceptores cutáneos expuestos crónicamente a niveles elevados de NGF (en un ratón que sobreexpresa NGF) muestran una marcada termosensibilización (Stucky et al 1998).

Existen varios mecanismos por los que el NGF produce la sensibilización de los nociceptores. Algunos son directos (es decir, siguen la activación de trkA en los nociceptores) y algunos son indirectos, mediados por el NGF que libera otros algógenos de varios tipos de

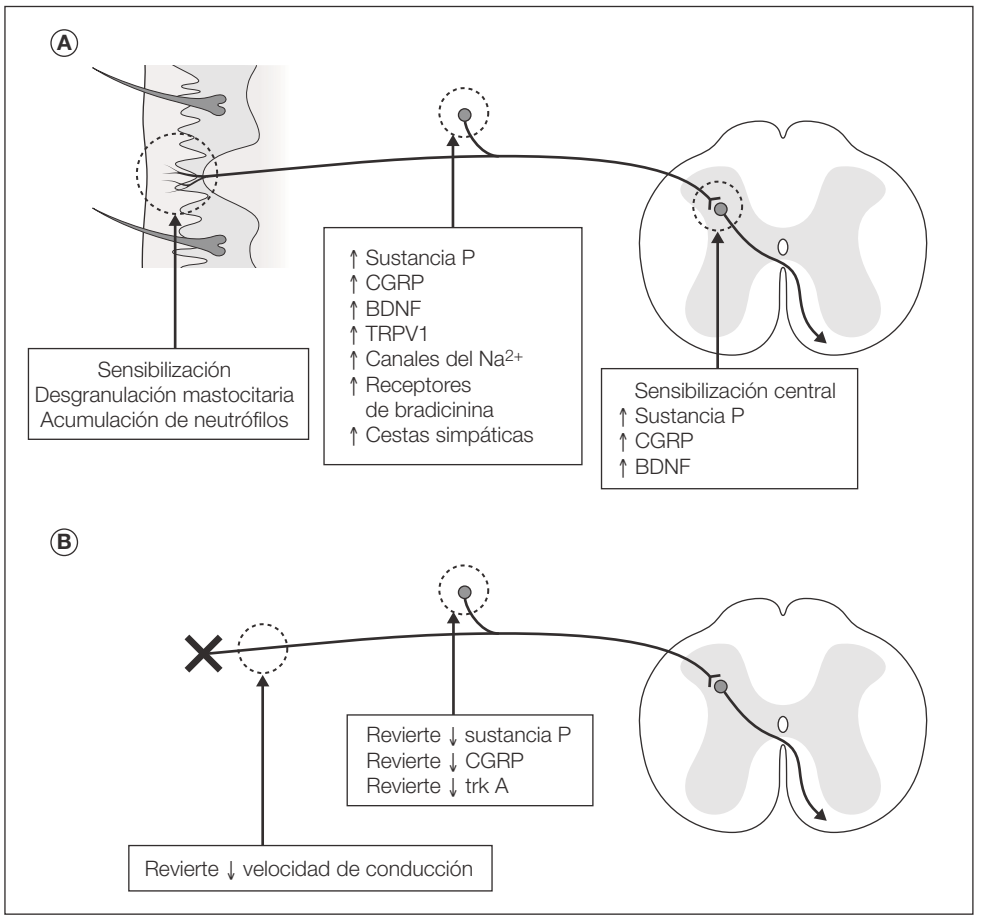


Fig. 3.4•Resumen de los efectos biológicos del factor de crecimiento nervioso (NGF) exógeno sobre sistemas de señalización del dolor en animales sanos (**A**) y en animales con una lesión nerviosa (**B**). En el animal sano, el NGF produce una sensibilización periférica de algunos nociceptores, en parte directamente por unión del NGF a los receptores en los nociceptores, y en parte indirectamente por la liberación de algógenos de otros tipos celulares. El NGF también regula la expresión de muchos genes en neuronas que expresan trkA, que oscilan entre transmisores y moduladores a canales iónicos y receptores. En la médula espinal, el NGF produce una sensibilización central por expresión alterada de supuestos neuromoduladores, especialmente factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; TRPV1, potencial receptor transitorio vaniloide 1.

células periféricas. Los mecanismos directos comportan una alteración de la expresión génica y regulación postraduccional de receptores y canales iónicos. Existen actualmente múltiples ejemplos de cambios postraduccionales inducidos por el NGF que comporta la fosforilación de receptores y canales iónicos, aunque pueden existir otras acciones, como un tráfico alterado de receptores. La termosensibilización de nociceptores inducida por el NGF es prominente y rápida. La fosforilación de residuos concretos en receptores TRPV1 parece explicar gran parte del efecto. Sin embargo, se cuestionan las cascadas intracelulares responsables, y los datos publicados apoyan el papel crítico de la proteína cinasa A, PKC, la MAPK ERK1/2 o un nuevo mecanismo que comporta la inhibición de PIP_2 (véase Bonnington & McNaughton 2003). La modificación postraduccional de algunos canales iónicos, especialmente canales del sodio resistentes a la tetrodotoxina por el NGF, también puede contribuir a la sensibilización de los nociceptores por este agente (véase Zhang et al 2002 y sus referencias).

Debido a que otros elementos celulares distintos a los nociceptores de los tejidos periféricos expresan trkA, parte de la sensibilización de los nociceptores por el NGF puede aparecer indirectamente. Los mastocitos contienen mediadores inflamatorios que excitan las aferencias primarias, como la histamina y la serotonina (Leon et al 1994). Algunos tipos de mastocitos expresan receptores trkA (Horigome et al 1994). El NGF puede producir una desgranulación mastocitaria (Horigome et al 1994, Mazurek et al 1986) y aumentar la proliferación de mastocitos tisulares. En cultivos de mastocitos peritoneales, el NGF induce la expresión de citocinas en los mastocitos, es decir, IL-3, IL-4, IL-10, TNF-α y factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (Bullock & Johnson 1996). Se ha observado que los desgranuladores mastocitarios y los antagonistas de la serotonina previenen parcialmente la hiperalgesia calórica, pero no la mecánica (Lewin et al 1994, Woolf et al 1996) que se produce en respuesta al NGF. Los desgranuladores mastocitarios pueden reducir significativamente la hiperalgesia (calórica y mecánica) y la sobrerregulación de la expresión de NGF inducida por adyuvante completo de Freund (Woolf et al 1996).

En la piel, el NGF también puede afectar a los queratinocitos, algunos de los cuales expresan receptores p75. El NGF aumenta la proliferación de queratinocitos en cultivo (Fantini et al 1995, Paus et al 1994). Este efecto puede contribuir a la remodelación tisular después de la inflamación. Además, el NGF también puede centrarse en los eosinófilos, convirtiendo los eosinófilos circulantes en eosinófilos tisulares (Hamada et al 1996), y se ha descrito que aumenta la proliferación de linfocitos B y T (Otten et al 1989), sugiriendo un papel del NGF como factor inmunomodulador.

Puede existir una interacción entre el NGF y las neuronas simpáticas durante la inflamación. Las aferencias simpáticas también poseen receptor trkA (Smeyne et al 1994). La simpatectomía quirúrgica o química puede reducir la hiperalgesia calórica y mecánica de latencia corta provocada por el NGF (Andreev et al 1995, Woolf et al 1996). Se ha sugerido que la producción de eicosanoides por eferentes simpáticos en la piel contribuye a la hiperalgesia en algunas situaciones inflamatorias (Levine et al 1986b). El papel de los eicosanoides no se confirma por la observación de que la hiperalgesia inducida por NGF no está afectada por el AINE indometacina (que inhibe la Cox; Amann et al 1996b).

También se ha observado que el NGF puede producir una sensibilización periférica por activación de la vía de la 5-lipoxigenasa (Amann et al 1996a, Bennett et al 1998c). La enzima 5-lipoxigenasa convierte el ácido araquidónico en leucotrienos. Se ha demostrado que el leucotrieno B_4 sensibiliza aferencias nociceptivas a estímulos calóricos y mecánicos (Martin et al 1988). El NGF puede estimular la producción de leucotrieno B_4 en la piel, y los inhibidores de la enzima 5-lipoxige-

nasa previenen el desarrollo de hiperalgesia calórica después de la inyección intraplantar de NGF (Amann et al 1996a). Los leucotrienos son potentes factores quimiotácticos para los neutrófilos y, en efecto, se ha observado que la hiperalgesia inducida por leucotrieno B4 depende de los leucocitos (Levine et al 1984). La inyección intraplantar de NGF produce la acumulación local de neutrófilos a las 3 horas de la inyección, y esta acumulación depende de la lipoxigenasa. Los animales con depleción de neutrófilos no muestran una analgesia calórica en respuesta al NGF, indicando que la acumulación de neutrófilos puede ser crítica para las acciones sensibilizantes del NGF (Bennett et al 1998c). La hiperalgesia provocada por leucotrieno B_4 no se previene con indometacina, mientras que la inhibición de la lipoxigenasa es eficaz en la prevención de los efectos sensibilizantes del NGF. Esta farmacología podría ser útil en el futuro para desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento del dolor inflamatorio o como un medio para prevenir la hiperalgesia indeseada que acompaña al uso terapéutico del NGF (Apfel et al 1996a).

Efectos del NGF sobre la expresión génica y las propiedades fenotípicas de las neuronas sensitivas. No todos los efectos algogénicos e hiperalgésicos del NGF pueden explicarse fácilmente por procesos periféricos. Algunos aspectos de las acciones del NGF están mediados centralmente por una expresión génica alterada en los nociceptores. Parece existir un grupo de péptidos expresados constitutivamente en células trkA y cuya expresión está controlada, principalmente, por el NGF, aumentando después del suplemento y disminuyendo después de la depleción de NGF (por axotomía periférica). El CGRP y la sustancia P pertenecen a este grupo (Goedert et al 1981, Otten et al 1984, Verge et al 1995). Basándose en la capacidad del NGF de revertir los aumentos peptídicos inducidos por la axotomía, parecería que también existe un grupo de péptidos cuya producción está parcialmente inhibida por las neurotrofinas; el péptido intestinal vasoactivo, la colecistocinina, el neuropéptido Y y la galanina pertenecen a este grupo. La inhibición directa aún no se ha demostrado en neuronas intactas in vivo; es posible que, in vivo, otros factores puedan actuar como reguladores positivos (p. ej., el factor exógeno inhibidor de la leucemia [LIF] aumenta la expresión de galanina; Thompson et al 1998). Además de un efecto sobre la sustancia P y el CGRP, se ha observado que el NGF produce una sobrerregulación espectacular del ARNm y proteína del BDNF en células del GRP que expresan trkA (Apfel et al 1996b, Michael et al 1997). Existen numerosas pruebas de que el BDNF puede actuar como regulador central de la excitabilidad.

El factor de crecimiento nervioso regula también la expresión de algunos de los receptores expresados por los nociceptores. La sensibilidad de la capsaicina aumenta in vivo por NGF. La clonación del receptor de la capsaicina, TRPV1 (antes denominado receptor vaniloide 1, VR1), ha permitido estudiar directamente la expresión de ARNm y proteína del receptor. Los nociceptores sensibles al NGF (es decir, los que expresan trkA) tienen los niveles más altos de TRPV1 (Tominaga et al 1998). Debido a que el receptor de TRPV1 es sensible al calor y a los protones, es probable que su regulación por el NGF tenga importantes consecuencias en la respuesta de los nociceptores a estímulos nocivos. El NGF regula positivamente otra expresión de canales iónicos dependientes del ligando en los nociceptores, como varios ASIC (Mamet et al 2003) y el receptor $P2X_3$ del ATP.

Además, el NGF puede alterar la excitabilidad de las neuronas sensitivas al cambiar la expresión de varios canales iónicos dependientes del voltaje, por ejemplo, el canal del sodio $Na_v1.8$ (Black & Waxman 1996, Boucher et al 2000). Debido a que algunas formas de sensibilización de los nociceptores parecen mediadas por este canal (Gold & Levine 1996), esto proporciona otro mecanismo potencial por el que el NGF podría regular la señalización del dolor.

Acciones sobre el procesado espinal de la información nociceptiva: sensibilización central. El factor de crecimiento nervioso administrado por vía sistémica no penetra en la médula espinal. Existe también poca expresión de trkA en la médula espinal, y el receptor está muy limitado a las terminales de los nociceptores aferentes primarios (Averill et al 1995). Por tanto, podría imaginarse que el NGF administrado exógenamente tendría poco efecto sobre los procesos nociceptivos medulares. Sin embargo, varios de los efectos biológicos del NGF descritos antes pueden producir efectos secundarios en la médula espinal. En primer lugar, la activación y sensibilización de los nociceptores aferentes primarios pueden producir suficiente actividad aferente para desencadenar cambios centrales. La administración periférica de NGF a varias estructuras viscerales produce una inducción somatotópica adecuada de *c-fos* en el asta posterior (Dmitrieva et al 1996). En segundo lugar, la química alterada de neuronas aferentes producida por el NGF podría aumentar la liberación de neurotransmisores o neuromoduladores de terminales aferentes nociceptivas (Malcangio et al 1997). La liberación de algunos neuropéptidos sensitivos puede contribuir a inducir la sensibilización central (véase Capítulo 5). Por tanto, puede esperarse que el tratamiento periférico con NGF podría inducir una sensibilización central.

Se ha observado que, horas después del tratamiento sistémico con NGF, la estimulación de fibras C produce un mayor grado de sensibilización central, como el efecto de sumación (*wind-up*) de reflejos de la raíz anterior (Thompson et al 1995). Las fibras también desarrollan la nueva capacidad de producir *wind-up*. Estos cambios en el procesado central de la información nociceptiva pueden producirse durante la inflamación secundaria a la expresión de sustancia P en las fibras A (Neumann et al 1996). Existen pruebas considerables de que la capacidad del NGF de sobrerregular la expresión de BDNF en algunos nociceptores sería el mecanismo más significativo por el que el NGF regula la sensibilidad del procesado medular a estímulos nocivos.

Efectos neuroprotectores

Después de una lesión nerviosa, las neuronas sensitivas se desconectan de sus dianas y, por tanto, se interrumpe el aporte retrógrado normal de factor trófico. Después de una lesión nerviosa, se reduce el transporte retrógrado de NGF a las neuronas sensitivas (Heumann et al 1987, Raivich et al 1991). Existe una respuesta compensadora que se produce en el muñón nervioso distal, por medio del que las células neuronales expresan ARNm del NGF. Existen dos fases de expresión aumentada del NGF, una rápida (1 día) y una lenta (1 semana). El segundo pico de expresión está mediado por la invasión de macrófagos y la liberación de IL-1β (Heumann et al 1987), aunque la magnitud de este efecto es inadecuado para compensar la diana perdida del NGF. Dada esta reducción del transporte, podría esperarse que la provisión de NGF exógeno tendría un papel neuroprotector en estas neuronas, como así sucede.

La lesión nerviosa produce cambios fenotípicos marcados en las neuronas sensitivas, que oscilan entre cambios en la neuroquímica y cambios en las propiedades funcionales. Después de la axotomía, se ha descrito muerte celular en alrededor del 30% de las células del GRP (Arvidsson et al 1986, Rich et al 1987). Se ha revaluado el grado y momento de producción de la muerte celular después de una axotomía (Coggeshall et al 1997). Sin embargo, se ha descrito que la administración local de NGF exógeno en el lugar de la axotomía previene la muerte celular de las neuronas sensitivas primarias que se produce habitualmente (Rich et al 1987).

Existen cambios importantes en la expresión génica de las neuronas sensitivas después de una lesión nerviosa. La expresión del gen precoz inmediato *c-jun* aumenta en las neuronas sensitivas después de una axotomía; puede ser «corriente arriba» a otros cambios en la expresión

génica que se producen en las neuronas sensitivas (Mulderry & Dobson 1996); por ejemplo, la expresión aumentada de péptido intestinal vasoactivo (descrito detalladamente más adelante). La expresión aumentada de *c-jun* después de una axotomía puede prevenirse en neuronas sensitivas de diámetro pequeño por tratamiento con NGF (Gold et al 1993). Existen también cambios importantes en la expresión de neuropéptidos en células de GRP lesionadas (Hökfelt et al 1994), que pueden tener un impacto importante en el procesado espinal de información sensitiva en el asta posterior. Existe una reducción de los niveles de un grupo de péptidos, como sustancia P y CGRP, y un aumento de la expresión en otro grupo que incluye péptido intestinal vasoactivo y galanina. La administración de NGF exógeno puede evitar la reducción de la expresión de sustancia P y CGRP que se produce en las aferencias primarias después de una axotomía (Fitzgerald et al 1985, Verge et al 1995, Wong & Oblinger 1991), y también puede prevenir parcialmente la sobrerregulación de galanina y péptido intestinal vasoactivo (Verge et al 1995). Después de la axotomía, existe un aumento en la expresión de GAP-43 en células del GRP (Woolf et al 1990). La GAP-43 es una fosfoproteína que se considera importante en el desarrollo y plasticidad del sistema nervioso. No está claro el papel del NGF en la regulación de la expresión de GAP-43 (Hu-Tsai et al 1994, Mohiuddin et al 1995). Después de una lesión nerviosa, existe una reducción en la expresión de neurofilamentos, el diámetro axonal y la velocidad de conducción. El NGF puede revertir parcialmente estos cambios, especialmente en células del GRP de pequeño diámetro (Bennett et al 1998a, Gold et al 1991, Verge et al 1990). El factor de transcripción 3 inducido por axotomía es, como indica su nombre, un factor de transcripción inducido rápidamente en todas las neuronas sensitivas lesionadas y, probablemente, responsable de las secuelas importantes de la lesión nerviosa. Su expresión también es revertida por el NGF en el subgrupo correspondiente de neuronas sensitivas.

La mayoría de estudios experimentales han utilizado la axotomía como modelo de lesión nerviosa. La neuropatía clínica más habitual es la asociada con diabetes, que suele verse como una polineuropatía distal, que se produce como consecuencia de la degeneración («*dying back*») de las terminaciones nerviosas. El descenso de la termosensibilidad y nocicepción resalta la afectación de las células del GRP de pequeño diámetro en esta neuropatía. Se ha demostrado que el NGF revierte los cambios de la neuropatía diabética en animales (McMahon & Priestley 1995). Los ensayos clínicos de NGF para el tratamiento de la neuropatía diabética han sido decepcionantes a pesar de unos resultados iniciales positivos (véase Apfel 2002). Una razón podrían ser los efectos algogénicos del NGF (descritos antes), que han necesitado el empleo de dosis muy bajas de NGF en ensayos de neuropatía diabética. Se ha descrito que el NGF tiene cierta eficacia en el tratamiento de la neuropatía por VIH (Schifitto et al 2001).

En resumen, la administración de NGF exógeno puede revertir muchos de los cambios asociados con la lesión nerviosa en células del GRP de diámetro pequeño.

Papel funcional del NGF

Los efectos espectaculares del NGF administrado por vía exógena sobre sistemas de señalización del dolor no revelan el papel del NGF endógeno. Para determinar si alguno de los efectos «farmacológicos» del NGF reflejan realmente los del NGF endógeno, es necesario realizar experimentos en los que las acciones biológicas del NGF endógeno estén algo bloqueadas. Se ha conseguido con dos importantes métodos experimentales: la recombinación dirigida en células progenitoras embrionarias para suprimir selectivamente el NGF o su receptor trkA, y la administración de proteínas que inhiben la bioactividad del NGF. Cada una de estas técnicas tiene ventajas y desventajas, pero los estudios que las utilizan confirman en gran medida un papel importante del NGF endógeno en la regulación de la sensibilidad al dolor. El abordaje *knockout* ha aportado información, concretamente respecto al papel del NGF durante el desarrollo, y ha confirmado que, esencialmente, todas las aferencias nociceptivas medulares necesitan este factor para sobrevivir en el período perinatal, como se ha explicado anteriormente.

Debido a que los ratones con deleciones de NGF o trkA raramente sobreviven a la primera semana posnatal, gran parte de lo que conocemos sobre la función del NGF endógeno en el adulto se ha determinado utilizando agentes bloqueantes. Existen estudios que utilizan modelos autoinmunes de deprivación de NGF o perfusiones de antisuero NGF para estudiar los efectos del NGF en animales adultos normales. Es difícil realizar e interpretar estos estudios, ya que este método comporta una diferente dosis de antisuero de NGF en cada animal. La perfusión de antisuero exógeno anti-NGF también produce, con frecuencia, una mayor respuesta inmunitaria en los animales hospedadores. Algunas de estas dificultades pueden evitarse con el empleo de una proteína quimérica que consiste en el dominio extracelular de trkA fusionado con la cola Fc de inmunoglobulina humana (trkA-IgG). Esta molécula se une al NGF y bloquea su actividad, pero es incapaz de unirse al NGF cuando éste se une a receptores trkA o p75. Además, el Fc utilizado no fija complemento. Estas dos propiedades permiten hacer una interpretación no ambigua de los datos obtenidos in vivo. La perfusión local de trkA-IgG en la pata trasera de la rata produce hipoalgesia calórica y un descenso del contenido de CGRP en las neuronas del GRP que se proyectan al área perfundida (McMahon et al 1995). Estos cambios tardan varios días en desarrollarse. Además, existe un descenso de la sensibilidad calórica y química de los nociceptores que se proyectan al área, y un descenso de la densidad de inervación epidérmica (Bennett et al 1998b). Estos resultados aportan firmes pruebas de que el NGF sigue desempeñando un papel importante en la regulación de la función de las pequeñas neuronas sensitivas peptidérgicas del adulto.

El NGF actúa como mediador inflamatorio

De lejos, el área más extensamente estudiada de la función del NGF endógeno en el adulto es en modelos de dolor inflamatorio relativamente persistente (que dura, por lo menos, varios días). Se encuentra NGF en muchos tipos celulares en tejidos sometidos a una afección inflamatoria, y muchas pruebas confirman ahora la hipótesis de que la sobrerregulación de los niveles de NGF es un componente habitual de la respuesta inflamatoria que se relaciona con la hiperalgesia. Se han hallado niveles elevados de NGF en varios estados inflamatorios en humanos, como la vejiga de pacientes con cistitis (Lowe et al 1997), y existen niveles elevados en el líquido sinovial de pacientes con artritis (Aloe et al 1992). En estudios en animales, el NGF se halla en el exudado producido durante la ampollación de la piel (Weskamp & Otten 1987), y está elevado en la piel después de la inflamación inducida por adyuvante completo de Freund (Donnerer et al 1992, Woolf et al 1994), IL-1β (Safieh-Garabedian et al 1995), luz ultravioleta (Gillardon et al 1995) o TNF-α (Woolf et al 1997).

Dados los niveles aumentados de NGF durante la inflamación y las marcadas acciones sensibilizantes de este factor en sistemas nociceptivos, parece lógico preguntarse si actúa como principal mediador inflamatorio. Si bien existen ligeras discrepancias en los detalles, hay una amplio acuerdo de que el bloqueo de la bioactividad del NGF (por vía sistémica o local) bloquea, en gran medida, los efectos de la inflamación sobre la función nerviosa sensitiva. Por ejemplo, la inyección intraplantar de carragenina produce una reacción inflamatoria aguda, previamente utilizada en el estudio de los efectos analgésicos de los AINE. Cuando la molécula trkA-IgG se coadministra con carragenina, podría prevenir casi completamente el desarrollo de la hiperalgesia calórica desarrollada normalmente (McMahon et al 1995; Fig. 3.5A). También se estudiaron las propiedades de las aferencias nociceptivas que inervan

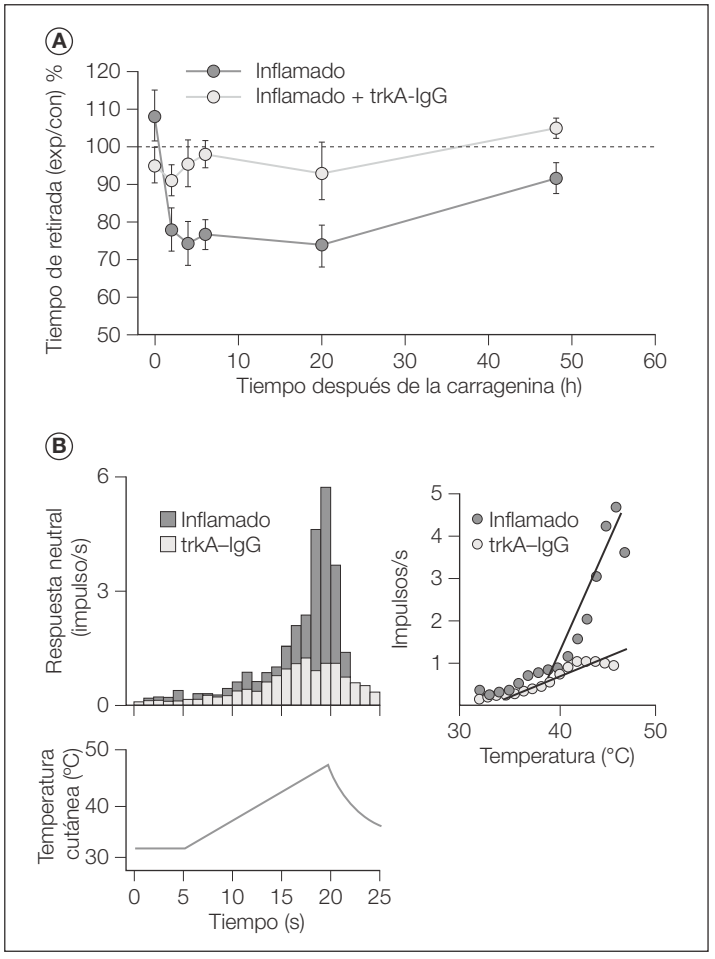


Fig. 3.5•Papel del factor de crecimiento nervioso (NGF) en la inflamación, revelado por el empleo de proteína trkA-IgG secuestradora de NGF.
A Hiperalgesia calórica que se desarrolla en ratas, horas después de administrar carragenina intraplantar. El eje de ordenadas muestra el índice entre los tiempos de retirada y el calor radiante nocivo aplicado a la pata inflamada y la pata contralateral no inflamada. Los animales con inflamación y tratados simultáneamente con trkA-IgG no desarrollan la hiperalgesia calórica esperada. **B** Efectos de la inflamación por carragenina sobre las propiedades de los nociceptores aferentes primarios. Los registros se hicieron a partir de un preparado aislado de nervio cutáneo, horas después de la aplicación del estímulo inflamatorio in vivo y se estudiaron las respuestas de las aferentes a un aumento escalonado de la temperatura corporal. En la piel inflamada, algunos nociceptores desarrollan actividad espontánea y sensibilización calórica. En animales con inflamación por carragenina y tratados simultáneamente con trkA-IgG, la sensibilización calórica de los nociceptores está totalmente bloqueada. El recuadro de la derecha muestra las funciones de respuesta media al estímulo de los nociceptores en estos grupos. (De McMahon et al 1995 y Koltzenburg et al 1999.)

la piel inflamada por carragenina. Después de la inflamación con carragenina, se produjo un aumento marcado de actividad espontánea en estas aferencias y un aumento de la sensibilidad calórica y química (Fig. 3.5B). Probablemente, representa las múltiples acciones periféricas del NGF descritas anteriormente. La administración de la molécula trkA-IgG podría, en gran medida, prevenir estos cambios (Bennett et al 1996a). Ahora se han hallado resultados similares en diferentes modelos inflamatorios (Tabla 3.2).

Los niveles elevados de NGF observados después de estímulos inflamatorios se deben a un aumento en la síntesis y liberación de NGF de células en el tejido afectado. Los estudios en un cultivo celular indican que numerosos estímulos pueden alterar la producción de NGF. Muchos factores de crecimiento y citocinas pueden aumentar la secreción de NGF y los niveles de ARNm del NGF, como IL-1β, IL-4, IL-5, TNF-α, factor de crecimiento transformante-β, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factores de crecimiento fibroblástico básicos y ácidos (FGF-1 y FGF-2) y factor de crecimiento epidérmico, especialmente agentes potentes como la IL-1β y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Los agonistas del receptor adrenérgico y especies de oxígeno reactivo también aumentan la expresión del gen o la secreción de NGF en líneas celulares, y estos procesos pueden ser importantes en la inflamación. Algunos agentes disminuyen de forma constante los niveles o la secreción de ARNm del NGF; como glucocorticoides e interferones. Los efectos de los diversos agentes difieren según los tipos celulares estudiados. Estas diferencias, probablemente, se deben al complemento de los receptores expresados por varios tipos celulares. Se ha observado que la IL-1β y el TNF-α intervienen en los cambios en la expresión de NGF durante la inflamación in vivo, y la hiperalgesia producida por estas citocinas puede prevenirse por antagonismo del NGF (Tabla 3.2).

Resumen del papel funcional del NGF en los estados de dolor persistente

Los hallazgos del secuestro de NGF endógeno y la administración de NGF exógeno sugieren que este factor es importante en la modulación de la sensibilización del sistema nervioso sensitivo a los estímulos nocivos. La prueba de que los niveles de NGF aumentan durante la inflamación, que procede de estudios que utilizan antagonismo NGF, hace que se considere que el NGF es un mediador crítico del dolor inflamatorio. El NGF claramente tiene un potente efecto neuroprotector en las neuronas sensitivas de pequeño diámetro, y se ha observado que los niveles de NGF cambian en diversos modelos de lesión nerviosa. Sin embargo, por el momento no está claro el papel exacto en el desarrollo del dolor neuropático.

Factor neurotrófico derivado del cerebro como neuromodulador del dolor central

Los factores neurotróficos se conocen mejor por sus papeles como factores secretados durante el desarrollo (como factores de supervivencia diana) y en el adulto. Pero existen cada vez más pruebas de que por lo menos una de las neurotrofinas, el BDNF, puede actuar como neuromodulador. Es decir, en algunas neuronas, el BDNF no entra en la vía secretora sino que, en su lugar, se concentra en las vesículas sinápticas y se libera con la actividad neuronal para modular las neuronas postsinápticas. Este papel se ha sugerido en hipocampo, corteza, cerebelo y médula espinal (véase McAllister et al 1999, Malcangio & Lessman 2003 para revisiones). Aquí se considerará brevemente el papel del BDNF en el procedimiento nociceptivo. Existen revisiones más detalladas sobre este tema (p. ej., Pezet et al 2002).

El factor neurotrófico derivado del cerebro se expresa constitutivamente en una minoría significativa de neuronas sensitivas de tamaño pequeño y medio del GRP (Barakat-Walter 1996, Zhou & Rush 1996), donde está incluido en vesículas de núcleo denso. Además, está muy sobrerregulado en muchas neuronas sensitivas nociceptivas de pequeño diámetro en modelos de dolor inflamatorio y en neuronas más grandes de algunos modelos animales de dolor neuropático (Ha et al 2001, Michael et al 1997, 1999, Zhou et al 1999; véase Fig. 3.6). La causa de la síntesis aumentada de BDNF en neuronas nociceptivas es, en gran medida, el aumento periférico de disponibilidad del NGF, que es una característica habitual de la inflamación (descrito previamente). Se sabe que el BDNF se libera de terminales centrales de neuronas sensitivas con actividad y de forma dependiente de la frecuencia (Balkowiec & Katz 2000). En el tejido normal, la liberación se asocia específica-

Tabla 3.2•Manipulaciones experimentales (principalmente, inflamación experimental) en las que se ha descrito qué estrategias antifactor de crecimiento nervioso reducen o previenen los efectos biológicos enumerados

Agente inflamatorio	Lugar	Efecto	Referencias
Freund	Pata trasera	Sobrerregulación de neuropéptidos	Donnerer et al (1992), Woolf et al (1994)
Freund	Pata trasera	Hiperalgesia conductual	Lewin et al (1994), Woolf et al (1994)
Carragenina	Pata trasera	Hiperalgesia conductual	McMahon et al (1995)
Trementina	Vejiga urinaria	Hiperreflexia	Dmitrieva et al (1997)
Trementina	Vejiga urinaria	Induccción de *c-fos* en el asta posterior	Dmitrieva et al (1996)
Freund	Pata trasera	Inducción del factor de transcripción Oct-2	Kendall et al (1995)
Freund	Pata trasera	Inducción de GAP-43	Leslie et al (1995)
Freund	Pata trasera	Inducción de neuropéptidos	Leslie et al (1995)
Carragenina	Músculo estriado de la pata delantera	Fuerza prensora	Kehl et al (1998)
Incisión	Pata trasera	Hiperalgesia conductual	Brennan et al (1998)
Carragenina	Pata trasera	Sensibilización de aferencias primarias	Bennett et al (1996a)
Freund	Pata trasera	Hiperalgesia táctil progresiva	Ma & Woolf (1997)
Freund	Pata trasera	Sobrerregulación de neuropéptidos	Safieh-Garabedian et al (1995)
Interleucina-1β	Pata trasera	Hiperalgesia conductual	Safieh-Garabedian et al (1995)
Factor de necrosis tumoral-α	Pata trasera	Hiperalgesia conductual	Woolf et al 1997

(Reproducido de McMahon y Bennett 1995. Copyright 1995 Nature Publishing Company.)

mente a la actividad en los nociceptores, ya sea inducida por algógenos químicos como la capsaicina, o por estimulación eléctrica de, en concreto, neuronas sensitivas de pequeño diámetro. Es interesante destacar que los patrones de actividad eléctrica necesaria para el BDNF son distintos de los que producen liberación de otros transmisores de neuronas sensitivas, como el glutamato y la sustancia P (Lever et al 2001).

Los receptores de alta afinidad del BDNF (el receptor de la tirosina cinasa trkB) se expresan ampliamente en neuronas espinales, como neuronas de proyección espinal. Se sabe que la activación de nociceptores en diversos preparados experimentales conduce a la activación (fosforilación) de receptores de trkB del asta posterior, lo cual indica que el BDNF puede liberarse de los nociceptores y activar neuronas postsinápticas (Pezet et al 2002). El BDNF inyectado por vía intratecal también puede inducir la fosforilación de ERK en neuronas de las láminas I-II de la médula espinal (Pezet et al 2002), y se sabe que esta cinasa es un segundo mensajero importante en la mediación de algunos cambios del procesamiento nociceptivo espinal asociado con estados de dolor persistente (Ji et al 1999). La liberación de BDNF endógeno de los nociceptores explica alrededor de una tercera parte de la activación de la ERK (Pezet et al 2002). Por tanto, existen pruebas bioquímicas que implican al BDNF como modulador central relacionado con el dolor.

Existen también estudios funcionales que muestran el papel neuromodulador del BDNF en la médula espinal. El BDNF exógeno aumenta selectivamente la actividad refleja espinal provocada por las neuro-

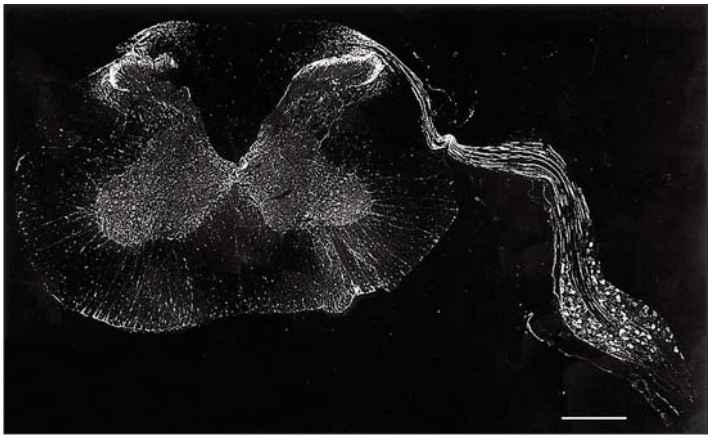


Fig. 3.6•Corte transversal de médula espinal con la raíz y el ganglio de la raíz posterior adjunto (GRP) a nivel cervical, teñido con inmunorreactividad de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). El animal había recibido factor de crecimiento nervioso intratecal 24 horas antes, que aumenta la expresión de BDNF, de forma que ahora prácticamente todas las células del GRP que expresan trkA (alrededor del 40% de todas las células del GRP) expresan la proteína. Se desplaza anterógradamente a las terminales centrales de estas pequeñas aferencias. (De Michael et al 1997. Copyright 1997 Society for Neuroscience.)

nas y la despolarización inducida por el NMDA de preparados in vitro de médula espinal de rata (Kerr, datos no publicados, Thompson et al 1999; véase Fig. 3.7). Se ha observado que ratones mutantes nulos a BDNF muestran un déficit selectivo en los potenciales de la raíz anterior provocados por aferencias primarias nociceptivas (Heppenstall & Lewin 2001). En ratas adultas, la inyección intratecal de anticuerpos antiBDNF o el secuestro de la molécula de fusión trkB-IgG previene el desarrollo de la hiperalgesia calórica asociada con inflamación periférica aguda o dolor neuropático (Fukuoka et al 2001), respectivamente. La Figura 3.7 ilustra algunos de estos datos. No está tan claro que el

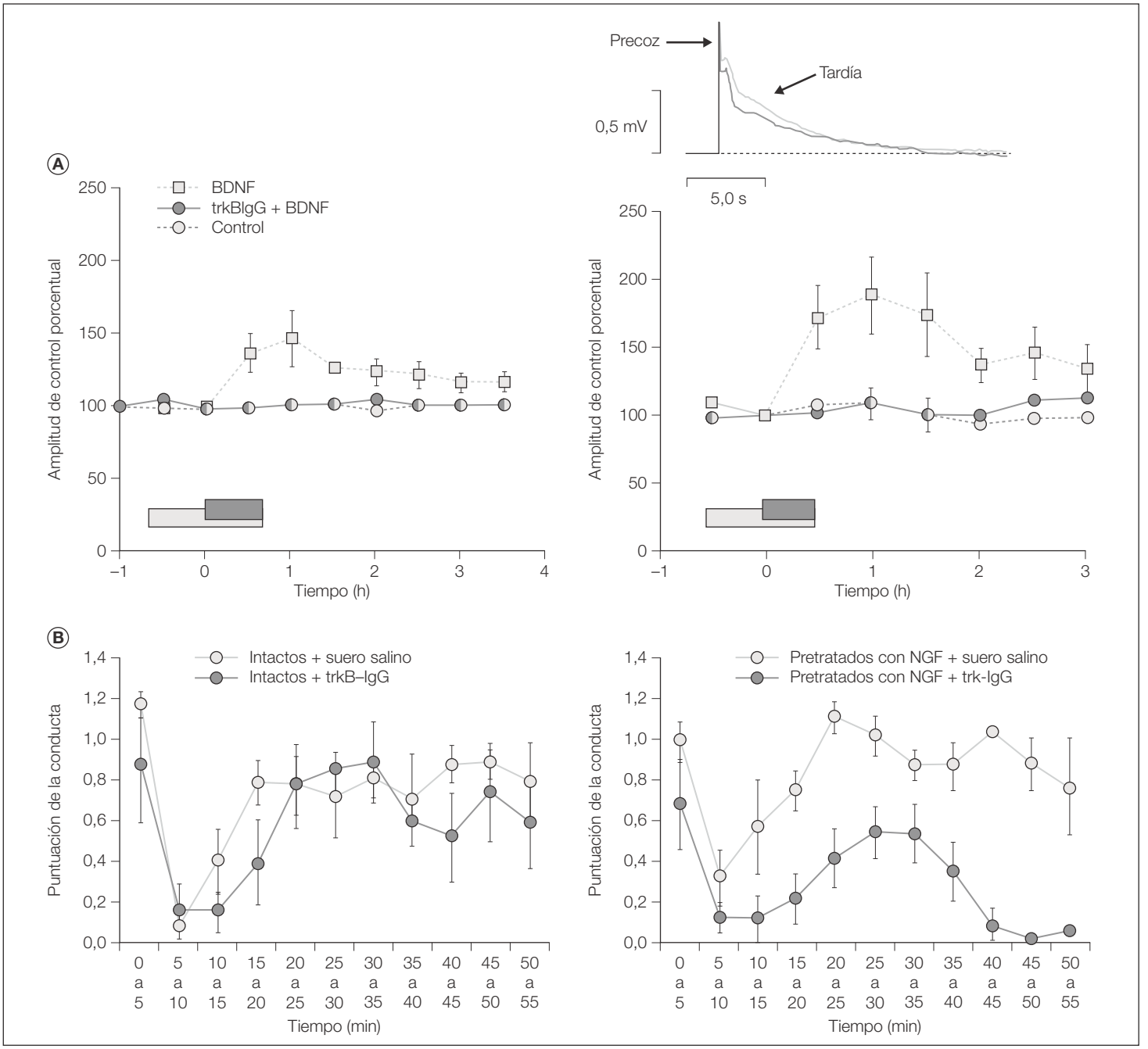


Fig. 3.7• Pruebas que apoyan el papel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) como neuromodulador liberado por los nociceptores y la excitabilidad reguladora del procesamiento sensitivo de la médula espinal. **A** Los efectos del BDNF exógeno sorbe los reflejos anteriores producidos por estimulación nociva en un preparado de médula espinal estudiado in vitro. El recuadro muestra ejemplos de reflejos de la raíz anterior de latencia corta (inicial) y larga (tardía) registrados después de la estimulación de la raíz posterior. El BDNF se incluyó en el perfundido (a 200 ng/ml) durante el período de tiempo indicado por la barra de color gris claro. Produjo un pequeño aumento transitorio en la magnitud de las respuestas de latencia corta (bajo umbral) (izquierda) y un aumento mayor y más persistente en las respuestas de latencia prolongada (alto umbral) (derecha). Cuando se administró BDNF con trkB-IgG (horario de administración en la barra de color gris oscuro), los reflejos no aumentaron. **B** Conducta relacionada con el dolor en animales sometidos a una prueba de formalina estándar. En animales sanos (izquierda), la trkB-IgG intratecal (1 h antes de la prueba) no modificó la conducta relacionada con el dolor desencadenada por la formalina. Sin embargo, al tratar a los animales con factor de crecimiento nervioso (NGF), aumentó algo la segunda fase de la prueba de formalina, y esta fase se atenuó en gran medida con el tratamiento intratecal con trkB-IgG. Los datos indican que el BDNF que actúa a nivel medular desempeña un papel crítico en la conducta del dolor persistente. (Reproducido de Kerr et al 1999. Copyright 1999 Society of Neuroscience.)

mecanismo intracelular sea de modulación inducida por el BDNF. Una posibilidad simple es que el BDNF liberado sinápticamente activa la MAPK ERK en células de segundo orden, y que este segundo mensajero produce un cambio postraduccional en las propiedades del receptor NMDA (Thompson et al 1999). Sea cual sea el mecanismo intracelular, existe una vía claramente documentada que relaciona la actividad nociceptora con la modulación central mediada por BDNF de la transmisión sensitiva. No está claro, por el momento, cuándo se activa esta vía. Los datos de que se dispone hasta ahora indican que el BDNF es un mediador importante de la sensibilización central, y que podría, por ello, contribuir a diversos estados hiperalgésicos. Por tanto, el BDNF se une a una lista de nuevas dianas prometedoras para el desarrollo de fármacos analgésicos.

Otras neurotrofinas

En el animal adulto, existen algunos casos en los que la administración de otras neurotrofinas puede producir hiperalgesia (Malcangio et al 1997, Shu et al 1999), aunque es mucho menos marcada que los cambios sensitivos provocados por el NGF. Estos efectos, probablemente, están causados por los ligandos que actúan en receptores no preferidos. Por ejemplo, el receptor preferido de la neurotrofina-4/5 es la trkB. Sin embargo, se ha descrito que concentraciones adecuadas de la neurotrofina-4/5 también activan receptores trkA. Quizás no sorprende entonces que algunos nociceptores cutáneos muestren una sensibilización calórica después de la exposición a NGF o a la neurotrofina-4/5 (Shu et al 1999).

El receptor preferido de la neurotrofina-3 es la trkC, pero está claro que esta molécula también puede activar otros receptores de las neurotrofinas, especialmente trkA. A este respecto, de nuevo quizás no sorprende que la neurotrofina-3 pueda inducir hiperalgesia cuando se administra por vía sistémica en dosis altas (Malcangio et al 1997). La neurotrofina-3 mantiene el fenotipo adulto de mecanorreceptores mielínicos de gran diámetro. Estas células expresan el receptor trkC de alta afinidad, y están sujetas a una modificación después de una lesión nerviosa periférica, debido en parte a su pérdida de apoyo diana. Se ha observado que el tratamiento de nervios lesionados con neurotrofina-3 exógena mejora algunos de estos cambios (Munson et al 1998, Ohara et al 1995). A pesar de la observación de que la lesión nerviosa induce la expresión de ARNm de la neurotrofina-3 en células satélite del GRP (Zhou et al 1999), la aplicación de anticuerpo antineurotrofina-3 y/o proteínas de fusión trkC no consiguieron producir una alteración profunda de los umbrales del dolor después de una ligadura del nervio espinal L5 (Deng et al 2000, Zhou et al 2000), lo cual indica que la disponibilidad de neurotrofina-3 no es un factor crítico para desencadenar dolor, por ejemplo, después de una lesión nerviosa.

Citocinas y quimiocinas

Una consecuencia reconocida de la inflamación es la producción de varios prostanoides, pero la limitada eficacia de los AINE centrada en las enzimas Cox y, por tanto, la producción de prostanoides, indican claramente el papel de otros mediadores inflamatorios. El proceso inflamatorio, desencadenado por el reclutamiento de células inmunocompetentes y la formación de radicales libres, conduce a la liberación de otros mediadores algogénicos. El NGF es uno de estos mediadores, y ya se ha explicado. El TNF-α y la IL-1β son dos citocinas inflamatorias que contribuyen al dolor inflamatorio. La administración de pequeñas dosis de TNF-α o IL-1β a animales y humanos adultos puede producir dolor e hiperalgesia, que empieza a los pocos minutos en algunos casos y, habitualmente, persiste durante varias horas (McMahon & Cafferty 2004, Sommer & Kress 2004, Watkins & Maier 2003). Los dos factores pueden activar y sensibilizar neuronas nociceptivas periféricas y, por tanto, contribuir al dolor y a la hiperalgesia continua. Existen pruebas que demuestran que la neutralización o el bloqueo de IL-1β y TNF-α también son eficaces en la prevención de la conducta anormal del dolor en algunos modelos de dolor inflamatorio (véase Sommer & Kress 2004). Actualmente, se utilizan anticuerpos anti-TNF-α en la práctica clínica para el tratamiento de la artritis, y han sido muy satisfactorios en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad, como el dolor, y en la modificación de la evolución de la enfermedad. La neutralización del NGF se está introduciendo ahora en los ensayos clínicos.

Es sabido que las neuronas sensitivas expresan componentes de los receptores capaces de transducir TNF-α (Pollock et al 2002) e IL-1β extracelular (Gardiner et al 2002). Las inyecciones intraneuronales de TNF-α (Wagner et al 1996) inducen hiperalgesia mecánica (Cunha et al 1992) y calórica (Perkins et al 1994) a través del receptor del TNF-α_1 (Sommer et al 1998). Si bien las neuronas sensitivas son un sustrato de la sensibilización directa por el TNF-α, aún no se ha determinado completamente el mecanismo subyacente, aunque algunas pruebas indirectas indican la acción de canales neuronales del sodio y/o del calcio (Wilkinson et al 1996). Es interesante destacar que se ha descrito que los trímeros de TNF-α se insertan en las membranas y forman canales del sodio funcionales dependientes del voltaje (Kagan et al 1992), que permiten una sensibilización generalizada de neuronas sensitivas en ausencia de receptores funcionales de TNF-α. Además de estas acciones directas sobre el nervio sensitivo, es evidente que gran parte del efecto algogénico del TNF-α y de la IL-1β está mediado por el NGF, porque los antisueros neutralizantes u otras moléculas bloqueantes no sólo de TNF-α y IL-1β sino también del NGF bloquean el dolor producido por estas citocinas inflamatorias. Los mastocitos también expresan trkA (Horigome et al 1993) y, en respuesta al NGF, proliferan, se desgranulan y liberan mediadores inflamatorios como TNF-α (Woolf et al 1996). Debido a que los mastocitos también liberan NGF, existe la posibilidad de un círculo vicioso de eventos que favorecen el dolor.

El factor inhibidor de la leucemia pertenece a la familia de citocinas neuropoyéticas definidas por su unión al receptor común gp130. Otros miembros son IL-6, IL-11, factor neurotrófico ciliar, oncostatina M y cardiotrofina 1. Las señales de LIF a través del complejo receptor del receptor-β LIF y gp130, son transportadas retrógradamente por una población de células GRP de pequeño diámetro (Thompson et al 1997). Los niveles de LIF son habitualmente muy bajos. Sin embargo, después de una lesión nerviosa, la expresión de LIF aumenta en la zona de la lesión (Banner & Patterson 1994). La lesión nerviosa también produce un gran aumento de la expresión del neuropéptido galanina en las neuronas sensitivas. Las pruebas en animales con deficiencia de LIF (Sun & Zigmond 1996) y la administración de LIF exógeno (Thompson et al 1998) indica que el LIF es responsable de esta sobrerregulación. El LIF también puede intervenir en la formación de neuronas simpáticas posganglionicas que se produce alrededor de los cuerpos celulares del GRP después de una lesión nerviosa (Thompson & Majithia 1998).

Las acciones del LIF no se limitan a la lesión nerviosa sino que también se extienden a situaciones inflamatorias (Banner et al 1998). Los niveles de LIF aumentan durante la inflamación. En ratones *knockout* al LIF, la reacción inflamatoria está aumentada. Por el contrario, la administración de LIF exógeno puede atenuar la hiperalgesia y la expresión aumentada de NGF que suele producirse durante la inflamación. Para mayor confusión, los efectos del LIF exógeno pueden depender de la dosis, dado que otro estudio ha hallado que la administración de este factor a animales intactos podría producir, por sí mismo, hiperalgesia (Thompson et al 1996). Sin embargo, el LIF endógeno parece desempeñar un papel interesante como mediador, al suprimir la reacción inflamatoria posiblemente en una fase inicial, regulando negativamente la expresión de IL-1β y NGF.

Acciones centrales de las citocinas inflamatorias

Existen pruebas considerables de que las células gliales e inmunes de la médula espinal pueden liberar varias citocinas inflamatorias en algunos estados patológicos, y también contribuyen a la señalización del dolor. En circunstancias normales, la glía central es inactiva. Diversos acontecimientos, como la lesión del sistema nervioso central, la invasión microbiana y algunos estados de dolor, producen hipertrofia de microglía y astrocitos, con una producción aumentada concomitante de varias citocinas inflamatorias, quimiocinas y otras sustancias que, potencialmente, producen dolor. Las primeras pruebas mostraron un aumento de proteína ácida fibrilar glial (GFAP) marcadora de astrocitos en la médula espinal L4 en un modelo de dolor neuropático (Garrison et al 1994). También demostraron que estos efectos podían invertirse mediante el tratamiento con el antagonista del receptor NMDA MK801, que también tiene efectos antihiperalgésicos.

Estudios posteriores han utilizado inhibidores y/o moduladores más específicos y gliales directos. Los utilizados con mayor frecuencia son el fluorocitrato (que bloquea selectivamente el metabolismo de astrocitos y microglía; Hassel et al 1992) y el antibiótico minociclina (que inhibe la activación de la microglía sin afectar aparentemente a astrocitos y neuronas; Zhang et al 2003). También se ha hallado que otros compuestos con algunos efectos sobre la glía (p. ej., propentofilina, el fármaco inmunodepresor metotrexato, el fármaco inmunomodulador talidomida y los inhibidores de p38 MAPK) mejoran algunos síndromes de dolor (Watkins & Maier 2003). Otras pruebas que apoyan el papel de la microglía en el procesado sensitivo anormal proceden de Tsuda et al, quienes demostraron que la implantación intratecal de microglía que se había activado in vitro dio lugar a signos simulados de dolor neuropático (es decir, alodinia mecánica; Tsuda et al 2003). La proteína de recubrimiento gp120 del VIH, administrada en la médula espinal de ratas, se une y activa la glía, potenciando la liberación de la citocina IL-1β e induce hiperalgesia calórica y alodinia mecánica. El fluorocitrato disminuyó la inducción de IL-1β (Milligan et al 2001).

Muchos de estos estudios se han centrado en el papel de la glía central en estados de dolor neuropático. Se ha estudiado mucho menos la afectación de la microglía en modelos de dolor inflamatorio. Sin embargo, un estudio de Raghavendra et al ilustra claramente la activación de microglía y astrocitos después de la inyección de adyuvante completo de Freund en la pata posterior de rata (un estímulo inflamatorio estándar; Raghavendra et al 2004). Con otros estímulos con componentes inflamatorios (inyecciones de formalina o de zimosán al 2,5 o 5% en la pata posterior), sólo se ha observado una activación moderada o retardada de la microglía y, a veces, con sólo algunos marcadores de activación de la microglía (Aumeerally et al 2004, Fu et al 1999, 2000, Sweitzer et al 1999, 2002, Wu et al 2004).

En un modelo animal bien caracterizado de dolor óseo por cáncer, se ha descrito una fuerte activación de astrocitos de la médula espinal (Honore et al 2000a,b; véase Cap. 69). El modelo parece tener un firme componente inflamatorio, pero también puede tener uno neuropático, dado que las terminaciones nerviosas sensitivas del hueso realmente se destruyen a medida que se produce la resorción ósea. Honore et al demostraron una hipertrofia astrocitaria mayor en la médula espinal en comparación con un modelo de dolor neuropático inducido por lesión nerviosa (Honore et al 2000a). Además, en el mismo estudio, no lograron hallar una activación astrocitaria en un modelo de dolor inflamatorio (adyuvante completo de Freund en la pata posterior). La activación astrocitaria en la médula espinal se inhibió con un tratamiento con osteoprotegerina, igual que la conducta anormal del dolor (Honore et al 2000b).

Muchos estudios han demostrado la activación (por fosforilación) de la familia de cinasas p38 MAP en neuronas y células gliales en varios modelos de dolor y en algunos trastornos neurodegenerativos (Kumar et al 2003, Obata & Noguchi 2004, Watkins & Maier 2003). Este miembro de las MAPK puede activarse por muchas clases de moléculas, como citocinas inflamatorias, shock ultravioleta y desafío osmótico. Se ha observado una activación de p38 específicamente en células de la microglía de la médula espinal en muchos estudios experimentales de dolor (Ji et al 2002, Jin et al 2003, Kim et al 2002, Schafers et al 2003b, Svensson et al 2003a,b, Tsuda et al 2004). Además, el pretratamiento (y, en menor grado, el postratamiento) con inhibidores de p38 redujo la conducta del dolor en los mismos estudios. Juntos, estos hallazgos indican claramente que la fosforilación de p38 es una señal clave intracelular en la microglía que regula las acciones productoras de dolor. Existen pruebas relacionadas de que la producción de citocinas inflamatorias, que aumenta en la médula espinal en algunos estados, también se bloquea por inhibidores de p38 (Kumar et al 2003).

La microglía y los astrocitos activados pueden liberar diversas sustancias potencialmente algogénicas, como TNF-α y IL-1β (véase McMahon et al 2005). Estos compuestos producen dolor e hiperalgesia por vía intratecal y, por el contrario, el antagonismo de sus acciones puede aliviar el dolor y la hiperalgesia en algunos estados de dolor persistente (Oka et al 1995, 1996, Schafers et al 2003a, Sweitzer et al 1999). Si bien se sabe que estos compuestos se liberan en la glía, también pueden liberarse en las neuronas (Yang et al 2004). Los niveles de IL-1β también aumentan en el líquido cefalorraquídeo después de una inflamación periférica, y el bloqueo de este aumento reduce la hipersensibilidad al dolor asociada con la inflamación (Samad et al 2001). Sin embargo, en este caso se desconoce el origen de la IL-1β.

Los receptores de IL-1β y TNF-α se expresan en neuronas espinales o terminales neuronales sensitivas primarias y pueden estar aumentados en algunos estados de dolor persistente (Ohtori et al 2004, Schafers et al 2003b). La activación de estos receptores puede producir rápidos cambios en la excitabilidad neuronal (Obreja et al 2002) o cambios a largo plazo de la expresión génica en neuronas que modulan su respuesta o incluso producen apoptosis (Watkins & Maier 2003). Estas citocinas inflamatorias también pueden actuar indirectamente a través de la liberación de PGE_2 o de óxido nítrico. Pueden existir interacciones recíprocas entre las citocinas y el óxido nítrico (Holguin et al 2004), que desempeña un papel bien documentado como modulador central del dolor inflamatorio y neuropático (Wu et al 2001).

CONCLUSIÓN

Ha crecido constantemente el número de mediadores y moduladores del dolor inflamatorio, y ahora se incluyen no sólo diversas moléculas pequeñas, como bradicinina, prostanoides, ATP, protones y NO, sino también numerosas citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento. También han aumentado las procedencias de estos mediadores, que incluyen algunas o muchas células inmunes, células gliales y neuronas. Por último, ha quedado claro que estos mediadores tienen diversos mecanismos y lugares de acción, como la activación y sensibilización de terminales nociceptivas; la regulación del fenotipo nociceptivo primario y, en la médula espinal, el control presináptico de la liberación de transmisores nociceptores y el control postsináptico de la excitabilidad neuronal. Uno de los temas más críticos es, en efecto, identificar la importancia relativa de estos diferentes mediadores y mecanismos en los estados de dolor determinados. Puede parecer una tarea difícil, dada la interacción conocida de muchos mediadores inflamatorios. Sin embargo, el éxito de una nueva serie de agentes, moléculas que bloquean la función del TNF-α, como agentes modificadores de la enfermedad y que alivian el dolor en varios trastornos autoinmunitarios, como la artritis reumatoide, es una esperanza de que este mayor conocimiento de los mecanismos básicos se traducirá en nuevos y eficaces tratamientos para los trastornos dolorosos.

Bibliografía

Abbott F V, Hong Y, Blier P 1996 Activation of 5-HT_{2A} receptors potentiates pain produced by inflammatory mediators. Neuropharmacology 35:99–110

Aley K O, Green P G, Levine J D 1995 Opioid and adenosine peripheral antinociception are subject to tolerance and withdrawal. Journal of Neuroscience 15:8031–8038

Allen A C, Gammon C M, Ousley A H et al 1992 Bradykinin stimulates arachidonic acid release through the sequential actions of an sn-1 diacylglycerol lipase and a monoacylglycerol lipase. Journal of Neurochemistry 58:1130–1139

Aloe L, Tuveri M A, Carcassi U et al 1992 Nerve growth factor in the synovial fluid of patients with chronic arthritis. Arthritis and Rheumatism 35:351–355

Amadesi S, Nie J, Vergnolle N et al 2004 Protease-activated receptor 2 sensitizes the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid receptor 1 to induce hyperalgesia. Journal of Neuroscience 24:4300–4312

Amann R, Schuligoi R, Lanz I et al 1996a Effect of 5-lipoxygenase inhibitor on nerve growth factor-induced thermal hyperalgesia in the rat. European Journal of Pharmacology 306:89–91

Amann R, Schuligoi R, Herzeg G et al 1996b Intraplantar injection of nerve growth factor into the rat hind paw: local edema and effects on thermal nociceptive threshold. Pain 64:323–329

Andreev N Y, Dimitrieva N, Koltzenburg M et al 1995 Peripheral administration of nerve growth factor in the adult rat produces a thermal hyperalgesia that requires the presence of sympathetic post-ganglionic neurons. Pain 63:109–115

Apfel S C 2002 Nerve growth factor for the treatment of diabetic neuropathy: what went wrong, what went right, and what does the future hold? International Review of Neurobiology 50:393–413

Apfel S C, Adornato B T, Dyck P J et al 1996a Results of a double blind, placebo controlled trial of recombinant human nerve growth factor in diabetic polyneuropathy. Annals of Neurology 40(3):194

Apfel S C, Wright D E, Wiideman A M et al 1996b Nerve growth factor regulates the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the peripheral nervous system. Molecular and Cellular Neurosciences 7:134–142

Arvidsson J, Ygge J, Grant G 1986 Cell loss in lumbar dorsal root ganglia and transganglionic degeneration after sciatic nerve resection in the rat. Brain Research 373:15–21

Arvieu L, Mauborgne A, Bourgoin S et al 1996 Sumatriptan inhibits the release of CGRP and substance P from the rat spinal cord. NeuroReport 7:1973–1976

Asano M, Hatori C, Inamura N et al 1997 Effects of a nonpeptide bradykinin B_2 receptor antagonist, FR167344, on different in vivo animal models of inflammation. British Journal of Pharmacology 122:1436–1440

Asfaha S, Brussee V, Chapman K et al 2002 Proteinase-activated receptor-1 agonists attenuate nociception in response to noxious stimuli. British Journal of Pharmacology 135:1101–1106

Aumeerally N, Allen G, Sawynok J 2004 Glutamate-evoked release of adenosine and regulation of peripheral nociception. Neuroscience 127(1):1–11

Averill S, McMahon S B, Clary D O et al 1995 Immunocytochemical localization of trkA receptors in chemically identified subgroups of adult rat sensory neurons. European Journal of Neuroscience 7:1484–1494

Baik E, Chung J M, Chung K 2003 Peripheral norepinephrine exacerbates neuritis-induced hyperalgesia. Journal of Pain 4:212–221

Balkowiec A, Katz D M 2000 Activity-dependent release of endogenous brain-derived neurotrophic factor from primary sensory neurons detected by ELISA in situ. Journal of Neuroscience 20:7417–7423

Banik R K, Sato J, Giron R et al 2004 Interactions of bradykinin and norepinephrine on rat cutaneous nociceptors in both normal and inflamed conditions in vitro. Neuroscience Research 49:421–425

Banner L R, Patterson P H 1994 Major changes in the expression of the messenger-RNAS for cholinergic differentiation factor leukemia inhibitory factor and its receptor after injury to adult peripheral-nerves and ganglia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 91:7109–7113

Banner L R, Patterson P H, Allchorne A et al 1998 Leukemia inhibitory factor is an anti-inflammatory and analgesic cytokine. Journal of Neuroscience 18:5456–5462

Barakat-Walter I 1996 Brain-derived neurotrophic factor–like immunoreactivity is localized mainly in small sensory neurons of rat dorsal root ganglia. Journal of Neuroscience Methods 68:281–288

Barbacid M 1995 Neurotrophic factors and their receptors. Current Opinion in Cell Biology 7:148–155

Barclay J, Patel S, Dorn G et al 2002 Functional downregulation of $P2X_3$ receptor subunit in rat sensory neurons reveals a significant role in chronic neuropathic and inflammatory pain. Journal of Neuroscience 22:8139–8147

Baumann T K, Chaudhary P, Martenson M E 2004 Background potassium channel block and TRPV1 activation contribute to proton depolarization of sensory neurons from humans with neuropathic pain. European Journal of Neuroscience 19:1343–1351

Bennett D L H, McMahon S B, Shelton D et al 1996a NGF sequestration using a trkA–IgG fusion molecule prevents primary afferent sensitisation to carrageenan inflammation. 8th World Congress on Pain 35:120

Bennett D L H, Averill S, Clary D O et al 1996b Postnatal changes in the expression of the trkA high affinity NGF receptor in primary sensory neurons. European Journal of Neuroscience 8:2204–2208

Bennett D L H, Michael G J, Ramachandran N et al 1998a A distinct subgroup of small DRG cells express GDNF receptor components and GDNF is protective for these neurons after nerve injury. Journal of Neuroscience 18:3059–3072

Bennett D L H, Koltzenburg M, Priestley J V et al 1998b Endogenous nerve growth factor regulates the sensitivity of nociceptors in the adult rat. European Journal of Neuroscience 10:1282–1291

Bennett G, Al-Rashed S, Hoult J R S et al 1998c Nerve growth factor induced hyperalgesia in the rat hind paw is dependent on circulating neutrophils. Pain 77(3):315–322

Bergman I, Priestley J V, McMahon S B et al 1996 Analysis of cutaneous sensory neurons in transgenic mice lacking the low affinity neurotrophin receptor p75. European Journal of Neuroscience 9:18–28

Bevan S, Winter J 1995 Nerve growth factor (NGF) differentially regulates the chemosensitivity of adult rat cultured sensory neurons. Journal of Neuroscience 15:4918–4926

Bingham S, Davey P T, Sammons M et al 2001 Inhibition of inflammation-induced thermal hypersensitivity by sumatriptan through activation of 5-$HT_{(1B/1D)}$ receptors. Experimental Neurology 167:65–73

Birrell G J, McQueen D S, Iggo A et al 1991 PGI_2-induced activation and sensitization of articular mechanonociceptors. Neuroscience Letters 124:5–8

Bisgaard H, Kristensen J K 1985 Leukotriene B_4 produces hyperalgesia in humans. Prostaglandins 30:791–797

Black J A, Waxman S G 1996 Sodium channel expression: a dynamic process in neurons and non-neuronal cells. Developmental Neuroscience 18:139–152

Bland-Ward P A, Humphrey P P 1997 Acute nociception mediated by hindpaw P2X receptor activation in the rat. British Journal of Pharmacology 122:365–371

Bleehen T, Keele C A 1977 Observations on the algogenic actions of adenosine compounds on the human blister base preparation. Pain 3:367–377

Bonnington J K, McNaughton P A 2003 Signalling pathways involved in the sensitisation of mouse nociceptive neurones by nerve growth factor. Journal of Physiology (London) 551:433–446

Bothwell M 1995 Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. Annual Review of Neuroscience 18:223–253

Boucher T J, Okuse K, Bennett D L et al 2000 Potent analgesic effects of GDNF in neuropathic pain states. Science 290:124–127

Bouthillier J, DeBois D, Marceau F 1987 Studies on the induction of pharmacological responses to des-Arg^9-bradykinin *in vitro* and *in vivo*. British Journal of Pharmacology 92:257–264

Bredt D S, Snyder S H 1994 Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. Annual Review of Biochemistry 63:175–195

Brennan T J, Barr M T, Zhan P K et al 1998 Role of nerve growth factor in a rat model of postoperative pain. Society of Neuroscience Abstracts 24:880 (Abstract)

Bullock E D, Johnson E M Jr 1996 Nerve growth factor induces the expression of certain cytokine genes and bcl-2 in mast cells. Potential role in survival promotion. Journal of Biological Chemistry 271:27500–27508

Burgess G M, Mullaney J, McNeil M et al 1989 Second messengers involved in the action of bradykinin on cultured sensory neurones. Journal of Neuroscience 9:3314–3325

Burgess G M, Perkins M N, Rang H P et al 2000 Bradyzide, a potent non-peptide B_2 bradykinin receptor antagonist with long-lasting oral activity in animal models of inflammatory hyperalgesia. British Journal of Pharmacology 129:77–86

Calixto J B, Cabrini D A, Ferreira J et al 2000 Kinins in pain and inflammation. Pain 87:1–5

Calixto J B, Medeiros R, Fernandes E S et al 2004 Kinin B_1 receptors: key G-protein–coupled receptors and their role in inflammatory and painful processes. British Journal of Pharmacology 143: 803–818

Campos M M, Calixto J B 1995 Involvement of B_1 and B_2 receptors in bradykinin-induced rat paw oedema. British Journal of Pharmacology 114:1005–1013

Cardenas C G, Del Mar L P, Cooper B Y et al 1997 $5HT_4$ receptors couple positively to tetrodotoxin-insensitive sodium channels in a subpopulation of capsaicin-sensitive rat sensory neurons. Journal of Neuroscience 17:7181–7189

Cardenas L M, Cardenas C G, Scroggs R S 2001 5HT increases excitability of nociceptor-like rat dorsal root ganglion neurons via cAMP-coupled TTX-resistant Na^+ channels. Journal of Neurophysiology 86:241–248

Carr M J, Kollarik M, Meeker S N et al 2003 A role for TRPV1 in bradykinin-induced excitation of vagal airway afferent nerve terminals. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 304:1275–1279

Carter B D, Kaltschmidt C, Kaltschmidt B et al 1996 Selective activation of NF-κ B by nerve growth factor through the neurotrophin receptor p75. Science 272:542–545

Cesare P, McNaughton P 1996 A novel heat-activated current in nociceptive neurons and its sensitization by bradykinin. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 93:15435–15439

Cesare P, Dekker L V, Sardini A et al 1999 Specific involvement of PKC-epsilon in sensitization of the neuronal response to painful heat. Neuron 23:617–624

Chao M V, Hempstead B L 1995 p75 and trk: a two-receptor system. Trends in Neurosciences 18:321–326

Chao M V, Bothwell M A, Ross A H et al 1986 Gene transfer and molecular cloning of the human NGF receptor. Science 232:518–521

Cherniak N S, Runold M, Prabhakar N R et al 1987 Effect of adenosine on vagal sensory pulmonary afferents. Federation Proceedings 46:825

Chuang H H, Prescott E D, Kong H et al 2001 Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P2-mediated inhibition. Nature 411:957–962

Clapham D E, Ner E J 1997 G protein βγ subunits. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 37:167–203

Clary D O, Weskamp G, Austin L R et al 1994 TrkA cross-linking mimics neuronal responses to nerve growth factor. Molecular Biology of the Cell 5:549–563

Cockayne D A, Hamilton S G, Zhu Q M et al 2000 Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in $P2X_3$-deficient mice. Nature 407:1011–1015

Coggeshall R E, Lekan H A, Doubell T P et al 1997 Central changes in primary afferent fibers following peripheral nerve lesions. Neuroscience 77:1115–1122

Cook S P, McCleskey E W 2002 Cell damage excites nociceptors through release of cytosolic ATP. Pain 95:41–47

Coutts A A, Jorizzo J L, Eady R A et al 1981 Adenosine triphosphate-evoked vascular changes in human skin: mechanism of action. European Journal of Pharmacology 76:391–401

Crowley C, Spencer S D, Nishimura M C et al 1994 Mice lacking nerve growth factor display perinatal loss of sensory and sympathetic neurons yet develop basal forebrain cholinergic neurons. Cell 76:1001–1011

Cunha F Q, Poole S, Lorenzetti B B et al 1992 The pivotal role of tumour necrosis factor α in the development of inflammatory hyperalgesia. British Journal of Pharmacology 107(3):660–664

Cunha J M, Sachs D, Canetti C A et al 2003 The critical role of leukotriene B4 in antigen-induced mechanical hyperalgesia in immunised rats. British Journal of Pharmacology 139:1135–1145

Dai Y, Moriyama T, Higashi T et al 2004 Proteinase-activated receptor 2-mediated potentiation of transient receptor potential vanilloid subfamily 1 activity reveals a mechanism for proteinase-induced inflammatory pain. Journal of Neuroscience 24:4293–4299

Davies A M, Lee K F, Jaenisch R 1993 p75-deficient trigeminal sensory neurons have an altered response to NGF but not to other neurotrophins. Neuron 11:565–574

Davis A J, Perkins M N 1994 Induction of B_1 receptors in vivo in a model of persistent inflammatory mechanical hyperalgesia in the rat. Neuropharmacology 33:127–133

Davis C L, Naeem S, Phagoo S B et al 1996 B_1 bradykinin receptors and sensory neurones. British Journal of Pharmacology 118:1496–1476

DeBlois D, Bouthillier J, Marceau F 1988 Effect of glucocorticoids, monoamines and growth factors on the spontaneously developing responses of the rabbit isolated aorta to des-Arg^9-bradykinin. British Journal of Pharmacology 93:969–977

DeBlois D, Bouthillier J, Marceau F 1991 Pulse exposure to protein synthesis inhibitors enhances vascular responses to des-Arg^9-bradykinin: possible role of interleukin-1. British Journal of Pharmacology 103:1057–1066

Deng Y S, Zhong J H, Zhou X F 2000 Effects of endogenous neurotrophins on sympathetic sprouting in the dorsal root ganglia and allodynia following spinal nerve injury. Experimental Neurology 164(2):344–350

Devor M, White D M, Goetzl E J et al 1992 Eicosanoids, but not tachykinins, excite C-fiber endings in rat sciatic nerve-end neuromas. NeuroReport 3:21–24

Dmitrieva N, Iqbal R, Shelton D L et al 1996 c-fos induction in a rat model of cystitis: role of NGF. Society of Neuroscience Abstracts 22:751

Dmitrieva N, Shelton D, Rice A S C et al 1997 The role of nerve growth factor in a model of visceral inflammation. Neuroscience 78:449–459

Donnerer J, Schuligoi R, Stein C 1992 Increased content and transport of substance P and calcitonin gene-related peptide in sensory nerves innervating inflamed tissue: evidence for a regulatory function of nerve growth factor in vivo. Neuroscience 49:693–698

D'Orleans-Juste P, de Nucci G, Vane J R 1989 Kinins act on B_1 and B_2 receptors to release conjointly endothelium-derived relaxing factor and prostacyclin form bovine aortic endothelial cells. British Journal of Pharmacology 96:920–926

Dowd E, McQueen D S, Chessell I P et al 1998 P2X receptor-mediated excitation of nociceptive afferents in the normal and arthritic rat knee joint. British Journal of Pharmacology 125:341–346

Dray A, Perkins M 1993 Bradykinin and inflammatory pain. Trends in Neurosciences 16:99–104

Dray A, Patel I A, Perkins M N et al 1992 Bradykinin-induced activation of nociceptors: receptor and mechanistic studies on the neonatal rat spinal cord-tail preparation in vitro. British Journal of Pharmacology 107:1129–1134

Dunn P M, Rang H P 1990 Bradykinin-induced depolarisation of primary afferent nerve terminals in the neonatal rat spinal cord in vitro. British Journal of Pharmacology 100:656–660

Ebersberger A, Grubb B D, Willingale H L et al 1999 The intraspinal release of prostaglandin E_2 in a model of acute arthritis is accompanied by an up-regulation of cyclo-oxygenase-2 in the spinal cord. Neuroscience 93:775–781

Esquisatto L C, Costa S K, Camargo E A et al 2001 The plasma protein extravasation induced by adenosine and its analogues in the rat dorsal skin: evidence for the involvement of capsaicin sensitive primary afferent neurones and mast cells. British Journal of Pharmacology 134:108–115

Fantini F, Giannetti A, Benassi L et al 1995 Nerve growth factor receptor and neurochemical markers in human oral mucosa: an immunohistochemical study. Dermatology 190:186–191

Ferreira J, Campos M M, Pesquero J B et al 2001 Evidence for the participation of kinins in Freund's adjuvant-induced inflammatory and nociceptive responses in kinin B_1 and B_2 receptor knockout mice. Neuropharmacology 41:1006–1012

Fitzgerald M, Wall P D, Goedert M et al 1985 Nerve growth factor counteracts the neurophysiological and neurochemical effects of chronic sciatic nerve section. Brain Research 332:131–141

Forstermann U, Gath I, Schwarz P et al 1995 Isoforms of nitric oxide synthase. Properties, cellular distribution and expressional control. Biochemical Pharmacology 50:1321–1332

Fox A, Wotherspoon G, McNair K et al 2003 Regulation and function of spinal and peripheral neuronal B_1 bradykinin receptors in inflammatory mechanical hyperalgesia. Pain 104:683–691

Fox A, Kaur S, Li B et al 2005 Antihyperalgesic activity of a novel nonpeptide bradykinin B_1 receptor antagonist in transgenic mice expressing the human B_1 receptor. British Journal of Pharmacology 144:889–99

Fu K Y, Light A R, Matsushima G K et al 1999 Microglial reactions after subcutaneous formalin injection into the rat hind paw. Brain Research 825(1–2):59–67

Fu K Y, Light A R, Maixner W 2000 Relationship between nociceptor activity, peripheral edema, spinal microglial activation and long-term hyperalgesia induced by formalin. Neuroscience 101(4):1127–1135

Fukuoka T, Kondo E, Dai Y et al 2001 Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. Journal of Neuroscience 21:4891–4900

Gammon C M, Allen A C, Morell P 1989 Bradykinin stimulates phosphoinositide hydrolysis and mobilisation of arachidonic acid in dorsal root ganglion neurons. Journal of Neurochemistry 53:95–101

Gardiner N J, Cafferty W B, Slack S E et al 2002 Expression of gp130 and leukaemia inhibitory factor receptor subunits in adult rat sensory neurones: regulation by nerve injury. Journal of Neurochemistry 83(1):100–109

Garrison C J, Dougherty P M, Carlton S M 1994 GFAP expression in lumbar spinal cord of naive and neuropathic rats treated with MK-801. Experimental Neurology 129(2):237–243

Gaspardone A, Crea F, Tomao F et al 1995 Muscular and cardiac adenosine-induced pain is mediated by A_1 receptors. Journal of the American College of Cardiology 24:477–482

Gillardon F, Eschenfelder C, Rush R A et al 1995 Increase in neuronal Jun immunoreactivity and epidermal NGF levels following UV exposure of rat skin. NeuroReport 6:1322–1324

Goedert M, Stoeckel K, Otten U 1981 Biological importance of the retrograde axonal transport of nerve growth factor in sensory neurons. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 78:5895–5898

Gold M S, Levine J D 1996 DAMGO inhibits prostaglandin E_2-induced potentiation of a TTX-resistant Na^+ current in rat sensory neurons in vitro. Neuroscience Letters 212:83–86

Gold B G, Mobley W C, Matheson S F 1991 Regulation of axonal caliber, neurofilament content, and nuclear localization in mature sensory neurons by nerve growth factor. Journal of Neuroscience 11:943–955

Gold B G, Storm-Dickerson T, Austin D R 1993 Regulation of the transcription factor c-JUN by nerve growth factor in adult sensory neurons. Neuroscience Letters 154:129–133

Gordon J L 1986 Extracellular ATP: effects, sources and fate. Biochemical Journal 233:309–319

Gotz R, Koster R, Winkler C et al 1994 Neurotrophin-6 is a new member of the nerve growth factor family. Nature 372:266–269

Ha S O, Kim J K, Hong H S et al 2001 Expression of brain-derived neurotrophic factor in rat dorsal root ganglia, spinal cord and gracile nuclei in experimental models of neuropathic pain. Neuroscience 107:301–309

Hall J M 1992 Bradykinin receptor: pharmacological properties and biological roles. Pharmacology and Therapeutics 56:131–190

Hamada A, Watanabe N, Ohtomo H et al 1996 Nerve growth factor enhances survival and cytotoxic activity of human eosinophils. British Journal of Haematology 93:299–302

Hamilton S G, Wade A, McMahon S B 1999 The effects of inflammation and inflammatory mediators on nociceptive behaviour induced by ATP analogues in the rat. British Journal of Pharmacology 126:326–332

Hamilton S G, Warburton J, Bhattacharjee A et al 2000 ATP in human skin elicits a dose-related pain response which is potentiated under conditions of hyperalgesia. Brain 123:1238–1246

Hamilton S G, McMahon S B, Lewin G R 2001 Selective activation of nociceptors by P2X receptor agonists in normal and inflamed rat skin. Journal of Physiology 534:437–445

Handy R L, Moore P K 1998 Effects of selective inhibitors of neuronal nitric oxide synthase on carrageenan-induced mechanical and thermal hyperalgesia. Neuropharmacology 37:37–43

Hassel B, Paulsen R E, Johnsen A et al 1992 Selective inhibition of glial cell metabolism in vivo by fluorocitrate. Brain Research 576(1):120–124

Heppenstall P A, Lewin G R 2001 BDNF but not NT-4 is required for normal flexion reflex plasticity and function. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 98:8107–8112

Heumann R, Korsching S, Bandtlow C et al 1987 Changes of nerve growth factor synthesis in nonneuronal cells in response to sciatic nerve transection. Journal of Cell Biology 104:1623–1631

Hilliges M, Weidner C, Schmelz M et al 2002 ATP responses in human C nociceptors. Pain 98:59–68

Hökfelt T, Zhang X, Wiesenfeld-Hallin Z 1994 Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications. Trends in Neurosciences 17:22–30

Holguin A, O'Connor K A, Biedenkapp J et al 2004 HIV-1 gp120 stimulates proinflammatory cytokine-mediated pain facilitation via activation of nitric oxide synthase-I (nNOS). Pain 110(3):517–530

Holthusen H, Arndt J O 1994 Nitric oxide evokes pain in humans on intracutaneous injection. Neuroscience Letters 165:71–74

Honore P, Rogers S D, Schwei M J et al 2000a Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generate a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. Neuroscience 98(3):585–598

Honore P, Luger N M, Sabino M A et al 2000b Osteoprotegerin blocks bone cancer–induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. Nature Medicine 6(5):521–258

Honore P, Kage K, Mikusa J et al 2002 Analgesic profile of intrathecal $P2X_3$ antisense oligonucleotide treatment in chronic inflammatory and neuropathic pain states in rats. Pain 99:11–19

Horigome K, Pryor J C, Bullock E D et al 1993 Mediator release from mast cells by nerve growth factor. Neurotrophin specificity and receptor mediation. Journal of Biological Chemistry 268(20):14881–14887

Horigome K, Bullock E D, Johnson E M Jr 1994 Effects of nerve growth factor on rat peritoneal mast cells. Survival promotion and immediate—early gene induction. Journal of Biological Chemistry 269:2695–2702

Hu-Tsai M, Winter J, Emson P C et al 1994 Neurite outgrowth and GAP-43 mRNA expression in cultured adult rat dorsal root ganglion neurons: effects of NGF or prior peripheral axotomy. Journal of Neuroscience Research 39:634–645

Hwang S W, Cho H, Kwak J et al 2000 Direct activation of capsaicin receptors by products of lipoxygenases: endogenous capsaicin-like substances. Proceedings if the National Academy of Sciences of the USA 97:6155–6160

Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y et al 1996 Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Nature Genetics 13:485–488

Ip N Y, Stitt T N, Tapley P et al 1993 Similarities and differences in the way neurotrophins interact with the Trk receptors in neuronal and nonneuronal cells. Neuron 10:137–149

Irnich D, Tracey D J, Polten J et al 2002 ATP stimulates peripheral axons in human, rat and mouse-differential involvement of A_{2B} adenosine and P2X purinergic receptors. Neuroscience 110:123–129

Jarvis M F, Wismer C T, Schweitzer E et al 2001 Modulation of BzATP and formalin induced nociception: attenuation by the P2X receptor antagonist, TNP-ATP and enhancement by the $P2X_3$ allosteric modulator, cibacron blue. British Journal of Pharmacology 132:259–269

Jarvis M F, Burgard E C, McGaraughty S et al 2002 A-317491, a novel potent and selective non-nucleotide antagonist of $P2X_3$ and $P2X_{2/3}$ receptors, reduces chronic inflammatory and neuropathic pain in the rat. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 99:17179–17184

Ji R R, Baba H, Brenner G J et al 1999 Nociceptive-specific activation of ERK in spinal neurons contributes to pain hypersensitivity. Nature Neuroscience 2:1114–1119

Ji R R, Samad T A, Jin S X et al 2002 p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. Neuron 36(1):57–68

Jin S X, Zhuang Z Y, Woolf C J et al 2003 p38 mitogen-activated protein kinase is activated after a spinal nerve ligation in spinal cord microglia and dorsal root ganglion neurons and contributes to the generation of neuropathic pain. Journal of Neuroscience 23(10):4017–4022

Johnson E M Jr, Gorin P D, Brandeis L D et al 1980 Dorsal root ganglion neurons are destroyed by exposure in utero to maternal antibody to nerve growth factor. Science 210:916–918

Jones N, Slater R, Cadiou H et al 2004 Acid-induced pain and its modulation in humans. Journal of Neuroscience 24(48):10974–10979

Kagan B L, Baldwin R L, Munoz D et al 1992 Formation of ion-permeable channels by tumor necrosis factor-α. Science 255(5050):1427–1430

Kaplan D R, Hempstead B L, Martin-Zanca D et al 1991 The trk proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor. Science 252:554–558

Kashiba H, Noguchi K, Ueda Y et al 1995 Coexpression of trk family members and low-affinity neurotrophin receptors in rat dorsal root ganglion neurons. Molecular Brain Research 30:158–164

Kawabata A, Kawao N, Kuroda R et al 2001 Peripheral PAR-2 triggers thermal hyperalgesia and nociceptive responses in rats. NeuroReport 12:715–719

Kawabata A, Kawao N, Kuroda R et al 2002 Specific expression of spinal Fos after PAR-2 stimulation in mast cell-depleted rats. NeuroReport 13:511–514

Kehl I J, Trempe T M, Shelton D L et al 1998 Exogenous and endogenous NGF modulate carrageenan-evoked muscle hyperalgesia. Journal of Dental Research 77:1271

Kendall G, Brar-Rai A, Ensor E et al 1995 Nerve growth factor induces the Oct-2 transcription factor in sensory neurons with the kinetics of an immediate-early gene. Journal of Neuroscience Research 40:169–176

Kerr B J, Bradbury E J, Trivedi P M et al 1999 Brain derived neurotrophic factor (BDNF) is a prolonged modulator of spinal synaptic excitability. Journal of Neuroscience 19:5138–5148

Kim S Y, Bae J C, Kim J Y et al 2002 Activation of p38 MAP kinase in the rat dorsal root ganglia and spinal cord following peripheral inflammation and nerve injury. NeuroReport 13(18):2483–2486

Kollarik M, Undem B J 2004 Activation of bronchopulmonary vagal afferent nerves with bradykinin, acid and vanilloid receptor agonists in wild-type and TRPV1–/– mice. Journal of Physiology 555:115–123

Koltzenburg M, Bennett D L, Shelton D L et al 1999 Neutralization of endogenous NGF prevents the sensitization of nociceptors supplying inflamed skin. European Journal of Neuroscience 11(5):1698–1704

Kress M, Reeh P W 1996 More sensory competence for nociceptive neurons in culture. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 93:14995–14997

Kumar S, Boehm J, Lee J C 2003. p38 MAP kinases: key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases. Nature Reviews Drug Discovery 2(9):717–726

Lawand N B, Willis W D, Westlund K N 1997 Blockade of joint inflammation and secondary hyperalgesia by L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor. NeuroReport 8:895–899

Lee K F, Li E, Huber L J et al 1992 Targeted mutation of the gene encoding the low affinity NGF receptor p75 leads to deficits in the peripheral sensory nervous system. Cell 69:737–749

Leon A, Buriani A, Dal Toso R et al 1994 Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 91:3739–3743

Lerner U H, Modeer T 1991 Bradykinin B_1 and B_2 agonists synergistically potentiate interleukin-1-induced prostaglandin biosynthesis in human gingival fibroblasts. Inflammation 15:427–436

Leslie T A, Emson P C, Dowd P M et al 1995 Nerve growth factor contributes to the up-regulation of growth-associated protein 43 and preprotachykinin A messenger RNAs in primary sensory neurons following peripheral inflammation. Neuroscience 54:753–762

Lever I J, Bradbury E J, Cunningham J R et al 2001 Brain-derived neurotrophic factor is released in the dorsal horn by distinctive patterns of afferent fiber stimulation. Journal of Neuroscience 21:4469–4477

Levi-Montalcini R 1987 The nerve growth factor: thirty-five years later. Bioscience Reports 7:681–699

Levine J D, Lau W, Kwiat G et al 1984 Leukotriene B4 produces hyperalgesia that is dependent on polymorphonuclear leukocytes. Science 225:743–745

Levine J D, Gooding J, Donatoni P et al 1985 The role of the polymorphonuclear leukocyte in hyperalgesia. Journal of Neuroscience 5:3025–3029

Levine J D, Lam D, Taiwo Y O et al 1986a Hyperalgesic properties of 15-lipoxygenase products of arachidonic acid. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 83:5331–5334

Levine J D, Taiwo Y O, Collins S D et al 1986b Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptors. Nature 323:158–160

Lewin G R, Ritter A M, Mendell L M 1993 Nerve growth factor-induced hyperalgesia in the neonatal and adult rat. Journal of Neuroscience 13:2136–2148

Lewin G R, Rueff A, Mendell L M 1994 Peripheral and central mechanisms of NGF-induced hyperalgesia. European Journal of Neuroscience 6:1903–1912

Lindahl O 1962 Pain: a chemical explanation. Acta Rheumatologica Scandinavica 8:161–169

Lindsay R M 1988 Nerve growth factors (NGF, BDNF) enhance axonal regeneration but are not required for survival of adult sensory neurons. Journal of Neuroscience 8:2394–2405

Lindsay R M 1996 Role of neurotrophins and trk receptors in the development and maintenance of sensory neurons: an overview. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B 351:365–373

Lindsay R M, Harmar A J 1989 Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons. Nature 337:362–364

Lowe E M, Anand P, Terenghi G et al 1997 Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. British Journal of Urology 79:572–577

Ma Q P 2001 The expression of bradykinin B_1 receptors on primary sensory neurones that give rise to small caliber sciatic nerve fibres in rats. Neuroscience 107:665–673

Ma Q P, Woolf C J 1997 The progressive tactile hyperalgesia induced by peripheral inflammation is nerve growth factor dependent. NeuroReport 8:807–810

McAllister A K, Katz L C, Lo D C 1999 Neurotrophins and synaptic plasticity. Annual Review of Neuroscience 22:295–318

McGehee D S, Oxford G S 1991 Bradykinin modulates the electrophysiology of cultured rat sensory neurons through a pertussis toxin-insensitive G protein. Molecular Cellular Neuroscicence 2:21–30

McMahon S B, Bennett D L H 1999 Trophic factors and pain. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 105–128

McMahon S B, Cafferty W B J 2004 Neurotrophic influences on neuropathic pain. In: Pathological pain: from molecular to clinical aspects. Novartis Foundation Symposium 261. Wiley, Chichester, p 68–102

McMahon S B, Priestley J V 1995 Peripheral neuropathies and neurotrophic factors: animal models and clinical perspectives. Current Opinion in Neurobiology 5:616–624

McMahon S B, Armanini M P, Ling L H et al 1994 Expression and coexpression of Trk receptors in subpopulations of adult primary sensory neurons projecting to identified peripheral targets. Neuron 12:1161–1171

McMahon S B, Bennett D L H, Priestley J V et al 1995 The biological effects of endogenous NGF in adult sensory neurons revealed by a trkA–IgG fusion molecule. Nature Medicine 1(8):774–780

McMahon S B, Cafferty W B J, Marchand F 2005 Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. Experimental Neurology 192:444–62

Madison S, Whitsel E A, Suarez-Roca H et al 1992 Sensitizing effects of leukotriene B_4 on intradental primary afferents. Pain 49:99–104

Maehara Y, Kusumoto H, Anai H et al 1987 Human tumor tissues have higher ATP contents than normal tissues. Clinica Chimica Acta 169:341–343

Malcangio M, Lessmann V 2003 A common thread for pain and memory synapses? Brain-derived neurotrophic factor and trkB receptors. Trends in Pharmacological Sciences 24:116–121

Malcangio M, Garrett N E, Cruwys S et al 1997 Nerve growth factor- and neurotrophin-3-induced changes in nociceptive threshold and the release of substance P from the rat isolated spinal cord. Journal of Neuroscience 17:8459–8467

Mamet J, Lazdunski M, Voilley N 2003 How NGF drives physiological and inflammatory expressions of acid-sensing ion channel 3 in sensory neurons. Journal of Biological Chemistry 278:48907–48913

Marceau F, Regoli D 1991 Kinin receptors of the B_1 type and their antagonists. In: Burch R M (ed) Bradykinin antagonists. Basic and clinical research. Marcel Dekker, New York, p 33–49

Martin H A 1990 Leukotriene B_4 induced decrease in mechanical and thermal thresholds of C-fiber mechanociceptors in rat hairy skin. Brain Research 509:273–279

Martin H A, Basbaum A I, Kwiat G C et al 1987 Leukotriene and prostaglandin sensitization of cutaneous high threshold C- and A-δ mechanoreceptors in the hairy skin of rat hindlimbs. Neuroscience 22:651–659

Martin H A, Basbaum A I, Goetzl E J et al 1988 Leukotriene B4 decreases the mechanical and thermal thresholds of C-fiber nociceptors in the hairy skin of the rat. Journal of Neurophysiology 60:438–445

Mayer B 1995 Biochemistry and molecular biology of nitric oxide synthase. In: Vincent S R (ed) Nitric oxide in the nervous system. Academic Press, New York, p 21–42

Mazurek N, Weskamp G, Erne P et al 1986 Nerve growth factor induces mast cell degranulation without changing intracellular calcium levels. FEBS Letters 198:315–320

Meller S T, Dykstra C, Gebhart G F 1992 Production of endogenous nitric oxide and activation of soluble guanylate cyclase are required for *N*-methyl-D-aspartate-produced facilitation of the nociceptive tail-flick reflex. European Journal of Pharmacology 214:93–96

Michael G J, Averill S, Nitkunan A et al 1997 Nerve growth factor treatment increases brain-derived neurotrophic factor selectively in TrkA-expressing dorsal root ganglion cells and in their central terminations within the spinal cord. Journal of Neuroscience 17: 8476–8490

Michael G J, Averill S, Shortland P J et al 1999 Axotomy results in major changes in BDNF expression by dorsal root ganglion cells: BDNF expression in large trkb and trkc cells, in pericellular baskets, and in projections to deep dorsal horn and dorsal column nuclei. European Journal of Neuroscience 11(10):3539–3551

Milligan E D, O'Connor K A, Nguyen K T et al 2001 Intrathecal HIV-1 envelope glycoprotein gp120 induces enhanced pain states mediated by spinal cord proinflammatory cytokines. Journal of Neuroscience 21(8):2808–2819

Minami T, Nakano H, Kobayashi T et al 2001 Characterization of EP receptor subtypes responsible

for prostaglandin E_2-induced pain responses by use of EP_1 and EP_3 receptor knockout mice. British Journal of Pharmacology 133:438–444
Mizumura K, Sato J, Kumazawa T 1987 Effects of prostaglandins and other putative chemical intermediaries on the activity of canine testicular polymodal receptors studied in vitro. Pflügers Archiv 408:565–572
Mohiuddin L, Fernyhough P, Tomlinson D R 1995 Reduced levels of mRNA encoding endoskeletal and growth-associated proteins in sensory ganglia in experimental diabetes. Diabetes 44:25–30
Molliver D C, Snider W D 1997 Nerve growth factor receptor TrkA is down-regulated during postnatal development by a subset of dorsal root ganglion neurons. Journal of Comparative Neurology 381:428–438
Molliver D C, Radeke M J, Feinstein S C et al 1995 Presence or absence of trkA protein distinguishes subsets of small sensory neurons with unique cytochemical characteristics and dorsal horn projections. Journal of Comparative Neurology 361:404–416
Molliver D C, Wright D E, Leitner M L et al 1997 IB4-binding DRG neurons switch from NGF to GDNF dependence in early postnatal life. Neuron 19:849–861
Molliver D C, Cook S P, Carlsten J A et al 2002 ATP and UTP excite sensory neurons and induce CREB phosphorylation through the metabotropic receptor, $P2Y_2$. European Journal of Neuroscience 16:1850–1860
Moriyama T, Iida T, Kobayashi K et al 2003 Possible involvement of P2Y2 metabotropic receptors in ATP-induced transient receptor potential vanilloid receptor 1-mediated thermal hypersensitivity. Journal of Neuroscience 23:6058–6062
Mulderry P K, Dobson S P 1996 Regulation of VIP and other neuropeptides by c-Jun in sensory neurons: implications for the neuropeptide response to axotomy. European Journal of Neurosciences 8:2479–2491
Munson J B, Shelton D L, McMahon S B 1998 Adult mammalian sensory and motor neurons: roles of endogenous neurotrophins and rescue by exogenous neurotrophins after axotomy. Journal of Neuroscience 17:470–476
Nakamura F, Strittmatter S M 1996 $P2Y_1$ purinergic receptors in sensory neurons: contribution to touch-induced impulse generation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 93:10465–10470
Nakamura A, Fujita M, Shiomi H 1996 Involvement of endogenous nitric oxide in the mechanism of bradykinin-induced peripheral hyperalgesia. British Journal of Pharmacology 117:407–412
Neumann S, Doubell T P, Leslie T et al 1996 Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. Nature 384:360–364
Nicholas A P, Pieribone V, Hökfelt T 1993 Distribution of mRNAs for alpha-2 adrenergic receptor subtypes in rat brain: an in situ hybridization study. Journal of Comparative Neurology 328:575–594
Nicholson R, Small J, Dixon A K et al 2003 Serotonin receptor mRNA expression in rat dorsal root ganglion neurons. Neuroscience Letters 337:119–122
Obata K, Noguchi K 2004 MAPK activation in nociceptive neurons and pain hypersensitivity. Life Sciences 74(21):2643–2653
Obreja O, Rathee P K, Lips K S et al 2002 IL-1β potentiates heat-activated currents in rat sensory neurons: involvement of IL-1RI, tyrosine kinase, and protein kinase C. FASEB Journal 16(12):1497–1503
Ohara S, Tantuwaya V, Distefano P S et al 1995 Exogenous NT-3 mitigates the transganglionic neuropeptide Y response to sciatic nerve injury. Brain Research 699:143–148
Ohtori S, Takahashi K, Moriya H et al 2004 TNF-α and TNF-α receptor type 1 upregulation in glia and neurons after peripheral nerve injury: studies in murine DRG and spinal cord. Spine 29(10):1082–1088
Oida H, Namba T, Sugimoto Y et al 1995 In situ hybridization studies of prostacyclin receptor mRNA expression invarius mouse organs. British Journal of Pharmacology 116:2828–2837
Oka T, Oka K, Hosoi M et al 1995 Intracerebroventricular injection of interleukin-6 induces thermal hyperalgesia in rats. Brain Research 692(1–2):123–128
Oka T, Wakugawa Y, Hosoi M et al 1996 Intracerebroventricular injection of tumor necrosis factor-α induces thermal hyperalgesia in rats. Neuroimmunomodulation 3(2–3):135–140
Okamoto K, Imbe H, Morikawa Y et al 2002 $5\text{-}HT_{2A}$ receptor subtype in the peripheral branch of sensory fibers is involved in the potentiation of inflammatory pain in rats. Pain 99:133–143
Omote K, Hazama K, Kawamata T et al 2001 Peripheral nitric oxide in carrageenan-induced inflammation. Brain Research 912:171–175
Osborne M G, Coderre T J 1999 Effects of intrathecal administration of nitric oxide synthase inhibitors on carrageenan-induced thermal hyperalgesia. British Journal of Pharmacology 126:1840–1846
Ossovskaya V S, Bunnett N W 2004 Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. Physiological Reviews 84:579–621
Otten U, Baumann J B, Girard J 1984 Nerve growth factor induces plasma extravasation in rat skin. European Journal of Pharmacology 106:199–201
Otten U, Ehrhard P, Peck R 1989 Nerve growth factor induces growth and differentiation of human B lymphocytes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 86:10059–10063
Paakkari I, Lindsberg P 1995 Nitric oxide in the central nervous system. Annals of Medicine 27:369–377
Papagallo M, Gaspardone A, Tomai F et al 1993 Analgesic effect of bamiphylline on pain induced by intradermal injection of adenosine. Pain 53:199–204
Paukert M, Osteroth R, Geisler H S et al 2001 Inflammatory mediators potentiate ATP-gated channels through the $P2X_3$ subunit. Journal of Biological Chemistry 276:21077–21082
Paus R, Luftl M, Czarnetzki B M 1994 Nerve growth factor modulates keratinocyte proliferation in murine skin organ culture. British Journal of Dermatology 130:174–180
Perkins M N, Kelly D 1993 Induction of bradykinin B_1 receptors in vivo in a model of ultra-violet irradiation-induced thermal hyperalgesia in the rat. British Journal of Pharmacology 110:1441–1444
Perkins M N, Kelly D 1994 Interleukin-1β induced-$desArg^9$bradykinin-mediated thermal hyperalgesia in the rat. Neuropharmacology 33:657–660
Perkins M N, Campbell E, Dray A 1993 Anti-nociceptive activity of the B_1 and B_2 receptor antagonists $desArg^9Leu^8$Bk and HOE 140, in two models of persistent hyperalgesia in the rat. Pain 53:191–197
Perkins M N, Kelly D 1994 Interleukin-1β–induced desArg9bradykinin-mediated thermal hyperalgesia in the rat. Neuropharmacology 33(5):657–660
Perl E R 1994 A reevaluation of the mechanisms leading to sympathetically related pain. In: Fields H L, Liebeskind J C (eds) Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues. IASP Press, Seattle, p 129–150
Petersen M, Segond V B, Heppelmann B et al 1998 Nerve growth factor regulates the expression of bradykinin binding sites on adult sensory neurons via the neurotrophin receptor p75. Neuroscience 83:161–168
Petho G, Derow A, Reeh P W 2001 Bradykinin-induced nociceptor sensitization to heat is mediated by cyclooxygenase products in isolated rat skin. European Journal of Neuroscience 14:210–218
Petty B G, Cornblath D R, Adornato B T et al 1994 The effect of systemically administered recombinant human nerve growth factor in healthy human subjects. Annals of Neurology 36:244–246
Pezet S, Malcangio M, McMahon S B 2002 BDNF: a neuromodulator in nociceptive pathways? Brain Research Reviews 40(1–3):240–249
Pollock J, McFarlane S M, Connell M C et al 2002 TNF-α receptors simultaneously activate Ca^{2+} mobilisation and stress kinases in cultured sensory neurones. Neuropharmacology 42(1):93–106
Premkumar L S, Ahern G P 2000 Induction of vanilloid receptor channel activity by protein kinase C. Nature 408:985–990
Raghavendra V, Tanga F Y, DeLeo J A 2004 Complete Freund's adjuvant–induced peripheral inflammation evokes glial activation and proinflammatory cytokine expression in the CNS. European Journal of Neuroscience 20(2):467–473
Raivich G, Hellweg R, Kreutzberg G W 1991 NGF receptor-mediated reduction in axonal NGF uptake and retrograde transport following sciatic nerve injury and during regeneration. Neuron 7:151–164
Ramer M S, Bradbury E J, McMahon S B 2001 Nerve growth factor induces $P2X_3$ expression in sensory neurons. Journal of Neurochemistry 77:864–875
Rang H P, Ritchie J M 1988 Depolarization of nonmyelinated fibers of the rat vagus nerve produced by activation of protein kinase C. Journal of Neuroscience 8:2606–2617
Regoli D, Marceau F, Barabe J 1978 *De novo* formation of vascular receptors for bradykinin. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 56:674–677
Rich K M, Luszczynski J R, Osborne P A et al 1987 Nerve growth factor protects adult sensory neurons from cell death and atrophy caused by nerve injury. Journal of Neurocytology 16:261–268
Ritter A M, Lewin G R, Kremer N E et al 1991 Requirement of nerve growth factor in the development of myelinated nociceptors in vivo. Nature 350:500–502
Rueff A, Dray A 1992 5-hydroxytryptamine-induced sensitization and activation of peripheral fibers in the neonatal rat are mediated via different 5-hydroxytryptamine receptors. Neuroscience 50:899–905
Rueff A, Mendell L M 1996 Nerve growth-factor and NT-5 induce increased thermal sensitivity of cutaneous nociceptors in vitro. Journal of Neurophysiology 76:3593–3596
Ruit K G, Elliott J L, Osborne P A et al 1992 Selective dependence of mammalian dorsal root ganglion neurons on nerve growth factor during embryonic development. Neuron 8:573–587
Rupniak N M, Boyce S, Webb J K et al 1997 Effects of the bradykinin B_1 receptor antagonist des-Arg9[Leu8]bradykinin and genetic disruption of the B_2 receptor on nociception in rats and mice. Pain 71:89–97
Safieh-Garabedian B, Poole S, Allchorne A et al 1995 Contribution of interleukin-1β to the inflammation-induced increase in nerve growth factor levels and inflammatory hyperalgesia. British Journal of Pharmacology 115:1265–1275
Samad T A, Moore K A, Sapirstein A et al 2001 Interleukin-1β–mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. Nature 410(6827):471–475
Samad T A, Sapirstein A, Woolf C J 2002 Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. Trends in Molecular Medicine 8:390–396
Sanada M, Yasuda H, Omatsu-Kanbe M et al 2002 Increase in intracellular Ca^{2+} and calcitonin gene-related peptide release through metabotropic P2Y receptors in rat dorsal root ganglion neurons. Neuroscience 111:413–422
Sato J, Suzuki S, Iseki T et al 1993 Adrenergic excitation of cutaneous nociceptors in chronically inflamed rats. Neuroscience Letters 164:225–228
Sawynok J, Liu X J 2003 Adenosine in the spinal cord and periphery: release and regulation of pain. Progress in Neurobiology 69:313–340
Sawynok J, Reid A 1997 Peripheral adenosine 5′-triphosphate enhances nociception in the formalin test via activation of a purinergic p2X receptor. European Journal of Pharmacology 330:115–121
Sawynok J, Reid A, Liu X J 2000 Involvement of mast cells, sensory afferents and sympathetic mechanisms in paw oedema induced by adenosine A_1 and $A_{2B/3}$ receptor agonists. European Journal of Pharmacology 395:47–50
Schafers M, Sorkin L S, Sommer C 2003a Intramuscular injection of tumor necrosis factor-α induces muscle hyperalgesia in rats. Pain 104(3):579–588
Schafers M, Svensson C I, Sommer C et al 2003b Tumor necrosis factor-α induces mechanical allodynia after spinal nerve ligation by activation of p38 MAPK in primary sensory neurons. Journal of Neuroscience 23(7):2517–2521
Schaible H-G, Schmidt R F 1988 Excitation and sensitization of fine articular afferents from cat's knee joint by prostaglandin E_2. Journal of Physiology 403:91–104
Schifitto G, Yiannoutsos C, Simpson D M et al 2001 AIDS Clinical Trials Group Team 291. Long-term treatment with recombinant nerve growth factor for

HIV-associated neuropathy. Neurology 57(7):1313–1316
Schlessinger J 1994 SH2/SH3 signaling proteins. Current Opinion in Genetics and Development 4:25–30
Seabrook G R, Bowery B J, Heavens R et al 1997 Expression of B_1 and B_2 bradykinin receptor mRNA and their functional roles in sympathetic ganglia and sensory dorsal root ganglia neurones from wild-type and B_2 receptor knockout mice. Neuropharmacology 36:1009–1017
Shin J, Cho H, Hwang S W et al 2002 Bradykinin-12-lipoxygenase-VR1 signaling pathway for inflammatory hyperalgesia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 99:10150–10155
Shu X Q, Llinas A, Mendell L M 1999 Effects of trkB and trkC neurotrophin receptor agonists on thermal nociception: a behavioral and electrophysiological study. Pain 80(3):463–470
Silos-Santiago I, Molliver D C, Ozaki S et al 1995 Non-TrkA-expressing small DRG neurons are lost in TrkA deficient mice. Journal of Neuroscience 15:5929–5942
Smeyne R J, Klein R, Schnapp A et al 1994 Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted Trk/NGF receptor gene. Nature 368:246–249
Snider W D 1994 Functions of the neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us. Cell 77:627–638
Snider W D, McMahon S B 1998 Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. Neuron 20:629–632
Sommer C, Kress M 2004 Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. Neuroscience Letters 361(1–3):184–187
Sommer C, Schmidt C, George A 1998 Hyperalgesia in experimental neuropathy is dependent on the TNF receptor 1. Experimental Neurology 151(1):138–142
Souslova V, Cesare P, Ding Y et al 2000 Warm-coding deficits and aberrant inflammatory pain in mice lacking $P2X_3$ receptors. Nature 407:1015–1017
Stead R H, Tomioka M, Quinonez G et al 1997 Intestinal mucosal mast cells in normal and nematode-infected rat intestines are in intimate contact with peptidergic nerves. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 84:2975–2979
Steen K H, Reeh P W 1993 Sustained graded pain and hyperalgesia from harmless experimental tissue acidosis in human skin. Neuroscience Letters 154:113–116
Stucky C L, Dechiara T M, Lindsay R M et al 1998 Neurotrophin 4 is required for the survival of a subclass of hair follicle receptors. Journal of Neuroscience 18:7040–7046
Stucky C L, Medler K A, Molliver D C 2004 The P2Y agonist UTP activates cutaneous afferent fibers. Pain 109:36–44
Sugimoto Y, Shigemoto R, Namba T et al 1994 Distribution of the messenger RNA for the prostaglandin E receptor subtype EP_3 in the mouse nervous system. Neuroscience 62:919–928
Sugiura T, Tominaga M, Katsuya H et al 2002 Bradykinin lowers the threshold temperature for heat activation of vanilloid receptor 1. Journal of Neurophysiology 88:544–548
Sun Y, Zigmond R E 1996 Leukaemia inhibitory factor induced in the sciatic nerve after axotomy is involved in the induction of galanin in sensory neurons. European Journal of Neuroscience 8:2213–2220
Sutherland S P, Benson C J, Adelman J P et al 2001 Acid-sensing ion channel 3 matches the acid-gated current in cardiac ischemia-sensing neurons. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 98:711–716
Svensson C I, Yaksh T L 2002 The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 42:553–583
Svensson C I, Marsala M, Westerlund A et al 2003a Activation of p38 mitogen-activated protein kinase in spinal microglia is a critical link in inflammation-induced spinal pain processing. Journal of Neurochemistry 86(6):1534–1544
Svensson C I, Hua X Y, Protter A A et al 2003b Spinal p38 MAP kinase is necessary for NMDA-induced spinal PGE_2 release and thermal hyperalgesia. NeuroReport 14(8):1153–1157
Sweitzer S M, Colburn R W, Rutkowski M et al 1999 Acute peripheral inflammation induces moderate glial activation and spinal IL-1β expression that correlates with pain behavior in the rat. Brain Research 829(1–2):209–221
Sweitzer S M, White K A, Dutta C et al 2002 The differential role of spinal MHC class II and cellular adhesion molecules in peripheral inflammatory versus neuropathic pain in rodents. Journal of Neuroimmunology 125(1–2):82–93
Sylven C 1989 Angina pectoris. Clinical characteristics, neurophysiological and molecular mechanisms. Pain 36:145–167
Taiwo Y O, Levine J D 1990 Direct cutaneous hyperalgesia induced by adenosine. Neuroscience 38:757–762
Taiwo Y O, Levine J D 1992 Serotonin is a directly-acting hyperalgesic agent in the rat. Neuroscience 48:485–590
Taiwo Y O, Bjerknes L K, Goetzl E J et al 1989 Mediation of primary afferent hyperalgesia by the cAMP second messenger system. Neuroscience 32:577–580
Tao Y X, Johns R A 2000 Activation of cGMP-dependent protein kinase Iα is required for *N*-methyl-D-aspartate- or nitric oxide-produced spinal thermal hyperalgesia. European Journal of Pharmacology 392:141–145
Tao Y X, Hassan A, Haddad E et al 2000 Expression and action of cyclic GMP-dependent protein kinase Iα in inflammatory hyperalgesia in rat spinal cord. Neuroscience 95:525–533
Tao F, Tao Y X, Mao P et al 2003 Intact carrageenan-induced thermal hyperalgesia in mice lacking inducible nitric oxide synthase. Neuroscience 120:847–854
Tao F, Tao Y X, Zhao C et al 2004 Differential roles of neuronal and endothelial nitric oxide synthases during carrageenan-induced inflammatory hyperalgesia. Neuroscience 128:421–430
Tegeder I, Del Turco D, Schmidtko A et al 2004 Reduced inflammatory hyperalgesia with preservation of acute thermal nociception in mice lacking cGMP-dependent protein kinase I. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 101:3253–3257
Thayer S A, Perney T M, Miller R J 1988 Regulation of calcium homeostasis in sensory neurons by bradykinin. Journal of Neuroscience 8:4089–4097
Thompson S W, Majithia A A 1998 Leukemia inhibitory factor induces sympathetic sprouting in intact dorsal root ganglia in the adult rat in vivo. Journal of Physiology 506:809–816
Thompson S W N, Dray A, McCarson K E et al 1995 Nerve growth factor induces mechanical allodynia associated with novel A fibre-evoked spinal reflex activity and enhanced neurokinin-1 receptor activation in the rat. Pain 62:219–231
Thompson S W, Dray A, Urban L 1996 Leukemia inhibitory factor induces mechanical allodynia but not thermal hyperalgesia in the juvenile rat. Neuroscience 71:1091–1094
Thompson S W, Vernallis A B, Heath J K et al 1997 Leukaemia inhibitory factor is retrogradely transported by a distinct population of adult rat sensory neurons: co-localization with trkA and other neurochemical markers. European Journal of Neuroscience 9:1244–1251
Thompson S W, Priestley J V, Southall A 1998 gp130 cytokines, leukemia inhibitory factor and interleukin-6, induce neuropeptide expression in intact adult rat sensory neurons in vivo: time-course, specificity and comparison with sciatic nerve axotomy. Neuroscience 84:1247–1255
Thompson S W, Bennett D L, Kerr B J et al 1999 Brain-derived neurotrophic factor is an endogenous modulator of nociceptive responses in the spinal cord. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96:7714–7718
Tiffany C W, Burch R M 1989 Bradykinin stimulates tumor necrosis factor and interleukin 1 release from macrophages. FEBS Letters 247:189–192
Todorovic S, Anderson E G 1990 5-HT_2 and 5-HT_3 receptors mediate two distinct depolarizing responses in rat dorsal root ganglion neurons. Brain Research 511:71–79
Tokunaga A, Saika M, Senba E 1998 5-HT_{2A} receptor subtype is involved in the thermal hyperalgesic mechanism of serotonin in the periphery. Pain 76:349–355
Tominaga M, Caterina M J, Malmberg A B et al 1998 The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron 21:531–543
Tominaga M, Wada M, Masu M 2001 Potentiation of capsaicin receptor activity by metabotropic ATP receptors as a possible mechanism for ATP-evoked pain and hyperalgesia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 98:6951–6956
Toriyabe M, Omote K, Kawamata T et al 2004 Contribution of interaction between nitric oxide and cyclooxygenases to the production of prostaglandins in carrageenan-induced inflammation. Anesthesiology 101:983–990
Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S et al 2003 $P2X_4$ receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. Nature 424(6950):778–783
Tsuda M, Mizokoshi A, Shigemoto-Mogami Y et al 2004 Activation of p38 mitogen-activated protein kinase in spinal hyperactive microglia contributes to pain hypersensitivity following peripheral nerve injury. Glia 45(1):89–95
Ueno A, Matsumoto H, Naraba H et al 2001 Major roles of prostanoid receptors IP and EP_3 in endotoxin-induced enhancement of pain perception. Biochemical Pharmacology 62:157–160
Usachev Y M, DeMarco S J, Campbell C et al 2002 Bradykinin and ATP accelerate Ca^{2+} efflux from rat sensory neurons via protein kinase C and the plasma membrane Ca^{2+} pump isoform 4. Neuron 33:113–122
Vellani V, Zachrisson O, McNaughton P A 2204 Functional bradykinin B_1 receptors are expressed in nociceptive neurones and are upregulated by the neurotrophin GDNF. Journal of Physiology 560:391–401
Verge V M, Richardson P M, Benoit R et al 1989 Histochemical characterization of sensory neurons with high-affinity receptors for nerve growth factor. Journal of Neurocytology 18:583–591
Verge V M, Tetzlaff W, Bisby M A et al 1990 Influence of nerve growth factor on neurofilament gene expression in mature primary sensory neurons. Journal of Neuroscience 10:2018–2025
Verge V M, Merlio J P, Grondin J et al 1992 Colocalization of NGF binding sites, trk mRNA, and low-affinity NGF receptor mRNA in primary sensory neurons: responses to injury and infusion of NGF. Journal of Neuroscience 12:4011–4022
Verge V M, Richardson P M, Wiesenfeld-Hallin Z et al 1995 Differential influence of nerve growth factor on neuropeptide expression in vitro: a novel role in peptide suppression in adult sensory neurons. Journal of Neuroscience 15:2081–2096
Vergnolle N, Bunnett N W, Sharkey K A et al 2001 Proteinase-activated receptor-2 and hyperalgesia: a novel pain pathway. Nature Medicine 7:821–826
Vulchanova L, Riedl M S, Shuster S J et al 1997 Immunohistochemical study of the $P2X_2$ and $P2X_3$ receptor subunits in rat and monkey sensory neurons and their central terminals. Neuropharmacology 36:1229–1242
Vulchanova L, Riedl M S, Shuster S J et al 1998 $P2X_3$ is expressed by DRG neurons that terminate in inner lamina II. European Journal of Neuroscience 10:3470–3478
Wagner R, Myers R R 1996 Schwann cells produce tumor necrosis factor α: expression in injured and non-injured nerves. Neuroscience 73(3):625–629
Watkins L R, Maier S F 2003 Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. Nature Reviews Drug Discovery 2(12):973–985
Weskamp G, Otten U 1987 An enzyme-linked immunoassay for nerve growth factor (NGF): a tool for studying regulatory mechanisms involved in NGF production in brain and in peripheral tissues. Journal of Neurochemistry 48:1779–1786
Wetmore C, Olson L 1995 Neuronal and nonneuronal expression of neurotrophins and their receptors in sensory and sympathetic ganglia suggest new intercellular trophic interactions. Journal of Comparative Neurology 353:143–159
White D M, Basbaum A I, Goetzl E J et al 1990 The 15-lipoxygenase product, 8R,15S-diHETE, stereospecifically sensitizes C-fiber mechanoheat

nociceptors in hairy skin of rat. Journal of Neurophysiology 63:966–970
Wilkinson M F, Earle M L, Triggle C R et al 1996 Interleukin-1β, tumor necrosis factor-α, and LPS enhance calcium channel current in isolated vascular smooth muscle cells of rat tail artery. FASEB Journal 10(7):785–791
Winter J, Forbes C A, Sternberg J et al 1988 Nerve growth factor (NGF) regulates adult rat cultured dorsal root ganglion neuron responses to the excitotoxin capsaicin. Neuron 1:973–981
Wong J, Oblinger M M 1991 NGF rescues substance P expression but not neurofilament or tubulin gene expression in axotomized sensory neurons. Journal of Neuroscience 11:543–552
Woolf C J, Reynolds M L, Molander C et al 1990 The growth-associated protein GAP-43 appears in dorsal root ganglion cells and in the dorsal horn of the rat spinal cord following peripheral nerve injury. Neuroscience 34:465–478
Woolf C J, Safieh-Garabedian B, Ma Q P et al 1994 Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. Neuroscience 62:327–331
Woolf C J, Ma Q P, Allchorne A et al 1996 Peripheral cell types contributing to the hyperalgesic action of nerve growth factor in inflammation. Journal of Neuroscience 16:2716–2723
Woolf C J, Allchorne A, Safieh-Garabedian B et al 1997 Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumour necrosis factor-α. British Journal of Pharmacology 121:417–424
Wotherspoon G, Winter J 2000 Bradykinin B_1 receptor is constitutively expressed in the rat sensory nervous system. Neuroscience Letters 294:175–178
Wright D E, Snider W D 1995 Neurotrophin receptor mRNA expression defines distinct populations of neurons in rat dorsal root ganglia. Journal of Comparative Neurology 351:329–338
Wu J, Fang L, Lin Q et al 2001 Nitric oxide synthase in spinal cord central sensitization following intradermal injection of capsaicin. Pain 94(1):47–58
Wu Y, Willcockson H H, Maixner W et al 2004 Suramin inhibits spinal cord microglia activation and long-term hyperalgesia induced by formalin injection. Journal of Pain 5(1):48–55
Xu G Y, Huang L Y 2002 Peripheral inflammation sensitizes P2X receptor-mediated responses in rat dorsal root ganglion neurons. Journal of Neuroscience 22:93–102
Yang L C, Marsala M, Yaksh T L 1996 Characterization of time course of spinal amino acids, citrulline and PGE_2 release after carrageenan/kaolin-induced knee joint inflammation: a chronic microdialysis study. Pain 67:345–354
Yang L, Blumbergs P C, Jones N R et al 2004 Early expression and cellular localization of proinflammatory cytokines interleukin-1β, interleukin-6, and tumor necrosis factor-α in human traumatic spinal cord injury. Spine 29(9):966–971
Yiangou Y, Facer P, Sinicropi D V et al 2002 Molecular forms of NGF in human and rat neuropathic tissues: decreased NGF precursor-like immunoreactivity in human diabetic skin. Journal of the Peripheral Nervous System 7:190–197
Zhang Y H, Vasko M R, Nicol G D 2002 Ceramide, a putative second messenger for nerve growth factor, modulates the TTX-resistant Na^+ current and delayed rectifier K^+ current in rat sensory neurons. Journal of Physiology 544(2):385–402
Zhang S C, Goetz B D, Duncan I D 2003 Suppression of activated microglia promotes survival and function of transplanted oligodendroglial progenitors. Glia 41(2):191–198
Zhou X F, Rush R A 1996 Endogenous brain-derived neurotrophic factor is anterogradely transported in primary sensory neurons. Neuroscience 74:945–953
Zhou X F, Chie E T, Deng Y S et al 1999 Injured primary sensory neurons switch phenotype for brain-derived neurotrophic factor in the rat. Neuroscience 92:841–853
Zhou X F, Deng Y S, Xian C J et al 2000 Neurotrophins from dorsal root ganglia trigger allodynia after spinal nerve injury in rats. European Journal of Neuroscience 12(1):100–105

CAPÍTULO 4

Sustratos neuroanatómicos de la nocicepción medular

Andrew J. Todd y H. Richard Koerber

Resumen

El asta posterior espinal recibe señales de entrada de una amplia variedad de axones aferentes primarios incluyendo nociceptores que responden a estímulos que lesionan tejidos como la piel, los músculos, las articulaciones y las vísceras. Los patrones de terminación de las aferencias primarias en la médula espinal se relacionan con el diámetro axonal y la modalidad del campo receptivo. Muchas aferencias primarias nociceptivas tienen finos axones mielínicos o amielínicos de conducción lenta y terminan, principalmente, en la parte superficial del asta posterior. Las aferencias primarias liberan diversos mediadores químicos, pero todos parecen utilizar el glutamato como principal neurotransmisor, y al entrar en el asta posterior forman sinapsis excitatorias (glutamatérgicas) con las neuronas allí localizadas. Estas neuronas incluyen células de proyección, con axones que viajan rostralmente en la sustancia blanca y transportan información a varias partes del cerebro, e interneuronas con axones que permanecen en la médula espinal y contribuyen a los circuitos neuronales locales. Las interneuronas forman gran parte de la población neuronal del asta posterior, y pueden clasificarse en dos grandes clases funcionales: interneuronas inhibitorias, que utilizan GABA y/o glicina como transmisor, e interneuronas excitatorias, que son glutamatérgicas. La organización de las interneuronas en el asta posterior es muy compleja, y aún se sabe poco sobre los circuitos neuronales en los que participan estas células. La administración intratecal de fármacos que actúan como antagonistas a nivel de los receptores de $GABA_A$ o glicina pueden causar alodinia, en la que el cepillado de la piel se convierte en un estímulo aversivo. Ello sugiere que una de las funciones de las interneuronas inhibitorias en el asta posterior es suprimir la actividad evocada por aferencias táctiles, de forma que normalmente no se percibe como doloroso.

El asta posterior también recibe señales de entrada de axones descendentes que se originan en varias zonas del cerebro. Un grupo importante en cuanto a los mecanismos del dolor consiste en axones que utilizan los transmisores monoamina, serotonina o noradrenalina. Se supone que desempeñan un papel en el control de la transmisión de la información nociceptiva a través del asta posterior, y contribuyen a la analgesia producida por estimulación.

INTRODUCCIÓN

El asta posterior de la médula espinal es una importante zona de recepción de axones aferentes primarios que transmiten información de receptores sensitivos de la piel, las vísceras, las articulaciones y los músculos de tronco y extremidades al sistema nervioso central. Los axones aferentes primarios nociceptivos (es decir, los que responden a los estímulos que lesionan los tejidos) terminan casi exclusivamente en el asta posterior y es, por tanto, el lugar de la primera sinapsis en las vías ascendentes que llevan al cerebro información sensitiva que subyace a la percepción consciente del dolor. Además, contienen circuitos neuronales que intervienen en la formación de los reflejos locales.

En la teoría de la puerta de entrada del dolor, Melzack y Wall (1965) propusieron que las interneuronas inhibitorias de la parte superficial del asta posterior desempeñaban un papel fundamental en el control de la información sensitiva entrante transmitida al cerebro por las vías ascendentes. Esta teoría despertó un gran interés por la organización del asta posterior. Sin embargo, a pesar de los estudios intensivos realizados durante los últimos 40 años, aún se tiene muy poca información sobre sus circuitos. El asta posterior contiene cuatro componentes neuronales principales:

1. Terminales centrales de axones aferentes primarios, que se ramifican en diferentes áreas, según su diámetro y el tipo de estímulo sensitivo al que responden.
2. Neuronas intrínsecas con axones que permanecen en la médula espinal, que terminan localmente o se propagan a otros segmentos espinales.
3. Neuronas de proyección, con axones que ascienden por la sustancia blanca para llegar a varias zonas del cerebro.
4. Axones descendentes que descienden por diversas regiones del cerebro y tienen un papel importante en la modulación de la transmisión de la información nociceptiva.

En este capítulo se revisa la organización anatómica del asta posterior de los mamíferos, con atención especial a las aferencias primarias y las neuronas espinales intrínsecas. Aquí se estudiarán algunos aspectos de las neuronas de proyección (p. ej., algunas de sus señales de entrada sinápticas), aunque se describirán más detalladamente en el Capítulo 11. Los sistemas moduladores descendentes se tratarán en el Capítulo 7, pero aquí se explicarán las posibles dianas de los neurotransmisores monoamina liberados por axones que se proyectan desde el tronco encefálico hacia la médula espinal. Debido a que muchos de los estudios anatómicos del asta posterior se han realizado en gatos y en roedores, la explicación se basará en estas especies.

LÁMINAS DE REXED

Rexed (1952) dividió el asta posterior de la médula espinal del gato en una serie de seis láminas paralelas, basándose en las diferencias de tamaño y densidad de concentración de las neuronas (citoarquitectura). Desde entonces, este esquema se ha ampliado a la médula espinal de otras especies, como el ser humano, el mono y la rata (Fig. 4.1), y es una base útil para describir su organización anatómica. Dado que nuestro conocimiento del patrón de terminación de diferentes tipos de aferencia primaria ha aumentado, es evidente que la lámina II puede subdividirse en dos partes, conocidas habitualmente como lámina II interna (IIi) y lámina II externa (IIo). Las láminas I y II, que con frecuencia se conocen como asta posterior superficial, son el principal objetivo de las aferencias primarias nociceptivas (véase a continuación). Se centrará la explicación en esta región, en parte por su evidente importancia en los mecanismos del dolor, y en parte porque se tiene un conocimiento relativamente mayor de su organización neuronal. Sin embargo, las láminas más profundas (III-VI) también desempeñan un papel importante en el dolor: algunas aferencias primarias nociceptivas terminan en esta región, y muchas de las neuronas de estas láminas (incluidas algunas células de

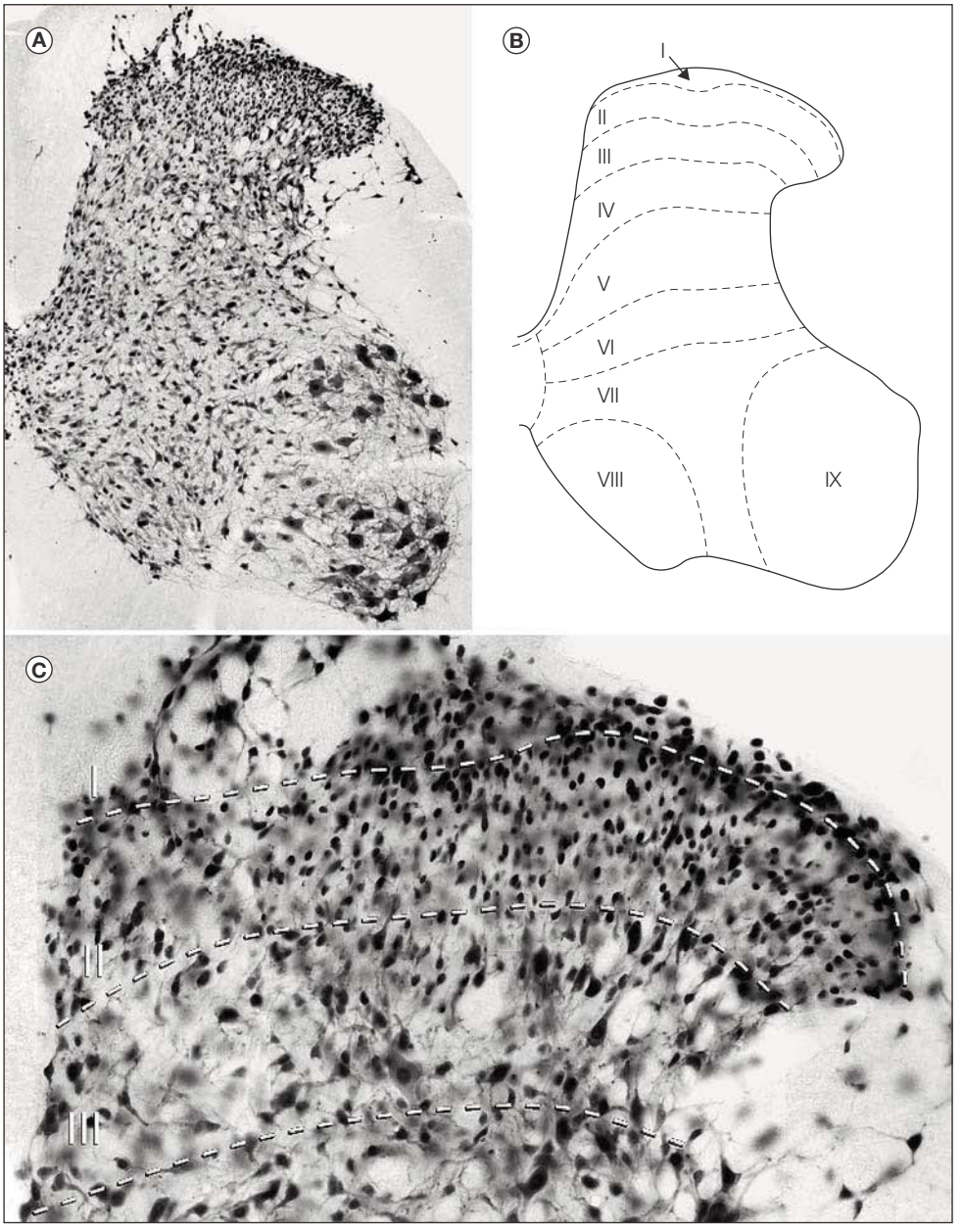


Fig. 4.1•Láminas de Rexed aplicadas a la médula espinal de rata. **A** Corte transversal de la médula espinal lumbar (segmento L4) de una rata, teñido con anticuerpo anti-NeuN, una proteína nuclear neuronal. Ello produce la inmunotinción de todas las neuronas de la médula espinal. **B** Posiciones de las láminas de Rexed aplicadas a la médula espinal de rata. Las láminas I-VI forman el asta posterior. **C** Mayor ampliación de las láminas I-III teñidas con el anticuerpo NeuN. Las posiciones aproximadas de los límites laminares se muestran con líneas de rayas intermitentes. Las láminas I y II contienen numerosas neuronas pequeñas densamente concentradas, mientras que las de la lámina III, por lo general son ligeramente mayores.

proyección) se activan por estimulación nociva. Además, las aferencias táctiles y de los folículos pilosos que terminan en las láminas IIi-V son, por lo menos en parte, responsables de la alodinia táctil (dolor en respuesta al tacto), que es una característica de ciertos estados de dolor patológico (Campbell et al 1988).

La lámina I, también conocida como capa marginal, forma un capa fina bidimensional que cubre la cara posterior del asta posterior, y contiene neuronas de proyección e interneuronas. Aunque esta lámina contiene la mayor densidad de neuronas de proyección del asta posterior, se supone que forman menos del 5% de la población neuronal de esta lámina, y las restantes son interneuronas (Spike et al 2003). La mayoría de las células tiene dendritas que permanecen en la lámina. Las neuronas de la lámina I varían considerablemente de tamaño y forma. Sin embargo, las células de proyección suelen ser mayores que las interneuronas. Pueden identificarse algunas neuronas de proyección especialmente grandes, conocidas a veces como células marginales gigantes de Waldeyer. La lámina II también se conoce como sustancia gelatinosa, porque la falta de fibras mielínicas le da un aspecto traslúcido en cortes no teñidos. Prácticamente, todas las neuronas de esta lámina son interneuronas pequeñas, y están densamente concentradas en la parte externa (lámina IIo). La lámina III también tiene una alta densidad de neuronas. La mayoría son interneuronas pequeñas que, generalmente, son algo mayores que las de la lámina II, pero en esta lámina también se encuentran neuronas de proyección grandes dispersas. Aunque el esquema de Rexed se basó inicialmente en criterios citoarquitectónicos, el límite entre las láminas II y III puede identificarse más fácilmente por la casi completa ausencia de mielina en la lámina IIi y la presencia de pequeños axones mielínicos en la lámina III. Esto puede observarse con tinciones de mielina o con el microscopio de campo oscuro de cortes no teñidos. Las láminas IV-VI son más heterogéneas, con neuronas de varios tamaños, algunas de las cuales son células de proyección. Es difícil establecer con certeza los límites entre estas láminas.

FIBRAS AFERENTES PRIMARIAS

Las neuronas sensitivas primarias proporcionan una retroalimentación constante sobre el entorno externo, además del estado actual del cuerpo. Los cuerpos de las neuronas sensitivas primarias que inervan las extremidades y el tronco se localizan en ganglios sensitivos asociados con nervios

espinales (ganglios de la raíz dorsal). Sus axones se bifurcan en el ganglio y dan lugar a su rama periférica, que inerva varios tipos de tejidos, y una rama central que viaja por la raíz dorsal para entrar en la médula espinal, donde forma sinapsis con neuronas de segundo orden. Las dianas periféricas de estas fibras son una forma práctica de clasificación. Las fibras que inervan la piel se describen como neuronas sensitivas cutáneas. Asimismo, las fibras aferentes que inervan las vísceras abdominales o pélvicas se denominan aferencias viscerales.

En estas poblaciones, las fibras que inervan los tejidos periféricos responden a varias modalidades sensitivas, como estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Los grupos específicos de la modalidad se dividen, a su vez, según la intensidad de sus estímulos periféricos adecuados. Las fibras que responden a fuerzas mecánicas suaves o a estímulos térmicos inocuos son mecanorreceptores de bajo umbral o aferencias inocuas de frío o calor. Las fibras que responden sólo a intensidades de estímulos que se considerarían amenazantes para los tejidos o que tienen el potencial de lesionar el tejido se denominan nociceptores.

Como grupo, las neuronas sensitivas primarias muestran una rica diversidad de propiedades morfológicas y funcionales que incluyen propiedades de membrana somáticas, localización laminar de proyecciones centrales, contenido neuroquímico y propiedades de respuesta de las redes centrales que activan (Djouhri et al 1998, Koerber & Mendell 1992). El medio más habitual de clasificar las neuronas sensitivas primarias se basa en la velocidad de conducción de sus axones periféricos, relacionados directamente con el diámetro del axón, y si el axón es o no mielínico. Basándose en la distribución de estas velocidades de conducción periférica, las neuronas sensitivas primarias se clasifican rutinariamente en diferentes grupos: Aα/β, Aδ y C.

El grupo Aα/β consiste en grandes axones mielínicos con las velocidades de conducción periférica más rápidas; el grupo Aδ contiene fibras de calibre más pequeño, que están poco mielinizadas y conducen a una velocidad intermedia, y el grupo C está formado por fibras más pequeñas, amielínicas y de conducción más lenta. En cada uno de estos grupos de velocidad de conducción existe un amplio rango de tipos funcionales de aferencias primarias, definidas por la modalidad sensitiva. Muchas neuronas sensitivas con fibras que conducen en el rango Aα/β responden a estímulos mecánicos inocuos, no codifican la intensidad del estímulo y se clasifican como mecanorreceptores de bajo umbral. Un subgrupo de estas fibras responde a estímulos mecánicos relativamente inocuos, pero también codifica intensidades de estímulo en el rango nocivo y, en algunos casos, responde al calentamiento nocivo de la piel. Esta tendencia se invierte al disminuir la velocidad de conducción, de forma que la mayoría de fibras Aδ y fibras C se clasifican como nociceptores. Los números relativos de tipos funcionales en grupos de velocidad de conducción específica varían entre las especies y las áreas del cuerpo que inervan las fibras. Sin embargo, es más importante destacar que existen nociceptores y no nociceptores en los tres grupos de velocidad de conducción (Fig. 4.2).

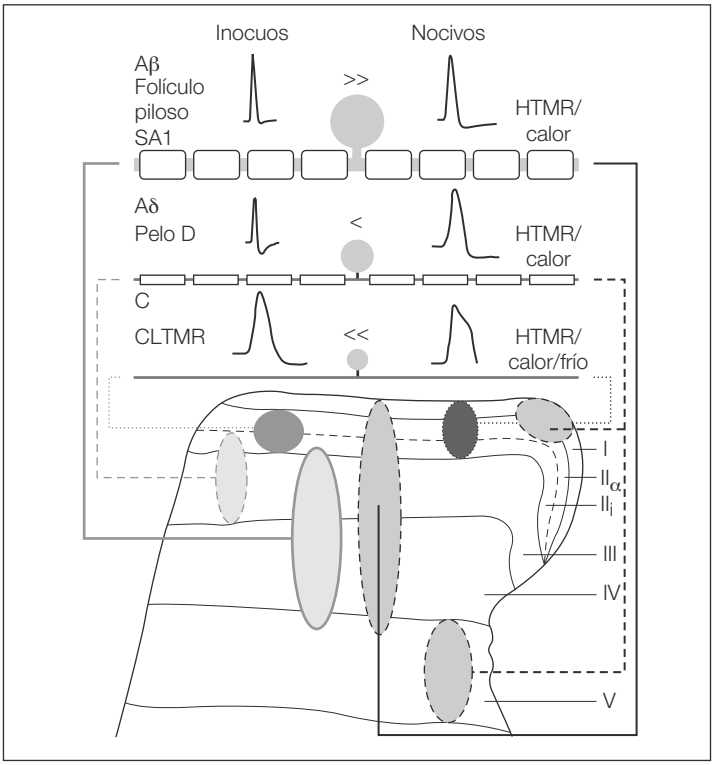


Fig. 4.2•Representación esquemática de las propiedades generales de las fibras aferentes cutáneas. Los signos de desigualdad indican los números correspondientes de las fibras aferentes, a una velocidad de conducción que responde a estímulos inocuos (zona izquierda) o nocivos (zona derecha). La densidad de las terminales de cada tipo de fibra se muestra como un salpicado variable en cada zona de proyección. Nótese que no todas las fibras C son nociceptoras, y que no todas las fibras Aβ son mecanorreceptoras de bajo umbral (CLTMR). HTMR, mecanorreceptoras de alto umbral.

Propiedades fisiológicas

Los primeros estudios de neuronas sensitivas primarias mostraron una heterogeneidad en las formas de los potenciales de acción somáticos (Gorke & Pierau 1980, Yoshida et al 1978) y estudios posteriores mostraron una firme relación entre estas formas y la función de los receptores (p. ej., Belmonte & Gallego 1983, Koerber & Mendell 1988). Las fibras mielínicas que responden a una estimulación mecánica inocua de la piel tienen potenciales de acción somáticos estrechos, sin rupturas en la fase de aumento o caída de la punta. Las fibras nociceptivas amielínicas y mielínicas tienen amplios potenciales de acción somáticos que, con mayor frecuencia, tienen una inflexión característica en la fase de caída de la punta. Esta correlación es muy constante en las fibras mielínicas. Sin embargo, todas las fibras amielínicas tienen una amplia inflexión de los potenciales de acción somáticos, independientemente de sus propiedades de respuesta periférica. Es interesante destacar que se ha sugerido que las fibras amielínicas que responden a una estimulación inocua mecánica y térmica (enfriamiento) de la piel tiene potenciales de acción de inflexión más breves que los clasificados como nociceptores (Djouhri et al 1998).

Proyecciones espinales de neuronas sensitivas primarias

Las proyecciones centrales de las neuronas sensitivas primarias se han visualizado por diversas técnicas de marcaje, como la técnica Golgi, la detección de terminales axonales degenerantes, técnicas de marcaje en bloque en las que los trazadores se administran a un nervio o tejido periférico y son incluidos y transportados por las aferencias primarias, y la tinción intracelular de fibras individuales identificadas. En sus estudios, Cajal (1909) utilizó la técnica de Golgi para sugerir que finas fibras aferentes primarias se proyectan a las capas superficiales del asta posterior. Sin embargo, incluso estos estudios no fueron discutidos, ya que se sugirió que por lo menos algunas de estas finas fibras eran axones de las neuronas del asta posterior (Scheibel & Scheibel 1968, Szentágothai 1964). A medida que se introdujeron técnicas más nuevas de marcaje en bloque, como las que utilizan peroxidasa de rábano picante, se refinó la organización de las proyecciones centrales de diferentes tipos de fibras (p. ej., Light & Perl 1979a, Mesulam & Brushart 1979). Sin embargo, las incertidumbres inherentes a las técnicas de marcaje en bloque aún han dejado muchas preguntas sin respuesta. La aparición del marcaje intracelular ha sido fundamental para aclarar las dianas centrales específicas de diferentes tipos de fibras aferentes (Brown 1982, Light & Perl 1979a). Por tanto, este capítulo se centrará en los resultados de estudios que utilizan estas técnicas de tinción intracelular.

Neuronas sensitivas cutáneas

Mecanorreceptores mielínicos de bajo umbral

Las fibras mecanorreceptivas de bajo umbral entran en la médula espinal y se bifurcan en ramas principales ascendentes y descendentes que viajan por las columnas dorsales, internamente a medida que se alejan de su punto de entrada. De estas ramas principales surgen fibras colaterales, que giran a nivel anterior y pasan por el asta posterior antes de finalizar en ramas densas, que se encuentran en una región que se extiende desde la lámina IIi hasta la lámina V. Las características morfológicas de estas proyecciones varían con el tipo de fibra específica y el tejido diana inervado, la posición respecto al asta posterior y la distancia desde el punto de entrada en la médula espinal (Brown 1982, Koerber et al 1995, Millecchia et al 1991, Woolf 1987). En todos los casos, las proyecciones centrales densas y más superficiales de estas fibras se encuentran, cerca de su punto de entrada en el asta posterior. A medida que se alejan de la zona de entrada se vuelven más difusas y ocupan posiciones más anteriores e internas (Koerber et al 1995).

Otra característica constante entre las proyecciones centrales de fibras mielínicas de bajo umbral es que las fibras que inervan los folículos pilosos terminan más superficialmente que las que inervan receptores de adaptación lenta. Entre las fibras que inervan los folículos pilosos, se ha observado que las que conducen en el rango Aδ, clasificadas como aferencias de pelo D, ocupan la posición más superficial de todas las fibras de bajo umbral, y se proyectan extensamente hacia la lámina IIi (Light et al 1979, Woodbury & Koerber 2003).

Fibras aferentes nociceptivas mielínicas

Se supone que los nociceptores mielínicos señalan el pinchazo rápido o el dolor agudo. Estas fibras fueron identificadas por primera vez en los innovadores estudios de Burgess y Perl (1967) y, desde entonces, han sido ampliamente estudiadas por otros grupos (p. ej., Campbell et al 1979, Light & Perl 1979b, Reeh et al 1987). Estas fibras pueden abarcar un rango muy amplio de velocidades de conducción, desde el rango de Aδ más lento hasta el rango Aβ (Campbell et al 1979, Koerber & Mendell 1988). Responden a diferentes tipos de estímulos (p. ej., mecánicos y térmicos) y tienen intensidades de estímulos umbrales que oscilan entre inocuos y nocivos (Burgess & Perl 1967, Fitzgerald & Lynn 1977). Estudios recientes también muestran que presentan diferentes morfologías centrales y tienen diversos fenotipos neuroquímicos (Lawson et al 1997, 2002, Light & Perl 1979b, Woodbury & Koerber 2003).

Con algunas excepciones, los primeros estudios que examinaban nociceptores mielínicos individuales utilizaban técnicas de registro extracelular, en nervios periféricos con microelectrodos (Burgess & Perl 1967) o de hebras de fibras envueltas en electrodos metálicos (Reeh et al 1987). Con estas técnicas, los investigadores quedan limitados a utilizar propiedades de respuesta periféricas (p. ej., umbral mecánico) para identificar los nociceptores mielínicos a estudiar. Aunque desde hace tiempo se sabe que algunos supuestos nociceptores mielínicos podrían activarse por una presión moderada inocua (Burgess & Perl 1967), habitualmente se utilizaban criterios de umbral para evitar posibles ambigüedades y, por tanto, las neuronas que codifican los estímulos mecánicos nocivos y no nocivos se han pasado bastante por alto.

El reciente desarrollo de procedimientos que permiten realizar registros intracelulares del cuerpo celular, junto con el marcaje de las proyecciones centrales de las fibras registradas, ha aumentado el número de criterios que pueden utilizarse para identificar neuronas sensitivas nociceptivas (Koerber & Woodbury 2002, Woodbury & Koerber 2003). Por ejemplo, los nociceptores mielínicos tienen potenciales de acción somáticos de amplia inflexión, que pueden distinguirse fácilmente de los de los mecanorreceptores de bajo umbral en los rangos de velocidad de conducción Aβ y Aδ (Djouhri et al 1998, Koerber & Mendell 1988). Si bien se tienen relativamente pocos datos sobre las propiedades neuroquímicas de los nociceptores mielínicos, es sabido que algunos contienen neuropéptidos, como sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (Lawson et al 1997, 2002).

Las proyecciones centrales de los nociceptores mielínicos fueron descritos por primera vez por Light y Perl (1979b), que se centraron en fibras que conducen en el rango Aδ en gatos. Hallaron que al entrar en la médula espinal, las ramas principales se localizaban lateralmente en la columna dorsal, con frecuencia en o cerca del tracto de Lissauer. Las ramas terminales de estas aferencias se centraban principalmente en las láminas I y IIo, y algunas pasaban a nivel anterior para terminar en la lámina V. También demostraron que algunas de las fibras de conducción más rápida tenían ramas colaterales que penetraban profundamente en el asta posterior y luego se recurvaban posteriormente, proyectándose hacia la parte anterior de la lámina IV.

Más recientemente, Woodbury y Koerber han utilizado un preparado ex vivo, formado por médula espinal aislada y piel inervada insertada, para examinar las proyecciones de éstas y de otros tipos de aferencias en ratón recién nacido y adulto (Woodbury & Koerber 2003, Woodbury et al 2004). En ratones recién nacidos y adultos se observaron dos tipos morfológicos de nociceptores mielínicos:

- El primer tipo se parecía mucho a los nociceptores finamente mielinizados descritos en el gato adulto por Light y Perl (1979b). Al entrar en la médula espinal, sus axones se bifurcan para dar lugar a ramas ascendentes y descendentes que, normalmente, podrían seguirse por varios segmentos. Un pequeño número de estas aferencias da lugar a axones que ascienden por las columnas posteriores. Sin embargo, la mayoría conservaba una posición lateral, ascendiendo cerca del tracto de Lissauer.
- El segundo tipo tenía ramas principales que ascendían y descendían en las columnas posteriores, dando lugar a numerosas colaterales que penetran por delante profundamente en el asta posterior, antes de recurvarse posteriormente, como se observa en muchas aferencias mecanorreceptivas mielínicas de bajo umbral. Sin embargo, por contraste con los mecanorreceptores de bajo umbral, las ramas de este grupo se extienden por toda la profundidad del asta posterior, incluidas las láminas I y IIo (Fig. 4.3). Una vez en la lámina I, suelen girar para circular por el eje superoinferior, al tiempo que siguen ramificándose. En general, las ramas de estas fibras eran algo más difusas que las de los mecanorreceptores de bajo umbral, con velocidades de conducción periférica similares.

Estos dos tipos de nociceptor mielínico también tienen diferentes propiedades funcionales. Las fibras con proyecciones centrales centradas en las láminas I y IIo tenían umbrales mecánicos más altos que las que tenían proyecciones por el asta posterior. Algunas fibras de cada tipo también respondían al calentamiento nocivo de la piel (Woodbury & Koerber 2003, Woodbury et al 2004).

Fibras aferentes amielínicas

Las neuronas aferentes primarias cutáneas con axones periféricos amielínicos son diversas, según las propiedades de respuesta y sus fenotipos neuroquímicos. Como grupo, estas aferencias muestran un amplio rango en la intensidad del estímulo necesario para su activación. Algunas fibras amielínicas responden al cepillado suave de la piel y/o al enfriamiento inocuo, mientras que otras necesitan una estimulación térmica o mecánica intensa en el rango nocivo (Bessou & Perl 1969). Las neuronas individuales pueden responder a diversos estímulos periféricos nocivos, como mecánicos, térmicos y químicos. Si bien algunas aferencias responden sólo a un único tipo de estímulo, otras responden por igual a dos o más y estos últimos con frecuencia se conocen como nociceptores polimodales (Bessou & Perl 1969). Otras fibras aferentes suelen ser insensibles a la estimulación periférica, y sólo se sensibilizan después de una estimulación nociva prolongada o en respuesta a algún tipo de lesión (Meyer & Campbell 1988).

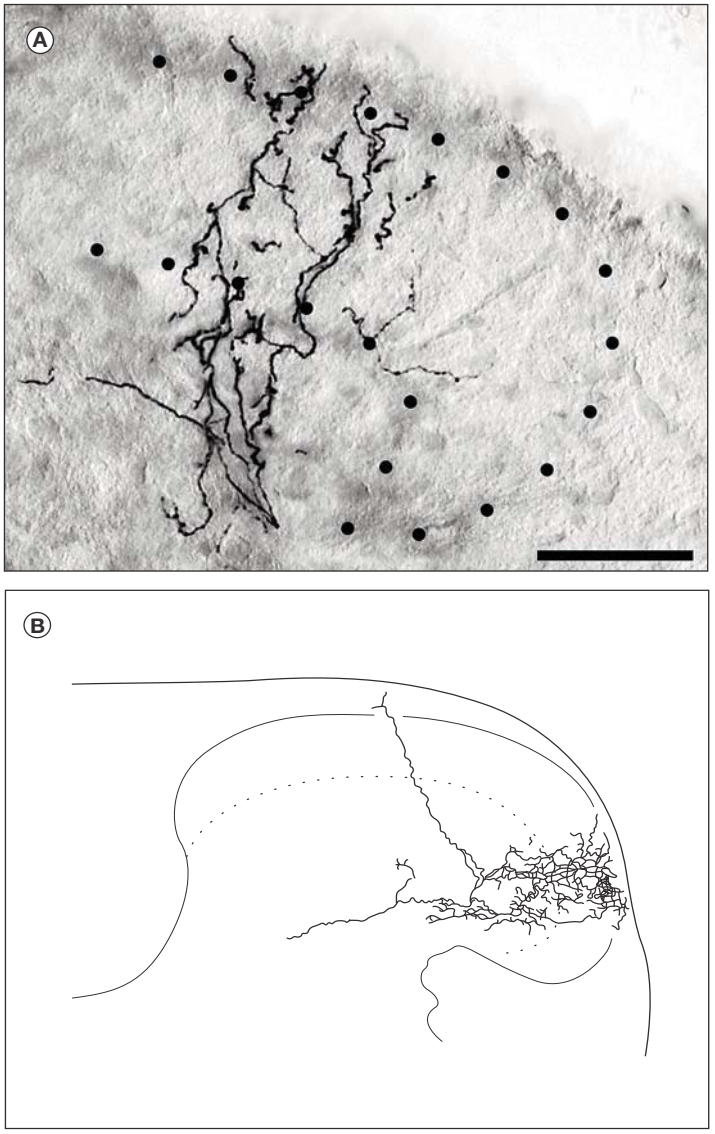


Fig. 4.3•Proyecciones espinales de una fibra nociceptiva cutánea mielínica de un ratón de 3 semanas, que muestra una nueva morfología. **A** Fotomicrografía de un corte del asta posterior de médula espinal que muestra la distribución laminar de un único colateral recurvado. Las líneas punteadas indican los límites de las láminas I-II. **B** Dibujo de cámara lúcida de una colateral diferente de la misma fibra aferente. Escala = 50 μm. (Modificado de Woodbury & Koerber 2003. Copyright 2003 Society for Neuroscience.)

En cuanto a la diversidad fenotípica, las aferencias cutáneas amielínicas contienen un gran número de compuestos y receptores neuroactivos. Recientemente, las fibras C se han clasificado en dos grandes grupos, según la combinación del fenotipo neuroquímico y la sensibilidad a diferentes neurotrofinas (para revisión, véase Snider & McMahon 1998):

- Un grupo consta de axones que son sensibles a la neurotrofina, factor de crecimiento nervioso (NGF), expresa el receptor de la neurotrofina de alta afinidad, trkA, y suele contener neuropéptidos como CGRP, sustancia P y galanina (Averill et al 1995, Bennett et al 1996, Molliver et al 1995, Zhang et al 1993).
- Las neuronas del segundo grupo responden al factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), expresan el receptor de la tirosina cinasa (RET), tiene sitios de unión para la lectina IB4 obtenida a partir de *Bandeiraea simplicifolia*, suele tener el receptor purinérgico $P2X_3$ (Bennett et al 1998, Guo et al 1999, Molliver et al 1997) y parecen carecer de neuropéptidos (Averill et al 1995).

Sin embargo, a pesar de las diferencias neuroquímicas y morfológicas entre estas dos poblaciones de fibras C, no está claro si se corresponden o no con diferentes tipos funcionales. Por ejemplo, el receptor de la capsaicina (TRPV1), que se ha observado que responde al calor y a los protones (Caterina et al 1997) y se supone que transduce estímulos calóricos nocivos, se expresa en varias neuronas sensitivas de la rata, como poblaciones trkA/peptidérgicas y de unión a IB4 (Guo et al 1999, Michael & Priestley 1999). Sin embargo, sigue abierto el debate sobre la localización del receptor en las proyecciones centrales y periféricas de estas fibras (Guo et al 1999). El TRPV1 se distribuye de forma diferente en los ratones, donde no parece incluido en la población de unión de IB4 (Zwick et al 2002). Es interesante destacar que ratones a los que se ha inactivado el TRPV1 muestran cambios relativamente moderados en la respuesta conductual al calor nocivo (Caterina et al 2000). Juntos, estos resultados indican que las dos poblaciones de fibras C responden a estímulos calóricos, y que el TRPV1 no es el único receptor capaz de responder a dichos estímulos.

Los resultados de varios estudios que han investigado las ramificaciones centrales de aferencias amielínicas han sugerido una segregación de las proyecciones centrales de estos dos grupos diferentes, con las fibras positivas a IB4 («no-peptidérgicas») proyectándose a la parte central de la lámina II (parte posterior de la lámina IIi), mientras que las fibras peptidérgicas se ramifican principalmente en las láminas I y IIo, pero con terminales dispersas en láminas más profundas (IIi-V) (Averill et al 1995, Plenderleith et al 1990, Silverman & Kruger 1988; pero también véase Ribeiro-da-Silva et al 1986, Woodbury et al 2000).

Especialmente por Sugiura y colaboradores (1986, 1989), recientemente, se han visualizado axones centrales de fibras amielínicas individuales con técnicas de marcaje intracelular. También pudieron teñir fibras C identificadas funcionalmente en cobayas y reconstruir sus proyecciones centrales. Aunque se han examinado relativamente pocas fibras, se han recuperado ejemplos de diferentes tipos funcionales, como mecanorreceptores de bajo y alto umbral, además de nociceptores polimodales. Las fibras C cutáneas entran en la médula espinal y circulan en sentido rostral o caudal por la superficie del cordón posterior cerca o en el tracto de Lissauer. Se dividen en ramas colaterales que penetran por delante en las láminas I y II, y finalizan en campos terminales densos en estas láminas. Si bien las fibras individuales tienen proyecciones centradas más o menos en diferentes partes del asta posterior superficial, la mayoría se hallan en las láminas I y II, con el foco primario habitualmente en la lámina II (Sugiura et al 1989).

Fibras afrentes que inervan músculo y vísceras

Las fibras aferentes que inervan estructuras profundas, como músculo, tendones o vísceras, comparten muchas características con las que inervan la piel. Tienen un amplio rango de velocidades de conducción periférica, y responden a varios tipos de estímulos con un amplio espectro de intensidades (Habler et al 1993, Hoheisel et al 1989, Sengupta & Gebhart 1994). Las fibras mielínicas que inervan músculos y tendones suelen clasificarse en dos grupos:

- Un grupo inerva receptores específicos (p. ej., husos musculares u órganos tendinosos de Golgi) y, generalmente, se conocen como propioceptores. Tienen umbrales mecánicos muy bajos, y sus proyecciones centrales suelen estar confinadas a partes más profundas del asta posterior (láminas IV-VII) y el asta anterior.
- Otro grupo de fibras mecanorreceptivas mielínicas que inervan músculo, tendón o fascia, no se asocia a terminaciones especializadas. Estas fibras responden a un rango de intensidades de estímulos, y pueden dividirse en grupos de alto y bajo umbral (Hoheisel et al 1989).

Los mecanorreceptores mielínicos de alto umbral tienen dos patrones diferentes de terminación central: un tipo tiene proyecciones limitadas

exclusivamente a la lámina I, mientras que el segundo tipo se proyecta a las láminas I y a las láminas IV y V. Los mecanorreceptores de bajo umbral tienen una morfología central diferente, y suelen extenderse más rostrocaudalmente en el asta posterior. Se proyectan predominantemente a la lámina II, y también a las láminas IV y VI (Fig. 4.4). Las diferencias en los patrones de las proyecciones centrales indican que son tipos de fibras aferentes funcionalmente separados (Hoheisel et al 1989).

De forma similar, las fibras mielínicas que inervan las vísceras abdominales y pélvicas pueden dividirse en grupos de mecanorreceptores de bajo y alto umbral. Sin embargo, se tiene poca información sobre la morfología de sus proyecciones centrales. Los resultados de los estudios de marcaje en bloque indican que, probablemente, se proyectan a la lámina I y/o al asta posterior más profunda (láminas V-VI) (de Groat et al 1981, Morgan et al 1981).

Las fibras amielínicas que inervan músculos y vísceras responden a diversos estímulos nocivos, como estimulación mecánica y química y, por tanto, pueden considerarse nociceptores polimodales (para revisión, véase Kumazawa 1996). Estas neuronas contienen muchos de los mismos compuestos neuroactivos y tipos de receptores vistos en sus homólogos cutáneos (Molander et al 1987, O'Brien et al 1989, Perry & Lawson 1998). Sin embargo, una diferencia importante es que estas fibras amielínicas raramente unen IB4, lo cual indica que existen algunas diferencias fundamentales entre las poblaciones (Bennett et al 1996, Perry & Lawson 1998). Los primeros estudios con métodos de marcaje en bloque indicaban que las fibras amielínicas que inervan vísceras (de Groat et al 1981, Morgan et al 1981) o músculo (Craig & Mense 1983, pero véase Brushart et al 1981) se proyectaban a la lámina I y a partes más profundas del asta posterior, pero no a la lámina II, como sucede con las fibras C cutáneas. Sin embargo, la reciente tinción intracelular de fibras amielínicas individuales que inervan estas estructuras (Ling et al 2003, Sugiura et al 1989) ha concluido que estas fibras se proyectan a la lámina II y también a otras partes del asta posterior.

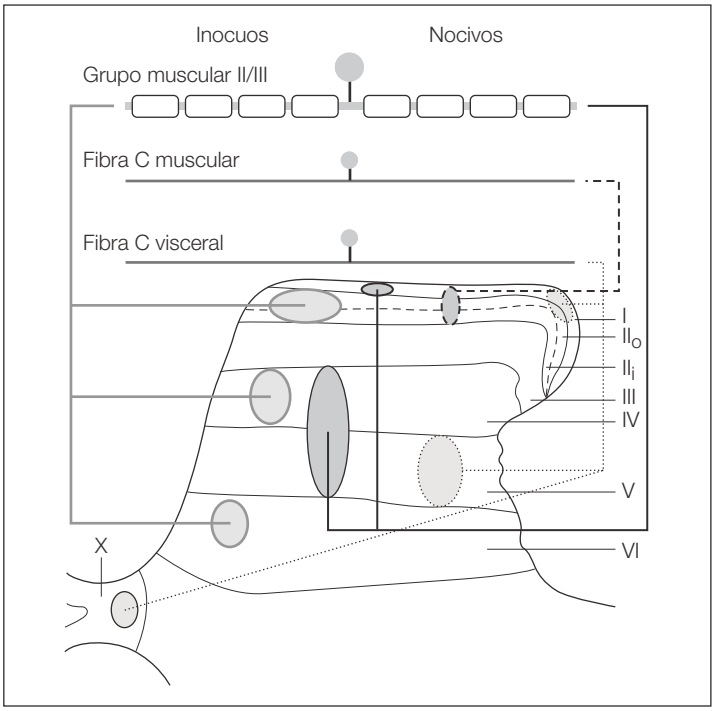


Fig. 4.4• Representación esquemática de las proyecciones espinales de fibras aferentes que inervan músculo y vísceras. Las aferencias musculares mielínicas, que transportan información sobre estímulos musculares inocuos son mielínicas y tienen proyecciones extensas. Las fibras mielínicas que responden a estímulos nocivos se proyectan a la zona más profunda del asta posterior, mientras que las fibras C que responden a estímulos dolorosos se proyectan a las láminas superficiales (músculo) o superficiales y profundas (vísceras) del asta posterior. La densidad relativa de terminales entre estas fibras en comparación con proyecciones de fibras cutáneas (Fig. 4.2) se representa por el variable salpicado.

Ling et al (2003) examinaron las proyecciones centrales de seis aferencias amielínicas no identificadas, contenidas en el nervio del músculo gastrocnemio externo. Se observó que estas fibras entran en la médula espinal y transcurren rostral y caudalmente por la parte superficial del cordón posterior. Dan lugar a dos tipos diferentes de proyecciones. Un tipo tenía pequeñas proyecciones centradas en la lámina I, la sustancia blanca suprayacente y la lámina IIi. Estas proyecciones no eran tan densas como las fibras C cutáneas. El segundo tipo tenía proyecciones por la lámina II, que estaban relativamente conservadas en comparación con sus homólogas cutáneas. Además, los dos tipos daban lugar a proyecciones esporádicas en la parte posterior de la lámina III. Si bien puede imaginarse que estos dos grupos morfológicos representan diferentes tipos funcionales, será necesario hacer estudios adicionales para determinar las posibles correlaciones funcionales. Las proyecciones relativamente conservadas en la lámina II pueden explicar los resultados ambiguos obtenidos por técnicas de marcaje en bloque.

También se han examinado las fibras amielínicas individuales que inervan vísceras abdominales (Sugiura et al 1989). Estas fibras se identificaron por estimulación eléctrica del ganglio celíaco, que, por lo demás, no se identificaron. Al entrar en la médula espinal, se bifurcaban y circulaban rostral y caudalmente por el cordón posterior o el tracto de Lissauer en varios segmentos, dando lugar a muchas colaterales que se ramificaban en diferentes lugares de la médula espinal. Incluían proyecciones en las láminas I, II y V, además de la X. Las ramificaciones terminales eran láminas estrechas, bastante difusas en comparación con las terminaciones de las fibras C cutáneas y musculares. Globalmente, la comparación de fibras amielínicas que inervan diferentes tejidos periféricos muestra que las fibras cutáneas tienen las proyecciones más centradas y densas, las aferencias viscerales tienen las proyecciones más extensas y difusas, y las que inervan el músculo tienen proyecciones comprendidas entre estos dos extremos. Estas diferencias en los patrones de proyección central podrían contribuir a la dificultad de localizar el dolor muscular y visceral.

Resumen de las proyecciones espinales

Está claro que las fibras aferentes mielínicas y amielínicas que responden a la estimulación nociva en la periferia se proyectan, predominantemente, en las láminas superficiales del asta posterior. Sin embargo, está claro que las fibras mielínicas y amielínicas que señalan la presencia de estímulos inocuos mecánicos y térmicos también se proyectan hacia las mismas láminas. Por tanto, el sustrato anatómico del proceso de información del dolor no puede distinguirse fácilmente de los sustratos que intervienen en otras funciones, como la homeostasis. Es interesante destacar que recientes informes indican que, si bien existe una superposición significativa en las proyecciones de fibras que señalan diferentes intensidades de estímulos, por lo menos existe cierto grado de segregación funcional a nivel postsináptico en las láminas superficiales (Andrew & Craig 2001a, 2001b, Light & Willcockson 1999, Wilson et al 2002).

Receptores asociados a neuronas aferentes primarias

Las fibras aferentes primarias también tienen una rica diversidad de receptores de tirosina cinasa, ionotrópicos y metabotrópicos dependiente del ligando. Aunque una descripción completa de estos receptores está más allá del alcance de este capítulo, se supone que varios de ellos se encuentran en las terminales centrales de fibras aferentes primarias, y deben considerarse, dado que su activación parece regular la liberación de neurotransmisores. Incluyen las clases de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y N-metil-D-aspartato (NMDA) de los receptores ionotrópicos de glutamato (Liu 1994, Tachibana et al

1994) y receptores metabotrópicos de glutamato (Ohishi et al 1995). $GABA_A$ y $GABA_B$ son expresados por neuronas sensitivas: si bien los receptores $GABA_B$ se han localizado en terminales presinápticas (Poorkhalkali et al 2000), no se ha observado que los receptores $GABA_A$ tengan la misma distribución (Alvarez et al 1996, Todd et al 1996). Los tres principales receptores opioides (μ, δ y κ) también se encuentran en neuronas sensitivas primarias (Minami et al 1995), y se ha observado que los receptores opioides δ se encuentran en terminales de aferencias primarias (Zhang et al 1998). Además, se encuentran receptores colinérgicos nicotínicos y muscarínicos en diferentes fibras (Flores et al 1996, Haberberger et al 1999). Por último, los receptores α_2-adrenérgicos también se encuentran en neuronas sensitivas, y se piensa que se localizan en las terminales centrales de las fibras peptidérgicas (Stone et al 1998).

Ultraestructura de las terminales aferentes primarias

Aunque la mayoría de botones aferentes primarios tienen disposiciones sinápticas relativamente simples en el asta posterior, algunos forman estructuras complejas con varias sinapsis, conocidas como glomérulos sinápticos (Fig. 4.5). Dado que los axones centrales de todos los glomérulos sinápticos tienen un origen aferente primario (Ribeiro-da-Silva 2003), es una forma práctica para identificar terminales aferentes primarias por medio del microscopio electrónico. Los glomérulos sinápticos constan de un axón central (el botón aferente primario), rodeado de otros perfiles con los que el axón central está en contacto sináptico. Los perfiles periféricos son axones GABAérgicos, que son presinápticos al botón aferente primario en sinapsis axoaxónicas o dendritas. En la mayoría de casos, las dendritas son postsinápticas al botón aferente primario. Sin embargo, algunas de estas dendritas contienen vesículas sinápticas, y pueden formar sinapsis dendroaxónicas en el axón central. Estas dendritas que contienen vesículas, que también son GABAérgicas (Todd 1996), pueden intervenir en sinapsis recíprocas axodendríticas/dendroaxónicas con el botón aferente primario (Fig. 4.5A). Otro tipo de disposición que se produce en los glomérulos es la tríada sináptica, en la que el axón central forma sinapsis con dos perfiles periféricos que, por sí mismos, están unidos por una sinapsis. Es evidente por esta descripción que los glomérulos sinápticos son la base de la modulación compleja de la información sensitiva entrante, incluida la inhibición presináptica GABAérgica de la terminal aferente primaria por sinapsis axoaxónicas y dendroaxónicas.

Ribeiro-da-Silva y Coimbra (1982) identificaron dos tipos de glomérulo sináptico en la médula espinal de rata, y los denominaron de tipo I y tipo II. Los axones centrales de los glomérulos tipo I suelen tener contornos indentados, se condensan con vesículas sinápticas de diámetro

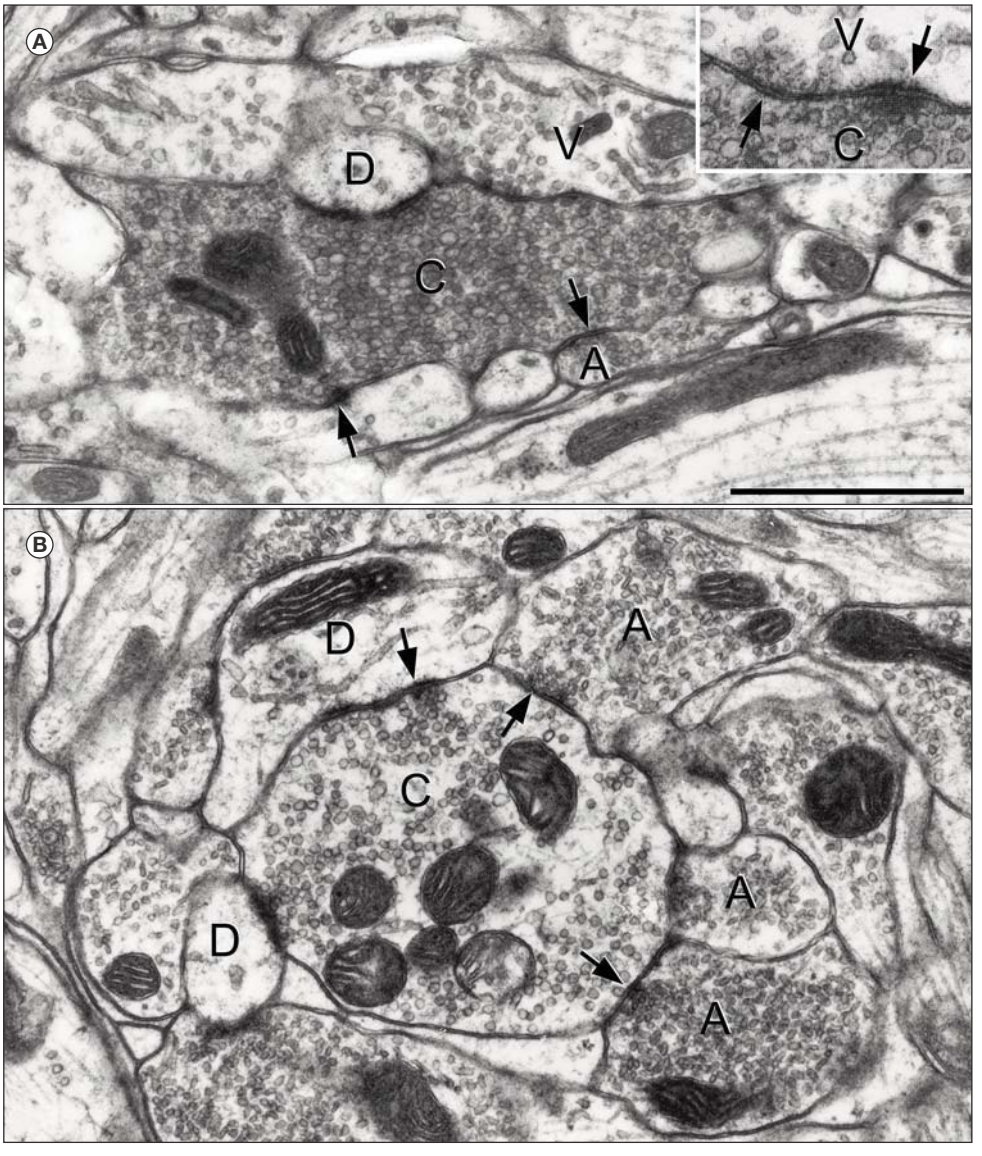


Fig. 4.5•Glomérulos sinápticos en el asta posterior superficial de la médula espinal de rata. **A** Glomérulo de tipo I. El axón central (C) está indentado y lleno de vesículas de tamaño variable. Está rodeado por varios perfiles, como un axón (A) y dendritas, uno de ellos marcado (D). También se encuentra una dendrita que contiene vesículas (V) y en un corte adyacente formó una sinapsis recíproca axodendrítica/dendroaxónica con el axón central (recuadro). Algunas de las sinapsis se indican con flechas. **B** El axón central (C) de este glomérulo de tipo II contiene varios perfiles mitocondriales y vesículas sinápticas que se agrupan en las sinapsis. El axón central recibe sinapsis axoaxónicas de otros tres axones (A) y es presináptico a dos dendritas (D). Algunas de las sinapsis se muestran con flechas. Escala de las dos partes = 1 μm. (Reproducido con autorización de Todd 1996, Eur J Neurosci 8:2492-2498. Copyright 1996 Blackwell Publishing Ltd.)

variable, tienen pocas mitocondrias y reciben una única sinapsis axoaxónica de un axón periférico (Ribeiro-da-Silva 2003) (Fig. 4.5A). Ocupan una banda estrecha en el centro de la lámina II y, en muchos casos, sus axones centrales pertenecen a fibras C que carecen de neuropéptidos. Los glomérulos de tipo II son ligeramente más anteriores, a cada lado del límite entre las láminas II y III. Sus axones centrales, generalmente, son más grandes que los de los glomérulos de tipo I, y derivan de aferentes pilosos D con axones Aδ (Rèthelyi et al 1982). Los axones centrales de tipo II contienen vesículas sinápticas agrupadas y varios perfiles mitocondriales, y con frecuencia reciben grandes números de sinapsis axoaxónicas (Fig. 4.5B), indicando que están bajo un control inhibitorio presináptico especialmente potente.

En la rata, muchas terminales aferentes primarias que contienen péptidos en el asta posterior superficial adoptan disposiciones sinápticas simples (Ribeiro-da-Silva et al 1989), mientras que en el mono pueden intervenir en los glomérulos sinápticos (Knyihar-Csillik et al 1982). Las terminales centrales de aferencias primarias peptidérgicas también difieren de las de las fibras C no peptidérgicas, en cuanto a que reciben muy pocas sinapsis axoaxónicas.

Se han identificado las terminales centrales de nociceptores mecánicos Aδ en el gato y el mono (Alvarez et al 1992, Rèthelyi et al 1982). En la lámina I, algunas de éstas formaron simples sinapsis axodendríticas, pero muchas tenían disposiciones glomerulares que eran presinápticas a varias dendritas y postsinápticas a axones GABAérgicos. Las terminales de estas aferencias en la lámina V tenían disposiciones sinápticas más simples.

En el gato, se ha estudiado la ultraestructura de diferentes tipos de aferencias mecanorreceptivas Aβ de bajo umbral (Maxwell y Rèthelyi 1987). Muchas tienen una organización sináptica «no glomerular»: son presinápticas a una o más dendritas y con frecuencia reciben sinapsis axoaxónicas de axones GABAérgicos.

NEURONAS DE PROYECCIÓN, SUSTANCIA P Y EL RECEPTOR DE LA NEUROCININA 1

Las neuronas con axones que se proyectan al cerebro se encuentran en cifras relativamente grandes en la lámina I, y se dispersan por la parte más profunda del asta posterior (láminas III-VI) y el asta anterior. Las de la lámina I, junto con algunas de las células de proyección de láminas más profundas, tienen axones que cruzan la línea media y ascienden hacia varias dianas supraespinales, como el tálamo, la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, el área parabraquial lateral de la protuberancia y varias zonas de la formación reticular medular (Craig 1995, Villanueva & Bernard 1999, Willis & Coggeshall 1991) (véase Cap. 11).

La sustancia P se encuentra en muchas aferencias primarias nociceptivas (Lawson et al 1997), y existen pruebas de que este péptido y el receptor de la neurocinina 1 (NK1), sobre el que actúa, desempeñan un papel significativo en los mecanismos espinales del dolor (para revisión, véase Hunt & Mantyh 2001). En efecto, la liberación de sustancia P sólo puede detectarse tras la aplicación de estímulos nocivos. El receptor NK1 se encuentra en el asta posterior, y la máxima concentración se encuentra en la lámina I (Nakaya et al 1994; Fig. 4.6). El receptor es expresado por algunas neuronas de cada lámina, incluidas aproximadamente el 80% de las neuronas de proyección de la lámina I de la médula espinal de rata (véase Fig. 4.7B) y, además, se ha identificado en muchas neuronas del tracto espinotalámico de la lámina I en el mono (Yu et al 1999). También existe una población de grandes neuronas de proyección inmunorreactivas al receptor NK1 cuyos cuerpos están en las láminas III y IV, y las dendritas pasan posteriormente hacia la lámina I (Todd 2002) (véase Fig. 4.7E). Los estudios inmunocitoquímicos han mostrado que muchas de las neuronas inmunorreactivas del receptor NK1 en las láminas I, III y IV internalizan el receptor después de una estimulación nociva aguda, supuestamente por su activación por la sustancia P liberada de aferencias primarias nociceptivas (Mantyh et al 1995).

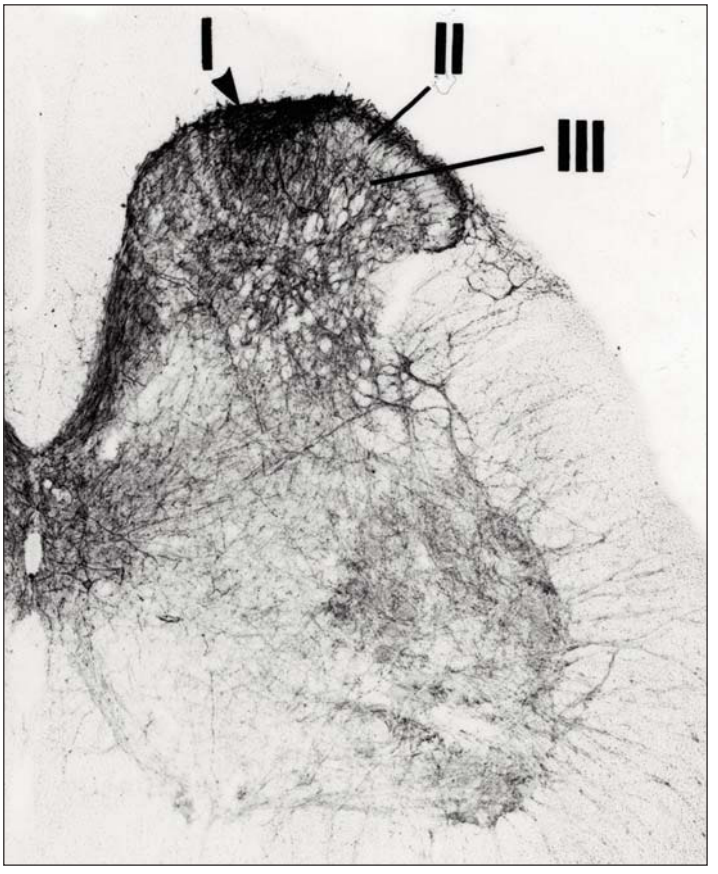


Fig. 4.6• Inmunotinción de receptor NK1 en un corte de médula espinal lumbar de rata. Se distribuye por la médula espinal, pero la concentración es máxima en la lámina I. (De Nakaya et al 1994, J Comp Neurol 347:249-274. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley and Sons, Inc.)

Las neuronas de proyección de la lámina I y las láminas III-IV que expresan el receptor NK1 están muy inervadas por aferencias primarias que contienen sustancia P (Figs. 4.7, 4.8), que forman numerosas sinapsis asimétricas en sus dendritas y cuerpos celulares (Naim et al 1997, Todd et al 2002). En las células de las láminas III-IV, muchas de las sinapsis de las aferencias que contienen sustancia P se localizan en las dendritas posteriores a medida que pasan por las láminas superficiales. Sin embargo, estas células también reciben una señal de entrada significativa de estas aferencias en sus dendritas más profundas y, en muchos casos, en sus cuerpos celulares. Las neuronas de proyección de la lámina I también están inervadas por una población de aferencias primarias que carecen de sustancia P y se inmunotiñen con anticuerpos anti-TRPV1 (Hwang et al 2003). Dado que las neuronas de proyección inmunorreactivas al receptor NK1 en las láminas III y IV tienen grandes árboles dendríticos que pueden extenderse de la lámina I a la lámina V, están colocadas para recibir una señal de entrada monosináptica de varios tipos de aferencia primaria. Sin embargo, estás células reciben sólo una inervación limitada de aferencias mecanorreceptivas mielínicas de bajo umbral en las láminas III y IV, y tienen muy pocos contactos de aferencias primarias amielínicas que carecen de sustancia P (Todd 2002). Esto indica que la señal de entrada aferente primaria a estas células está dispuesta de forma muy selectiva. La sustancia P, probablemente, se libera de aferencias primarias en lugares extrasinápticos, y actúa sobre receptores NK1 en neuronas de proyección mediante la «transmisión de volumen». Es probable que las sinapsis asimétricas que estas células de proyección reciben de aferencias que contienen sustancia P intervengan en la transmisión glutamatérgica, dado que se supone que todas las aferencias primarias utilizan el glutamato como transmisor (De Biasi & Rustioni 1988; véase

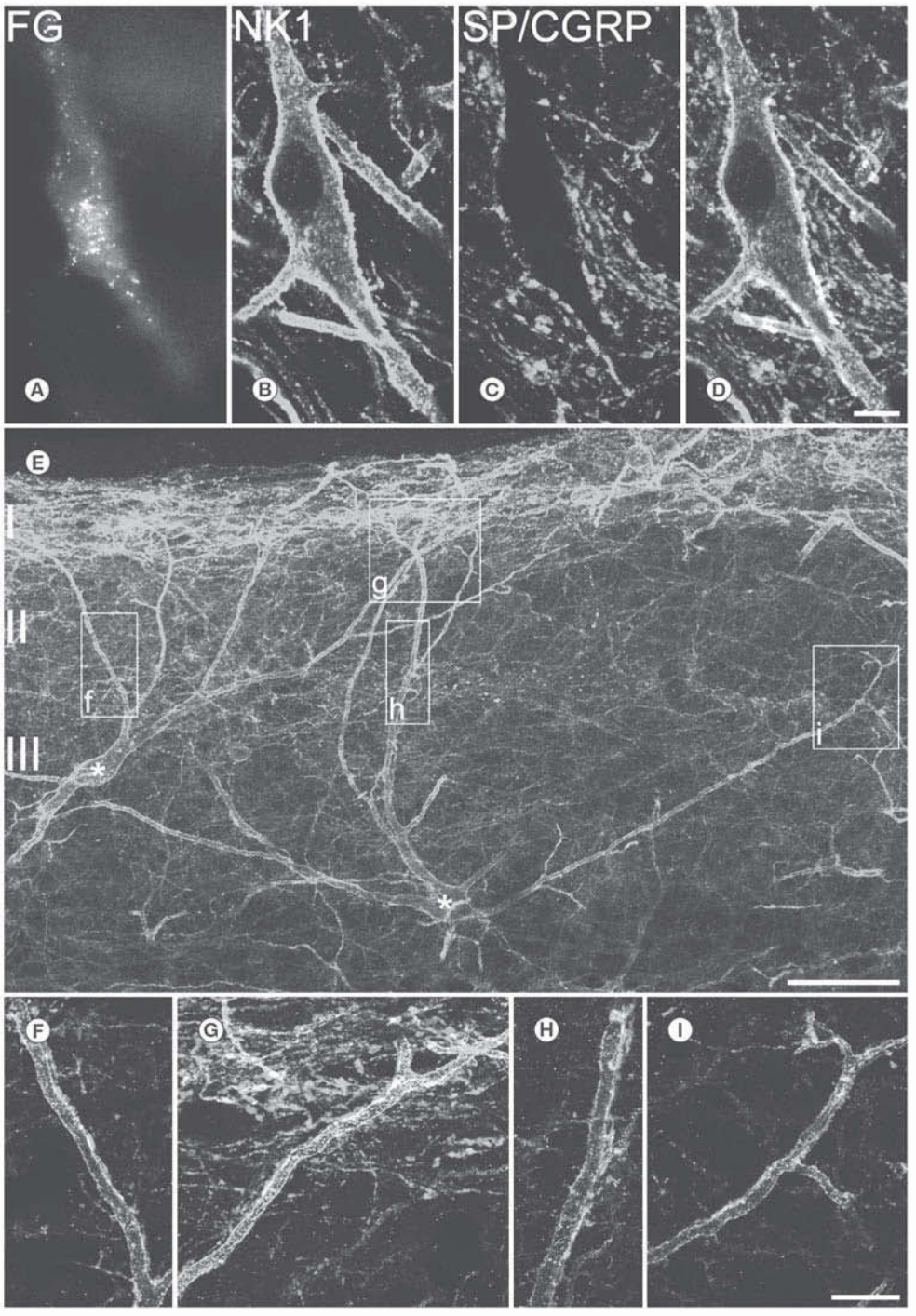


Fig. 4.7•Contactos formados por sustancia P que contiene aferencias primarias y neuronas de proyección que expresan el receptor NK1 en médula espinal lumbar de rata. **A**-**D** se muestra una neurona de lámina I en un corte horizontal. **A** La célula se marcó retrógradamente con el marcador Fluorogold (FG), que se había inyectado en la formación reticular medular. **B** Expresa el receptor NK1 (verde), que dibuja su cuerpo celular y dendritas. **C** y **D** muestran la inmunotinción con anticuerpos antisustancia P (azul) y CGRP (rojo). Los botones axonales que contienen los dos péptidos son de color rosa, y varios de ellos son adyacentes a la célula marcada. La presencia de dos de estos péptidos identifica un axón como una aferencia primaria (nociceptiva) que contiene sustancia P. **E** El corte sagital del asta posterior revela dos grandes neuronas inmunorreactivas al receptor NK1 (asteriscos) con cuerpos celulares en la lámina III y dendritas que se extienden a la lámina I. Todas las células de este tipo son neuronas de proyección. Los recuadros indican áreas mostradas a mayor aumento en **F**-**I**. En estas imágenes, también se muestran la sustancia P (azul) y CGRP (verde), y puede verse que las dendritas de las dos células reciben numerosos contactos de las aferencias primarias que contienen sustancia P. Escalas: **A**-**D** = 10 μm; **E** = 50 μm; **F**-**I** = 10 μm. (**A**-**D** Reproducido con autorización de Todd et al 2002, J Neurosci 22:4103-4113. Copyright 2002 Society for Neuroscience.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

Fig. 4.8). Estos hallazgos demuestran que existe una fuerte conexión sináptica de aferencias primarias nociceptivas que contienen sustancia P hacia varios lugares del cerebro, como el tálamo y el área parabraquial lateral.

Mantyh y colaboradores (Mantyh et al 1997, Nichols et al 1999) han demostrado que las neuronas que expresan receptor NK1 en el asta posterior pueden ser destruidas selectivamente por inyección intratecal de sustancia P conjugada con la citotoxina saporina. Las ratas tratadas de esta forma muestran respuestas normales a estímulos agudos dolorosos, pero signos espectacularmente reducidos de hiperalgesia en modelos de dolor neuropático e inflamatorio. Por contraste, los ratones que carecen de receptor NK1 o del gen preprotaquicinina (del que deriva la sustancia P) muestran poca reducción en los signos de hiperalgesia en modelos inflamatorios (Cao et al 1998, De Felipe et al 1998), y los antagonistas del receptor NK1 han sido decepcionantes como analgésicos en ensayos clínicos (Hill 2000). Estas observaciones indican que las células que expresan receptor NK1 son básicas para el desarrollo de la hiperalgesia, pero que este efecto no está mediado por la acción de la sustancia P en el receptor NK1. Es probable que el glutamato liberado por aferencias primarias nociceptivas que contienen sustancia P en sus sinapsis en neuronas de proyección que expresan receptor NK1 tenga un papel central en el desarrollo de la hiperalgesia.

Se dispone de menos información sobre el papel de las neuronas de proyección de la lámina I que no expresan el receptor NK1. Aunque algunas de estas células responden a la estimulación nociva (Todd et al 2002), es probable que esta población también incluya neuronas selectivamente activadas por estímulos térmicos (Dostrovsky & Craig 1996).

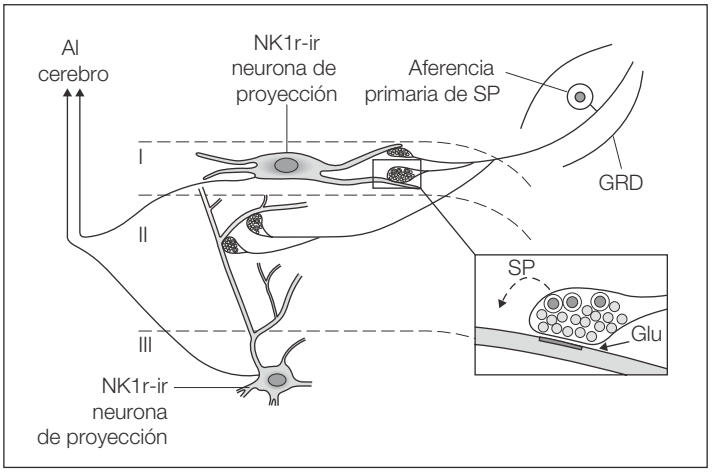


Fig. 4.8•Diagrama que muestra la inervación de las neuronas de proyección del asta posterior por aferencias primarias que contienen sustancia P. Estas aferencias tienen los cuerpos celulares en el ganglio de la raíz dorsal (GRD) y ramas centrales que se ramifican en las láminas I y II del asta posterior. Sus ramas centrales proceden de numerosas sinapsis en neuronas que expresan receptor NK1, que tienen cuerpos celulares en las láminas I, III o IV y axones que se proyectan hacia el cerebro. Una de estas sinapsis está agrandada en el recuadro. La sustancia P (SP) se almacena en vesículas de núcleo denso en las terminales aferentes primarias, liberadas en zonas extrasinápticas, y difunde por el neuropilo para activar los receptores NK1. Por contraste, el glutamato (Glu) se libera en la hendidura sináptica, y actúa sobre receptores en la membrana postsináptica.

INTERNEURONAS ESPINALES

Las interneuronas forman la gran mayoría de la población neuronal del asta posterior. La densidad de condensación de las neuronas es especialmente alta en las láminas I-III (véase Fig. 4.1) y, por tanto, esta región contiene un número muy importante de interneuronas. Basándose en estudios con métodos de tinción de Golgi y degeneración, Szentágothai (1964) propuso que las láminas I-III representaban un «sistema cerrado», con los axones de neuronas intrínsecas que finalizaban localmente o se extendían unos segmentos en sentido rostral o caudal por el fascículo dorsolateral (tracto de Lissauer), antes de volver a entrar en el asta posterior superficial. Esta sugerencia proporcionó una de las primeras perspectivas importantes sobre la función del asta posterior superficial, aunque tuvo que modificarse algo con el descubrimiento de que algunas interneuronas de estas láminas envían sus axones a otras zonas de la médula espinal (véase a continuación).

Proyecciones axonales de las interneuronas

Los resultados de los estudios anatómicos con la técnica de Golgi o métodos de inyección intracelular han demostrado que muchas de las pequeñas neuronas de las láminas I-III dan lugar a axones que se ramifican en el mismo segmento y, generalmente, cerca del cuerpo celular (Beal & Cooper 1978, Bennett et al 1980, Gobel 1978, Light et al 1979, Lima & Coimbra 1986, Rèthelyi et al 1989, Scheibel & Scheibel 1968, Schneider 1992). Por lo menos algunas de las neuronas de proyección de la lámina I generan colaterales axonales cerca de sus cuerpos celulares (Hylden et al 1986a) y, así, también intervienen en los circuitos locales. Los estudios electrofisiológicos han indicado que, si bien muchas de las interneuronas de estas láminas tienen axones cortos, algunas envían sus axones rostral o caudalmente durante uno o dos segmentos a través del fascículo dorsolateral (para revisión, véase Cervero & Iggo 1980). Sin embargo, es posible que estos estudios hayan subestimado la extensión rostrocaudal de las proyecciones axonales de interneuronas en las láminas superficiales, ya que Bice y Beal (1997) describieron que, después de la inyección de un trazador retrógrado en la médula espinal mediodorsal, el 7% de las neuronas de la lámina II en el segmento L1 se marcaban retrógradamente, hecho que indica que una proporción significativa de células de esta lámina tiene largas proyecciones propioespinales. Es interesante destacar que Lima et al (1991) hallaron que muchas neuronas de la lámina II del engrosamiento cervical podían marcarse retrógradamente desde la parte inferior de la formación reticular medular, y esta proyección puede ser parecida a la descrita en la región lumbar por Bice y Beal. Se tienen menos datos sobre las conexiones intersegmentarias de las interneuronas de otras láminas, aunque Schneider (1992) ha identificado dos poblaciones de pequeñas neuronas (supuestas interneuronas) en las láminas III-V: células con axones cortos que se ramifican cerca del cuerpo celular, y las que tienen axones mucho más largos, que se extienden más allá del segmento de origen y tienen algunas colaterales axonales locales.

Los estudios mencionados anteriormente han demostrado que muchas interneuronas del asta posterior tienen axones que permanecen en la misma lámina que el cuerpo celular, pero también es bastante habitual que las células den lugar a axones que se extienden hacia otras láminas. Por ejemplo, algunas interneuronas de la lámina II tienen axones que entran en la lámina I o pasan anteriormente hacia las láminas III-V (Gobel 1978, Grudt & Perl 2002, Light & Kavookjian 1988), mientras que algunas de éstas en las láminas III-V tienen axones que se ramifican anteriormente hacia el cuerpo celular (Schneider 1992).

Clasificación de las interneuronas

Interneuronas inhibidoras y excitadoras

Las interneuronas del asta posterior pueden clasificarse en dos grandes tipos funcionales: células inhibidoras, que utilizan GABA y/o glicina como principal transmisor, y células glutamatérgicas excitadoras (para revisión, véase Todd & Spike 1993). En estudios anatómicos, los cuerpos celulares de las interneuronas inhibidoras pueden identificarse fácilmente por inmunocitoquímica con anticuerpos dirigidos contra GABA o glicina (Todd & Sullivan 1990). Aunque la glicina tiene otras funciones además de actuar como neurotransmisor inhibidor (y por tanto, supuestamente está incluido en todas las neuronas), existen pruebas de que se encuentra a concentraciones mucho más altas en las neuronas glicinérgicas que en otros tipos celulares. Por microscopía electrónica, estos anticuerpos pueden utilizarse para detectar terminales axonales GABAérgicas y glicinérgicas en el asta posterior (Todd 1996). Los axones GABAérgicos también pueden identificarse con anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAS) que sintetiza GABA (McLaughlin et al 1975) y los axones glicinérgicos por la presencia del transportador de glicina GLYT2 (Spike et al 1997). Existen dos isoformas de GAD, conocidas como GAD65 y GAD67 según sus pesos moleculares, y ambos se encuentran en axones GABAérgicos del asta posterior (Mackie et al 2003).

Los estudios inmunocitoquímicos han demostrado que las neuronas terminales axonales GABAérgicas se encuentran en cifras elevadas por todo el asta posterior. Sin embargo, las neuronas y las terminales glicinérgicas son mucho más comunes en las láminas más profundas (III-VI) (Todd & Sullivan 1990). Es probable que el glutamato sea utilizado como transmisor por neuronas de proyección espinales y, por tanto, todas las neuronas GABAérgicas y glicinérgicas del asta posterior son supuestamente interneuronas. Las células GABAérgicas forman, aproximadamente, el 25-30% de las neuronas de las láminas I y II, y alrededor del 40% de las de la lámina III (Todd & Sullivan 1990). Los estudios inmunocitoquímicos han indicado que la mayoría de neuronas glicinérgicas de las láminas I-III también son GABAérgicas, aunque en láminas más profundas existen neuronas que son glicinérgicas, pero no GABAér-

gicas (Todd & Sullivan 1990). No sorprende que GABA y glicina se colocalicen en muchas terminales axonales del asta posterior, y algunas de las sinapsis formadas por estas terminales tienen receptores de GABA y glicina (Todd et al 1996). Sin embargo, aunque existen pruebas fisiológicas de que los dos transmisores pueden coliberarse, se ha sugerido que la distribución de receptores de $GABA_A$ y glicina significa que, en muchas sinapsis del asta posterior sólo es funcional un transmisor, incluso si los dos se liberan juntos (Chéry & De Koninck 1999).

Aunque gran parte de los axones GABAérgicos y glicinérgicos del asta posterior derivan probablemente de interneuronas inhibidoras locales, también hay pruebas de que algunas son fibras descendentes que tienen sus cuerpos celulares en el cerebro. Por ejemplo, Antal et al (1996) han identificado un sistema de axones de proyección medular que contienen GABA (y, en algunos casos, glicina), y se originan en células de la región de los núcleos del rafe medular.

Muchos axones GABAérgicos y glicinérgicos forman sinapsis axodendríticas o axosomáticas en otras neuronas del asta posterior, y generan una inhibición postsináptica. Sin embargo, algunos de estos axones forman sinapsis axoaxónicas en terminales aferentes primarias, y son responsables de la inhibición presináptica mediada por GABA de las aferencias primarias.

Un conocimiento importante de las funciones de GABA y glicina en el procesado sensitivo en la médula espinal procede de los estudios de Yaksh (1989), quien mostró que la administración intratecal de un antagonista del $GABA_A$ (bicuculina) o un antagonista del receptor de la glicina (estricnina) en ratas llevó a una respuesta aversiva al cepillado del pelo, que se pensó correspondía a la alodinia táctil. Sivilotti y Woolf (1994) mostraron posteriormente que la administración espinal de estos antagonistas también disminuía el umbral mecánico para producir un reflejo de retirada en flexión en ratas descerebradas. Estos hallazgos indican que la inhibición GABAérgica y glicinérgica en el asta posterior reduce la capacidad de las aferencias mecanorreceptivas de bajo umbral de activar vías que transportan información nociceptiva al cerebro, y también a los circuitos que intervienen en los reflejos de retirada. La pérdida de esta inhibición, supuestamente mediada principalmente por interneuronas inhibidoras locales, produciría alodinia (Fig. 4.9) según propone la teoría de la puerta del dolor (Melzack & Wall 1965).

Hasta hace poco, resultaba difícil identificar interneuronas glutamatérgicas o sus axones en la médula espinal, aunque se ha asumido que la mayoría (si no todas) de células que no utiliza GABA o glicina como transmisor son glutamatérgicas (Todd & Spike 1993). El reciente descubrimiento de los transportadores de glutamato vesiculares (VGLUT) ha sido muy útil al permitir la identificación directa de los axones glutamatérgicos. Dos de estos transportadores –VGLUT1 y VGLUT2– se encuentran en numerosos axones de la médula espinal (Todd et al 2003, Varoqui et al 2002). En el asta posterior, VGLUT1 está muy limitado a las láminas más profundas (III-VI), y se encuentra principalmente en las terminales centrales de aferencias primarias mielínicas (Todd et al 2003), mientras que VGLUT2 está en numerosas terminales axonales distribuidas más uniformemente por el asta posterior. Algunos botones inmunorreactivos VGLUT2 de las láminas I y II son las terminales centrales de las aferencias primarias nociceptivas; sin embargo, la gran mayoría parece pertenecer a las interneuronas excitadoras (Todd et al 2003). La presencia de VGLUT2 en axones que pertenecen a varias poblaciones de interneuronas conocidas por carecer de inmunorreactividad GABA (véase a continuación), junto con el hallazgo del ARNm de VGLUT2 en muchas neuronas del asta posterior (Kullander et al 2003), respalda la indicación de que se encuentran numerosas interneuronas excitadoras glutamatérgicas en el asta posterior. Se dispone de pocos datos sobre las funciones de estas células, principalmente por la dificultad para distinguir entre las acciones del glutamato liberado por las interneuronas excitadoras y el liberado por las aferencias primarias. Sin embargo, ahora debería ser posible investigar las conexiones sinápticas formadas por las interneuronas glutamatérgicas y su intervención en los circuitos neuronales del asta posterior.

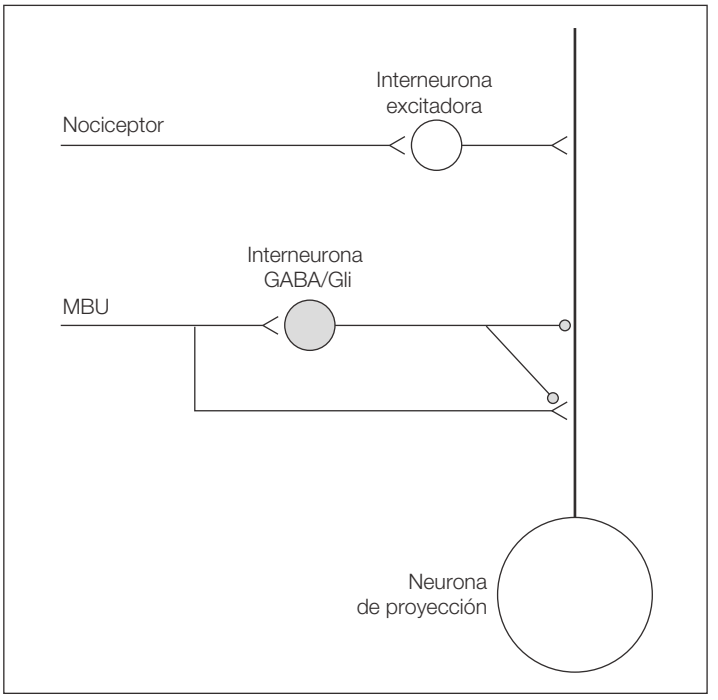


Fig. 4.9•Diagrama que ilustra un posible mecanismo por el que antagonistas del receptor $GABA_A$ y glicina (Gli) (bicuculina y estricnina) podrían producir alodinia. La información de las aferencias primarias nociceptivas y las aferencias mecanorreceptivas de bajo umbral (MBU) converge en una neurona de proyección del asta posterior para su transmisión al cerebro. La aferencia MBU también activa una interneurona inhibidora que es GABAérgica y glicinérgica, y esto produce una inhibición postsináptica de la neurona de proyección y la inhibición presináptica de esta señal de entrada desde la aferencia MBU. Aunque la neurona de proyección responde a la actividad en las aferencias nociceptivas y de bajo umbral, la efectividad de la última señal de entrada suele reducirse por inhibición GABAérgica y glicinérgica, y ello produce una activación más débil que la señal de entrada de las aferencias nociceptivas. Si la transmisión inhibidora se altera con bicuculina o estricnina, la actividad en las aferencias MBU produce una excitación más intensa de la neurona de proyección, y se codifica erróneamente como un estímulo doloroso.

Clasificación morfológica

Dado que la morfología de las neuronas con frecuencia está estrechamente relacionada con la función en otras partes del sistema nervioso central, se han hecho muchos intentos por clasificar las interneuronas del asta posterior según las formas de sus cuerpos celulares y árboles dendríticos (para revisión, véase Todd & Spike 1993). Estos intentos han tenido un éxito parcial, en cuanto a que se han identificado constantemente ciertos tipos morfológicos de neuronas. Sin embargo, no han conseguido crear una clasificación completa que sea universalmente aceptada. Gobel (1978) identificó dos clases morfológicas principales en la lámina II del núcleo trigeminal de la médula del gato:

- Células de los islotes, que tienen árboles dendríticos orientados rostrocaudalmente y axones localmente ramificados.
- Células pedunculadas, con cuerpos celulares en la parte exterior de la lámina, dendritas cubiertas de médula que pasan hacia las láminas más profundas y axones que entran en la lámina I.

Otra característica que diferencia estas dos clases es que las dendritas de las células de los islotes contienen vesículas sinápticas, y forman sinapsis dendrodendríticas y dendroaxónicas, disposición que no se

observa en las células pedunculadas (Gobel et al 1980). Se han identificado neuronas parecidas a las células pedunculadas y de los islotes en la lámina II de la médula espinal de varias especies (Beal & Cooper 1978, Grudt & Perl 2002, Todd & Spike 1993). Gobel sugirió que las células de los islotes eran interneuronas inhibidoras, y que las células pedunculadas eran interneuronas excitadoras que transportaban la señal de entrada de las aferencias primarias que terminaban en neuronas de proyección de la lámina II a I. Como confirmación de este punto de vista, se halló que las células de los islotes típicas son inmunorreactivas al GABA, pero no así las células pedunculadas (Todd & Spike 1993).

Sin embargo, muchas neuronas de la lámina II no pertenecen ni al tipo pedunculado ni al de los islotes, y Grudt & Perl (2002) han descrito siete clases diferentes de neuronas en esta lámina al combinar criterios morfológicos y fisiológicos. Se tienen menos datos sobre las clases morfológicas de interneuronas de otras láminas, aunque se ha descrito que muchas células de la lámina III con dendritas orientadas rostrocaudalmente son GABAérgicas, mientras que las dendritas dirigidas hacia atrás no lo son (Todd & Spike 1993).

Clasificación neuroquímica

Un método alternativo a la clasificación se ha basado en el empleo de la inmunocitoquímica para detectar ciertos marcadores neuroquímicos, como neuropéptidos, proteínas de unión al calcio, enzimas y receptores, expresados por algunas poblaciones de neuronas de las láminas I-III del asta posterior (Todd & Spike 1993; Tabla 4.1). Pueden detectarse varios neuropéptidos en neuronas del asta posterior, especialmente de las láminas I y II. Los niveles de neuropéptidos, generalmente, son bajos (y, con frecuencia, pueden ser indetectables) en los cuerpos celulares, pero altos en las terminales axonales de las neuronas que los expresan. Se ha observado que todas las neuronas del asta posterior superficial que contienen neuropéptido Y (NPY) o galanina son GABAérgicas, mientras que la somatostatina y la neurotensina se limitan a las células que no son GABAaérgicas. Dado que los axones pertenecientes a interneuronas que contienen somatostatina o neurotensina son inmunorreactivos a VGLUT2 (Todd et al 2003), es probable que estas células sean glutamatérgicas. Muchas neuronas de las láminas I y II contienen los péptidos de la encefalina, y este grupo parece incluir células GABAérgicas y glutamatérgicas (Todd & Spike 1993, Todd et al 2003). Es interesante destacar que los péptidos identificados en las neuronas GABAérgicas (NPY, galanina y encefalina) se limitan a las células que tampoco son glicinérgicas.

Existen varias proteínas en poblaciones limitadas de neuronas de las láminas I-III, y algunas de éstas están tan ampliamente distribuidas por el citoplasma o por la membrana plasmática que puede utilizarse la inmunocitoquímica para revelar cuerpos celulares y árboles dendríticos de las neuronas, que los hace marcadores útiles en los estudios anatómicos. Las proteínas de unión al calcio calbindina D28k y parvalbúmina se encuentran en poblaciones neuronales no superpuestas en su mayoría. Las células que contienen calbindina, probablemente, son excitadoras, mientras que la mayoría de células con parvalbúmina son interneuronas inhibidoras que utilizan GABA y glicina (Antal et al 1991, Laing et al 1994). La forma neuronal de la óxido nítrico sintasa (NOS) se presenta en numerosas neuronas GABAérgicas de las láminas I-III, muchas de las cuales también son glicinérgicas (Spike et al 1993, Valtschanoff et al 1992). Las neuronas colinérgicas pueden identificarse con anticuerpos contra la enzima acetilcolintransferasa y dispersarse por las láminas más profundas (III-VI) del asta posterior (Barber et al 1984). Todas las células colinérgicas de la lámina III contienen GABA y NOS, pero no son glicinérgicas (Spike et al 1993). Cada una de las isoformas neuronales de la proteína cinasa C (PKC) se ha hallado en neuronas de las láminas superficiales, y la PKCγ ha atraído una atención especial desde la demostración de que los ratones con déficit de esta enzima no desarrollan dolor neuropático después de una lesión nerviosa periférica (Malmberg et al 1997). Las neuronas con altos niveles de PKCγ se concentran en la mitad anterior de la lámina II, pero también son bastante numerosas en la lámina III. Muchas de estas células no son GABAérgicas, y pueden contener neurotensina o somatostatina (Polgár et al 1999a).

Debido al gran número de neuropéptidos en las láminas superficiales del asta posterior, no sorprende que las neuronas de esta región expresen varios receptores neuropeptídicos, que incluyen receptores de las taquicininas NK1 y NK3, el receptor opioide μ (MOR-1), el receptor de la somatostatina sst_{2a} y el receptor Y1 de NPY. Aunque el receptor NK1 se encuentra en muchas neuronas de proyección en las láminas I, III y IV, la mayoría de células con este receptor son interneuronas. Los otros receptores peptídicos mencionados se encuentran, principal o exclusivamente, en interneuronas del asta posterior superficial. El receptor de MOR-1 y NK1 se limita, prácticamente, a células que no son GABAérgicas pero que se encuentran en diferentes poblaciones de neuronas (Spike et al

Tabla 4.1•Localización de varios neuropéptidos y proteínas en diferentes clases de interneuronas en las láminas I-III del asta posterior

	Inhibidores		Excitadores
	GABAérgicos no glicinérgicos	GABAérgicos y glicinérgicos	Glutamatérgicos
Neuropéptidos	NPY Galanina Encefalina		Somatostatina Neurotensina Encefalina
Otras proteínas	NOS ChAT	Parvalbúmina NOS	Calbindina Parvalbúmina PKCγ
Receptores de los neuropéptidos	sst_{2a} ?NK3*	sst_{2a} ?NK3*	NK1 MOR-1 NPY Y1*

Las interneuronas se han dividido en dos amplias clases: inhibidoras y excitadoras. Las primeras pueden subdividirse en las que utilizan GABA pero no glicina como transmisores, y las que utilizan los dos. La mayoría (si no todas) de las interneuronas excitadoras son glutamatérgicas. Para más detalles y referencias, véase el texto.
** La información sobre receptores NK3 e Y1 es indirecta, y se obtiene por su relación con otros marcadores (NOS y somatostatina, respectivamente). La mayoría de células que expresan receptor NK3 contienen NOS y, por tanto, son probablemente GABAérgicas; sin embargo, se desconoce si estas células también son glicinérgicas.*
ChAT, acetilcolintransferasa; MOR-1, receptor opioide μ; NOS, óxido nítrico sintasa; NK, neurocinina; NPY, neuropéptido Y; PKC, proteína cinasa C; sst, receptor de somatostatina.

2002). El receptor Y1 se encuentra en células que contienen somatostatina (Zhang et al 1999) y, por tanto, probablemente son glutamatérgicas. Por contraste, el receptor sst_{2a} se encuentra en neuronas que son inmunorreactivas a GABA y glicina (Todd et al 1998), mientras que el receptor NK3 es expresado principalmente por células que contienen NOS (Seybold et al 1997), muchas de las cuales son GABAérgicas.

Los receptores opioides μ de la médula espinal han atraído la atención por su papel en la analgesia opioide. Los anticuerpos anti-MOR-1 dan una tinción fuerte en las láminas I y II, parte de la cual se encuentra en las aferencias primarias y parte en las neuronas espinales intrínsecas. Aunque los estudios electrofisiológicos suelen describir que una alta proporción de neuronas registradas en el asta posterior superficial están hiperpolarizadas por agonistas opioides m (p. ej., Yoshimura & North 1983), Spike et al (2002) calcularon que el 10% de las neuronas de la lámina II eran inmunorreactivas a MOR-1. Parte de esta discrepancia puede estar causada por la presencia de otras variantes de corte y empalme de MOR-1 que este anticuerpo no reconoce. Dos de estas variantes –MOR-1C y MOR-1D– se han hallado en células dispersas por esta región (Abbadie et al 2000).

Este número de interneuronas en el asta posterior muestra que existe un alto grado de complejidad, ya que pueden identificarse diferentes poblaciones por criterios morfológicos o neuroquímicos. En estudios futuros será importante integrar los resultados de estos dos métodos diferentes, con datos fisiológicos obtenidos del registro de células completas (Grudt & Perl 2002) con objeto de intentar desarrollar una clasificación funcional satisfactoria para las interneuronas del asta posterior.

Circuitos sinápticos en los que intervienen interneuronas

Por el momento, el conocimiento que se tiene de los circuitos sinápticos en los que participan las interneuronas es muy limitado, y está restringido principalmente a la identificación de las dianas postsinápticas de ciertos tipos de interneurona inhibidora.

La inhibición presináptica de las aferencias primarias está mediada por sinapsis axoaxónicas asociadas con la mayoría de tipos de aferencia primaria (véase anteriormente). Los glomérulos sinápticos de tipo I y tipo II (Ribeiro-da-Silva & Coimbra 1982) tienen sinapsis axoaxónicas en las que un axón periférico es presináptico a la terminal central (aferencia primaria). Sin embargo, los axones periféricos en estas sinapsis difieren, dado que los de los glomérulos de tipo I son sólo inmunorreactivos al GABA, mientras que los de los glomérulos de tipo II con frecuencia contienen GABA y glicina (Todd 1996). Ello indica que diferentes poblaciones de interneuronas GABAérgicas son responsables de la inhibición presináptica de fibras C no peptidérgicas (muchas de ellas probablemente son nociceptores) y aferencias pilosas D. Las células colinérgicas forman una proporción muy pequeña de interneuronas del asta posterior y, sin embargo, aparentemente forman parte de un componente significativo de axones periféricos en los glomérulos sinápticos de tipo II (Ribeiro-da-Silva & Cuello 1990), hecho que indica que los axones de estas células se centran selectivamente en terminales aferentes pilosas D. En el gato, muchos axones que contienen GABA y NPY son presinápticos a las aferencias primarias (Doyle & Maxwell 1993); sin embargo, se desconoce si esta disposición se produce en otras especies.

Se han identificado dos poblaciones de interneuronas inhibidoras que inervan neuronas de proyección espinales:

- Las neuronas de proyección inmunorreactivas al receptor NK1 en las láminas III y IV reciben numerosas sinapsis de axones GABAérgicos que contienen NPY y, supuestamente, derivan de interneuronas con cuerpos celulares en las láminas I y II (Polgár et al 1999b; Figs. 4.10 y 4.11).
- Puskár et al (2001) han identificado una población de neuronas de proyección grandes en la lámina I que se caracterizan por niveles altos de proteína gefirina asociada al receptor de glicina (véase a continuación), y han demostrado que muchas de ellas están muy inervadas por axones GABAérgicos que contienen NOS.

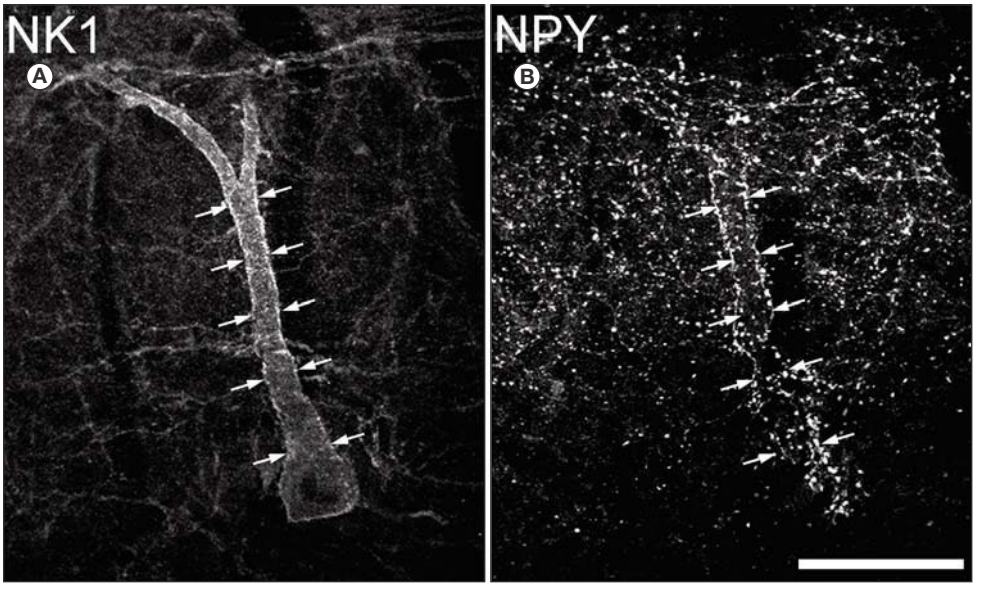


Fig. 4.10•Imágenes confocales que muestran la señal de entrada de axones que contienen NPY en una neurona inmunorreactiva al receptor NK1, que tiene el cuerpo celular en la lámina III. Se ha escaneado el mismo campo desde un corte parasagital de médula espinal de rata para mostrar el receptor NK1 (**A**) y NPY (**B**). **A** muestra parte del cuerpo celular de la neurona, junto con una gran dendrita que pasa dorsalmente por la lámina II y se divide en dos ramas. Nótese que todas las células inmunorreactivas al receptor NK1 en las láminas III y IV son neuronas de proyección. **B** La célula recibe numerosos contactos de axones que contienen NPY en la dendrita dorsal y el cuerpo celular (entre flechas). La inmunocitoquímica por microscopio electrónico mostró que estos axones también contenían GABA, y que muchos formaban sinapsis con la neurona inmunorreactiva al receptor NK1. Estos axones, probablemente, derivan de interneuronas de la lámina II que contiene GABA y NPY, y es un ejemplo de una diana selectiva de axones que pertenecen a una población definida neuroquímicamente de interneuronas del asta posterior. Escala = 50 μm. (Reproducido de Polgár et al 1999b, J Neurosci 19:2637-2646. Copyright 1999 Society for Neuroscience.)

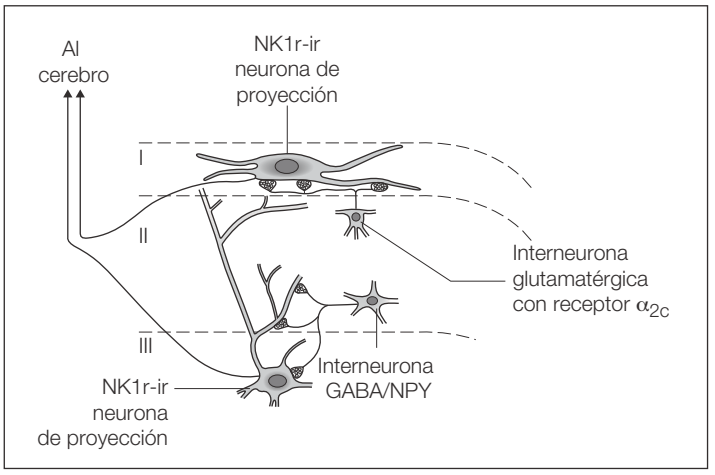


Fig. 4.11•Diagrama que muestra dos tipos de circuito sináptico que afecta a interneuronas y neuronas de proyección en el asta posterior. Los axones contienen NPY y GABA, que derivan probablemente de interneuronas de la lámina II, y forman numerosas sinapsis en las neuronas de proyección de la lamina III con receptor NK1. Las neuronas de proyección de la lámina I con este receptor están densamente inervadas por axones glutamatérgicos que expresan el receptor α_{2C}-adrenérgico y que, probablemente, se originan en interneuronas excitadoras en las láminas superficiales. Nótese que es probable que las dos poblaciones de neuronas de proyección reciban señales de entrada sinápticas de otros muchos tipos de interneurona excitadora e inhibidora.

Estos hallazgos preliminares indican que los circuitos que afectan a las interneuronas del asta posterior pueden disponerse de forma selectiva, y cada tipo de interneurona inerva con preferencia determinadas neuronas diana.

Receptores de los neurotransmisores aminoácidos en neuronas espinales

Muchos estudios de los receptores de glutamato, GABA y glicina no han distinguido entre neuronas de proyección e interneuronas del asta posterior. Sin embargo, dado que la gran mayoría de neuronas espinales son interneuronas, se describirá brevemente la distribución de estos receptores en este apartado.

Receptores de glutamato

Los tres tipos de receptor ionotrópico del glutamato (NMDA, AMPA y kainato) se encuentran en el asta posterior, y la distribución de células que expresa cada tipo se ha estudiado por hibridación in situ (Furuyama et al 1993, Tölle et al 1993, Watanabe et al 1994). Existe un acuerdo general de que los ARNm de las subunidades GluR2, GluR3 y GluR4 del receptor AMPA y de las subunidades NR1 y NR2B del receptor NMDA están ampliamente distribuidos por el asta posterior. La subunidad NR2A muestra una distribución más limitada, dado que es expresada aparentemente por pocas neuronas de las láminas I y II, mientras que la expresión de GluR1 es alta en estas láminas. Aunque se tiene menos información sobre los receptores de kainato, los ARNm de las subunidades GluR5, GluR7, KA1 y KA2 se han hallado en neuronas dispersas de las láminas superficiales.

Un problema importante de los estudios inmunocitoquímicos de los receptores ionotrópicos de glutamato es que, después de la fijación del tejido, el acceso de los anticuerpos a la hendidura sináptica y a la densidad postsináptica es muy limitada. Por esta razón, los receptores localizados en las sinapsis glutamatérgicas no suelen detectarse. Un método para resolverlo es tratar los cortes con proteasas (p. ej., pepsina) antes de la inmunocitoquímica. Recientemente, se ha utilizado este método para mostrar la presencia de GluR2, GluR3 y GluR4 en numerosas sinapsis glutamatérgicas distribuidas por el asta posterior, mientras que GluR1 está muy limitado a las de las láminas superficiales (Nagy et al 2004).

En neuronas del asta posterior se han identificado los ARNm de diversos receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR 1, 3, 5 y 7) (Berthele et al 1999). De éstos, mGluR5 parece el más abundante en las láminas superficiales, y es expresado por muchas neuronas pequeñas de las láminas I-III (Alvarez et al 2000, Jia et al 1999).

Receptores de GABA y glicina

Los receptores de $GABA_A$ y glicina están ampliamente distribuidos por la médula espinal y, probablemente, se expresan en todas las neuronas del asta posterior. Para el receptor $GABA_A$, la combinación de las subunidades α3, β3 y γ2 parece existir en neuronas de la médula espinal, mientras que las subunidades α1 también se expresan en neuronas de las láminas III-VI (Bohlhalter et al 1996). Muchos de los anticuerpos antisubunidades $GABA_A$ reaccionan con secuencias extracelulares normalmente inaccesibles en la hendidura sináptica y, por tanto, no consiguen marcar los receptores en las sinapsis. Sin embargo, muchas sinapsis GABAérgicas del asta posterior se marcan con un anticuerpo dirigido contra el asa intracelular de la subunidad $GABA_A$ β3 (Todd et al 1996).

Aunque existen anticuerpos contra subunidades del propio receptor de glicina, no actúan bien en el tejido fijado, y muchos estudios inmunocitoquímicos diseñados para investigar la transmisión glicinérgica se han realizado con un anticuerpo contra la proteína gefirina asociada con el receptor de glicina, que coexiste con la subunidad del receptor α1 de la glicina en la médula espinal (Todd et al 1996). Se encuentran sinapsis inmunorreactivas a la gefirina en el asta posterior, pero son bastante más numerosas en las láminas más profundas (III-VI), y ello se equipara con la distribución de las terminales axonales glicinérgicas (véase antes). Los axones glicinérgicos forman el elemento presináptico en la mayoría de sinapsis inmunorreactivas a la gefirina de la médula espinal (Todd et al 1995).

Los receptores $GABA_B$ pueden demostrarse en el asta posterior por unión de radioligandos, y se observan niveles altos del receptor en las láminas superficiales. Los resultados de estudios inmunocitoquímicos y de hibridación in situ indican que, además de encontrarse en terminales aferentes primarias, los receptores $GABA_B$ también son expresados por neuronas del asta posterior (Towers et al 2000).

AXONES MONOAMINÉRGICOS DESCENDENTES

Entre las diversas poblaciones de axones que se proyectan del cerebro a la médula espinal, los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos han atraído una especial atención por su probable implicación en la analgesia producida por estimulación (véase Cap. 7). Los axones serotoninérgicos de la médula espinal se originan en los núcleos del rafe medular, mientras que los que contienen noradrenalina derivan de células del locus cerúleo y áreas adyacentes de la protuberancia.

Los axones que contienen serotonina están ampliamente distribuidos por el asta posterior, pero son más numerosos en las láminas I y IIo (Ruda et al 1982). Debido a su amplia distribución, es probable que los axones serotoninérgicos se dirijan a diferentes tipos de neurona. En el gato, se ha observado que estos axones establecen numerosos contactos con células pedunculadas de la lámina II, y también con algunas neuronas de proyección de la lámina I (Hylden et al 1986b, Miletic et al 1984). Dos estudios recientes en la rata sugieren que los axones serotoninérgicos inervan con preferencia neuronas de proyección de las láminas I y III-IV que expresan el receptor NK1 (Polgár et al 2002, Stewart & Maxwell 2000). Los axones que contienen noradrenalina pueden identificarse con anticuerpos contra enzimas sintéticas adecuadas (p. ej., dopamina-β-hidroxilasa). Se encuentran por el asta poste-

rior, pero con una densidad relativamente alta en las láminas I y II (Westlund & Coulter 1980).

Dado que es probable que las monoaminas actúen en sitios no sinápticos por transmisión de volumen, probablemente es más importante conocer la distribución celular de sus receptores que los contactos o sinapsis formados por los propios axones monoaminérgicos. Aunque se han identificado varios tipos de receptor de las monoaminas por unión de radioligandos e hibridación in situ (para revisión, véase Coggeshall & Carlton 1997), existe poca información sobre los tipos celulares en los que se encuentran estos receptores. El receptor 5-HT_3 se encuentra en numerosas terminales axonales de las láminas I y II, y es probable que por lo menos algunas de ellas pertenezcan a las interneuronas excitadoras (Maxwell et al 2003). Los receptores adrenérgicos α_{2A} y α_{2C} se encuentran en axones del asta posterior superficial (Stone et al 1998). Los axones con α_{2A} son aferencias primarias, mientras que los que tienen α_{2C} parecen, principalmente, derivados de interneuronas espinales glutamatérgicas (Olave & Maxwell 2003a). Es interesante destacar que los axones de estas interneuronas forman sinapsis con neuronas de proyección inmunorreactivas al receptor NK1 en la lámina I (Olave & Maxwell 2003b), lo que indica que parte de la acción antinociceptiva de la noradrenalina puede deberse a la supresión de la transmisión entre las interneuronas excitadoras y las células de proyección (véase Fig. 4.11).

CONCLUSIÓN

A pesar de los importantes y recientes avances en el conocimiento de la neuroanatomía del asta posterior espinal, siguen sin explicarse muchos temas importantes. El conocimiento de los circuitos en el asta posterior sigue siendo incompleto. Por ejemplo, se sabe poco sobre las dianas postsinápticas de las diferentes clases funcionales de aferencias primarias nociceptivas. También es muy limitada la información sobre la participación de las interneuronas en los circuitos neuronales del asta posterior y, por tanto, sobre sus papeles en el procesado sensitivo. Aunque los estudios farmacológicos han aportado ciertas perspectivas sobre la parte desempeñada por las interneuronas inhibidoras (p. ej., Yaksh 1989), se sabe muy poco sobre las funciones de las interneuronas excitadoras, aunque parecen formar gran parte de la población neuronal en las láminas superficiales. Si bien las interneuronas excitadoras pueden intervenir en la distribución de la información de diversos tipos de aferente primario a diferentes segmentos o a otras láminas del asta posterior, es probable que también tengan funciones más sutiles e interesantes en el procesado sensitivo.

Muchos estudios neuroanatómicos del asta posterior se han centrado en las láminas superficiales. Esto es, principalmente, porque estas láminas son la zona de terminación principal para las aferencias primarias nociceptivas, y también porque la complejidad neuroquímica de la región proporciona útiles marcadores intrínsecos de diferentes poblaciones neuronales. Sin embargo, muchas neuronas de las láminas más profundas del asta posterior responden a estímulos nocivos, y este área incluye un número significativo de neuronas de proyección. Ello indica que las láminas profundas también tienen una parte importante de los mecanismos del dolor y, por tanto, es necesario realizar un gran trabajo para aclarar la organización neuronal y sináptica de esta región. Por desgracia, los métodos neuroquímicos que han resultado útiles en los estudios de las láminas superficiales aquí son menos útiles.

El asta posterior superficial contiene un amplio abanico de neuropéptidos, que se encuentran en los axones de las aferencias primarias, y las interneuronas y muchos de los receptores correspondientes se han identificado en poblaciones específicas de neuronas en esta región. Es interesante destacar que muchos de estos péptidos y algunos de sus receptores pueden estar hiporregulados o hiperregulados en condiciones patológicas. Aunque la sustancia P y el receptor NK1 se han implicado en la nocicepción, aún existe controversia sobre su papel exacto. Se conocen todavía menos las funciones de los otros péptidos o de sus receptores.

Se supone que los receptores NMDA desempeñan un papel importante en la inducción y el mantenimiento de los estados de dolor crónico. Aunque se sabe que las subunidades NMDA son expresadas por muchas (si no todas) neuronas espinales, prácticamente no sabemos nada de los tipos de sinapsis en los que se encuentran estos receptores. Está claro que debe estudiarse este tema si queremos comprender los mecanismos subyacentes del dolor crónico. Recientemente se ha sugerido que los cambios en la función del receptor ionotrópico del glutamato en las sinapsis del asta posterior pueden ser importantes en los estados de dolor. La demostración de una rápida fosforilación de subunidades sinápticas GluR1 en respuesta a la estimulación nociva (Nagy et al 2004) abre la posibilidad de investigar la plasticidad a nivel de sinapsis glutamatérgicas individuales.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo en los laboratorios de los autores se financia por becas del Wellcome Trust and the Biotechnology and Biological Sciences Research Council (AJT) y los National Institutes of Health NINDS (HRK), a los que están profundamente agradecidos.

Bibliografía

Abbadie C, Pan X-Y, Drake C T et al 2000 Comparative immunohistochemical distributions of carboxy terminus epitopes from the mu-opioid receptor splice variants MOR-1D, MOR-1 and MOR-1C in the mouse and rat CNS. Neuroscience 100:141–153

Alvarez F J, Kavookjian A M, Light A R 1992 Synaptic interactions between GABA-immunoreactive profiles and the terminals of functionally defined myelinated nociceptors in the monkey and cat spinal cord. Journal of Neuroscience 12:2901–2917

Alvarez F J, Taylor-Blake B, Fyffe R E et al 1996 Distribution of immunoreactivity for the beta 2 and beta 3 subunits of the $GABA_A$ receptor in the mammalian spinal cord. Journal of Comparative Neurology 365:392–412

Alvarez F J, Villalba R M, Carr P A et al 2000 Differential distribution of metabotropic glutamate receptors 1a, 1b, and 5 in the rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 422:464–487

Andrew D, Craig A D 2001a Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. Nature Neuroscience 4:72–77

Andrew D, Craig A D 2001b Spinothalamic lamina I neurones selectively responsive to cutaneous warming in cats. Journal of Physiology 537:489–495

Antal M, Polgar E, Chalmers E et al 1991 Different populations of parvalbumin- and calbindin-D28k-immunoreactive neurons contain GABA and accumulate ^{3}H-D-aspartate in the dorsal horn of the rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 314:114–124

Antal M, Petko M, Polgar E et al 1996 Direct evidence of an extensive GABAergic innervation of the spinal dorsal horn by fibres descending from the rostral ventromedial medulla. Neuroscience 73:509–518

Averill S, McMahon S B, Clary D O et al 1995 Immunocytochemical localization of trkA receptors in chemically identified subgroups of adult rat sensory neurons. European Journal of Neuroscience 7:1484–1494

Barber R P, Phelps P E, Houser C R et al 1984 The morphology and distribution of neurons containing choline acetyltransferase in the adult rat spinal cord: an immunohistochemical study. Journal of Comparative Neurology 229:329–346

Beal J A, Cooper M H 1978 The neurons of the gelatinosal complex (laminae II and III) of the monkey (*Macaca mulatta*): a Golgi study. Journal of Comparative Neurology 179:89–122

Belmonte C, Gallego R 1983 Membrane properties of cat sensory neurones with chemoreceptor and baroreceptor endings. Journal of Physiology 342:603–614

Bennett D L, Dmietrieva N, Priestley J V et al 1996 trkA, CGRP and IB4 expression in retrogradely labelled cutaneous and visceral primary sensory neurones in the rat. Neuroscience Letters 206:33–36

Bennett D L, Michael G J, Ramachandran N et al 1998 A distinct subgroup of small DRG cells express GDNF receptor components and GDNF is protective for these neurons after nerve injury. Journal of Neuroscience 18:3059–3072

Bennett G J, Abdelmoumene M, Hayashi H et al 1980 Physiology and morphology of substantia gelatinosa neurons intracellularly stained with horseradish peroxidase. Journal of Comparative Neurology 194:809–827

Berthele A, Boxall S J, Urban A et al 1999 Distribution and developmental changes in metabotropic glutamate receptor messenger RNA expression in the rat lumbar spinal cord. Developmental Brain Research 112:39–53

Bessou P, Perl E R 1969 Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. Journal of Neurophysiology 32:1025–1043

Bice T N, Beal J A 1997 Quantitative and neurogenic analysis of the total population and subpopulations of neurons defined by axon projection in the superficial dorsal horn of the rat lumbar spinal cord. Journal of Comparative Neurology 388:550–564

Bohlhalter S, Weinmann O, Mohler H et al 1996 Laminar compartmentalization of $GABA_A$-receptor subtypes in the spinal cord: an immunohistochemical study. Journal of Neuroscience 16:283–297

Brown A G 1982 The dorsal horn of the spinal cord. Quarterly Journal of Experimental Physiology 67:193–212

Brushart T M, Henry E W, Mesulam M M 1981 Reorganization of muscle afferent projections accompanies peripheral nerve regeneration. Neuroscience 6:2053–2061

Burgess P R, Perl E R 1967 Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. Journal of Physiology 190:541–562

Cajal S R 1909 Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Maloine, Paris

Cao Y Q, Mantyh P W, Carlson E J et al 1998 Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. Nature 392:390–394

Campbell J N, Meyer R A, LaMotte R H 1979 Sensitization of myelinated nociceptive afferents that innervate monkey hand. Journal of Neurophysiology 42:1669–1679

Campbell J N, Raja S N, Meyer R A et al 1988 Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. Pain 32:89–94

Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M et al 1997 The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389:816–824

Caterina M J, Leffler A, Malmberg A B et al 2000 Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science 288:306–313

Cervero F, Iggo A 1980 The substantia gelatinosa of the spinal cord. A critical review. Brain 103:717–772

Chéry N, De Koninck Y 1999 Junctional versus extrajunctional glycine and GABA(A) receptor-mediated IPSCs in identified lamina I neurons of the adult rat spinal cord. Journal of Neuroscience 19:7342–7355

Coggeshall R E, Carlton S M 1997 Receptor localization in the mammalian dorsal horn and primary afferent neurons. Brain Research Reviews 24:28–66

Craig A D 1995 Distribution of brainstem projections from spinal lamina I neurons in the cat and monkey. Journal of Comparative Neurology 361:225–248

Craig A D, Mense S 1983 The distribution of afferent fibers from the gastrocnemius–soleus muscle in the dorsal horn of the cat, as revealed by the transport of horseradish peroxidase. Neuroscience Letters 41:233–238

De Biasi S, Rustioni A 1988 Glutamate and substance P coexist in primary afferent terminals in the superficial laminae of spinal cord. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 85:7820–7824

De Felipe C, Herrero J F, O'Brien J A et al 1998 Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the substance P receptor. Nature 392:394–397

de Groat W C, Nadelhaft I, Milne R J et al 1981 Organization of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. Journal of the Autonomic Nervous System 3:135–160

Djouhri L, Bleazard L, Lawson S N 1998 Association of somatic action potential shape with sensory receptive properties in guinea-pig dorsal root ganglion neurones. Journal of Physiology 513:857–872

Dostrovsky J O, Craig A D 1996 Cooling-specific spinothalamic neurons in the monkey. Journal of Neurophysiology 76:3656–3665

Doyle C A, Maxwell D J 1993 Neuropeptide Y-immunoreactive terminals form axo-axonic synaptic arrangements in the substantia gelatinosa (lamina II) of the cat spinal dorsal horn. Brain Research 603:157–161

Fitzgerald M, Lynn B 1977 The sensitization of high threshold mechanoreceptors with myelinated axons by repeated heating. Journal of Physiology 265:549–563

Flores C M, DeCamp R M, Kilo S et al 1996 Neuronal nicotinic receptor expression in sensory neurons of the rat trigeminal ganglion: demonstration of $\alpha_3\beta_4$, a novel subtype in the mammalian nervous system. Journal of Neuroscience 16:7892–7901

Furuyama T, Kiyama T, Sato K et al 1993 Region-specific expression of subunits of ionotropic glutamate receptors (AMPA-type, KA-type and NMDA receptors) in the rat spinal cord with special reference to nociception. Molecular Brain Research 18:141–151

Gobel S 1978 Golgi studies of the neurons in layer II of the dorsal horn of the medulla (trigeminal nucleus caudalis). Journal of Comparative Neurology 180:395–414

Gobel S, Falls W M, Bennett G J et al 1980 An EM analysis of the synaptic connections of horseradish peroxidase-filled stalked cells and islet cells in the substantia gelatinosa of the adult cat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 194:781–807

Gorke K, Pierau F K 1980 Spike potentials and membrane properties of dorsal root ganglion cells in pigeons. Pflugers Archiv 386:21–28

Grudt T J, Perl E R 2002 Correlations between neuronal morphology and electrophysiological features in the rodent superficial dorsal horn. Journal of Physiology 540:189–207

Guo A, Vulchanova L, Wang J et al 1999 Immunocytochemical localization of the vanilloid receptor 1 (VR1): relationship to neuropeptides, the $P2X_3$ purinoceptor and IB4 binding sites. European Journal of Neuroscience 11:946–958

Haberberger R, Henrich M, Couraud J Y et al 1999 Muscarinic M2-receptors in rat thoracic dorsal root ganglia. Neuroscience Letters 266:177–180

Habler H J, Janig W, Koltzenburg M 1993 Myelinated primary afferents of the sacral spinal cord responding to slow filling and distension of the cat urinary bladder. Journal of Physiology 463:449–460

Hill R G 2000 NK1 (substance P) receptor antagonists – why are they not analgesic in humans? Trends in Pharmacological Science 21:244–246

Hoheisel U, Lehmann-Willenbrock E, Mense S 1989 Termination patterns of identified group II and III afferent fibres from deep tissues in the spinal cord of the cat. Neuroscience 28:495–507

Hunt S P, Mantyh P W 2001 The molecular dynamics of pain control. Nature Reviews of Neuroscience 2:83–91

Hwang S J, Burette A, Valtschanoff J G 2003 VR1-positive primary afferents contact NK1-positive spinoparabrachial neurons. Journal of Comparative Neurology 460:255–265

Hylden J L, Hayashi H, Dubner R et al 1986a Physiology and morphology of the lamina I spinomesencephalic projection. Journal of Comparative Neurology 247:505–515

Hylden J L K, Hayashi H, Ruda M A et al 1986b Serotonin innervation of physiologically identified lamina I projection neurons. Brain Research 370:401–404

Jia H, Rustioni A, Valtschanoff J G 1999 Metabotropic glutamate receptors in superficial laminae of the rat dorsal horn. Journal of Comparative Neurology 410:627–642

Knyihar-Csillik E, Csillik B, Rakic P 1982 Periterminal synaptology of dorsal root glomerular terminals in the substantia gelatinosa of the spinal cord in the rhesus monkey. Journal of Comparative Neurology 210:376–399

Koerber H R, Mendell L M 1988 Functional specialization of central projections from identified primary afferent fibers. Journal of Neurophysiology 60:1597–1614

Koerber H R, Mendell L M 1992 Functional heterogeneity of dorsal root ganglion cells. In: Scott S A (ed) Sensory neurons: diversity, development and plasticity. Oxford University Press, New York, p 77–96

Koerber H R, Woodbury C J 2002 Comprehensive phenotyping of sensory neurons using an ex vivo somatosensory system. Physiology and Behavior 77:589–594

Koerber H R, Mirnics K, Mendell L M 1995 Properties of regenerated primary afferents and their functional connections. Journal of Neurophysiology 73:693–702

Kullander K, Butt S J B, Lebret J M et al 2003 Role of ephA5 and ephrinB3 in local neuronal circuits that control walking. Science 299:1889–1892

Kumazawa T 1996 The polymodal receptor: bio-warning and defense system. Progress in Brain Research 113:3–18

Laing I, Todd A J, Heizmann C W et al 1994 Subpopulations of GABAergic neurons in laminae I–III of rat spinal dorsal horn defined by coexistence with classical transmitters, peptides, nitric oxide synthase or parvalbumin. Neuroscience 61:123–132

Lawson S N, Crepps B A, Perl E R 1997 Relationship of substance P to afferent characteristics of dorsal root ganglion neurones in guinea-pig. Journal of Physiology 505:177–191

Lawson S N, Crepps B, Perl E R 2002 Calcitonin gene-related peptide immunoreactivity and afferent receptive properties of dorsal root ganglion neurones in guinea-pigs. Journal of Physiology 540:989–1002

Light A R, Kavookjian A M 1988 Morphology and ultrastructure of physiologically identified substantia gelatinosa (lamina II) neurons with axons that terminate in deeper dorsal horn laminae (III–V). Journal of Comparative Neurology 267:172–189

Light A R, Perl E R 1979a Reexamination of the dorsal root projection to the spinal dorsal horn including observations on the differential termination of coarse and fine fibers. Journal of Comparative Neurology 186:117–131

Light A R, Perl E R 1979b Spinal termination of functionally identified primary afferent neurons with slowly conducting myelinated fibers. Journal of Comparative Neurology 186:133–150

Light A R, Willcockson H H 1999 Spinal laminae I–II neurons in rat recorded in vivo in whole cell, tight seal configuration: properties and opioid responses. Journal of Neurophysiology 82:3316–3326

Light A R, Trevino D L, Perl E R 1979 Morphological features of functionally defined neurons in the marginal zone and substantia gelatinosa of the spinal dorsal horn. Journal of Comparative Neurology 186:151–171

Lima D, Coimbra A 1986 A Golgi study of the neuronal population of the marginal zone (lamina I) of the rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 244:53–71

Lima D, Mendes-Ribeiro J A, Coimbra A 1991 The spino-latero-reticular system of the rat: projections from the superficial dorsal horn and structural characterization of marginal neurons involved. Neuroscience 45:137–152

Ling L J, Honda T, Shimada Y et al 2003 Central projection of unmyelinated (C) primary afferent fibers from gastrocnemius muscle in the guinea pig. Journal of Comparative Neurology 461:140–150

Liu D 1994 An experimental model combining microdialysis with electrophysiology, histology, and neurochemistry for studying excitotoxicity in spinal cord injury. Effect of NMDA and kainate. Molecular and Chemical Neuropathology 23:77–92

Mackie M, Hughes D I, Maxwell D J et al 2003 Distribution and colocalisation of glutamate decarboxylase isoforms in the rat spinal cord. Neuroscience 119:461–472

Malmberg A B, Chen C, Tonegawa S et al 1997 Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC. Science 278:279–283

Mantyh P W, DeMaster E, Malhotra A et al 1995 Receptor endocytosis and dendrite reshaping in spinal neurons after somatosensory stimulation. Science 268:1629–1632

Mantyh P W, Rogers S D, Honore P et al 1997 Ablation of lamina I spinal neurons expressing the substance P receptor profoundly inhibits hyperalgesia. Science 278:275–279

Maxwell D J, Rèthelyi M 1987 Ultrastructure and synaptic connections of cutaneous afferent fibres in the spinal cord. Trends in Neurosciences 10:117–123

Maxwell D J, Kerr R, Rashid S et al 2003 Characterisation of axon terminals in the rat dorsal horn that are immunoreactive for serotonin $5\text{-}HT_3A$ receptor subunits. Experimental Brain Research 149:114–124

McLaughlin B J, Barber R P, Saito K et al 1975 Immunocytochemical localization of glutamate decarboxylase in rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 164:305–322

Melzack R, Wall P D 1965 Pain mechanisms: a new theory. Science 150:971–979

Mesulam M M, Brushart T M 1979 Transganglionic and anterograde transport of horseradish peroxidase across dorsal root ganglia: a tetramethylbenzidine method for tracing central sensory connections of muscles and peripheral nerves. Neuroscience 4:1107–1117

Meyer R A, Campbell J N 1988 A novel electrophysiological technique for locating cutaneous nociceptive and chemospecific receptors. Brain Research 441:81–86

Michael G J, Priestley J V 1999 Differential expression of the mRNA for the vanilloid receptor subtype 1 in cells of the adult rat dorsal root and nodose ganglia and its downregulation by axotomy. Journal of Neuroscience 19:1844–1854

Miletic V, Hoffert M J, Ruda M A et al 1984 Serotoninergic axonal contacts on identified cat spinal dorsal horn neurons and their correlation with nucleus raphe magnus stimulation. Journal of Comparative Neurology 228:129–141

Millecchia R J, Pubols L M, Sonty R V et al 1991 Influence of map scale on primary afferent terminal field geometry in cat dorsal horn. Journal of Neurophysiology 66:696–704

Minami M, Maekawa K, Yabuuchi K et al 1995 Double in situ hybridization study on coexistence of mu-, delta- and kappa-opioid receptor mRNAs with preprotachykinin A mRNA in the rat dorsal root ganglia. Molecular Brain Research 30:203–210

Molander C, Ygge J, Dalsgaard C J 1987 Substance P-, somatostatin- and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity and fluoride resistant acid phosphatase-activity in relation to retrogradely labeled cutaneous, muscular and visceral primary sensory neurons in the rat. Neuroscience Letters 74:37–42

Molliver D C, Radeke M J, Feinstein S C et al 1995 Presence or absence of TrkA protein distinguishes subsets of small sensory neurons with unique cytochemical characteristics and dorsal horn projections. Journal of Comparative Neurology 361:404–416

Molliver D C, Wright D E, Leitner M L et al 1997 IB4-binding DRG neurons switch from NGF to GDNF dependence in early postnatal life. Neuron 19:849–861

Morgan C, Nadelhaft I, de Groat W C 1981 The distribution of visceral primary afferents from the pelvic nerve to Lissauer's tract and the spinal gray matter and its relationship to the sacral parasympathetic nucleus. Journal of Comparative Neurology 201:415–440

Nagy G G, Al-Ayyan M, Andrew D et al 2004 Widespread expression of the AMPA receptor GluR2 subunit at glutamatergic synapses in the rat spinal cord and phosphorylation of GluR1 in response to noxious stimulation revealed with an antigen unmasking method. Journal of Neuroscience 24:5766–5777

Naim M, Spike R C, Watt C et al 1997 Cells in laminae III and IV of the rat spinal cord which possess the neurokinin-1 receptor and have dorsally-directed dendrites receive a major synaptic input from tachykinin-containing primary afferents. Journal of Neuroscience 17:5536–5548

Nakaya Y, Kaneko T, Shigemoto R et al 1994 Immunohistochemical localization of substance P receptor in the central nervous system of the adult rat. Journal of Comparative Neurology 347:249–274

Nichols M L, Allen B J, Rogers S D et al 1999 Transmission of chronic nociception by spinal neurons expressing the substance P receptor. Science 286:1558–1561

O'Brien C, Woolf C J, Fitzgerald M et al 1989 Differences in the chemical expression of rat primary afferent neurons which innervate skin, muscle or joint. Neuroscience 32:493–502

Ohishi H, Nomura S, Ding Y Q et al 1995 Presynaptic localization of a metabotropic glutamate receptor, mGluR7, in the primary afferent neurons: an immunohistochemical study in the rat. Neuroscience Letters 202:85–88

Olave M J, Maxwell D J 2003a An investigation of neurones that possess the α_{2C}-adrenergic receptor in the rat dorsal horn. Neuroscience 115:31–40

Olave M J, Maxwell D J 2003b Neurokinin-1 projection cells in the rat dorsal horn receive synaptic contacts from axons that possess α_{2C}-adrenergic receptors. Journal of Neuroscience 23:6837–6846

Perry M J, Lawson S N 1998 Differences in expression of oligosaccharides, neuropeptides, carbonic anhydrase and neurofilament in rat primary afferent neurons retrogradely labelled via skin, muscle or visceral nerves. Neuroscience 85:293–310

Plenderleith M B, Haller C J, Snow P J 1990 Peptide coexistence in axon terminals within the superficial dorsal horn of the rat spinal cord. Synapse 6:344–350

Polgár E, Fowler J H, McGill M M et al 1999a The types of neuron which contain protein kinase C gamma in rat spinal cord. Brain Research 833:71–80

Polgár E, Shehab S A S, Watt C et al 1999b GABAergic neurons that contain neuropeptide Y selectively target cells with the neurokinin 1 receptor in laminae III and IV of the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 19:2637–2646

Polgár E, Puskár Z, Watt C et al 2002 Selective innervation of lamina I projection neurones that possess the neurokinin 1 receptor by serotonin-containing axons in the rat spinal cord. Neuroscience 109:799–809

Poorkhalkali N, Juneblad K, Jonsson A C et al 2000 Immunocytochemical distribution of the GABA(B) receptor splice variants GABA(B) R1a and R1b in the rat CNS and dorsal root ganglia. Anatomy and Embryology (Berlin) 201:1–13

Puskár Z, Polgár E, Todd A J 2001 A population of large lamina I projection neurons with selective inhibitory input in rat spinal cord. Neuroscience 102:167–176

Reeh P W, Bayer J, Kocher L et al 1987 Sensitization of nociceptive cutaneous nerve fibers from the rat's tail by noxious mechanical stimulation. Experimental Brain Research 65:505–512

Rèthelyi M, Light A R, Perl E R 1982 Synaptic complexes formed by functionally defined primary sensory afferent units with fine myelinated fibers. Journal of Comparative Neurology 207:381–393

Rèthelyi M, Light A R, Perl E R 1989 Synaptic ultrastructure of functionally and morphologically characterized neurons of the superficial dorsal horn of cat. Journal of Neuroscience 9:1846–1863

Rexed B 1952 The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. Journal of Comparative Neurology 96:415–495

Ribeiro-da-Silva A 2003 Substantia gelatinosa of the spinal cord. In: Paxinos G (ed) The rat nervous system. Academic Press, Sydney

Ribeiro-da-Silva A, Coimbra A 1982 Two types of synaptic glomeruli and their distribution in laminae I–III of the rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 209:176–186

Ribeiro-da-Silva A, Cuello A C 1990 Choline acetyltransferase-immunoreactive profiles are presynaptic to primary sensory fibers in the rat superficial dorsal horn. Journal of Comparative Neurology 295:370–384

Ribeiro-da-Silva A, Castro-Lopes J M, Coimbra A 1986 Distribution of glomeruli with fluoride-resistant acid phosphatase (FRAP)-containing terminals in the substantia gelatinosa of the rat. Brain Research 377:323–329

Ribeiro-da-Silva A, Tagari P, Cuello A C 1989 Morphological characterization of substance P-like immunoreactive glomeruli in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord and trigeminal subnucleus caudalis: a quantitative study. Journal of Comparative Neurology 281:497–515

Ruda M, Coffield J, Steinbusch H W M 1982 Immunocytochemical analysis of serotonergic axons in laminae I and II of the lumbar spinal cord of the cat. Journal of Neuroscience 2:1660–1671

Scheibel M E, Scheibel A B 1968 Terminal axonal patterns in cat spinal cord. II. The dorsal horn. Brain Research 9:32–58

Schneider S P 1992 Functional properties and axon terminations of interneurons in laminae III–V of the mammalian spinal dorsal horn in vitro. Journal of Neurophysiology 68:1746–1759

Sengupta J N, Gebhart G F 1994 Characterization of mechanosensitive pelvic nerve afferent fibers innervating the colon of the rat. Journal of Neurophysiology 71:2046–2060

Seybold V S, Grkovic I, Portbury A L et al 1997 Relationship of NK_3 receptor-immunoreactivity to subpopulations of neurons in rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 381:439–448

Silverman J D, Kruger L 1988 Lectin and neuropeptide labeling of separate populations of dorsal root ganglion neurons and associated 'nociceptor' thin axons in rat testis and cornea whole-mount preparations. Somatosensory Research 5:259–267

Sivilotti L, Woolf C J 1994 The contribution of $GABA_A$ and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. Journal of Neurophysiology 72:169–179

Snider W D, McMahon S B 1998 Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. Neuron 20:629–632

Spike R C, Todd A J, Johnston H M 1993 The coexistence of NADPH diaphorase with GABA, glycine and acetylcholine in rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 335:320–333

Spike R C, Watt C, Zafra F et al 1997 An ultrastructural study of the glycine transporter GLYT2 and its association with glycine in the superficial laminae of the rat spinal dorsal horn. Neuroscience 77:543–551

Spike R C, Puskár Z, Sakamoto H et al 2002 MOR-1-immunoreactive neurons in the dorsal horn of the rat spinal cord: evidence for non-synaptic innervation by substance P-containing primary afferents and for selective activation by noxious thermal stimuli. European Journal of Neuroscience 15:1306–1316

Spike R C, Puskár Z, Andrew D et al 2003 A quantitative and morphological study of projection neurons in lamina I of the rat lumbar spinal cord. European Journal of Neuroscience 18:2433–2448

Stewart W, Maxwell D J 2000 Morphological evidence for selective modulation by serotonin of a subpopulation of dorsal horn cells which possess the neurokinin-1 receptor. European Journal of Neuroscience 12:4583–4588

Stone L S, Broberger C, Vulchanova L et al 1998 Differential distribution of α_{2A} and α_{2C} adrenergic receptor immunoreactivity in the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 18:5928–5937

Sugiura Y, Lee C L, Perl E R 1986 Central projections of identified, unmyelinated (C) afferent fibers innervating mammalian skin. Science 234:358–361

Sugiura Y, Terui N, Hosoya Y 1989 Difference in distribution of central terminals between visceral and somatic unmyelinated (C) primary afferent fibers. Journal of Neurophysiology 62:834–840

Szentágothai J 1964 Neuronal and synaptic arrangement in the substantia gelatinosa Rolandi. Journal of Comparative Neurology 122:219–239

Tachibana M, Wenthold R J, Morioka H et al 1994 Light and electron microscopic immunocytochemical localization of AMPA-selective glutamate receptors in the rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 344:431–454

Todd A J 1996 GABA and glycine in synaptic glomeruli of the rat spinal dorsal horn. European Journal of Neuroscience 8:2492–2498

Todd A J 2002 Anatomy of primary afferents and projection neurones in the rat spinal dorsal horn with particular emphasis on substance P and the neurokinin 1 receptor. Experimental Physiology 87:245–249

Todd A J, Spike R C 1993 The localization of classical transmitters and neuropeptides within neurons in laminae I–III of the mammalian spinal dorsal horn. Progress in Neurobiology 41:609–646

Todd A J, Sullivan A C 1990 A light microscope study of the coexistence of GABA-like and glycine-like immunoreactivities in the spinal cord of the rat. Journal of Comparative Neurology 296:496–505

Todd A J, Spike R C, Chong D et al 1995 The relationship between glycine and gephyrin in synapses of the rat spinal cord. European Journal of Neuroscience 7:1–11

Todd A J, Watt C, Spike R C et al 1996 Colocalization of GABA, glycine, and their receptors at synapses in the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 16:974–982

Todd A J, Spike R C, Polgár E 1998 A quantitative study of neurons which express neurokinin 1 or somatostatin sst_{2a} receptor in rat spinal dorsal horn. Neuroscience 85:459–473

Todd A J, Puskár Z, Spike R C et al 2002 Projection neurons in lamina I of rat spinal cord with the neurokinin 1 receptor are selectively innervated by substance P-containing afferents and respond to noxious stimulation. Journal of Neuroscience 22:4103–4113

Todd A J, Hughes D I, Polgár E et al 2003 The expression of vesicular glutamate transporters VGLUT1 and VGLUT2 in neurochemically-defined axonal populations in the rat spinal cord with emphasis on the dorsal horn. European Journal of Neuroscience 17:13–27

Tölle T R, Berthele A, Zieglgänsberger W et al 1993 The differential expression of 16 NMDA and non-NMDA

receptor subunits in the rat spinal cord and in periaqueductal gray. Journal of Neuroscience 13:5009–5028

Towers S, Princivalle A, Billinton A et al 2000 $GABA_B$ receptor protein and mRNA distribution in rat spinal cord and dorsal root ganglia. European Journal of Neuroscience 12:3201–3210

Valtschanoff J G, Weinberg R J, Rustioni A et al 1992 Nitric oxide synthase and GABA colocalize in lamina II of rat spinal cord. Neuroscience Letters 148:6–10

Varoqui H, Schäfer M K-H, Zhu H et al 2002 Identification of the differentiation-associated Na^+/P_I transporter as a novel vesicular glutamate transporter expressed in a distinct set of glutamatergic synapses. Journal of Neuroscience 22:142–155

Villanueva L, Bernard J-F 1999 The multiplicity of ascending pain pathways. In: Lydic R, Baghdoyan H A (eds) Handbook of behavioral state control: cellular and molecular mechanisms. CRC Press, Boca Raton, p 569–585

Watanabe M, Mishina M, Inoue Y 1994 Distinct spatiotemporal distributions of the N-methyl-D-aspartate receptor channel subunit mRNAs in the mouse cervical cord. Journal of Comparative Neurology 345:314–319

Westlund K N, Coulter J D 1980 Descending projections of the locus coeruleus and subcoeruleus/medial parabrachial nucleus in monkey: axonal transport studies and dopamine-β-hydroxylase immunohistochemistry. Brain Research Reviews 2:235–264

Willis W D, Coggeshall R E 1991 Sensory mechanisms of the spinal cord, 2nd edn. John Wiley, New York

Wilson L B, Andrew D, Craig A D 2002 Activation of spinobulbar lamina I neurons by static muscle contraction. Journal of Neurophysiology 87:1641–1645

Woodbury C J, Koerber H R 2003 Widespread projections from myelinated nociceptors throughout the substantia gelatinosa provide novel insights into neonatal hypersensitivity. Journal of Neuroscience 23:601–610

Woodbury C J, Ritter A M, Koerber H R 2000 On the problem of lamination in the superficial dorsal horn of mammals: a reappraisal of the substantia gelatinosa in postnatal life. Journal of Comparative Neurology 417:88–102

Woodbury C, Florenta, Koerber H R 2004 Identity of myelinated sensory neurons projecting to nociceptive laminae following nerve injury. (Submitted)

Woolf C J 1987 Central terminations of cutaneous mechanoreceptive afferents in the rat lumbar spinal cord. Journal of Comparative Neurology 261:105–119

Yaksh T L 1989 Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. Pain 37:111–123

Yoshida S, Matsuda Y, Samejima A 1978 Tetrodotoxin-resistant sodium and calcium components of action potentials in dorsal root ganglion cells of the adult mouse. Journal of Neurophysiology 41:1096–1106

Yoshimura M, North R A 1983 Substantia gelatinosa neurones hyperpolarised in vitro by enkephalin. Nature 305:529–530

Yu X H, Zhang E T, Craig A D et al 1999 NK-1 receptor immunoreactivity in distinct morphological types of lamina I neurons of the primate spinal cord. Journal of Neuroscience 19:3545–3555

Zhang X, Nicholas A P, Hökfelt T 1993 Ultrastructural studies on peptides in the dorsal horn of the spinal cord. I. Co-existence of galanin with other peptides in primary afferents in normal rats. Neuroscience 57:365–384

Zhang X, Bao L, Arvidsson U et al 1998 Localization and regulation of the delta-opioid receptor in dorsal root ganglia and spinal cord of the rat and monkey: evidence for association with the membrane of large dense-core vesicles. Neuroscience 82:1225–1242

Zhang X, Tong Y G, Bao L et al 1999 The neuropeptide Y Y1 receptor is a somatic receptor on dorsal root ganglion neurons and a postsynaptic receptor on somatostatin dorsal horn neurons. European Journal of Neuroscience 11:2211–2225

Zwick M, Davis B M, Woodbury C J et al 2002 Glial cell line-derived neurotrophic factor is a survival factor for isolectin B4-positive, but not vanilloid receptor 1-positive, neurons in the mouse. Journal of Neuroscience 22:4057–4065

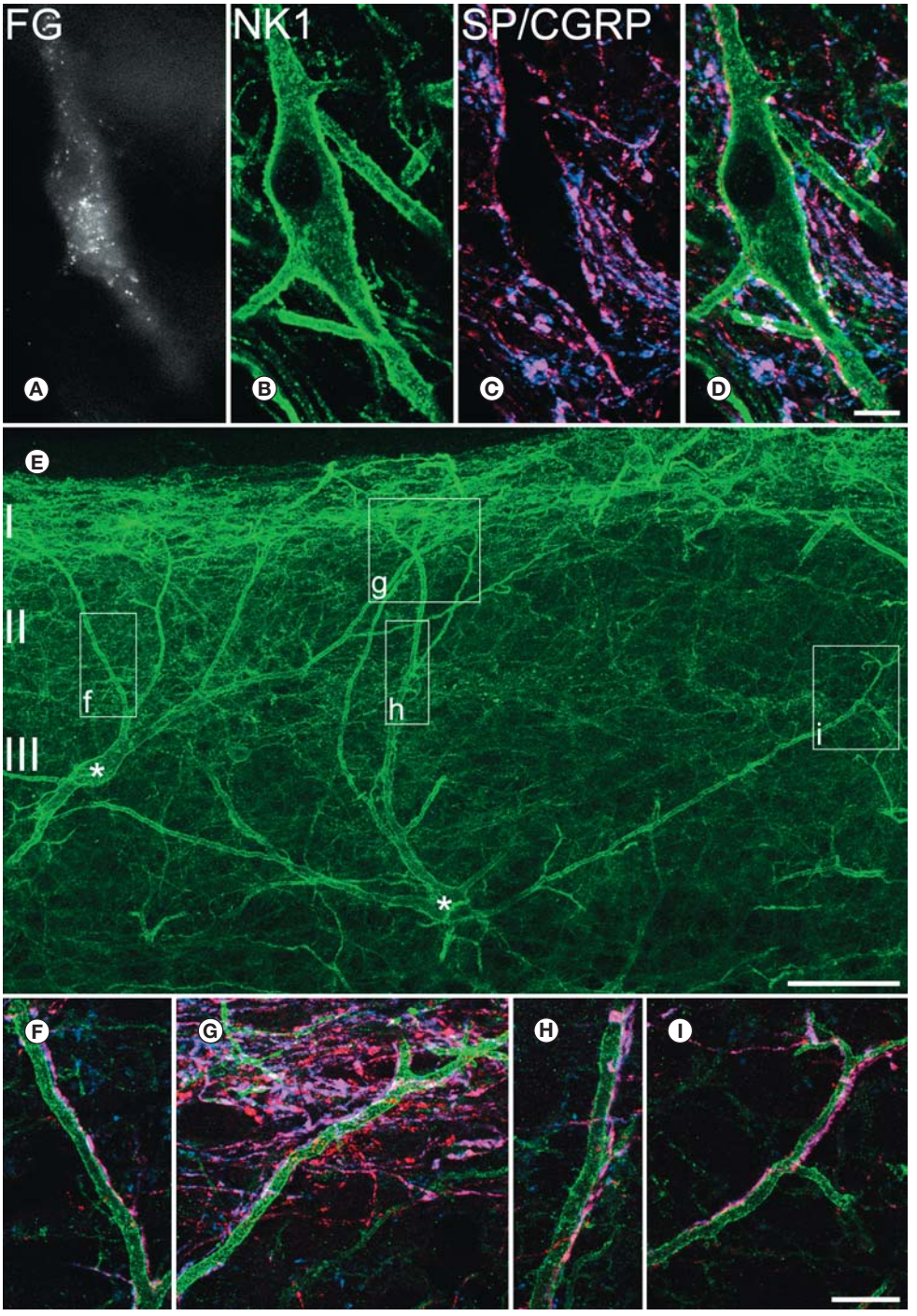


Fig. 4.7•Contactos formados por sustancia P que contiene aferencias primarias y neuronas de proyección que expresan el receptor NK1 en médula espinal lumbar de rata. **A**-**D** se muestra una neurona de lámina I en un corte horizontal. **A** La célula se marcó retrógradamente con el marcador Fluorogold (FG), que se había inyectado en la formación reticular medular. **B** Expresa el receptor NK1 (verde), que dibuja su cuerpo celular y dendritas. **C** y **D** muestran la inmunotinción con anticuerpos antisustancia P (azul) y CGRP (rojo). Los botones axonales que contienen los dos péptidos son de color rosa, y varios de ellos son adyacentes a la célula marcada. La presencia de dos de estos péptidos identifica un axón como una aferencia primaria (nociceptiva) que contiene sustancia P. **E** El corte sagital del asta posterior revela dos grandes neuronas inmunorreactivas al receptor NK1 (asteriscos) con cuerpos celulares en la lámina III y dendritas que se extienden a la lámina I. Todas las células de este tipo son neuronas de proyección. Los recuadros indican áreas mostradas a mayor aumento en **F**-**I**. En estas imágenes, también se muestran la sustancia P (azul) y CGRP (verde), y puede verse que las dendritas de las dos células reciben numerosos contactos de las aferencias primarias que contienen sustancia P. Escalas: **A**-**D** = 10 μm; **E** = 50 μm; **F**-**I** = 10 μm. (**A**-**D** Reproducido con autorización de Todd et al 2002, J Neurosci 22:4103-4113. Copyright 2002 Society for Neuroscience.)

CAPÍTULO 5

Plasticidad y dolor: papel del asta posterior

Clifford J. Woolf y Michael W. Salter

Resumen

La entrada sensitiva que se genera en las neuronas sensitivas primarias por estímulos periféricos nocivos o intensos se transfiere, a través de sus axones centrales, a neuronas de segundo orden de la médula espinal. Los contactos sinápticos entre las terminales centrales aferentes y las neuronas del asta posterior están muy organizadas, según la topografía, para reflejar su localización, y el tipo de fibras sensitivas. Esta arquitectura sináptica anatómica –junto con la transmisión sináptica inhibidora y excitadora rápida provocada por las aferencias primarias– aporta el sustrato para que se produzca una transferencia exacta de la información sobre el inicio, duración, localización y calidad de los estímulos nocivos periféricos.

Una característica clave del proceso sináptico en la médula espinal es que no es fijo ni integrado sino que está sujeto a diversas formas de modificabilidad o plasticidad. Algunas formas de plasticidad dependiente de la actividad son muy breves; otras, son relativamente largas, con cambios en la fosforilación proteica y una expresión génica alterada, y algunas son irreversibles, con pérdida neuronal y formación de nuevas sinapsis. Ahora se sabe que la plasticidad funcional y química del asta posterior y los aumentos en la eficacia sináptica que produce (el fenómeno de la sensibilización central) son los responsables de la alodinia táctil y de la hiperalgesia secundaria después de una inflamación periférica y de lesiones nerviosas. La plasticidad estructural –incluido el reclutamiento de microglía, alteraciones en los contactos sinápticos y pérdida de interneuronas inhibidoras– desempeña un papel importante al producir un aumento en la sensibilidad al dolor en el dolor neuropático.

Se han hecho grandes avances para elucidar los mecanismos moleculares y celulares responsables de la plasticidad sináptica en la médula espinal. Ello ha ampliado nuestros conocimientos sobre los mecanismos del dolor y del mecanismo de acción de los analgésicos utilizados actualmente, pero, además, ofrece oportunidades a nuevas formas de tratamiento que pueden dirigirse específicamente a normalizar las neuronas centrales anormalmente excitables o sensibilizadas.

INTRODUCCIÓN

Los componentes neuronales que forman el asta posterior de la médula espinal incluyen las terminales centrales de neuronas sensitivas primarias de umbral alto o bajo que llevan información desde la periferia, un rango de neuronas intrínsecas del asta posterior y múltiples impulsos de entrada (*inputs*) y de salida (*outputs*) al cerebro y al tronco encefálico. Estos elementos se organizan en una arquitectura laminada formada por neuronas del asta posterior y las conexiones sinápticas inhibidoras y excitadoras (Willis & Coggeshall 2004). Esenciales para ello y que modulan el funcionamiento de estos circuitos neuronales son las células gliales no neuronales: los oligodendrocitos, los astrocitos y la microglía. La organización, conectividad y fisiología sináptica de las neuronas del asta posterior producen unidades de procesado funcional complejas que transfieren y controlan el flujo del impulso entrante aferente a los elementos salientes del sistema.

Una característica clave del sistema somatosensitivo es su modificabilidad o plasticidad (Dubner & Ruda 1992, Mendell 1984, Woolf 1983). La respuesta sensitiva generada por un impulso definido no es estática. El procesado de la información neural no está fijado por un grupo integrado de conexiones preestablecidas sino que es dinámica, cambia de una forma que depende de los niveles de excitabilidad neuronal y fuerza sináptica, que pueden alterarse profundamente durante un período corto (segundos) o largo (días), o persistir más o menos indefinidamente (Hunt & Mantyh 2001, Ji et al 2003, Scholz & Woolf 2002, Woolf & Salter 2000). Un estímulo que genera una sensación inocua en una ocasión puede producir dolor en otra; de forma similar, un estímulo nocivo no siempre produce dolor. Los cambios en las propiedades funcionales, químicas y estructurales de las neuronas sensitivas primarias y las neuronas del asta posterior y el cerebro son responsables de gran parte de la plasticidad dinámica del sistema somatosensitivo (Woolf & Costigan 1999, Woolf & Salter 2000). Esta plasticidad neuronal es un aspecto esencial de la percepción del dolor y, en efecto, el dolor clínico es en gran medida una manifestación de esta modificabilidad neuronal. La plasticidad en la médula espinal desempeña un papel para determinar el nivel de dolor experimentado, controlando básicamente la ganancia del sistema. En algunas circunstancias, la plasticidad anormal de la médula espinal es el mecanismo fundamental responsable del dolor que manifiesta un paciente.

En individuos sanos, un estímulo de baja intensidad de energía suficiente para activar sólo neuronas aferentes primarias de bajo umbral (mecanorreceptores activados por un toque ligero, vibración o movimiento de un pelo, o termorreceptores activados al máximo por temperaturas calientes o frías) produce una sensación que se interpreta como inocua o indolora (Willis & Coggeshall 1991). Por el contrario, un estímulo de alta intensidad suficiente para activar nociceptores aferentes primarios de alto umbral (estímulos intensos mecánicos, caloricos o químicos irritantes) produce dolor (Julius & Basbaum 2001). Esta respuesta binaria (dolor o no dolor) es básicamente la consecuencia de la activación en el tejido no lesionado de distintos grupos de neuronas sensitivas primarias (nociceptoras y no nociceptoras) especializadas para codificar o transducir diferentes fuerzas, además de clases de estímulos (McCleskey & Gold 1999). Estas aferencias primarias aportan información sobre la intensidad, duración y localización de los estímulos periféricos, además de su modalidad, que se transfiere por la médula espinal al cerebro. Se producen diferentes respuestas según que se activen o no aferencias de umbral bajo o alto, por los diferentes circuitos centrales que se establecen. La respuesta nociceptiva producida por estímulos nocivos es un mecanismo protector fisiológico clave que advierte de una lesión tisular inminente, e incluye reflejos motores y autónomos, además de la sensación desagradable que llamamos dolor.

La transmisión sensitiva en la médula espinal puede suprimirse activamente por mecanismos inhibidores segmentarios y descendentes presinápticos y postsinápticos. En estas condiciones, un estímulo de alta intensidad, aunque activa nociceptores y genera un

impulso sensitivo a la médula espinal, no consigue producir dolor. Esta hiposensibilidad puede tener un valor de supervivencia esencial, que permite, por ejemplo, reacciones de huida o lucha en presencia de una lesión importante. Los mecanismos inhibidores pueden activarse por diversos impulsos entrantes periféricos, además de influencias descendentes en respuesta a una función cerebral de orden superior (Moore et al 2000, Porreca et al 2002), y contribuir a la analgesia producida por estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, acupuntura, placebo, sugestión, hipnosis, distracción o cognición. Estos mecanismos inhibidores endógenos pueden simularse farmacológicamente con agentes como opioides, GABA-miméticos y agonistas α-adrenérgicos.

Cuando aumenta la excitabilidad del asta posterior, se facilita o sensibiliza su respuesta y el impulso saliente generado por un impulso sensitivo entrante, produciendo un estado de hipersensibilidad (Ji et al 2003, Woolf & Salter 2000). Un estímulo de baja intensidad que actúa a través de aferencias de bajo umbral, puede ahora generar dolor, el fenómeno de la alodinia, y los impulsos entrantes nocivos producen una respuesta de dolor que aumenta en amplitud (hiperalgesia) y duración (hiperpatía) (Campbell et al 1988, Koltzenburg et al 1994). Los aumentos dinámicos de la excitabilidad (sensibilización central) se producen por cambios locales en la médula espinal y en respuesta a impulsos entrantes facilitadores aumentados desde el tronco encefálico (Ren & Dubner 1996, Woolf 1983). La sensibilización central debe diferenciarse de la periférica, un cambio en las propiedades de transducción de las terminales periféricas de aferencias primarias de alto umbral (nociceptoras), reduciendo su umbral, que contribuye a la hipersensibilidad al dolor en la zona de la lesión o la inflamación tisular (Levine y Reichling 1999). La sensibilización central en el asta posterior da lugar a una alodinia táctil (p. ej., dolor provocado por un cepillo) y una propagación de la hipersensibilidad al dolor más allá de un área de lesión tisular (hiperalgesia secundaria o alodinia) (Eliav et al 2002, Torebjork et al 1992). Además de aumentos directos en la excitabilidad o en la fuerza sináptica, una reducción en la inhibición tónica y fásica (desinhibición) también puede producir una facilitación neta de una transferencia sensitiva (Moore et al 2002).

Aunque la sensibilización central puede haberse desarrollado en un contexto evolutivo para ayudar a proteger frente a otra lesión las partes lesionadas del cuerpo mientras se produce la recuperación o la curación (Walters 1992) –papel adaptativo– también contribuye a la hipersensibilidad al dolor en pacientes con una lesión nerviosa cuando la lesión inicial hace tiempo que ha desaparecido: un papel de mala adaptación o patológico (Treede et al 1992, Woolf & Mannion 1999). En algunos trastornos, como la cefalea tensional y la fibromialgia, en los que no existe una patología periférica detectable, pero sí hipersensibilidad al dolor demostrable, una sensibilización central autónoma parece ser, en gran medida, responsable de los síntomas presentados (Burstein et al 2000, Gracely et al 2002).

La capacidad del sistema nervioso central (SNC) en la plasticidad funcional (dependiente del uso o de la actividad) contribuye a las transiciones entre la normo-, hipo- e hipersensibilidad al dolor. Una forma de plasticidad cualitativamente bastante diferente comporta la reorganización estructural del circuito sináptico del sistema. Las neuronas pueden morir, las terminales axonales pueden degenerar o atrofiarse, pueden aparecer nuevas terminales axonales, y se modifica el contacto estructural entre células en las sinapsis (Benn et al 2002, Coggeshall et al 1997, Woolf et al 1992). Ello puede traducirse en la pérdida de conexiones normales, la formación de nuevas conexiones anormales y una alteración del equilibrio normal entre excitación e inhibición. Estos cambios suelen producirse después de una lesión en el sistema nervioso, periférico y central, y son responsables de diversas alteraciones sensitivas, con síntomas negativos, como una reducción de la sensibilidad táctil, y síntomas positivos como parestesia y dolor. La reorganización estructural en el asta posterior y sus secuelas funcionales pueden durar tiempo tras la curación de la lesión inicial, representando un cambio persistente en el procesado sensitivo del asta posterior.

En este capítulo, se revisará en primer lugar, las principales características de la anatomía y la fisiología del asta posterior, y luego se describirán las diferentes formas de plasticidad sináptica que se producen en el asta posterior, y su importancia para el dolor y su tratamiento.

SUSTRATOS ANATÓMICOS PARA EL PROCESADO SENSITIVO Y LA PLASTICIDAD EN EL ASTA POSTERIOR

Terminales centrales aferentes primarias

Las terminales centrales de las aferencias primarias ocupan lugares especiales de orden superior en el asta posterior. En el plano dorsoventral, este orden refleja el umbral de sensibilidad de las aferencias, con lugares de terminación específicos para tipos aferentes funcionalmente distintos (Fig. 5.1). Desde la perspectiva de la nocicepción, los nociceptores C y Aδ de alto umbral terminan, predominantemente, en las láminas I y II (con cierta contribución de la lámina V), mientras que los mecanorreceptores Aβ de bajo umbral terminan en láminas más profundas (Willis & Coggeshall 2004). Los nociceptores pueden dividirse en fibras peptidérgicas responsables del factor de crecimiento nervioso (NGF) que terminan más superficialmente (lámina I y II externa) y las aferencias no peptidérgicas que responden al factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), que terminan en la lámina II interna (Bennett et al 1998, Snider & McMahon 1998). Los termorreceptores de bajo umbral también terminan en el asta posterior superficial. La localización superoinferior y mediolateral de las terminales centrales de las aferencias primarias en el asta posterior codifica la localización del campo receptivo periférico de las aferencias, generando un mapa somatotópico de la superficie corporal en el plano horizontal del asta posterior (Brown 1981, Brown et al 1991, Shortland & Woolf 1993a, Shortland et al 1989). A nivel de territorios nerviosos individuales, el mapa se organiza de forma que los campos periféricos vecinos ocupan partes contiguas de la médula espinal. Los pliegues terminales centrales de las aferencias individuales están muy organizados –cada tipo funcional de aferencia suele tener un patrón estructural y una distribución laminar distintos– y, en su mayoría, circulan por distancias considerables en el plano superoinferior, excitando a varios centenares de neuronas.

Neuronas del asta posterior

Según la proyección de sus axones, las neuronas del asta posterior pueden dividirse en tres clases generales: neuronas de proyección, neuronas propioespinales e interneuronas locales (Brown 1981, Willis & Coggeshall 1991). La distribución y extensión del árbol dendrítico de las neuronas determinará qué y cómo reciben muchos impulsos entrantes (Fig. 5.1). Aunque las neuronas de proyección transfieren información sensitiva desde la médula espinal hacia el cerebro y, por tanto, son impulsos salientes primarios desde la médula espinal, representan sólo una pequeña minoría del número total de células del asta posterior. Además de transferir información a los centros superiores del cerebro que intervienen en la percepción, la atención, la conducta aprendida y las respuestas emocionales y autónomas, las neuronas de proyección también intervienen en la activación de los sistemas de control descendentes, que, a su

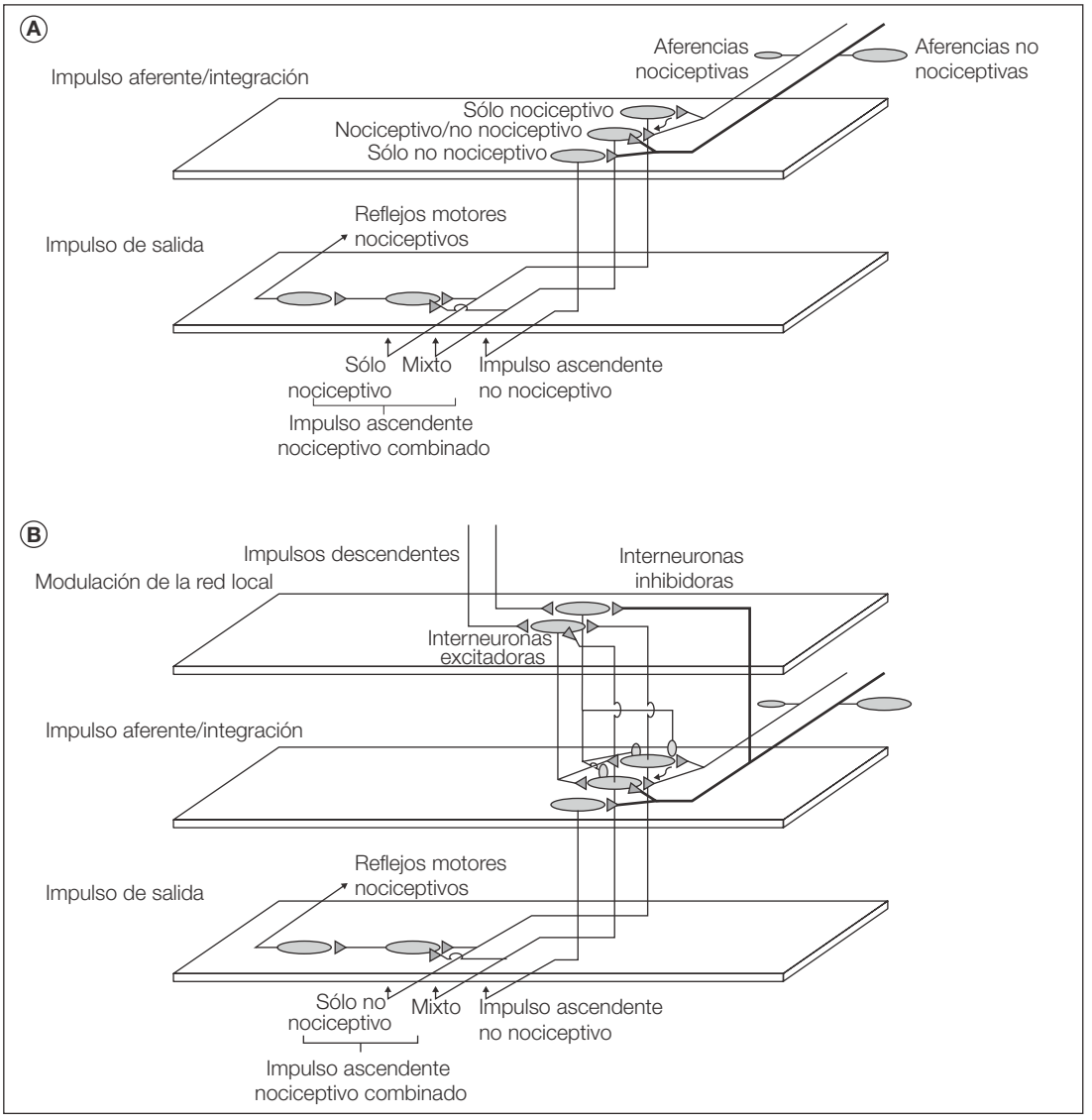


Fig. 5.1•Organización esquemática de los impulsos de entrada y de salida del asta posterior y redes moduladoras locales. En **A** se muestran los impulsos de entrada nociceptivos y no nociceptivos y los impulsos de salida motores y ascendentes. En la parte superior de los impulsos se encuentra el control modulador excitador e inhibidor local, al que puede accederse por impulsos aferentes primarios o locales, supraespinales, como se muestra en **B**.

vez, controlan la ganancia de neuronas del asta posterior a través de mecanismos excitadores e inhibidores.

Las neuronas propioespinales transfieren impulsos de un segmento de la médula espinal a otro; se conoce poco su papel en la nocicepción, pero parecen capaces de actuar como una vía multisináptica que transfiere información al cerebro. Desempeñan un papel importante en el control de la locomoción y en la organización de respuestas reflejas coordinadas.

La gran mayoría de neuronas intrínsecas del asta posterior son interneuronas locales, que envían sus axones sólo a una corta distancia en la médula espinal (en el mismo segmento), e incluyen interneuronas excitadoras e inhibidoras. Las neuronas excitadoras son una fuente de impulso excitador polisináptico que es numéricamente mayor al impulso monosináptico directo conducido por las aferencias primarias. Por ejemplo, los reflejos de retirada nociceptivos están mediados por un cadena de interneuronas excitadoras que unen el asta posterior superficial con las neuronas motoras (Fig. 5.1). Muchas neuronas inhibidoras contienen GABA y/o glicina como neurotransmisores, y sinapsan a nivel presináptico en las terminales aferentes primarias y a nivel postsináptico en las neuronas del asta posterior (Powell & Todd 1992, Todd 1990). La inhibición presináptica disminuye la liberación de transmisores de las terminales aferentes primarias, mientras que la inhibición postsináptica hiperpolariza o pinza la membrana postsináptica. Debido a que muchas interneuronas inhibidoras se excitan por estimulación aferente primaria, además de las proyecciones descendentes del tronco encefálico, existe un mecanismo inhibidor fásico centrado en la excitación provocada por un estímulo periférico a un grupo limitado de neuronas, evitando la propagación incontrolada de la excitación. Muchas interneuronas inhibidoras se activan espontáneamente y, de esta forma, mantienen un control inhibidor tónico continuo sobre el procesado en el asta posterior. En el Capítulo 4 se presenta información más detallada de la organización anatómica del asta posterior.

TRANSMISIÓN SINÁPTICA EN EL ASTA POSTERIOR

La transferencia sináptica de información de la periferia a las neuronas del asta posterior está dirigida por la naturaleza y cantidad de transmisores liberados por diferentes aferencias primarias, la densidad e identidad de receptores postsinápticos (ionotrópicos y metabotrópicos), la cinética de la activación de los receptores, y la abertura y cierre de los canales iónicos y la captación o descomposición del transmisor. Cada uno de estos factores está sujeto a múltiples influencias moduladoras.

Igual que la gran mayoría de sinapsis excitadoras rápidas del SNC, muchas terminales excitadoras presinápticas del asta poste-

rior liberan glutamato, que activa los receptores ionotrópicos de glutamato, localizados estratégicamente en las neuronas postsinápticas. Los potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) debidos a potenciales únicos de acción presinápticos están causados, principalmente, por la activación del α-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol (AMPA) y subtipos de kainato del receptor ionotrópico del glutamato, y duran normalmente sólo unos milisegundos (Fig. 5.2) (Li et al 1999, Yoshimura & Jessell 1990). El subtipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) del receptor ionotrópico del glutamato, que también se localiza en las sinapsis excitadoras, contribuye poco a las respuestas a potenciales de acción presinápticos únicos, porque estos receptores están suprimidos tónicamente por Mg^{2+} extracelular, que bloquea los canales de NMDA (Mayer et al 1984). Este tipo de transmisión sináptica excitadora se produce incluso en sinapsis de aferencias primarias de nociceptores de fibras C «lentos» (Fig. 5.2) (Moore et al 2000). Con la activación de baja frecuencia de los nociceptores producida por estímulos nocivos leves, estos PPSE transmiten a las neuronas del asta posterior el inicio, duración, intensidad y localización de los estímulos nocivos en la periferia. Los potenciales postsinápticos inhibidores (PPSI) rápidos producidos por corrientes de cloro están mediados por glicina y GABA, que actúan sobre los receptores ionotrópicos de glicina y $GABA_A$ e hiperpolarizan la célula. El receptor $GABA_B$ es un receptor acoplado a la proteína G, y produce una inhibición de inicio más lento y de duración más prolongada, predominantemente a nivel presináptico (Towers et al 2000, Yoshimura & Nishi 1995). Otros receptores acoplados a la proteína G, como los receptores opioides μ y κ y de adenosina, también proporcionan un potente control inhibidor sobre las neuronas del asta posterior. El ligando endógeno de los receptores κ es la dinorfina, un péptido opioide, cuya expresión se suprime normalmente a nivel transcripcional por el modulador antagonista del elemento regulador del flujo (DREAM). La ausencia de DREAM desreprime la expresión de dinorfina, causando una profunda inhibición de la transmisión nociceptiva en el asta posterior (Cheng et al 2002).

PLASTICIDAD SINÁPTICA EN EL ASTA POSTERIOR

La modulación de la eficacia sináptica en el asta posterior tiene una importancia fundamental para su funcionamiento. La fuerza de un contacto sináptico puede variar por un lado desde un fallo en la producción de una respuesta postsináptica (una sinapsis silente) (Baba et al 2000, Li & Zhuo 1998) hasta una situación en la que una única corriente postsináptica excitadora es suficiente para alcanzar el umbral y generar un potencial de acción en la neurona diana. En circunstancias normales, muchas sinapsis producen respuestas subumbrales de diversa amplitud (según la cantidad de transmisor liberado y el número de receptores de la membrana postsináptica), y los potenciales de acción en las células postsinápticas se generan sólo por múltiples impulsos que se suman en tiempo o espacio (Woolf & King 1989, 1990). Aumentar o disminuir la fuerza de los impulsos sinápticos por un cambio de la liberación o acción de los transmisores provoca profundos cambios en el procesado sensitivo de la médula espinal.

Muchas neuronas del asta posterior, como las neuronas del fascículo espinotalámico, se sensibilizan después de breves disparos de actividad en los nociceptores; la transferencia sináptica aumenta, se potencia o facilita (Cook et al 1987, Dubner & Ruda 1992, Nichols et al 1999, Simone et al 1991). Esta sensibilización central tiene formas diferentes y características. Una forma es la sumación (*wind-up*), un aumento progresivo dependiente de la actividad en la respuesta neuronal durante un tren de impulsos (Mendell &

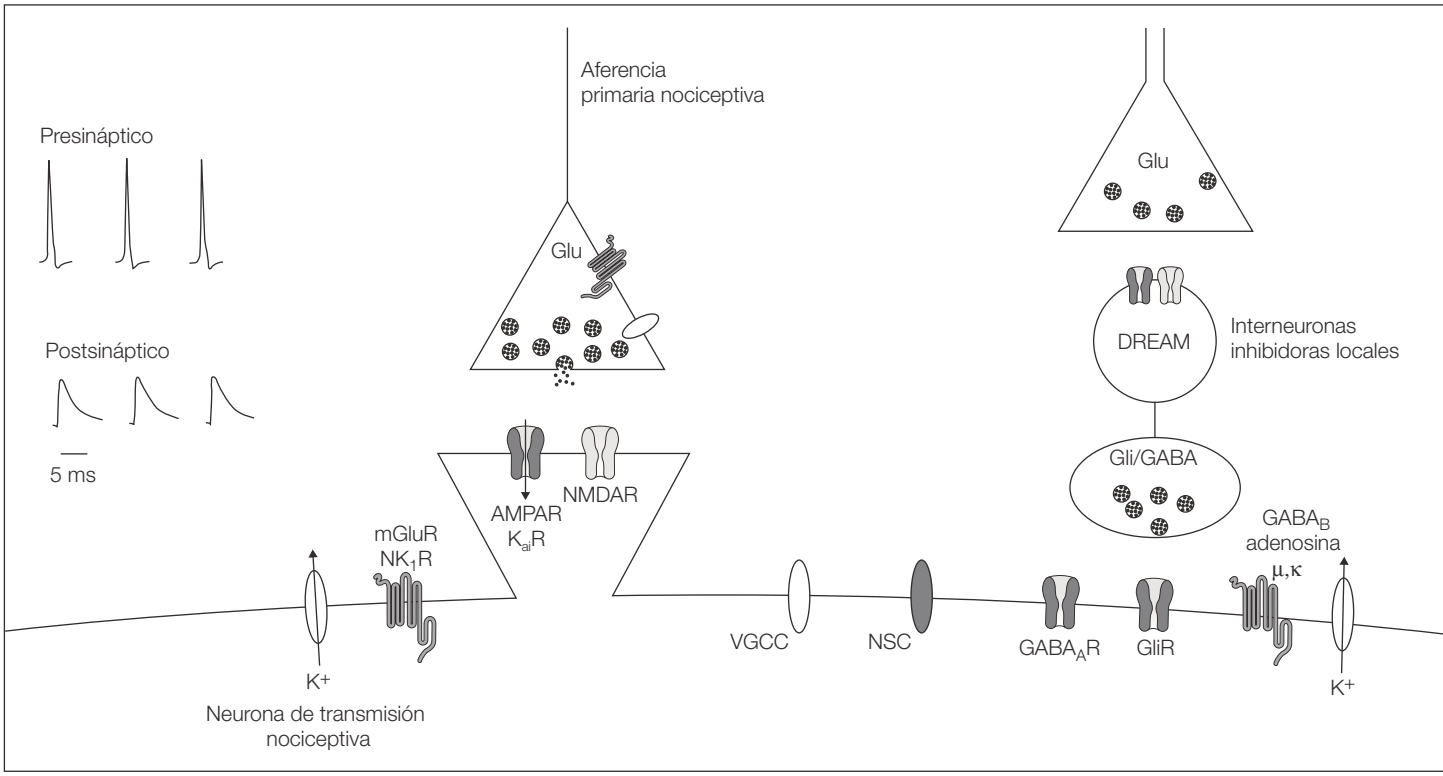


Fig. 5.2•PPSE rápidos de receptor AMPA/KAI. Impulsos de entrada sinápticos de aferencias nociceptivas y no nociceptivas. La transmisión sináptica rápida está mediada principalmente por la acción del glutamato sobre receptores α-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol (AMPA) y kainato. A la izquierda, se ilustran los potenciales de acción presinápticos y las respuestas postsinápticas de la neurona del asta posterior. La actividad neuronal del asta posterior está esculpida por interneuronas inhibidoras de GABA/glicina.

Wall 1965); otra forma es una plasticidad dependiente de la actividad heterosináptica que sobrevive al estímulo inicial durante decenas de minutos (sensibilización central clásica) (Thompson et al 1990, 1993b), y una tercera forma es una potenciación en gran parte homosináptica, producida por breves impulsos de alta frecuencia (potenciación a largo plazo) (Ikeda et al 2003, Randic et al 1993). Además, existen cambios dependientes de la transcripción presináptica y postsináptica en la función sináptica, que tardan más en manifestarse (horas), pero que duran períodos prolongados (días) (Ren et al 1992, Samad et al 2001). Por último, existen reducciones en el nivel de la inhibición tónica y fásica que también facilitan el flujo sensitivo (Moore et al 2002). Actualmente, se considera que estas diferentes formas de plasticidad constituyen el fenómeno general de la sensibilización central (Ji et al 2003, Woolf & Salter 2000).

Sumación (*Wind-up*)

La sumación es una forma de plasticidad dependiente de la actividad homosináptica (sólo cambian las sinapsis activadas) caracterizada por un aumento progresivo del impulso de salida del potencial de acción de neuronas del asta posterior, producido durante un tren de estímulos repetidos de baja frecuencia de nociceptores o fibras C (Fig. 5.3) (Mendell 1984). La descarga repetitiva de los nociceptores aferentes primarios produce una coliberación con el glutamato de neuromoduladores, como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) de terminales centrales de nociceptores. Ello se debe a una liberación de vesículas de núcleo denso en respuesta a un influjo de calcio en la terminal presináptica mayor, necesario para liberar glutamato de las vesículas sinápticas claras. La liberación de los neuropéptidos sustancia P y CGRP activa los receptores unidos a la proteína G postsinápticos, dando lugar a despolarizaciones postsinápticas lentas, que duran decenas de segundos (DeKoninck & Henry 1991, Miller & Woolf 1996, Thompson et al 1993a, Woolf & Salter 2000). Los PPSE lentos mediados por péptidos, cada uno de los cuales dura milésimas de milisegundos, proporcionan importantes oportunidades a la sumación temporal incluso con impulsos de baja frecuencia (< 5 Hz), y la despolarización acumulativa resultante se potencia por el reclutamiento de la corriente del receptor NMDA al inhibir la supresión de Mg^{2+} de los canales (Fig. 5.3) (Dickenson & Sullivan 1987, Sivilotti et al 1993). Por tanto, la despolarización sostenida recluta corrientes de Ca^{2+} dependientes del voltaje, desencadenando potenciales en meseta mediados por canales de cationes no selectivos activados por calcio.

La sumación es una forma de plasticidad dependiente de la actividad, que se manifiesta sólo durante un estímulo y finaliza al concluir el mismo. Puede producirse una correlación conductual de la sumación en los humanos por estímulos calóricos o mecánicos repetidos periféricos, en los que el dolor aumenta con cada estímulo sucesivo, aunque la intensidad del estímulo no cambie (Price et al 1977). Después de la lesión de un nervio periférico, un ligero toque repetido puede producir un dolor creciente (Jensen 1998).

Sensibilización central heterosináptica clásica

La descripción original de la sensibilización central hacía referencia sólo a un aumento de inicio inmediato, dependiente de la actividad o del uso de neuronas nociceptivas del asta posterior de la médula espinal debido a, y más duradero, una breve descarga de impulso aferente, de nociceptores durante decenas de minutos (Cook et al 1987, McMahon & Wall 1983, Woolf 1983, Woolf & Wall 1986). Esta forma de sensibilización se conoce actualmente como sensibi-

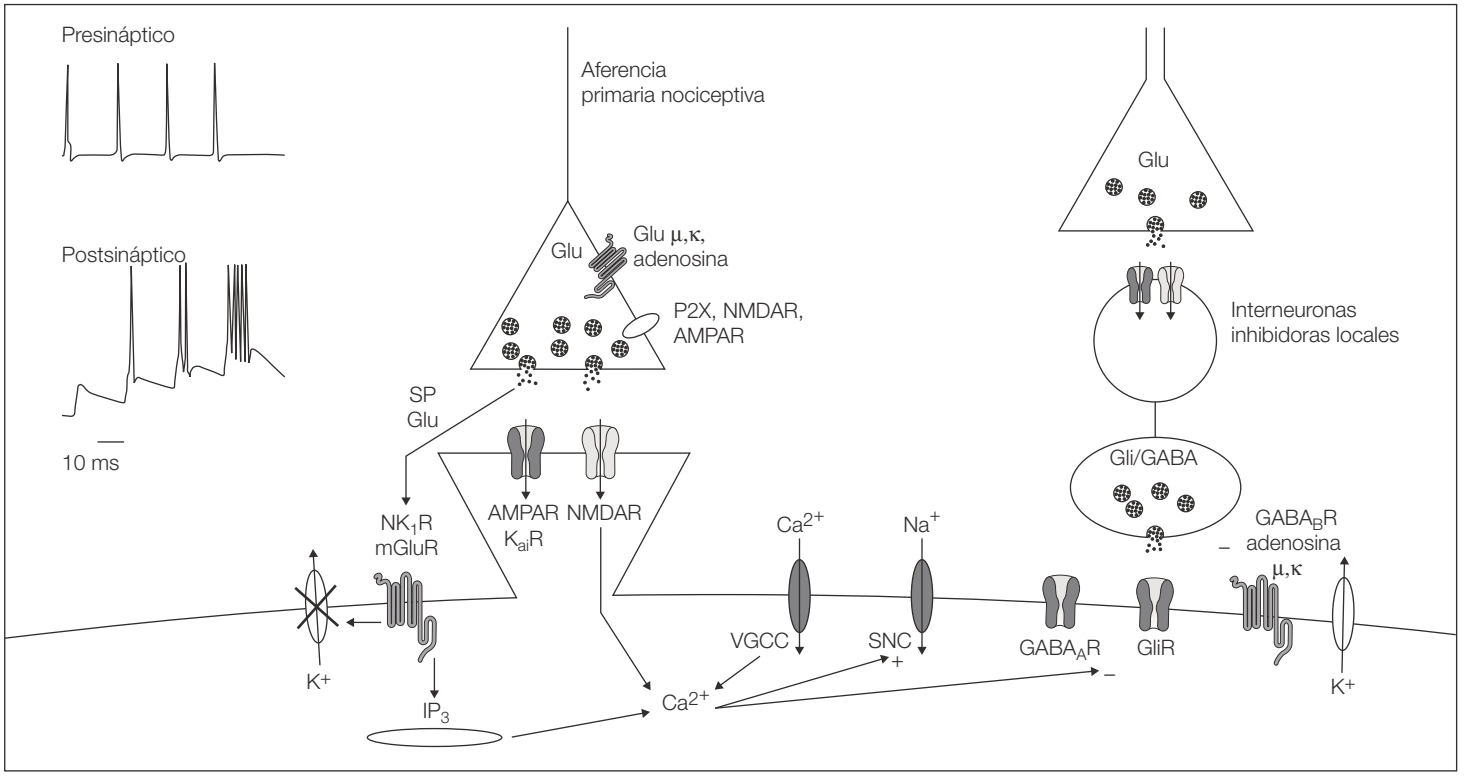


Fig. 5.3•Respuestas sinápticas lentas y sumación (*wind-up*). La frecuencia de descarga rápida de los potenciales de acción en los nociceptores aferentes primarios produce una liberación de transmisores, además de glutamato, como la sustancia P, que genera potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) lentos. Los PPSE lentos y rápidos postsinápticos se suman temporalmente, e inician la señalización postsináptica, que aumenta la descarga de neuronas del asta posterior. IP_3, inositol trifosfato; P2X, purinorreceptor; SP, sustancia P. Véanse las leyendas de la Fig. 5.2 para otras abreviaturas.

lización central heterosináptica clásica. Tras la inducción de esta forma de sensibilización central dependiente de la actividad mediante un estímulo breve (de 10-20 s) e intenso, condicionante de nociceptores, normalmente unos impulsos subliminales/subumbrales empiezan a activar neuronas del asta posterior por un aumento en la eficacia sináptica. Una característica destacada de la eficacia sináptica en las neuronas del asta posterior es que, si bien incluye aquellas sinapsis de terminales centrales de nociceptores activadas por un estímulo condicionante o de inicio (una facilitación homosináptica) (Fig. 5.4), también se encuentra para sinapsis no activadas por el estímulo condicionante o de inicio, como los realizados por fibras Aβ mecanosensibles de umbral bajo en neuronas del asta posterior (Simone et al 1989). Éste es un ejemplo de una forma heterosináptica de facilitación (es decir, las sinapsis activadas por los impulsos condicionantes y de prueba son diferentes) (Fig. 5.5). Las fibras sensitivas de bajo umbral activadas por estímulos inocuos, como un toque ligero, pueden, después de inducir la sensibilización central heterosináptica, activar neuronas nociceptivas normalmente de alto umbral, produciendo alodinia. El dolor, aunque provocado por un estímulo en la periferia, esencialmente se origina como resultado de cambios en el procesado sensitivo en el SNC.

Esta facilitación central heterosináptica dependiente de la actividad se manifiesta segundos después de un estímulo condicionante nociceptivo adecuado –como una estimulación eléctrica de fibras C, un intenso estímulo calórico, la aplicación periférica de productos químicos irritantes (como la capsaicina) o un estímulo perjudicial (como una incisión quirúrgica)– y pueden durar varias horas más que el estímulo. Si el estímulo se mantiene, aun con bajos niveles, la sensibilización central persiste aún más. Después de una lesión nerviosa periférica, por ejemplo, la actividad ectópica en curso que se origina en las fibras sensitivas del nervio lesionado puede producir una sensibilización central prolongada (Koltzenburg et al 1992b).

Las consecuencias en la conducta de la sensibilización central heterosináptica pueden detectarse fácilmente en experimentos psicofísicos en seres humanos. La inyección intradérmica de capsaicina, el principio cáustico de la guindilla que activa el receptor TRPV1, produce un dolor intenso, pero transitorio, por activación de los nociceptores que expresan TRPV1. Ello va seguido de un aumento de la sensibilidad fuera de la región de la inyección de capsaicina a impulsos de punción (hiperalgesia mecánica secundaria) y mecanosensitivos de bajo umbral (cepillo, alodinia mecánica secundaria) por inducción de la sensibilización central (Gottrup et al 2000, Torebjork et al 1984). Clínicamente, la sensibilización central contribuye a la hipersensibilidad al dolor en piel, músculos, articulaciones y vísceras, y a cefalea (Ji et al 2003).

La sensibilización central heterosináptica se manifiesta de tres formas:

1. Como una reducción en el umbral por reclutamiento de impulsos de entrada de fibras Aβ de bajo umbral previamente subliminales.
2. Como un aumento en la respuesta de neuronas del asta posterior, aumenta el número de los potenciales de acción producidos por un impulso de entrada por encima del umbral.
3. Una expansión de la propagación de los campos receptivos de neuronas del asa posterior.

El desenmascaramiento de los impulsos de entrada subumbrales hace que las neuronas se sensibilicen a estímulos en regiones circundantes de la periferia, produciendo una propagación de la sensibilidad más allá del punto de lesión tisular (hiperalgesia secunda-

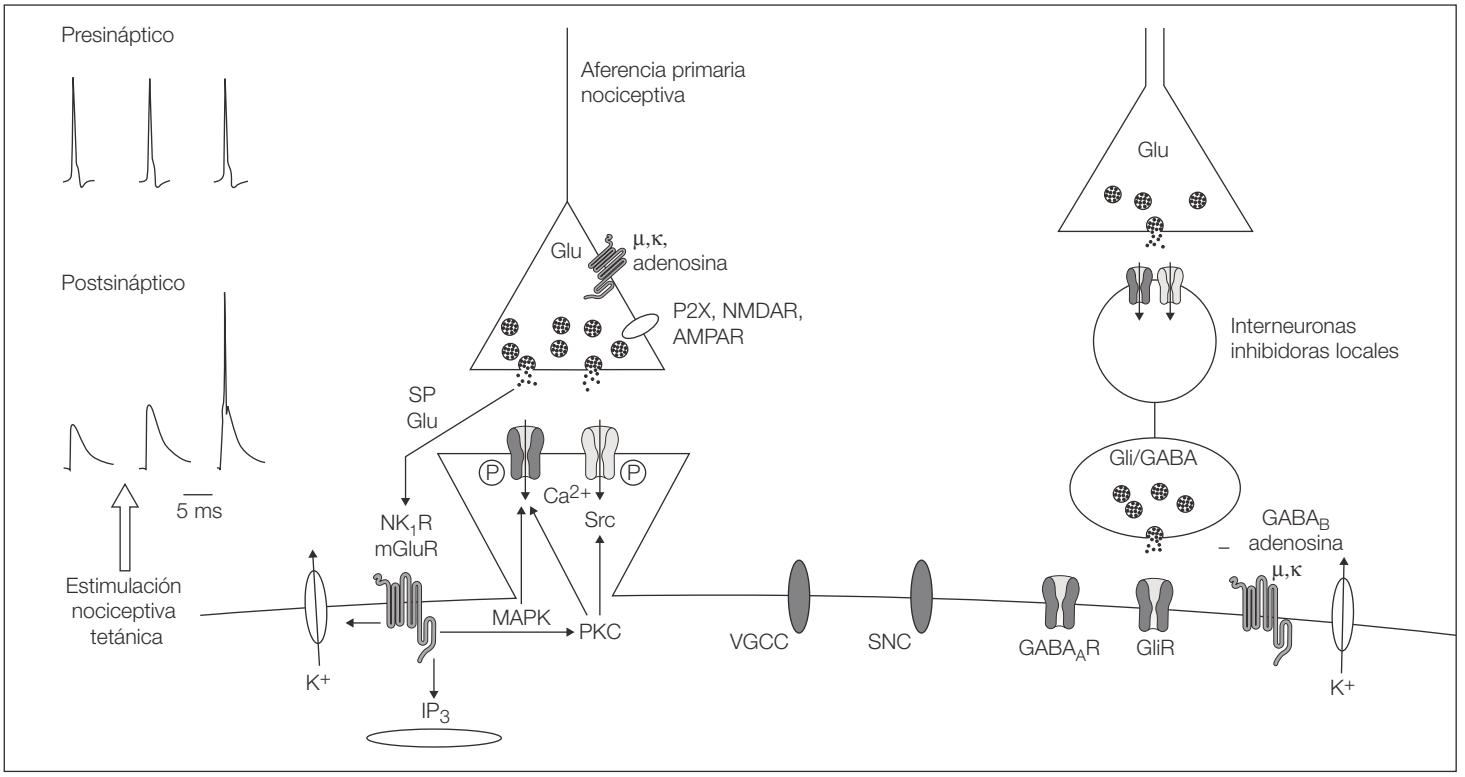


Fig. 5.4• Potenciación homosináptica a largo plazo. Un breve período de descarga de alta frecuencia en los nociceptores aferentes primarios puede producir una potenciación homosináptica a largo plazo, por vías de señalización postsináptica en las neuronas del asta posterior. IP3, inositol trifosfato; MAPK, proteína cinasa activada por mitógeno; P, residuo de fosfato; P2X, purinorreceptor; PKC, proteína cinasa C; SP, sustancia P; Src, Src tirosina cinasa. Véanse las leyendas de la Fig. 5.2 para otras abreviaturas.

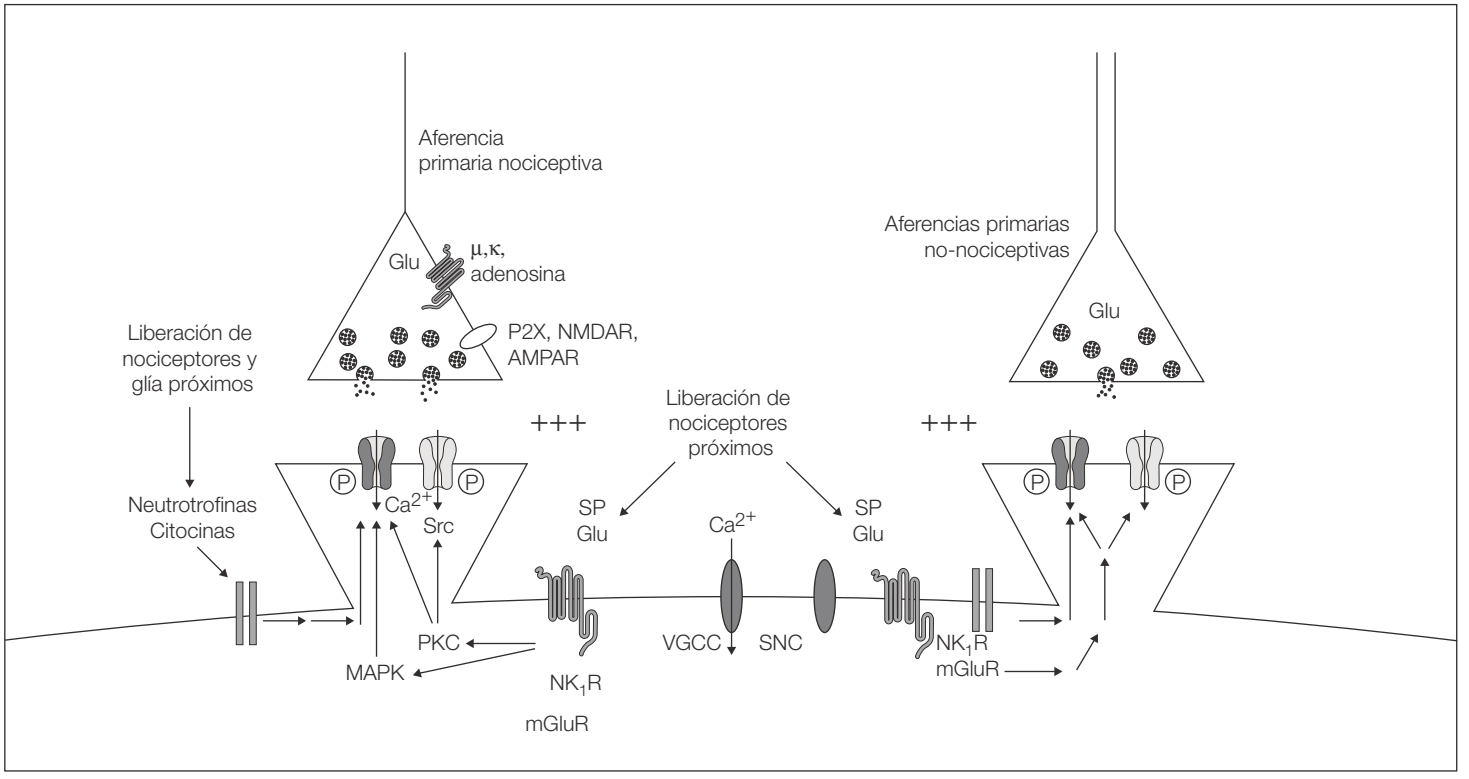


Fig. 5.5• Sensibilización central: potenciación heterosináptica persistente. Los transmisores y mediadores liberados de aferentes primarios y también de la glía pueden actuar a distancia en las neuronas del asta posterior para producir una potenciación heterosináptica de larga duración de transmisión sináptica rápida. Los impulsos de nociceptores y no nociceptores pueden potenciarse. IP_3, inositol trifosfato; MAPK, proteína cinasa activada por mitógeno; P, residuo de fosfato; P2X, purinorreceptor; PKC, proteína cinasa C; SP, sustancia P; Src, Src tirosina cinasa. Véanse las leyendas de la Fig. 5.4 para otras abreviaturas.

ria). Además, no sólo se amplifican las respuestas de neuronas individuales sino que también aumenta el número de neuronas de la vía del dolor activadas por un estímulo dado (Woolf & Salter 2000).

La sensibilización central es la consecuencia del engranaje de múltiples cascadas de señalización intracelular que estaban latentes eficazmente antes de la activación por neurotransmisores (glutamato) y neuromoduladores (sustancia P; factor neurotrófico derivado del cerebro, BDNF; Eph-B), dando lugar a una modificación orquestada del comportamiento neuronal que consiste en un aumento de respuestas postsinápticas excitadoras y un descenso de la inhibición (Ji et al 2003, Woolf y Salter 2000). Dos mecanismos generales principales contribuyen a la mayor eficacia sináptica resultante:

1. Un procesado postraduccional de receptores/canales iónicos o proteínas reguladoras asociadas, que alteran las propiedades funcionales intrínsecas.
2. Una expresión en la superficie celular y tráfico de canales en neuronas sensitivas primarias y del asta posterior por el tráfico de receptores hacia la membrana.

El influjo del calcio a través del canal iónico NMDA es la principal, pero no exclusiva, vía por la que se induce la potenciación heterosináptica en neuronas del asta posterior (Fig. 5.5). La activación de los canales del calcio dependientes del voltaje puede aumentar la transmisión excitadora por mecanismos que no afectan a los receptores NMDA (Koltzenburg et al 1992a). Las neurotrofinas como el BDNF, que actúan a través de sus receptores Trk relacionados, facilitan la transmisión sináptica (Kerr et al 1999, Mannion et al 1999) a través, en parte, de un mecanismo independiente de los receptores NMDA postsinápticos. Además, existen pruebas del realce de la transmisión sináptica por citocinas, como el factor de necrosis tumoral a (TNF-α), que puede liberarse de células de la glía en el asta posterior (Watkins et al 2001).

Las vías intracelulares que conducen a la sensibilización central comportan interacciones de múltiples cascadas de señalización de serina/treonina y tirosina cinasa. La activación de varias de estas proteína cinasas conduce a la fosforilación de receptores ionotrópicos de glutamato (NMDA y AMPA), que aumenta la eficacia sináptica al alterar el tiempo de abertura de los canales, aumentar la descarga, eliminar el bloqueo de los canales de Mg^{2+} y favorecer el tráfico de receptores a la membrana sináptica (Woolf & Salter 2000). La deleción de genes para isoformas de la adenilato ciclasa, proteína cinasa A y proteína cinasa C altera el desarrollo de hipersensibilidad al dolor en ratones transgénicos (Malmberg et al 1997, Wei et al 2002).

Los estímulos nocivos y la inflamación inducen una fosforilación de las subunidades NR1 y NR2A/B del receptor NMDA en neuronas del asta posterior (Zou et al 2000). Un mediador importante de la fosforilación de la tirosina del receptor NMDA es el no receptor Src de la tirosina cinasa, que se activa por receptores TrkB y EphB y, posteriormente, aumenta las corrientes del receptor NMDA (Salter & Kalia 2004, Salter 1998). Que el receptor de NMDA tiene un papel clave en la sensibilización central dependiente de la actividad se ha demostrado farmacológicamente y, más recientemente, por un *knockout* condicional de la subunidad NR1 del receptor NMDA, que elimina las corrientes sinápticas de NMDA y una manifestación conductual de la sensibilización central aguda (South et al 2003).

Aún no está exactamente claro cómo se activan y controlan las diferentes serina/treonina y tirosina cinasas, que fosforilan los receptores NMDA y AMPA, en las neuronas del asta posterior en

respuesta a diferentes impulsos nociceptores. Un modulador principal podría ser la cinasa regulada por señal extracelular (ERK) proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) (Ji et al 1999, 2002). La ERK se activa (fosforila) en neuronas del asta posterior después de un impulso aferente nociceptivo, y la inhibición de su activación suprime las manifestaciones conductuales de la sensibilización central. La excitabilidad neuronal del asta posterior puede controlarse por regulación ERK de los canales de Kv4.2, el principal contribuyente de las corrientes de potasio tipo A (Hu et al 2003), pero es probable que existan otros sustratos corriente abajo de la ERK, como los receptores NMDA y AMPA (Ji et al 2003).

Un equilibrio entre la activación del receptor metabotrópico de glutamato y $GABA_B$ puede cambiar las propiedades intrínsecas de disparo de las neuronas del asta posterior desde un patrón tónico a un patrón meseta o incluso de descarga endógena, por modulación del canal rectificador de potasio internamente (Kir3), y ello contribuye a la excitabilidad alterada inducida por las aferencias (Derjean et al 2003). La prostaglandina E_2 producida por ciclooxigenasa (Cox) en la médula espinal actúa sobre receptores EP expresados por neuronas sensitivas primarias y del asta posterior (Yaksh et al 2001) para facilitar la liberación de transmisores de terminales centrales de nociceptores, producir una despolarización directa de neuronas del asta posterior y reducir la actividad del receptor de glicina (Samad et al 2002). En animales sin inflamación, la producción de prostaglandina E_2 en respuesta a la actividad nociceptora está mediada en gran parte por la Cox-1 expresada constitutivamente (Yaksh et al 2001). Aunque la sensibilización central dependiente de la actividad es manifestada por muchas células en las láminas superficiales y profundas del asta posterior, el impacto en cuanto a la hipersensibilidad al dolor parece más importante en las neuronas de proyección espinoparabraquial o espinotalámicas de la lámina I, especialmente las que expresan el receptor NK1 (Honor et al 1999, Mantyh et al 1997).

Potenciación a largo plazo

El medio más simple para sensibilizar neuronas de transmisión del dolor central es aumentar homosinápticamente la eficacia de los impulsos aferentes primarios excitadores en estas neuronas (Fig. 5.4). La estimulación aferente primaria de breve duración y alta frecuencia induce una potenciación de respuestas mediadas por el receptor AMPA en sinapsis de neuronas de segundo orden. La potenciación se previene mediante el bloqueo farmacológico de los receptores NMDA, y persisten durante horas, mientras se observen experimentalmente.

El aumento duradero de respuestas sinápticas excitadoras monosinápticas en sinapsis aferentes primarias de segundo orden en las vías del dolor comparte cascadas de señalización comunes con la forma dependiente del receptor NMDA de potenciación a largo plazo de transmisión sináptica excitadora observada en muchas regiones del SNC, que recuerda, en muchos aspectos, a la señalización responsable de la sensibilización central heterosináptica clásica (Ji et al 2003).

Los mecanismos de la potenciación a largo plazo, dependiente del receptor NMDA, se han examinado más detalladamente en sinapsis colaterales de Schaffer en neuronas CA1 del hipocampo, donde se ha propuesto una cascada de señalización central para iniciar la potenciación a largo plazo en respuesta a la estimulación tetánica (Ali & Salter 2001, Jin et al 2003, Malenka & Nicoll 1999, Salter 1998, Sheng & Kim 2002). Ello requiere un influjo de calcio a través de receptores NMDA durante la estimulación tetánica, que se consigue en parte por la sumación temporal de PPSE, disminuyendo, por tanto, la supresión de Mg^{2+} de la actividad de los canales de NMDA (Fig. 5.4). El aumento de la función de los canales de NMDA por la tirosina cinasa Src también es necesario (Lu et al 1998), y se ha demostrado que la activación de Src produce la estimulación de otra tirosina cinasa, CAKβ/Pyk2. El efecto de la activación de Src contrarresta la depresión tónica de la actividad de los canales de NMDA por la fosfotirosina fosfatasa STEP (Pelkey et al 2002). Se ha demostrado que la estimulación tetánica de las colaterales de Schaffer aumenta el nivel de fosforilación de la tirosina de la subunidad NR2B del receptor NMDA en neuronas CA1, predominantemente en Y1472 del NR2B, indicando los efectos a través de la fosforilación directa del propio receptor NMDA. Un aumento simultáneo en la concentración postsináptica de sodio también puede contribuir a la descarga de la actividad del receptor NMDA.

La descarga multiplicativa en la función del receptor NMDA y el aumento espectacular resultante del influjo de calcio desencadena una cascada que lleva a la activación de cinasa II dependiente de calcio/calmodulina (CAMKII) y fosforilación de la subunidad proteica GluR1 del receptor AMPA, que abre los canales de AMPA en un estado de alta conductancia (Malinow & Malenka 2002, Song & Huganir 2002). La fosforilación de los receptores AMPA también puede aumentar la expresión en la superficie celular de los receptores AMPA y la activación de sinapsis silentes, aquellas que carecen de receptores AMPA. La forma general de esta cascada de señalización central –activación del receptor NMDA que produce un aumento postsináptico de la función del receptor AMPA o la expresión en la superficie celular– probablemente es aplicable a las neuronas de transmisión del dolor medular (Woolf & Salter 2000).

Los receptores NMDA se expresan en el asta posterior, y son necesarios para inducir la sensibilización central. Las principales tirosina cinasas Src y CAKβ/Pyk2, además de la fosfotirosina fosfatasa STEP, también se expresan en la médula espinal, y se asocian físicamente a receptores NMDA medulares (Huang et al 1999, Salter & Kalia 2004, Pelkey et al 2002, Yu & Salter 1999). La función de los receptores NMDA en neuronas del asta posterior aumenta por la señalización de CAKβ/Pyk2-Src y disminuye con la STEP. En el asta posterior se ha demostrado la fosforilación de la tirosina de la subunidad NR2B del receptor NMDA (Moon et al 1994, Guo et al 2002). Además, existen pruebas de sinapsis silentes en neuronas del asta posterior y su conversión en sinapsis activas, un proceso que requiere interacciones del dominio PDZ de los receptores AMPA (Li & Zhuo 1998). Igual que en otras muchas regiones del SNC, las sinapsis silentes del asta posterior son más importantes en los primeros estadios del desarrollo (Baba et al 2000). Por tanto, en el asta posterior del adulto, la potenciación a largo plazo puede expresarse por una conductancia de los canales del AMPA potenciada por un único canal mediado por el receptor NMDA y la expresión aumentada de receptores AMPA en la superficie celular (Ji et al 2003).

La aplicabilidad de toda la cascada de señalización descrita en CA1 probablemente está limitada a una subpoblación de neuronas del asta posterior. Se ha observado que la administración de CAMKII exógena para aumentar las respuestas del AMPA de las neuronas del asta posterior y la inhibición farmacológica de CAMKII inhiben las respuestas neuronales y conductuales a la capsaicina intradérmica. Sin embargo, la expresión de CAMKII endógena es muy limitada en el asta posterior. Una proteína cinasa candidata a sustituir a la CAMKII es la proteína cinasa C, que potencia la transmisión sináptica en neuronas del asa posterior. En la CA1, la proteína cinasa C se ha visto implicada en el inicio de la potenciación a largo plazo, pero las pruebas indican que probablemente es la corriente al alza de la Src, y sus efectos están mediados por la proteína tirosina cinasa CAKβ/Pyk2. En el asta posterior, la proteína cinasa C podría tener un papel doble, fosforilar los receptores AMPA y estimular la

señalización de CAKβ/Pyk2-Src o, por otro lado, la fosforilación de receptores AMPA puede producirse por una serina/treonina cinasa aún no identificada.

La vía de la MAPK es otra cascada de señalización de la cinasa que parece necesaria para la inducción de la potenciación a largo plazo en la CA1. La MAPK se activa en la fosforilación por la ERK cinasa/proteína activada por el mitógeno (MEK) y los inhibidores de la MEK bloquean la inducción de la potenciación a largo plazo. Cabe destacar que la primera fase de la potenciación a largo plazo se previene por inhibición de la MEK demasiado pronto para explicar los cambios en la expresión génica. En el asta posterior superficial, la fosforilación de la MAPK aumenta la siguiente estimulación nociceptiva, y la inhibición de la MEK suprime la segunda fase en la prueba de la formalina, lo cual es indicativo de una supresión de la respuesta central. Por tanto, se ha planteado la hipótesis de que la vía de la MAPK es necesaria para la amplificación en las vías nociceptivas espinales, pero se desconoce si desempeña un papel en la potenciación espinal a largo plazo (Ji et al 2003).

Un mecanismo adicional para la potenciación duradera de la transmisión excitadora es por medio de la activación de receptores AMPA que carecen de la forma editada de la subunidad GluR2. Estos receptores AMPA sin GluR2 son permeables al Ca^{2+}, que proporciona el potencial para desviar una necesidad de los receptores NMDA para iniciar la plasticidad sináptica dependiente de la elevación de Ca^{2+} postsináptico. Las neuronas que expresan receptores AMPA permeables al Ca^{2+} se localizan con preferencia en el asta posterior superficial. En sinapsis del asta posterior se ha demostrado un realce prolongado de la transmisión sináptica mediada por receptores AMPA sin GluR2. Este realce puede contribuir a ciertos tipos de amplificación de la respuesta de las neuronas en las vías del dolor.

Además de los mecanismos postsinápticos descritos anteriormente, el aumento presináptico de la liberación de glutamato podría dar lugar a un aumento sostenido en la ganancia de las vías del dolor. Ello podría estar producido por la facilitación directa de la liberación de transmisores o por supresión de la inhibición presináptica tónica. La liberación del transmisor podría aumentar por receptores estimulantes en las terminales aferentes primarias, como receptores $P2X_3$ y autorreceptores NMDA. Sin embargo, los efectos de esta estimulación de receptores pueden ser relativamente cortos. Por contraste, el aumento sostenido de la liberación de glutamato puede producirse por la neurotrofina BDNF, que contribuye a la hipersensibilidad al dolor inflamatorio. El efecto presináptico del BDNF es especialmente importante en sinapsis de probabilidad de baja liberación y las sinapsis de los nociceptores aferentes primarios podrían ser de este tipo. La facilitación presináptica por BDNF se expresa con preferencia en sinapsis excitadoras en neuronas excitadoras. Esta dependencia de las sinapsis en conexiones excitadoras-excitadoras se acopla con la supresión postsináptica de los PPSI. En el asta posterior, estos efectos combinados podrían equivaler a un doble ataque de neuronas de transmisión del dolor que, junto con niveles aumentados de expresión y posibles acciones excitadoras postsinápticas directas, podría explicar la implicación del BDNF en la hipersensibilidad del dolor inflamatorio.

La potenciación prolongada de la transmisión sináptica en sinapsis colaterales de Schaffer en neuronas CA1 del hipocampo es una forma de potenciación homosináptica; la potenciación se limita a sinapsis que se activan en el momento de la estimulación. La potenciación homosináptica de las respuestas del receptor AMPA en sinapsis de las neuronas del asta posterior puede producirse experimentalmente en respuesta a una estimulación de nociceptores de alta frecuencia, de corta duración (Randic et al 1993). La potenciación se limita a la sinapsis activada, y es persistente. Sin embargo, los nociceptores no suelen disparar a altas frecuencias y, por tanto, la potenciación homosináptica puede limitarse a estímulos muy intensos que producen una facilitación limitada al espacio y a la modalidad, si es prolongada. Debido a que la potenciación heterosináptica puede iniciarse con impulsos de nociceptores de baja frecuencia, ésta es la característica más importante de la modulación sináptica en el asta posterior (Woolf & Salter 2000, Ji et al 2003).

Sensibilización central dependiente de la transcripción

La lesión tisular aguda lleva directa e indirectamente a la activación de nociceptores, que luego inicia la sensibilización central. La lesión tisular también induce inflamación, que no sólo sensibiliza las terminales periféricas (sensibilización periférica), aumentando el impulso aferente y, por tanto, manteniendo la sensibilización central, sino que también produce cambios transcripcionales en neuronas sensitivas primarias y del asta posterior, alterando su función durante períodos prolongados (Fig. 5.6) (Dubner & Ruda 1992, Woolf & Costigan 1999).

La actividad nociceptora intensa produce la activación de receptores NMDA, metabotrópico del glutamato, NK1 y TrkB en neuronas del asta posterior, como consecuencia de la liberación de glutamato, sustancia P y BDNF de las terminales centrales aferentes de los nociceptores (Fig. 5.6). Esto activa, a su vez, la proteína cinasa A, proteína cinasa C y ERK. La ERK puede entrar en el núcleo y produce una fosforilación de proteína de unión del elemento de respuesta del AMP cíclico (CREB) en Ser133, que puede activar la transcripción génica por unión a regiones promotoras particulares de genes. La estimulación nociva y la inflamación aumentan la expresión de genes precoces inmediatos *c-Fos* y C*ox-2* y genes de respuesta tardía prodinorfina, *NK1* y *TrkB* en neuronas del asta posterior (Dubner & Ruda 1992, Hunt et al 1987, Ji et al 2002, McCarson & Krause 1994, Mannion et al 1999, Samad et al 2001). Todos estos genes contienen lugares del elemento de respuesta del AMP cíclico (CRE) en sus regiones promotoras, y la vía ERK/CREB puede mediar en la inducción de estos genes que contienen CRE. El bloqueo de la activación de la ERK revierte estos cambios transcripcionales y el desarrollo de un componente de la médula espinal de inicio tardío de hipersensibilidad al dolor postinflamatorio (Ji et al 2002).

Estos cambios transcripcionales dependientes de la actividad en las neuronas de la médula espinal van acompañados de cambios transcripcionales en las neuronas sensitivas primarias. Después de una inflamación periférica, existe una elevación de BDNF y de la sustancia P, ligandos de TrkB y NK1, respectivamente, mientras que después de una lesión nerviosa periférica existen cambios en centenares de genes que pueden alterar la excitabilidad aferente primaria y las propiedades de la transmisión. La transcripción alterada de neuronas de los ganglios de la raíz posterior es en respuesta a niveles alterados de neurotrofinas. Después de una inflamación periférica y una lesión nerviosa existe no sólo un cambio en los niveles de ciertos proteínas/péptidos, sino un cambio fenotípico en algunas neuronas del ganglio de la raíz dorsal. Por ejemplo, las neuronas grandes del ganglio de la raíz dorsal empiezan a expresar sustancia P y BDNF (Neumann et al 1996, Noguchi et al 1995). En consecuencia, estas aferencias no nociceptoras tienen la capacidad de inducir una sensibilización central. El toque ligero repetido induce una hipersensibilidad al dolor táctil progresiva, como resultado de la inducción de la sensibilización central, que dura varias horas (Decosterd et al 2002, Ma & Woolf 1996, Noguchi et al 1995).

La inflamación, además de desencadenar cambios transcripcionales dependientes de la actividad en neuronas del asta posterior, también genera una señal de citocinas humorales que, después de la extensión sistémica por el torrente circulatorio, actúa sobre células

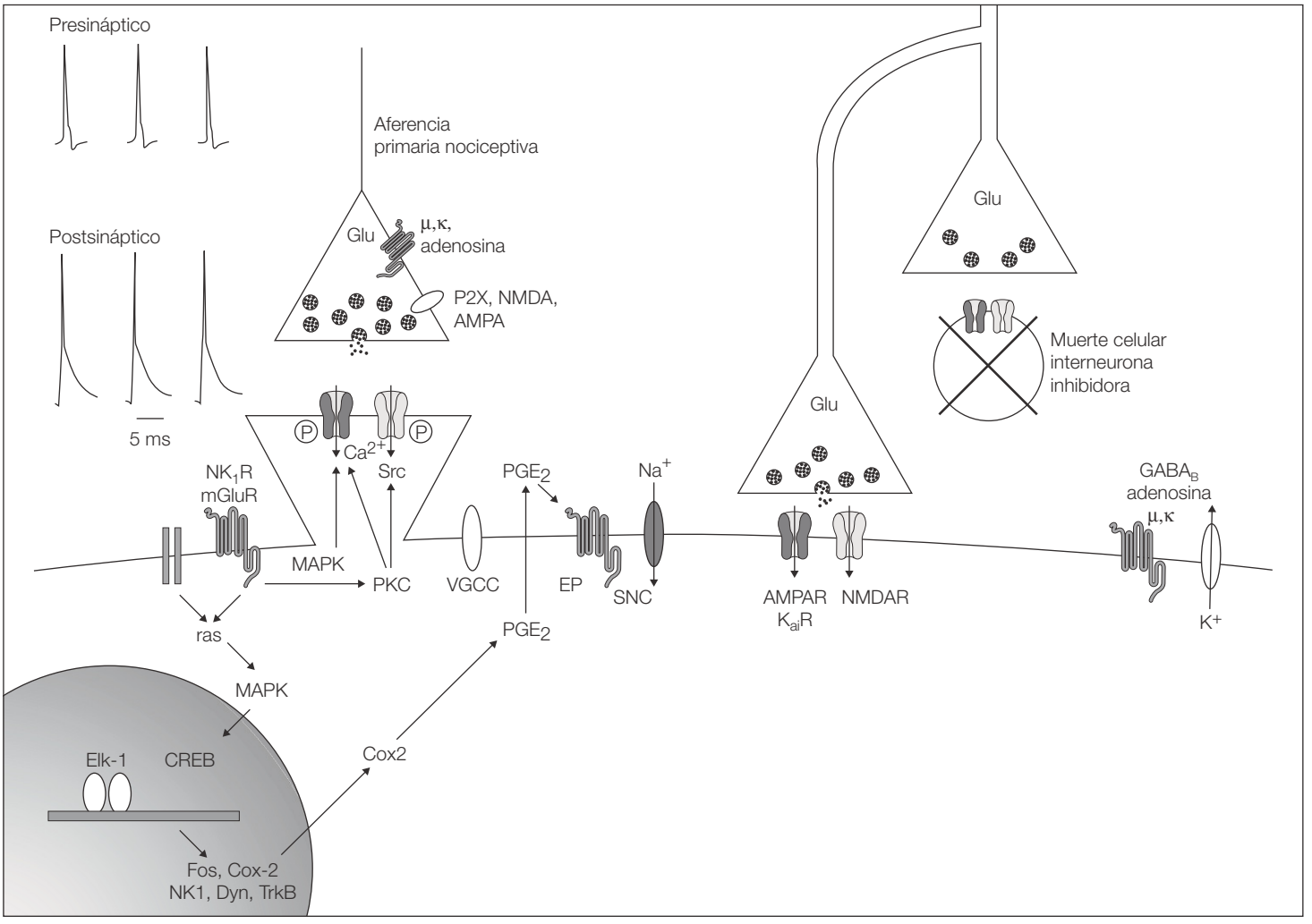


Fig. 5.6• Alteración persistente de expresión génica, conectividad y muerte celular. Aumentos prolongados en las respuestas del asta posterior, producidos por alteraciones en la expresión génica en neuronas del asta posterior y pérdida de interneuronas inhibidoras.

endoteliales del sistema vascular cerebral para producir la citocina interleucina (IL)-1β, que entra en el líquido cefalorraquídeo (Samad et al 2001). Otra fuente de IL-1β y otras citocinas del SNC es el reclutamiento y la activación de la microglía. La microglía activada en el asta posterior parece tener un papel concreto en la inducción del dolor neuropático, que afecta a p38 MAPK (Jin et al 2003, Tsuda et al 2003). La IL-1 actúa sobre receptores de IL-1 expresados en muchas neuronas de la médula espinal y produce una amplia transcripción de Cox-2 en las neuronas (Samad et al 2001). La producción resultante de prostaglandinas aumenta la excitabilidad neuronal en vías somatosensitivas.

La amplia inducción central de la Cox-2 contribuye a los dolores generalizados, la pérdida de apetito y cambios del estado de ánimo y del ciclo del sueño que juntos constituyen la enfermedad o síndrome de enfermedad, una característica de las enfermedades inflamatorias (Samad et al 2002). Estos hallazgos tienen importantes consecuencias para el tratamiento. Primero, los inhibidores de la Cox tienen que actuar a nivel de la Cox-2 inducida a nivel central y periférico. El punto central de su acción parece ser un componente mayor de su actividad analgésica. Segundo, el tratamiento dirigido a reducir el influjo sensitivo en el SNC, como anestesia local epidural o regional durante la cirugía, no evitará la inducción de Cox-2 mediada por el sistema humoral, y puede necesitar un suplemento de inhibidores de la Cox-2.

Al recuperarse de la inflamación, se elimina la fuente del impulso que media en los cambios centrales y la hiperalgesia y alodinia suelen desaparecer en días. Por contraste, el dolor neuropático suele ser persistente e intratable. Una explicación podría ser que, después de una lesión nerviosa, las neuronas aferentes primarias axotomizadas podrían activarse espontáneamente y generar potenciales de acción ectópicos que crean un circuito constante de sensibilización central manteniendo el impulso (Devor & Seltzer 1999). Sin embargo, un componente mayor surge de los cambios de transcripción génica en neuronas del asta posterior en respuesta al aumento de la actividad aferente primaria, después de una lesión tisular, además de la pérdida de interneuronas inhibidoras.

Pérdida de inhibición

De la misma importancia que un aumento sostenido de la transmisión excitadora es la depresión de los mecanismos inhibidores medulares (Fig. 5.6). Contribuyen diversos mecanismos: descensos dependientes de la actividad en el impulso de entrada sináptico en interneuronas inhibidoras, y una pérdida o muerte de estas neuronas.

La depresión a largo plazo de la transmisión de sinapsis aferentes primarias en neuronas inhibidoras del asta posterior se produce por activación de aferencias primarias Aδ. La depresión requiere la acti-

vación de receptores NMDA y un aumento posterior de Ca^{2+} postsináptico, y es mecánicamente similar a la depresión a largo plazo en otras regiones, como el hipocampo o el cerebelo. La base molecular de la depresión a largo plazo en el hipocampo y el cerebelo ha surgido por la endocitosis mediada por la clatrina de receptores AMPA localizados en las sinapsis. Por tanto, es probable que la depresión a largo plazo en sinapsis aferentes primarias sobre las neuronas inhibidoras del asta posterior se deba a la internalización de los receptores AMPA de la superficie celular (Song & Huganir 2002).

La lesión del nervio periférico produce una pérdida muy importante de corrientes inhibidoras, especialmente las mediadas por GABA (Moore et al 2002), y la administración de GABA-miméticos reduce el dolor neuropático (Malan et al 2002). Esto sugiere que la pérdida de inhibición, la desinhibición, es un contribuyente de la hipersensibilidad del dolor neuropático. Una causa importante de esta desinhibición es una muerte selectiva de interneuronas inhibidoras GABAérgicas, después de una lesión nerviosa. Una semana después de lesiones nerviosas que producen hipersensibilidad al dolor, las neuronas empiezan a someterse a una apoptosis en el asta posterior (Moore et al 2002). Puede ser excitotóxica, por liberación excesiva de glutamato o por un fallo en la captación de glutamato, o deberse a señales inductoras de muerte celular como el TNF-α liberado de la microglía activada (Scholz et al 2005). Estos hallazgos indican que el dolor neuropático es, por lo menos en parte, una enfermedad neurodegenerativa. Se debe considerar el tratamiento con objeto de prevenir la pérdida de neuronas y, por tanto, el desarrollo del dolor. Ello requiere identificar a los pacientes de riesgo y una forma fiable de tratamiento que evite la activación de las vías apoptósicas.

Normalmente, en las neuronas del asta posterior en la médula espinal del adulto, la concentración intracelular de Cl^- se mantiene baja por la acción del transportador KCC2 de K^+-Cl^- (Coull et al 2003). Por ello, la activación de los receptores GABA o glicina causa una hiperpolarización, además de una comunicación en la membrana. Sin embargo, después de una lesión nerviosa periférica, la expresión de KCC2 disminuye espectacularmente en algunas neuronas de la lámina I, que produce un aumento de la concentración intracelular de Cl^- (Coull et al 2003). Existe una desviación despolarizante resultante en el equilibrio potencial del Cl^- y, por tanto, en las respuestas postsinápticas mediadas por Cl^- a GABA y glicina son mucho menos despolarizantes, causando una desinhibición y, en una pequeña proporción de neuronas de la lámina I, una excitación neta real. Luego existe una reducción en la liberación de GABA por la pérdida de algunas interneuronas GABAérgicas y un cambio en la respuesta al GABA. Ambos alterarán el equilibrio normal entre la excitación y la inhibición en el asta posterior, que contribuyen al aumento de la excitabilidad. No todas las neuronas muestran el cambio en el Cl^-, y los agonistas del GABA intratecal aún producen analgesia después de una lesión nerviosa periférica.

Redisposición de contactos sinápticos

La alodinia mecánica táctil después de una lesión nerviosa periférica está mediada por aferencias de fibras Aβ mielínicas de umbral bajo (Campbell et al 1988). En modelos experimentales de roedores de dolor neuropático, la eliminación de nociceptores amielínicos por resiniferatoxina, un potente neurotóxico análogo a la capsaicina, es eficaz contra la hiperalgesia calórica, pero no afecta a la hipersensibilidad mecánica (Ossipov et al 1999). ¿Qué produce este dolor mediado por fibras Aβ? Existen varias posibilidades: un aumento de impulsos previamente subumbrales por un aumento de la excitabilidad dirigida por la sensibilización central y una reducción de la inhibición, o una reorganización de la conectividad sináptica. Pruebas del primer hecho proceden del reclutamiento del impulso de entrada mediado por fibras Aβ en células nociceptivas específicas durante la sensibilización central (Woolf & King 1990). Después de una lesión nerviosa periférica, la estimulación de fibras Aβ empieza a activar células de la lámina II (Kohno et al 2003), un hallazgo que puede reproducirse por eliminación farmacológica de la inhibición mediada por GABA (Baba et al 2003), que puede contribuir a la pérdida de inhibición (Moore et al 2002). El impulso nuevo de fibras Aβ que se debe a una desinhibición o sensibilización central es el resultado de un aumento en la eficacia de un impulso monosináptico o polisináptico previamente subumbral.

Existe otra vía potencial de que el impulso de entrada de fibras Aβ pueda empezar a generar un impulso sináptico a las células nociceptivas: el crecimiento de nuevas conexiones sinápticas. Después de una lesión en un nervio periférico, se han hallado en varios estudios con técnicas de marcaje y llenado de fibras únicas aferentes, los axones centrales de fibras Aβ mielínicas lesionadas brotar desde su lugar de terminación normal en las láminas más profundas del asta posterior (láminas II y IV) en la lámina II del asta posterior, alterando la topografía laminar normal de sus proyecciones y entrando en áreas terminales habitualmente limitadas a nociceptores de fibras C y Aδ (Koerber et al 1999, Kohama et al 2000, Shortland & Woolf 1993b, Woolf et al 1992). El sobrecrecimiento de terminales de fibras Aβ centrales se previene por tratamiento con NGF y GDNF, lo cual indica el importante papel de las neurotrofinas en la regulación de esta manifestación de la plasticidad estructural (Bennett et al 1996). Aunque este trabajo anatómico se ha corroborado con registros electrofisiológicos que muestran que la estimulación de fibras Aβ en los nervios lesionados empieza a producir una activación de neuronas en la lámina II (Okamoto et al 2001) y por inducción de la expresión de *c-Fos* en el asta posterior superficial por impulsos táctiles de bajo umbral (Bester et al 2000), algunos estudios han planteado problemas sobre la especificidad de las técnicas de marcaje de grandes volúmenes y la obtención de muestras de aferencias intracelulares marcadas intactas y lesionadas (Hughes et al 2003, Tong et al 1999). Es necesario realizar más estudios para resolver la base de las diferencias en estos estudios anatómicos, y determinar el grado en que se produce realmente el brote de fibras Aβ en pacientes después de una lesión nerviosa, y cómo ello contribuye a la alodinia táctil.

Microglía: un jugador emergente en la plasticidad del dolor neuropático

El tema dominante en la investigación del dolor, como en toda la neurobiología, en los últimos 100 años ha sido comprender el papel de las neuronas. Pero en el SNC, las células de la glía superan, aproximadamente, en 10 a 1 a las neuronas. Hasta hace poco, generalmente se consideraba que estas células tenían principalmente papeles de organización en el sistema nervioso. Sin embargo, esta visión ha cambiado radicalmente, en concreto en el dolor debido a una lesión nerviosa periférica. Existen actualmente abundantes pruebas que demuestran que la hiperalgesia, la alodinia y el dolor continuo comportan la participación de la glía activada en el asta posterior de la médula (Fig. 5.7). Diversos grupos han indicado que los productos liberados por la glía activada, como las citocinas, intervienen directamente en la patología del dolor neuropático (DeLeo & Yezierski 2001, Watkins & Maier 2003, Watkins et al 2001).

El SNC contiene tres tipos de glía: astrocitos, oligodendrocitos y microglía. La fisiopatología del dolor neuropático implica que la microglía desempeña un papel fundamental. La microglía está formada por una población de macrófagos, es decir, células de estirpe hematopoyética más que de la cresta neural, que residen en el SNC

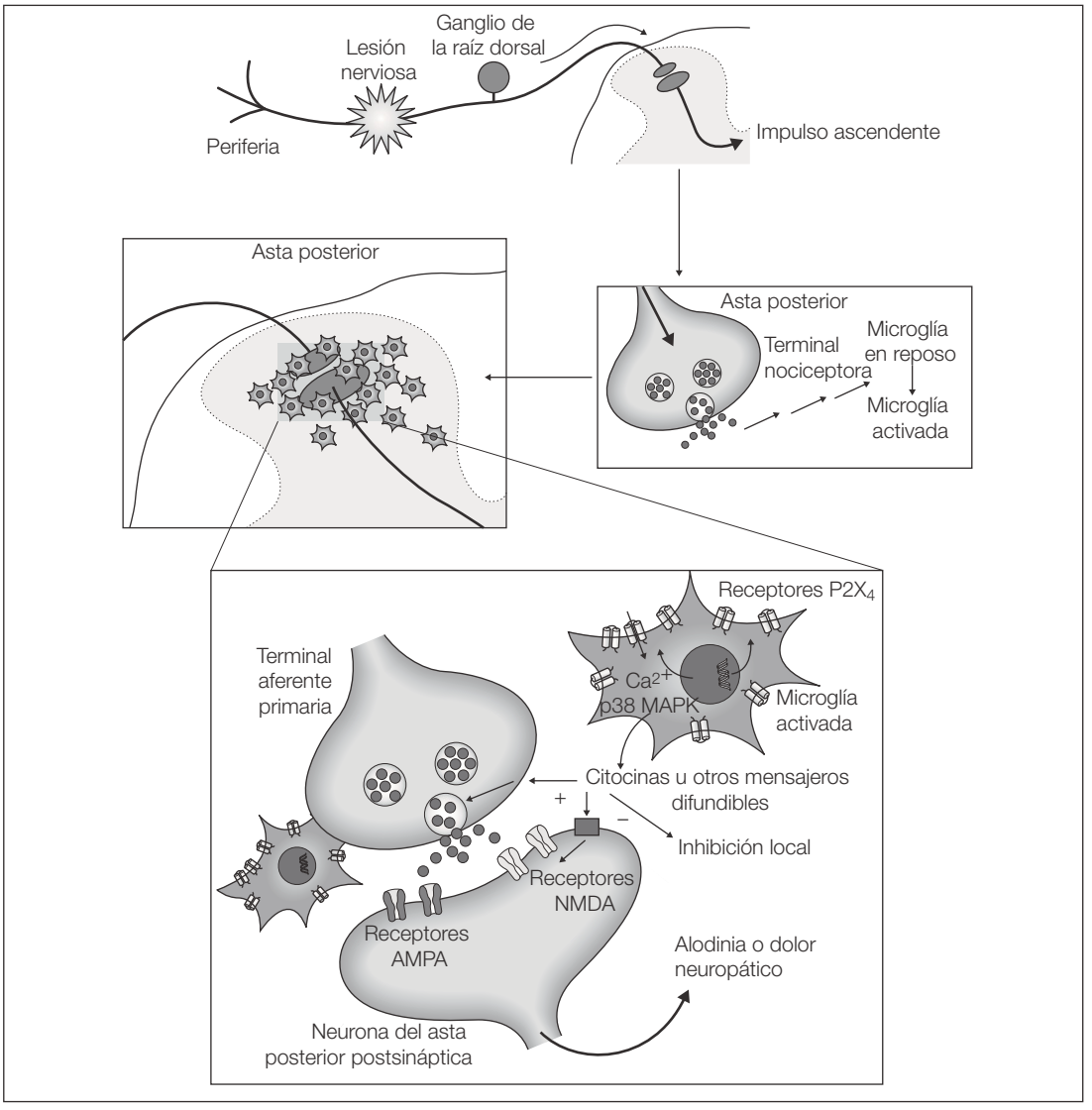


Fig. 5.7•La activación de la microglía en el asta posterior después de una lesión nerviosa periférica aumenta la transmisión en las neuronas del asta posterior. Se ilustran los papeles clave de los receptores $P2X_4$ y la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) en la microglía activada.

y constituyen hasta el 5-10% de la población total de la glía. En situación normal, la microglía es latente, pero actúa como sensor a varios estímulos que amenazan la homeostasis fisiológica. Una vez activada, la microglía muestra un programa estereotípico de cambios en la morfología, expresión génica, función y número (Perry 1994). La microglía activada cambia su morfología de una forma ramificada, en reposo, a una forma ameboide, activa. Sobrerregula la expresión de diversas moléculas de la superficie celular, como el receptor 3 del complemento, que se identifica por el anticuerpo OX42. La sobrerregulación del marcaje OX42, junto con un cambio en la morfología al fenotipo ameboide, se utilizan ampliamente como los principales marcadores diagnósticos que caracterizan a la microglía activada. En estado activado, pueden fagocitar células patológicamente lesionadas. Además, la microglía activada libera mediadores químicos que pueden actuar sobre neuronas para alterar su función. La activación de la microglía está mediada por una compleja serie de sistemas de señalización que incluyen citocinas, quimiocinas, factores tróficos y otros neuromoduladores. Se sabe que algunas citocinas tienen efectos activadores y, otras, inhibidores, y que la activación de la microglía es reversible y está muy estrechamente regulada.

La activación de la microglía en el asta posterior es concomitante con el desarrollo de dolor neuropático en una amplia variedad de modelos de lesiones nerviosas: ligadura de nervio espinal, lesión por constricción crónica y rizotomía posterior (Tsuda et al 2004). Si bien muchos estudios han mostrado una correlación entre la activación de la microglía y los signos de hipersensibilidad al dolor, sólo recientemente se ha demostrado que la microglía tiene un papel causal en estas conductas del dolor (Jin et al 2003, Tsuda et al 2003). Estos estudios han implicado a los receptores p38 MAPK y $P2X_4$, respectivamente, en las conductas de dolor neuropático por ligadura del nervio espinal. Previamente, se sabía que los receptores p38 MAPK, pero no $P2X_4$, estaban en la constelación de genes sobrerregulados en la microglía activada.

Para el receptor $P2X_4$, un subtipo de la familia P2X de los canales iónicos dependientes de ATP, se halló que la alodinia mecánica secundaria a una ligadura del nervio espinal se revierte por bloqueo farmacológico del receptor $P2X_4$ por medio de un antagonista administrado por vía intratecal. Los receptores $P2X_4$ son expresados por la microglía. La expresión de $P2X_4$ aumenta progresivamente después de una lesión nerviosa, con una evolución paralela al desarrollo de la alodinia. La supresión del aumento del nivel de

$P2X_4$ por administración intratecal de ARN antisentido previene el desarrollo de la alodinia, mientras que la administración intratecal de microglía activada, cultivada, induce una alodinia mecánica.

Un inhibidor farmacológico de p38 MAPK administrado por vía intratecal revierte la alodinia mecánica después de una ligadura del nervio espinal. La lesión nerviosa produce una activación persistente de p38 MAPK, según el marcaje de fosfo-p38 MAPK, totalmente limitada a la microglía. Juntos, estos hallazgos llevan a un modelo en el que la activación de la microglía, los receptores $P2X_4$ y p38 MAPK son básicos en la alodinia y el dolor neuropático después de una lesión nerviosa (Fig. 5.7). Los receptores $P2X_4$ son canales catiónicos inespecíficos permeables al Ca^{2+} y, por tanto, un escenario probable es que la estimulación ATP de estos receptores produce un influjo de Ca^{2+} que activa indirectamente la p38 MAPK y, potencialmente, otras proteínas de señalización corriente abajo, produciendo al final la liberación de uno o varios factores que aumentan la transmisión en las neuronas de transmisión del dolor medular. Esta mayor transmisión en la red del dolor del asta posterior puede deberse a la facilitación de la transmisión sináptica glutamatérgica o a través de una reversión de la inhibición GABA/glicinérgica (Coull et al 2003).

No se ha establecido el desencadenante por el que la lesión de un nervio periférico inicia la activación de la microglía espinal. Sin embargo, está claro que la activación de la microglía se produce sólo después de una lesión neuropática, y no suele observarse después de una inflamación periférica. En pacientes humanos con dolor crónico después de una lesión nerviosa, se han observado pruebas de activación de la microglía con tomografía por emisión de positrones (PET). El ligando [^{11}C]-PK11195 de la PET, que marca el receptor periférico de las benzodiazepinas, otro de los genes sobrerregulado en la microglía activada, se ha utilizado ampliamente como marcador de la activación de la microglía en estudios humanos (Banati 2003). Se ha observado un aumento del marcaje de [^{11}C]-PK11195 en el SNC de pacientes con dolor crónico, incluso años después de una lesión nerviosa (Banati et al 2001). La microglía y los factores subyacentes a su activación y que median en sus efectos en las neuronas son potenciales objetivos terapéuticos en humanos, y la detección de la activación de la microglía por PET u otros medios puede ser una importante herramienta diagnóstica del dolor neuropático.

CONCLUSIONES

Un gran avance de la neurociencia de los últimos años es que, en el SNC, las conexiones sinápticas entre neuronas están en un continuo estado de cambio que depende en gran medida de la actividad no sólo de las neuronas presinápticas y postsinápticas sino también de la glía circundante. En el sistema nervioso maduro, la interacción continua de varios procesos moduladores sirve para producir modificaciones sinápticas (plasticidad) subyacentes a procesos fisiológicos como el aprendizaje y la memoria. Las vías moleculares comunes que producen estas formas normales de plasticidad también llevan a procesos patológicos caracterizados por una excitación excesiva, como epilepsia, neurodegeneración y dolor. En el asta posterior, la sensibilización central es una forma de respuestas sinápticas excitadoras excesivas en neuronas de transmisión nociceptivas, que producen un aumento en la ganancia del sistema de transmisión del dolor y en la hipersensibilidad al dolor. Están aumentando rápidamente nuestros conocimientos sobre los mecanismos moleculares de la plasticidad del dolor en el asta posterior. Los futuros avances aportarán nuevas perspectivas sobre la base neurobiológica del dolor, y se prevé que proporcionarán la base para nuevos tipos de analgésicos y nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas más allá de lo que actualmente se concibe.

Agradecimientos

El trabajo de los autores está financiado por los US National Institutes of Health (CJW) y los Canadian Institutes of Health Research (MWS). Damos las gracias al Dr. Makoto Tsuda por su ayuda en el diseño de la Fig. 5.7.

Bibliografía

Ali D W, Salter M W 2001 NMDA receptor regulation by Src kinase signalling in excitatory synaptic transmission and plasticity. Current Opinion in Neurobiology 11:336–342

Baba H, Doubell T P, Moore K A et al 2000 Silent NMDA receptor-mediated synapses are developmentally regulated in the dorsal horn of the rat spinal cord. Journal of Neurophysiology 83:955–962

Baba H, Ji R R, Kohno T et al 2003 Removal of GABAergic inhibition facilitates polysynaptic A fiber-mediated excitatory transmission to the superficial spinal dorsal horn. Molecular and Cellular Neuroscience 24:818–830

Banati R B 2003 Neuropathological imaging: in vivo detection of glial activation as a measure of disease and adaptive change in the brain. British Medical Bulletin 65:121–131

Banati R B, Cagnin A, Brooks D J et al 2001 Long-term trans-synaptic glial responses in the human thalamus after peripheral nerve injury. NeuroReport 12:3439–3442

Benn S, Perrelet D, Kato A et al 2002 Hsp27 upregulation and phosphorylation is required for injured sensory and motor neuron survival. Neuron 36:45

Bennett D L H, French J, Priestley J V et al 1996 NGF but not NT-3 or BDNF prevents the A fiber sprouting into lamina II of the spinal cord that occurs following axotomy. Molecular and Cellular Neuroscience 8:211–220

Bennett D L, Michael G J, Ramachandran N et al 1998 A distinct subgroup of small DRG cells express GDNF receptor components and GDNF is protective for these neurons after nerve injury. Journal of Neuroscience 18:3059–3072

Bester H, Beggs S, Woolf CJ 2000 Changes in tactile stimuli-induced behavior and *c-Fos* expression in the superficial dorsal horn and in parabrachial nuclei after sciatic nerve crush. Journal of Comparative Neurology 428:45–61

Brown A G 1981 Organization in the spinal cord: the anatomy and physiology of identified neurones. Springer-Verlag, Berlin

Brown P B, Gladfelter W E, Culberson J C et al 1991 Somatotopic organization of single primary afferent axon projections to cat spinal cord dorsal horn. Journal of Neuroscience 11:298–309

Burstein R, Cutrer M F, Yarnitsky D 2000 The development of cutaneous allodynia during a migraine attack: clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. Brain 123(8):1703–1709

Campbell J N, Raja S N, Meyer R A et al 1988 Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. Pain 32:89–94

Cheng H Y, Pitcher G M, Laviolette S R et al 2002 DREAM is a critical transcriptional repressor for pain modulation. Cell 108:31–43

Coggeshall R E, Lekan H A, Doubell T P et al 1997 Central changes in primary afferent fibers following peripheral nerve lesions. Neuroscience 77:1115–1122

Cook A J, Woolf C J, Wall P D et al 1987 Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C primary afferent input. Nature 325:151–153

Coull J A, Boudreau D, Bachand K et al 2003 Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. Nature 424:938–942

Decosterd I, Allchorne A, Woolf C J 2002 Progressive tactile hypersensitivity after a peripheral nerve crush: non-noxious mechanical stimulus-induced neuropathic pain. Pain 100:155–162

DeKoninck Y, Henry J L 1991 Substance P-mediated slow excitatory potential elicited in dorsal horn neurons in vivo by noxious stimulation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 88:11344–11348

DeLeo J A, Yezierski R P 2001 The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. Pain 90:1–6

Derjean D, Bertrand S, Le Masson G et al 2003 Dynamic balance of metabotropic inputs causes dorsal horn neurons to switch functional states. Nature Neuroscience 6:274–281

Devor M, Seltzer Z 1999 Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 129–164

Dickenson A H, Sullivan A F 1987 Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C-fibre stimulation. Neuropharmacology 26:1235–1238

Dubner R, Ruda M A 1992 Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. Trends in Neurosciences 15(3):96–103

Eliav E, Teich S, Benoliel R et al 2002 Large myelinated nerve fiber hypersensitivity in oral malignancy. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics 94:45–50

Gottrup H, Hansen P O, Arendt-Nielsen L et al 2000 Differential effects of systemically administered ketamine and lidocaine on dynamic and static hyperalgesia induced by intradermal capsaicin in humans. British Journal of Anaesthesia 84:155–162

Gracely R H, Petzke F, Wolf J M et al 2002 Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 46:1333–1343

Guo W, Zou S, Guan Y et al. 2002 Tyrosine phosphorylation of the NR2B subunit of the NMDA receptor in the spinal cord during the development and maintenance of inflammatory hyperalgesia. Journal of Neuroscience. 22:6208–17.

Honor P, Menning P M, Rodgers S D et al 1999 Spinal substance P receptor expression and internalization in acute, short-term, and long-term inflammatory pain states. Journal of Neuroscience 19:7670–7678

Hu H J, Glauner K S, Gereau R W 2003 ERK integrates PKA and PKC signaling in superficial dorsal horn neurons. I. Modulation of A-type K^+ currents. Journal of Neurophysiology 90:1671–1679

Huang Y Q, Lu Y M, Aoto H et al 1999 Upregulation of NMDA receptor function by tyrosine kinase CAKβ/PYK2. Society for Neuroscience Abstracts 25:1978

Hughes D I, Scott D T, Todd A J et al 2003 Lack of evidence for sprouting of A beta afferents into the superficial laminas of the spinal cord dorsal horn after nerve section. Journal of Neuroscience 23:9491–9499

Hunt S P, Mantyh P W 2001 The molecular dynamics of pain control. Nature Reviews Neuroscience 2:83–91

Hunt S P, Pini A, Evan G 1987 Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurones following sensory stimulation. Nature 328:632–634

Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R et al 2003 Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. Science 299:1237–1240

Jensen T S 1998 Mechanisms of neuropathic pain. In: Campbell J (ed) Pain—an updated review, refresher course syllabus, 77–86. IASP Press, Seattle

Ji R R, Baba H, Brenner G J et al 1999 Nociceptive-specific activation of ERK in spinal neurons contributes to pain hypersensitivity. Nature Neuroscience 2:1114–1119

Ji R R, Befort K, Brenner G J et al 2002 ERK MAP kinase activation in superficial spinal cord neurons induces prodynorphin and NK-1 upregulation and contributes to persistent inflammatory pain hypersensitivity. Journal of Neuroscience 22:478–485

Ji R R, Kohno T, Moore K A et al 2003 Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? Trends in Neurosciences 26:696–705

Jin S X, Zhuang Z Y, Woolf C J et al 2003 p38 mitogen-activated protein kinase is activated after a spinal nerve ligation in spinal cord microglia and dorsal root ganglion neurons and contributes to the generation of neuropathic pain. Journal of Neuroscience 23:4017–4022

Julius D, Basbaum A I 2001 Molecular mechanisms of nociception. Nature 413:203–210

Kerr B J, Bradbury E J, Bennett D L et al 1999 Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptive sensory inputs and NMDA-evoked responses in the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 19:5138–5148

Koerber H R, Mirnics K, Kavookjian A M et al 1999 Ultrastructural analysis of ectopic synaptic boutons arising from peripherally regenerated primary afferent fibers. Journal of Neurophysiology 81:1636–1644

Kohama I, Ishikawa K, Kocsis J D 2000 Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by A beta afferents. Journal of Neuroscience 20:1538–1549

Kohno T, Moore K A, Baba H et al 2003 Peripheral nerve injury alters excitatory synaptic transmission in lamina II of the rat dorsal horn. Journal of Physiology 548:131–138

Koltzenburg M, Lundberg L E R, Torebjork H E 1992a Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. Pain 51:207–220

Koltzenburg M, Wahren L K, Torebjork H E 1992b Dynamic changes of mechanical hyperalgesia in neuropathic pain states and healthy subjects depend on the ongoing activity of unmyelinated nociceptive afferents. Pflugers Archiv 420:R52

Koltzenburg M, Torebjork H E, Wahren L K 1994 Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. Brain 117:579–591

Levine J D, Reichling D B 1999 Peripheral mechanisms of inflammatory pain. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain. Churchill Livingstone, London, p 59–84

Li P, Zhuo M 1998 Silent glutamatergic synapses and nociception in mammalian spinal cord. Nature 393:695–698

Li P, Wilding T J, Kim S J et al 1999 Kainate-receptor-mediated sensory synaptic transmission in mammalian spinal cord. Nature 397:161–164

Lu Y M, Roder J C, Davidow J et al 1998 Src activation in the induction of long-term potentiation in CA1 hippocampal neurons. Science 279:1363–1368

Ma Q-P, Woolf C J 1996 Progressive tactile hypersensitivity: an inflammation-induced incremental increase in the excitability of the spinal cord. Pain 67:97–106

McCarson K E, Krause J E 1994 NK-1 and NK-3 type tachykinin receptor mRNA expression in the rat spinal cord dorsal horn is increased during adjuvant or formalin-induced nociception. Journal of Neuroscience 14(2):712–720

McCleskey E W, Gold M S 1999 Ion channels of nociception. Annual Review of Physiology 61:835–856

McMahon S B, Wall P D 1983 Receptive fields of lamina I projection cells move to incorporate a nearby region of injury. Pain 19:235–247

Malan T P, Mata H P, Porreca F 2002 Spinal $GABA_A$ and $GABA_B$ receptor pharmacology in a rat model of neuropathic pain. Anesthesiology 96:1161–1167

Malenka R C, Nicoll R A 1999 Long-term potentiation—a decade of progress? Science 285:1870–1874

Malinow R, Malenka R C 2002 AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. Annual Review of Neuroscience 25:103–126

Malmberg A B, Brandon E P, Idzerda R L et al 1997 Diminished inflammation and nociceptive pain with preservation of neuropathic pain in mice with a targeted mutation of the type I regulatory subunit of cAMP-dependent protein kinase. Journal of Neuroscience 17:7462–7470

Mannion R J, Costigan M, Decosterd I et al 1999 Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96:9385–9390

Mantyh P W, Rogers S D, Honore P et al 1997 Inhibition of hyperalgesia by ablation of lamina I spinal neurons expressing the substance P receptor. Science 278:275–279

Mayer M L, Westbrook G L, Guthrie P B 1984 Voltage-dependent block by Mg^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurones. Nature 309:261–263

Mendell L M 1984 Modifiability of spinal synapses. Physiological Reviews 64:260–324

Mendell L M, Wall P D 1965 Responses of dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. Nature 206:97–99

Miller B A, Woolf C J 1996 Glutamate-mediated slow synaptic currents in neonatal rat deep dorsal horn neurons in vitro. Journal of Neurophysiology 76:1465–1476

Moon I S, Apperson M L, Kennedy M B 1994 The major tyrosine-phosphorylated protein in the postsynaptic density fraction is *N*-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B. Proceedings of the National Academy Sciences of the USA 91:3954–3958

Moore K A, Baba H, Woolf C J 2000 Synaptic transmission and plasticity in the superficial dorsal horn. Progress in Brain Research 129:63–80

Moore K A, Kohno T, Karchewski L A et al 2002 Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. Journal of Neuroscience 22(15):6724–6731

Neumann S, Doubell T P, Leslie T A et al 1996 Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurones. Nature 384:360–364

Nichols M L, Allen B J, Rogers S D et al 1999 Transmission of chronic nociception by spinal neurons expressing the substance P receptor. Science 286:1558–1561

Noguchi K, Kawai Y, Fukuoka T et al 1995 Substance P induced by peripheral nerve injury in primary afferent sensory neurons and its effect on dorsal column nucleus neurons. Journal of Neuroscience 15:7633–7643

Okamoto M, Baba H, Goldstein P A et al 2001 Functional reorganization of sensory pathways in the rat spinal dorsal horn following peripheral nerve injury. Journal of Physiology 532:241–250

Ossipov M H, Bian D, Malan T P Jr et al 1999 Lack of involvement of capsaicin-sensitive primary afferents in nerve-ligation injury induced tactile allodynia in rats. Pain 79:127–133

Pelkey K A, Askalan R, Paul S et al 2002 Tyrosine phosphatase STEP is a tonic brake on induction of long-term potentiation. Neuron 34:127–138

Perry V H 1994 Macrophages and the nervous system. Landes, Austin

Porreca F, Ossipov M H, Gebhart G F 2002 Chronic pain and medullary descending facilitation. Trends in Neurosciences 25:319–325

Powell J J, Todd A J 1992 Light and electron microscope study of GABA-immunoreactive neurones in lamina III of rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 315:125–136

Price D D, Hu J W, Dubner R et al 1977 Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. Pain 3:57–68

Randic M, Jiang M C, Cerne R 1993 Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 13(12):5228–5241

Ren K, Dubner R 1996 Enhanced descending modulation of nociception in rats with persistent hindpaw inflammation. Journal of Neurophysiology 76:3025–3037

Ren K, Hylden J L K, Williams G M et al 1992 The effects of a non-competitive NMDA receptor antagonist, MK-801, on behavioural hyperalgesia and dorsal horn neuronal activity in rats with unilateral inflammation. Pain 50:331–344

Salter M W 1998 Src, *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, and synaptic plasticity. Biochemical Pharmacology 56:789–798

Salter M W, Kalia L V 2004 Src kinases: a hub for NMDA receptor regulation. Nature Reviews Neuroscience 5(4):317–328

Samad T A, Moore K A, Sapirstein A et al 2001 Interleukin-1-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. Nature 410:471–475

Samad T A, Sapirstein A, Woolf C J 2002 Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. Trends in Molecular Medicine 8:390–396

Scholz J, Woolf C J 2002 Can we conquer pain? Nature Neuroscience 5(suppl):1062–1067

Scholz J, Broom D, Youn D et al 2005 Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of spinal inhibition following peripheral nerve injury. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (In press)

Sheng M, Kim M J 2002 Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. Science 298:776–780

Shortland P, Woolf C J 1993a Morphology and somatotopy of the central terminals of rapidly adapting glabrous skin afferents in the rat lumbar spinal cord. Journal of Comparative Neurology 329:491–512

Shortland P, Woolf C J 1993b Chronic peripheral nerve section results in a rearrangement of the central axonal arborizations of axotomized A beta primary afferent neurons in the rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 330:65–82

Shortland P, Woolf C J, Fitzgerald M 1989 Morphology and somatotopic organization of the central terminals of hindlimb hair follicle afferents in the rat lumbar spinal cord. Journal of Comparative Neurology 289:416–433

Simone D A, Baumann T K, Collins J G et al 1989 Sensitization of cat dorsal horn neurons to innocuous mechanical stimulation after intradermal injection of capsaicin. Brain Research 486:185–189

Simone D A, Sorkin L S, Oh U et al 1991 Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. Journal of Neurophysiology 66:228–246

Sivilotti L G, Thompson S W N, Woolf C J 1993 The rate of rise of the cumulative depolarization evoked by repetitive stimulation of small-calibre afferents is a predictor of action potential windup in rat spinal neurones in vitro. Journal of Neurophysiology 69:1621–1631

Snider WD, McMahon SB 1998 Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. Neuron 20:629–632

Song I, Huganir R L 2002 Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity. Trends in Neurosciences 25:578–588

South S, Kohno T, Kaspar B K et al 2003 A conditional deletion of the NR1 subunit of the NMDA receptor in adult spinal cord dorsal horn reduces NMDA currents and injury-induced pain. Journal of Neuroscience 23:5031–5040

Thompson S W N, King A E, Woolf C J 1990 Activity-dependent changes in rat ventral horn neurones in vitro: summation of prolonged afferent evoked postsynaptic depolarizations produce a D-APV sensitive windup. European Journal of Neuroscience 2:638–649

Thompson S W N, Urban L, Dray A 1993a Contribution of NK_1 and NK_2 receptor activation to high threshold afferent fibre evoked ventral root responses in the rat spinal cord in vitro. Brain Research 625:100–108

Thompson S W N, Woolf C J, Sivilotti L G 1993b Small caliber afferents produce a heterosynaptic facilitation of the synaptic responses evoked by primary afferent A fibres in the neonatal rat spinal cord in vitro. Journal of Neurophysiology 69:2116–2128

Todd A J 1990 An electron microscope study of glycine-like immunoreactivity in laminae I–III of the spinal dorsal horn of the rat. Neuroscience 39:387–394

Tong Y G, Wang H F, Ju G et al 1999 Increased uptake and transport of cholera toxin B-subunit in dorsal root ganglion neurons after peripheral axotomy: possible implications for sensory sprouting. Journal of Comparative Neurology 404:143–158

Torebjork H E, LaMotte R H, Robinson C J 1984 Peripheral neural correlates of magnitude of cutaneous pain and hyperalgesia: simultaneous recordings in humans of sensory judgements of pain and evoked responses in nociceptors with C-fibres. Journal of Neurophysiology 51:325–339

Torebjork H E, Lundberg L E R, LaMotte R H 1992 Central changes in processing of mechanoreceptor input in capsaicin-induced sensory hyperalgesia in humans. Journal of Physiology 448:765–780

Towers S, Princivalle A, Billinton A et al 2000 $GABA_B$ receptor protein and mRNA distribution in rat spinal cord and dorsal root ganglia. European Journal of Neuroscience 12:3201–3210

Treede R-D, Meyer R A, Raja S N et al 1992 Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. Progress in Neurobiology 38:397–421

Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S et al 2003 P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. Nature 424:778–783

Tsuda M, Inoue K, Salter M W 2005 Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in 'small' glia. Trends in Neurosciences 2:101–107

Walters E T 1992 Possible clues about the evolution of hyperalgesia from mechanisms of nociceptive sensitization in *Aplysia*. In: Willis W D (ed) Hyperalgesia and allodynia. Raven Press, New York

Watkins L R, Maier S F 2003 GLIA: a novel drug discovery target for clinical pain. Nature Reviews Drug Discovery 2:973–985

Watkins L R, Milligan E D, Maier S F 2001 Glial activation: a driving force for pathological pain. Trends in Neurosciences 24:450–455

Wei F, Qiu C S, Kim S J et al 2002 Genetic elimination of behavioral sensitization in mice lacking calmodulin-stimulated adenylyl cyclases. Neuron 36:713–726

Willis W D, Coggeshall R E 1991 Sensory mechanisms of the spinal cord. Plenum Press, New York

Willis W D, Coggeshall R E 2004 Sensory mechanisms of the spinal cord. Kluwer Academic, New York

Woolf C J 1983 Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature 306:686–688

Woolf C J, Costigan M 1999 Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96:7723–7730

Woolf C J, King A E 1989 Subthreshold components of the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat lumbar spinal cord. Journal of Neurophysiology 62:907–916

Woolf C J, King A E 1990 Dynamic alterations in the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 10:2717–2726

Woolf C J, Mannion R J 1999 Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet 353:1959–1964

Woolf C J, Salter M W 2000 Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science 288:1765–1769

Woolf C J, Wall P D 1986 The relative effectiveness of C primary afferent fibres of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. Journal of Neuroscience 6:1433–1443

Woolf C J, Shortland P, Coggeshall R E 1992 Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. Nature 355:75–77

Yaksh T L, Dirig D M, Conway C M et al 2001 The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E_2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. Journal of Neuroscience 21:5847–5853

Yoshimura M, Jessell T M 1990 Amino acid-mediated EPSPs at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord. Journal of Physiology 430:315–335

Yoshimura M, Nishi S 1995 Primary afferent-evoked glycine- and GABA-mediated IPSPs in substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord in vitro. Journal of Physiology 482:29–38

Yu X M, Salter M W 1999 Src, a molecular switch governing gain control of synaptic transmission mediated by *N*-methyl-D-aspartate receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96:7697–7704

Zou X, Lin Q, Willis W D 2000 Enhanced phosphorylation of NMDA receptor 1 subunits in spinal cord dorsal horn and spinothalamic tract neurons after intradermal injection of capsaicin in rats. Journal of Neuroscience 20:6989–6997

CAPÍTULO 6

Representación del dolor en el cerebro

M. Catherine Bushnell y A. Vania Apkarian

Resumen

La información nociceptiva se transmite de la médula espinal al cerebro por diferentes vías. Por consiguiente, durante la compleja experiencia del dolor se activan múltiples regiones del prosencéfalo. Las regiones corticales activadas durante el dolor incluyen áreas límbicas, paralímbicas y sensitivas, especialmente corteza del cíngulo anterior, corteza insular, corteza prefrontal y cortezas somatosensitivas primaria y secundaria. Las condiciones de dolor clínico, con frecuencia, activan regiones similares del prosencéfalo, igual que los estados de dolor agudo, aunque existen diferencias probablemente subyacentes a alteraciones en los sistemas moduladores del dolor, además de alteraciones en el estado psicológico relacionado con los estados de dolor crónico. Pruebas recientes indican que las condiciones de dolor crónico, de hecho, pueden alterar la función cerebral. Por último, en la modulación del dolor por opioides y no opioides intervienen áreas del prosencéfalo. Aunque las acciones medulares y periféricas de los opioides son importantes en la analgesia, los receptores de la corteza del cíngulo son especialmente importantes en los cambios que producen los opioides en los aspectos emocionales del dolor. Otros productos químicos del cerebro, como la dopamina, también intervienen en la modulación del dolor. La modulación del dolor derivado de factores psicológicos, como el estado atencional y emocional o la expectación, se manifiesta por cambios en la actividad provocada por el dolor en la corteza cerebral y, con toda probabilidad, comporta la participación de circuitos moduladores descendentes intrínsecos.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

El papel del cerebro en el procesamiento del dolor ha sido esquivo durante mucho tiempo. Hace casi 100 años, Head y Holmes (1911) observaron que soldados con lesiones extensas de la corteza cerebral aún percibían el dolor, y concluyeron, por tanto, que la corteza tenía sólo un papel mínimo en la percepción del dolor. Penfield y Boldrey (1937) llegaron a una conclusión similar cuando hallaron que los pacientes raramente mostraban dolor por estimulación eléctrica de la corteza cerebral expuesta durante una intervención quirúrgica para suprimir focos epilépticos. Aunque Dejerine y Roussy (1906), Marshall (1951) y otros autores no coincidieron con esta opinión y aportaron pruebas clínicas que pensaban eran más compatibles con la idea de que la corteza participa en la percepción del dolor, hasta hace poco el punto de vista dominante seguía siendo que la corteza tenía un papel mínimo en la percepción del dolor. No obstante, la compleja naturaleza de la experiencia del dolor, que incluye manifestaciones sensitivas y componentes emocionales y motivacionales (Melzack & Casey 1968, Price 1988), sugiere que la apreciación consciente del dolor debe incluir activaciones e interacciones de múltiples regiones cerebrales. Por tanto, no es sorprendente que las lesiones específicas o la estimulación focal de la corteza no produzca la experiencia del dolor.

A finales de la década de 1980, múltiples líneas de evidencia indicaban que en el procesamiento del dolor podían intervenir varias regiones de la corteza cerebral. Se ha observado que algunos pacientes con focos epilépticos en la corteza somatosensitiva primaria o secundaria (SI y SII, respectivamente) presentan crisis dolorosas (Young & Blume 1983, Young et al 1986). Además, se ha observado que las lesiones de estas áreas en los humanos ocasionalmente han reducido la percepción del dolor (White & Sweet 1969). En SI y SII de monos y en cortezas frontales de ratas se han identificado algunas neuronas que responden a una estimulación cutánea nociva (Dong et al 1989, Kenshalo et al 1988, Robinson & Burton 1980) (Mantz et al 1988, 1990). Por último, los neurocirujanos observaron que las lesiones que afectan a la corteza del cíngulo anterior reducían el distrés asociado al dolor crónico intratable (Foltz & Lowell 1962, Hurt & Ballantine 1973). No obstante, la escasez de pruebas en animales y en humanos sobre la participación de la corteza cerebral en la percepción del dolor llevó a la opinión continuada en los libros de texto médicos de que el dolor era un fenómeno subcortical.

La aparición de modernos estudios de imagen del cerebro humano a principios de la década de 1990 permitió desvelar el papel del cerebro en la compleja experiencia del dolor. En la década de 1970, Lassen et al (1978) obtuvieron por primera vez imágenes del cerebro humano con el radioisótopo xenón^{133}. Esta técnica tenía poca resolución espacial, pero indicaba que existía un aumento del flujo sanguíneo en los lóbulos frontales durante el dolor. Los primeros tres estudios de imagen del cerebro humano con la tecnología actual fueron publicados a principios de la década de 1990 por Jones et al (1991) y Talbot et al (1991), con tomografía por emisión de positrones (PET), y por Apkarian et al (1992), con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Los tres estudios utilizaron calor cutáneo doloroso y, aunque se hallaron resultados diferentes, juntos indicaban que durante el dolor calórico de corta duración se activan múltiples áreas cerebrales corticales y subcorticales.

DEFINIR UNA RED DEL DOLOR EN EL CEREBRO

Las imágenes de la actividad del cerebro humano pueden obtenerse con diversas técnicas, como PET, SPECT, resonancia magnética funcional (RMf), análisis de fuentes electroencefalográficas con dipolo (EEG) y análisis magnetoencefalográfico (MEG). Cada una de estas técnicas tiene ventajas y desventajas en cuanto a la resolución espacial y temporal, la sensibilidad y el coste (Cuadro 6.1). Sin embargo, todas proporcionan medidas que se pueden utilizar como índices indirectos de la actividad neural. Además, a pesar de las muchas diferencias entre estas técnicas, los resultados obtenidos suelen ser congruentes.

Se han realizado docenas de estudios con técnicas de imagen del cerebro humano, que estudian las regiones cerebrales corticales y subcorticales que intervienen en el procesamiento del dolor agudo en sujetos normales. Aunque existen diferencias en los patrones de activación entre los estudios, ha surgido una red constante cortical y subcortical que incluye áreas sensitivas, límbicas, asociativas y motoras. Las regiones más habitualmente activadas son SI, SII, la corteza del cíngulo anterior (CCA), la corteza insular (CI), la corteza prefrontal (CPF), el

Cuadro 6.1•Propiedades de las técnicas de diagnóstico por imagen del cerebro:

- Dado que el MEG y el EEG obtienen imágenes de la actividad eléctrica cerebral directamente, las dos aportan una información cronológica exacta. En consecuencia, los dos métodos se han utilizado, principalmente, para identificar la llegada de la información a varias regiones corticales (potenciales provocados por estímulos). Las fluctuaciones espontáneas de EEG y MEG aportarían una visión de las interacciones entre las áreas corticales. Sin embargo, la aplicación del segundo a estados dolorosos ha sido mínima. El MEG detecta actividad magnética cerebral, una señal que es proporcional y ortogonal a la actividad eléctrica local. Según la orientación de un potencial local y la geometría de circunvolución del tejido, los potenciales provocados en diferentes áreas cerebrales pueden detectarse mejor por MEG o EEG. La principal desventaja de los métodos de EEG y MEG es su escasa resolución espacial.
- La PET, la SPECT y la RMf miden la actividad cerebral indirectamente, al obtener imágenes de cambios en el flujo sanguíneo, la oxigenación sanguínea o cambios metabólicos locales. Los tres métodos ofrecen una resolución espacial similar, aunque la PET y la RMf, actualmente, están bastante más avanzadas que la SPECT. Los modelos estadísticos y los diseños experimentales disponibles para PET y RMf son robustos y muy ricos. Por tanto, estas dos técnicas se utilizan actualmente para detectar circuitos cerebrales de diversos estados cognitivos, como el dolor. La resolución temporal de PET y SPECT es del orden de decenas de segundos, mientras que la de la RMf es más corta. PET y SPECT ofrecen la oportunidad adicional de examinar neurotransmisores o receptores específicos. Los métodos de RM recientes, como la espectroscopia por resonancia magnética (MRS), también ofrecen la capacidad de examinar la bioquímica cerebral. Este método se está desarrollando rápidamente, y podría llegar a convertirse en un método importante en un futuro próximo para estudiar la química del cerebro.
- La morfometría del cerebro en el dolor ha atraído poca atención. Sin embargo, existen actualmente excelentes métodos para estudiar pequeños cambios en la densidad de la sustancia blanca y gris, y la integridad de los fascículos de fibras del cerebro humano. Suponemos que estos abordajes tendrán su importancia en la investigación del dolor en un futuro próximo.

tálamo (Tal) y el cerebelo (CB) (Fig. 6.1). La actividad provocada por el dolor en estas áreas con frecuencia se observa con técnicas PET o RMf, y la activación en estas regiones coincide con los estudios anatómicos que muestran una probable conectividad nociceptiva con estas regiones.

Como se ha explicado en el Capítulo 11 y se muestra en la Figura 6.2, las regiones activadas por el dolor en los estudios de imagen reciben un estímulo nociceptivo directo o indirecto. En los primates, SI y SII reciben el estímulo somatosensitivo nocivo e inocuo del tálamo somatosensitivo (Friedman & Murray 1986, Rausell & Jones 1991, Shi & Apkarian 1995). La corteza del cíngulo recibe el estímulo de los núcleos talámicos medios que contienen neuronas nociceptivas, como el núcleo parafascicular (Pf) y la parte ventrocaudal del núcleo mediodorsal (MDvc), además de las regiones talámicas laterales, como la cara anterior del núcleo ventroposterior (VPvss) y el núcleo inferior ventroposterior (VPI) (Apkarian & Shi 1998, Craig & Dostrovsky 2001). El estímulo nociceptivo hacia la CCA viene sugerido, además, por las observaciones de que los estímulos dolorosos provocan potenciales en la circunvolución del cíngulo anterior (CGA), y que se encuentran neuronas nociceptivas individuales en la CCA de humanos (Hutchison et al 1999, Lenz et al 1998a), monos (Koyama et al 1998) y conejos (Sikes & Vogt 1992). Estos datos señalan un papel específico de partes de la CCA en el procesamiento del dolor, que es distinto, aunque probablemente está relacionado con el papel de la CCA en procesos cognitivos como la atención (Davis et al 1997, Derbyshire et al 1998). La CI también recibe el estímulo nociceptivo talamocortical directo en el primate (Dostrovsky y Craig 1996), y se ha registrado actividad nociceptiva de la CI en humanos (Frot y Mauguiere 2003). Las regiones corticales prefrontales se activan en diversos estudios de imagen de dolor agudo en sujetos sanos, pero estas activaciones no son tan habituales como las de las otras regiones corticales descritas anteriormente. La corteza prefrontal recibe el estímulo de la CCA, pero no existen pruebas de que reciba un estímulo nociceptivo talamocortical directo.

Se ha observado la activación de numerosas áreas subcorticales en estudios de imagen en los humanos. Las activaciones subcorticales relacionadas con mayor frecuencia con el dolor se encuentran en el tálamo y en el cerebelo. Varios núcleos del tálamo reciben un estímulo nociceptivo del asta posterior (véase Cap. 11), y el cerebelo también tiene una conectividad medular recíproca (Saab & Willis 2003). El cuerpo estriado, principalmente el núcleo caudado-putamen, también está activo en los estudios de imagen de dolor en humanos, y se han descrito neuronas nociceptivas en ratas y monos en esta región (Chudler 1998). Algunos estudios de imagen de dolor en humanos también muestran una actividad en el núcleo accumbens y el núcleo amigdalino (Becerra et al 2001); es probable que esta actividad sea un reflejo de la transmisión nociceptiva a través de proyecciones espinoparabraquiamigdalinas (Bernard et al 1996). Otra región subcortical activada a veces en los estudios de imagen del cerebro humano es el hipotálamo, y su activación probablemente está mediada por proyecciones espinohipotalámicas directas (Giesler et al 1994). También se ha observado actividad en la sustancia gris periacueductal en algunos estudios de imagen de dolor en humanos. Por tanto, existen pruebas de la participación de múltiples vías nociceptivas ascendentes, que transmiten la información integrada a nivel cortical, además de las vías espinotalámicas citadas habitualmente (véase Cap. 11 para una explicación adicional).

PROCESAMIENTO CEREBRAL DE LA MULTIDIMENSIONALIDAD DEL DOLOR

Actualmente, existen pruebas de los estudios de imagen, de lesiones y electrofisiológicos del cerebro que indican que diferentes regiones corticales pueden intervenir con preferencia en diferentes aspectos de la compleja experiencia del dolor. Muchas pruebas indican que las cortezas somatosensitivas son más importantes en la percepción de las manifestaciones sensitivas (p. ej., localización y duración del dolor) mientras que las regiones límbicas y paralímbicas (p. ej., CCA y CI) son más importantes en los aspectos emocional y motivacional del dolor. SI y SII contienen neuronas que codifican los aspectos espacial, temporal e intensivo de estímulos somatosensitivos inocuos y nocivos (Chudler et al 1990, Kenshalo & Isensee 1983, Kenshalo et al 1988), características que podrían intervenir en el procesamiento del dolor de dimensión sensitivodiscriminativa. Además, los estudios clínicos de lesiones que afectan a SI y/o al SII muestran déficit en las sensaciones del dolor (Greenspan et al 1999, Ploner et al 1999a). Más llamativo es que Ploner et al observaron que un paciente que había sufrido un ictus con afectación de SI y SII no podía localizar ni describir la naturaleza de un estímulo doloroso sino que, en su lugar, describía y apenas localizaba una sensación desagradable y mal definida ante un estímulo nocivo. Por tanto, este individuo parece tener una alteración del dolor sin una clara sensación dolorosa.

Durante tiempo, se ha considerado que la CCA y la CI forman parte del cerebro límbico (emocional) (MacLean 1949, Papez 1937) y que, por tanto, son candidatos potenciales del procesamiento de la dimensión afectivoemocional del dolor. Esta idea se basó en informes clínicos de que pacientes sometidos a cingulotomías mostraban respuestas emocionales atenuadas al dolor (Corkin & Hebben 1981, Foltz & Lowell 1962, Foltz & White 1968). Los resultados de los estudios de imagen confirman estos informes clínicos. Rainville et al (1997) mostraron una modulación selectiva de la actividad provocada por el dolor

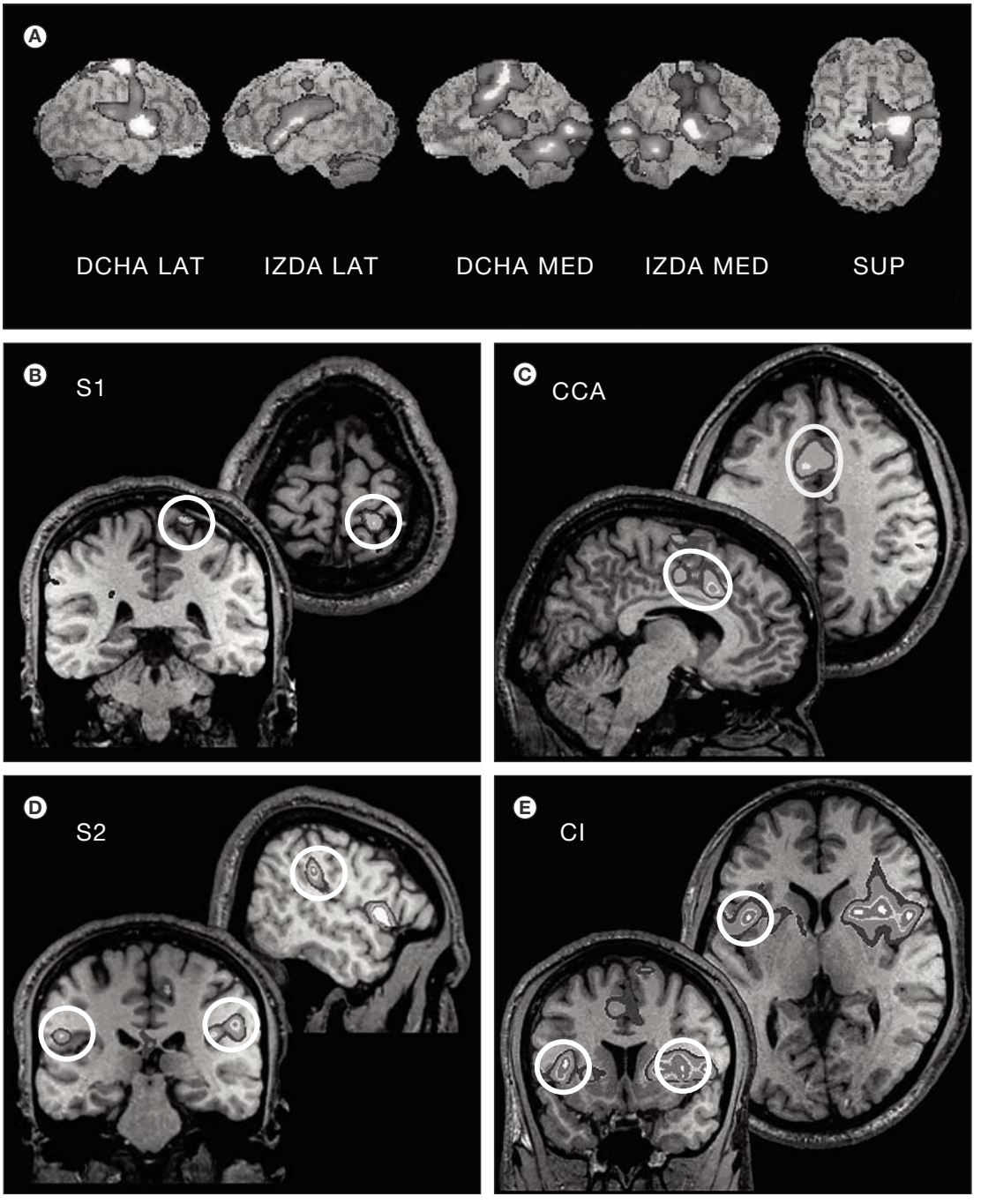


Fig. 6.1•Activación provocada por dolor en el cerebro humano. **A** Imágenes de sustracción de superficie de patrones de activación obtenidos por PET que muestra imágenes derecha lateral (DCHA LAT), izquierda lateral (IZDA LAT), derecha medial (DCHA MED), izquierda medial (IZDA MED) y superior (SUP). La activación observada durante estímulos templados inocuos (40 ºC) repetidos se resta de la observada durante una estimulación calórica dolorosa y repetida (50 ºC). Las imágenes empiezan a obtenerse 40 s después de iniciar la estimulación calórica dolorosa, y muestran respuestas bilaterales en la corteza del cíngulo anterior (CCA), la corteza insular (CI), el tálamo, el cerebelo y la corteza sensitivomotora. **B-E** RM funcional y anatómica de cuatro sujetos expuestos a estímulos calóricos nocivos repetidos cada 9 s en la pierna (46 ºC) comparados con estímulos templados repetidos (36 °C). Los círculos representan regiones que muestran una activación significativamente mayor durante estímulos calóricos nocivos que durante estímulos templados. Estas áreas incluyen cortezas somatosensitivas primarias y secundarias (SI, SII), la CCA y la CI. Se muestra el hemisferio derecho en todas las imágenes. Las respuestas con una significación clínica de $p < 0,05$ se muestran superpuestas en ejes de coordenadas estereotáxicas (Talairach & Tournoux 1988) en una imagen de RM. (**A** Reproducido de Casey et al 2001; **B-E**, adaptado de Bushnell et al 1999.)

en la CCA después de sugestiones hipnóticas para producir cambios en la sensación desagradable del dolor, y también mostraron una correlación significativa entre la actividad de la CCA y las puntuaciones de los sujetos sobre la sensación desagradable del dolor, indicando la implicación de la CCA en la dimensión afectiva de la experiencia del dolor. De forma similar, Tolle et al (1999) utilizaron un análisis de regresión para mostrar que la activación provocada por el dolor en la CCA está más relacionada con los componentes afectivos que con los sensitivos de la experiencia del dolor.

La corteza insular se ha implicado en la integración visceral motora y sensitiva, las respuestas emocionales y las funciones de la memoria, y también se activa por estímulos dolorosos. Coghill et al (1999) observaron una relación sistemática entre la intensidad de estímulos calóricos dolorosos y la activación de la CI, y Craig et al (2000) observaron una correlación similar entre la actividad de la CI y la intensidad de estímulos fríos, lo cual indica que la CI podría intervenir en la codificación de la temperatura nociva e inocua. Otros datos indican que la actividad de la CI puede ser importante para el componente afectivo del dolor. Las lesiones insulares se caracterizan a veces por una asimbolia del dolor, en el que las sensaciones dolorosas parecen normales, pero las respuestas conductuales y fisiológicas a los estímulos nocivos son inadecuadas (Berthier et al 1988). Se ha observado que la estimulación de la CI humana provoca sensaciones dolorosas extremadamente desagradables (Ostrowsky et al 2002). Además, estudios en animales y en humanos indican que la CI interviene en el control neurovegetativo (Oppenheimer et al 1996, Verberne & Owens 1998). Craig (2003a, 2003b), al integrar estos hallazgos, ha descrito el dolor como una emoción específica que refleja el impulso conductual homeostático e indica que la actividad provocada por el dolor de la CI es básico para este impulso.

En diversos estudios de imagen se ha observado actividad prefrontal, principalmente cerca del área 10. Sin embargo, Coghill et al observaron que la actividad prefrontal provocada por el dolor no muestra la

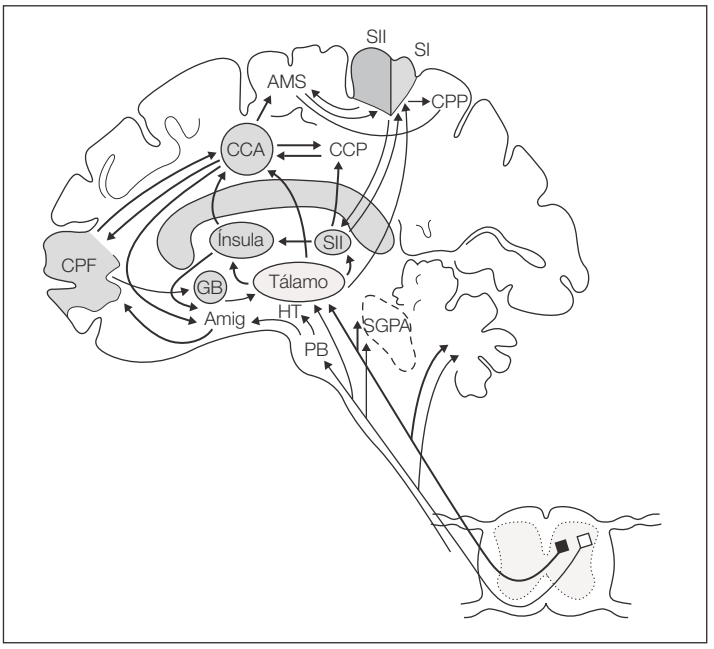


Fig. 6.2• Representación esquemática de las vías ascendentes, estructuras subcorticales y estructuras corticales cerebrales que intervienen en el procesamiento del dolor. Amig, núcleo amigdalino; AMS, área motora suplementaria. CCA, corteza del cíngulo anterior; CCP, corteza del cíngulo posterior; CPF, corteza prefrontal; CPP, complejo parietal posterior; GB, ganglios basales; HT, hipotálamo; M1, corteza motora primaria; PB, núcleo parabraquial de la protuberancia dorsolateral; SGPA, sustancia gris periacueductal; SI y SII, áreas corticales somatosensitivas primera y segunda; (Adaptado de Price 2000.)

misma relación sistemática a la intensidad de dolor percibido observado en otras regiones sino que, en su lugar, muestra la actividad más alta cuando el estímulo llega a ser doloroso, y la activación menor se asocia con niveles más altos de dolor (Coghill et al 1999) (Fig. 6.3). De forma similar, Strigo et al (2003) hallaron una actividad prefrontal significativamente mayor en respuesta a un estímulo cutáneo doloroso que a un estímulo visceral doloroso, a pesar de que el estímulo visceral se percibe como más desagradable. Por tanto, la actividad prefrontal provocada por el dolor puede estar relacionada con aspectos cognitivos de la percepción del dolor, más que directamente con la sensación o el componente afectivo del dolor. Dos estudios recientes de Lorenz et al (2002, 2003) arrojaron más luz sobre el papel específico de las subregiones de la corteza frontal en la percepción del dolor (Fig. 6.4). Utilizando una alodinia calórica provocada por capsaicina, los autores compararon la actividad cerebral provocada durante la alodinia producida por capsaicina y el dolor por calor normal de la misma intensidad. El contraste mostró una gran actividad en el caso de la alodinia, que incluía múltiples regiones frontales, además de actividad en el tálamo medio, el núcleo accumbens y el mesencéfalo. Un análisis de la red de esta actividad demostró que las actividades corticales frontal posterior y frontal orbitaria eran antagonistas entre sí, que la región dorsal limitaba la actividad de la región orbitaria, y que la segunda actuaba junto con otras regiones. Por tanto, se concluye que la red frontal orbitaria-accumbens-tálamo medio interviene en la percepción afectiva del dolor, mientras que la corteza frontal posterior actúa como controlador de «arriba-abajo» que modula el dolor y limita, por tanto, el grado de sufrimiento. Otra región cerebral activada en la mayoría de estudios del dolor es el cerebelo. El cerebelo se ha implicado en el control de varias funciones, como motora, sensitiva y cognitiva. Según pruebas recientes, también interviene en las actividades nociceptivas (Bower 1997, Ekerot et al 1991, Gao et al 1996, Saab et al 2000). Varios estudios de imagen en animales y en humanos han mostrado actividad en el cerebelo después de una estimulación dolorosa somática y visceral (Becerra et al 1999, Casey et al 1994, Derbyshire & Jones 1998, Iadarola et al 1998, Mertz et al 2000, Saab et al 2000, Svensson et al 1997). Además, los estudios con estimulación eléctrica y química de la corteza cerebelosa muestran que el cerebelo desempeña un papel en la modulación de las respuestas nociceptivas viscerales y somáticas (Saab & Willis 2001, Saab et al 2001). Se encuentra activación cerebelosa provocada por dolor en humanos anestesiados que no son conscientes del dolor (Hofbauer et al 2004), lo cual sugiere que esta actividad puede ser más importante en la regulación de la actividad nociceptiva aferente que en la percepción del dolor.

¿CÓMO SE DISTINGUE LA LOCALIZACIÓN Y LA CALIDAD DEL DOLOR?

Los estudios de neuroimagen han examinado regiones del cerebro activadas por muchos tipos de estimulación dolorosa, como: calor y frío nocivos; estimulación muscular con shock eléctrico o suero salino hipertónico; capsaicina tópica e intradérmica; distensión de esófago, colon, recto y estómago; isquemia; shock eléctrico cutáneo; ácido ascórbico y calor por láser, además de una sensación de dolor provocado por combinaciones de temperaturas inocuas. A pesar de las diferencias en las respuestas de sensación, emoción y conducta provocadas por estos diferentes tipos de dolor, los individuos pueden identificarlos fácilmente como dolorosos. Por tanto, parece existir un constructo común del «dolor» con una red subyacente de actividad cerebral en las áreas descritas anteriormente. No obstante, a pesar de las similitudes en las experiencias del dolor y las similitudes en los patrones de activación neural, cada experiencia del dolor es única. Los sujetos, habitualmente, pueden diferenciar el calor nocivo del frío nocivo y de la presión nociva. Esta capacidad de diferenciar tipos de dolor es especialmente desconcertante, dado que existe una convergencia ubicua de información del tejido cutáneo, visceral y muscular por el sistema nociceptivo aferente (McMahon et al 1995). La convergencia y las similitudes en las regiones cerebrales activadas por diferentes tipos de dolor coinciden con fenómenos como el dolor referido, pero no pueden explicar la capacidad para identificar el origen del dolor o las reacciones conductuales que contrastan el dolor visceral y cutáneo (retirada frente a quiescencia).

Existen pruebas de registros de neuronas individuales (MEG, PET y RMf) de que la actividad neural en la corteza SI podría estar bajo la identificación del lugar del dolor cutáneo. Kenshalo et al (Kenshalo & Isensee 1983, Kenshalo et al 1988) mostraron que las neuronas nociceptivas de la SI tienen campos receptivos irregulares, de forma que diferentes neuronas responden a una estimulación dolorosa en diferentes áreas cutáneas. De la misma manera, los estudios de EEG, PET y RMf han mostrado una organización topográfica de las respuestas nociceptivas en la corteza SI similar a la organización de las respuestas táctiles, es decir, una organización mediolateral de áreas de pie, mano, cara e intraabdominales (Andersson et al 1997, DaSilva et al 2002, Strigo et al 2003, Tarkka & Treede 1993, Vogel et al 2003). Muchos estudios de imagen han hallado poca organización somatotópica del dolor en otras áreas corticales (Tarkka & Treede 1993, Xu et al 1997), lo cual sugiere, por tanto, que las respuestas en la corteza SI pueden ser las más importantes en la localización del dolor. Strigo et al (2003) utilizaron la RMf para comparar directamente las activaciones cerebrales producidas por una distensión esofágica y calor cutáneo en el tórax, que se equipararon con la intensidad del dolor. Hallaron que los dos dolores cualitativamente diferentes produjeron diferentes focos primarios de activación con las cortezas insular, SI, motora y prefrontal (Fig. 6.5). Estas diferencias locales en las respuestas de la «red del dolor» pueden servirnos para nuestra capacidad de distinguir entre

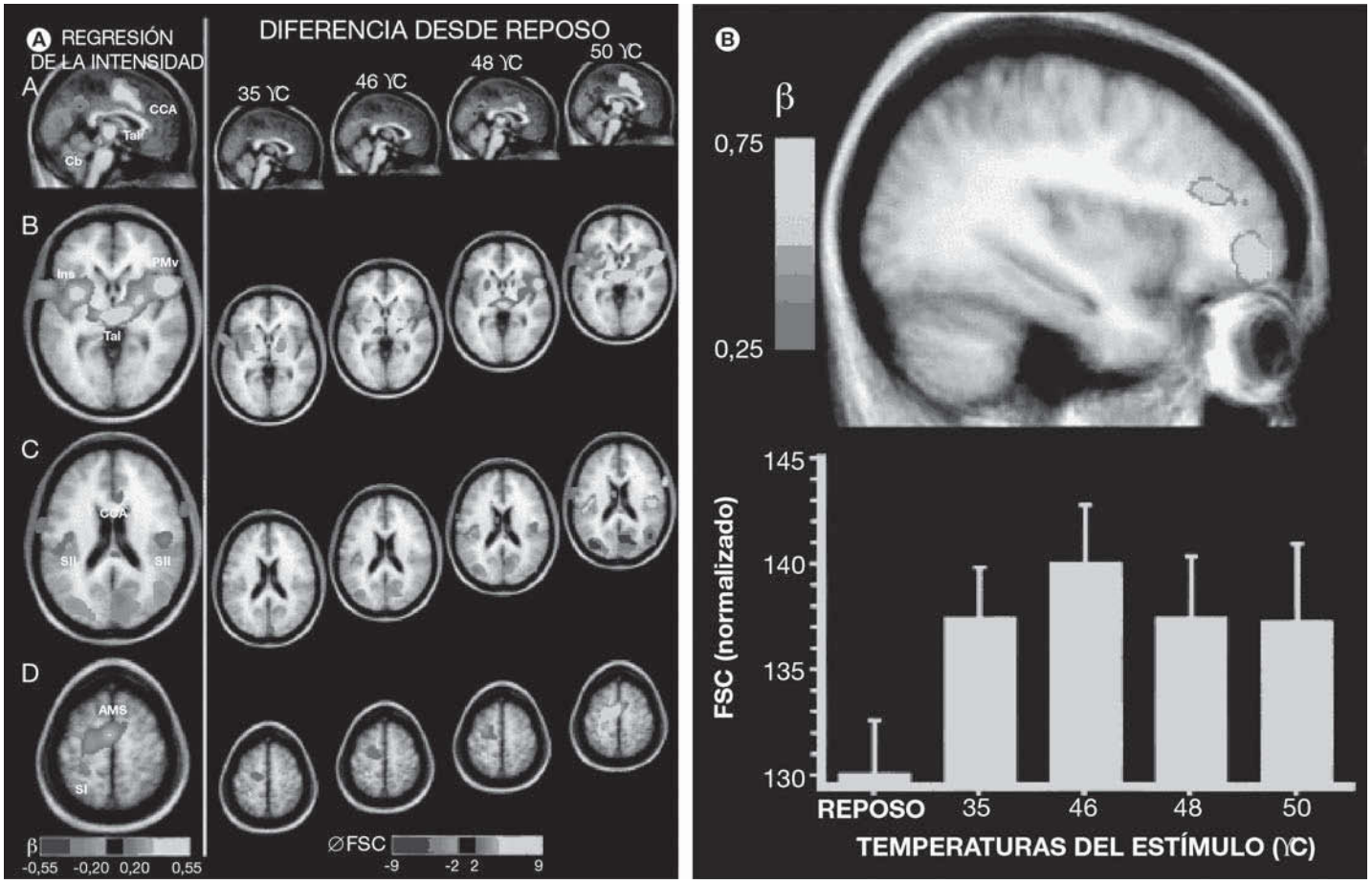


Fig. 6.3•A El análisis de regresión múltiple revela que la activación en tálamo, CCA, CI, SII, AMS y SI está relacionada significativamente con las percepciones de la intensidad del dolor por los sujetos (panel izquierdo, los coeficientes de regresión (β) están codificados en color de forma que los vóxeles rojos-amarillos están relacionados positivamente con la intensidad del dolor, mientras que los vóxeles azules-violetas están inversamente relacionados con la intensidad del dolor, $p < 0{,}001$). Los aumentos progresivos de la activación se evidencian en estas áreas a medida que aumenta la temperatura del estímulo (panel derecho, diferencia del flujo sanguíneo cerebral [FSC] entre cada temperatura y el reposo). Se muestran datos funcionales sobre los datos medios de la resonancia magnética (RM) estructural de todos los sujetos. El lado izquierdo de la imagen se corresponde con el lado izquierdo de los sujetos. AMS, área motora suplementaria; Cb, cerebelo; CCA, corteza del cíngulo anterior; Ins: ínsula; PMv, corteza premotora ventral; SI, corteza somatosensitiva primaria; SII, corteza somatosensitiva secundaria; Tal, tálamo. **B** Las regiones de la corteza prefrontal derecha se activaron durante la estimulación calórica de forma no lineal, relacionada con la intensidad del dolor percibida (panel superior, $p < 0{,}03$). En el foco anterior, la activación máxima se observó durante la estimulación próxima al umbral de dolor (46 °C, panel inferior, medias ± EE). (Adaptado de Coghill et al 1999.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

dolor visceral y cutáneo, además de las diferentes respuestas emocionales, neurovegetativas y motoras asociadas a estas diferentes sensaciones.

Lateralidad de la representación del dolor

Muchas vías nociceptivas son bilaterales, pero la vía espinotalámica es, principalmente, contralateral, y su componente ipsolateral es cada vez más pequeño de ratas a monos (véase Cap. 11). Algunos estudios de lesiones clínicas indican que el dolor puede tener un dominio hemisférico derecho (Pauli et al 1999) y Hsieh et al (1995) hallaron que podría existir una actividad de la CCA dominante derecha en el dolor crónico. Generalmente, los estudios de imagen de dolor del cerebro muestran actividad bilateral en SII y CI, y actividad contralateral en SI. La actividad en la CCA parece predominantemente contralateral, aunque es difícil cuantificarlo por su localización en la línea media. Coghill et al (véase Fig. 6.3) hallaron que, en estímulos de baja intensidad, la actividad que depende de la intensidad del estímulo es principalmente contralateral, mientras que la actividad que no se relaciona con la intensidad del estímulo es principalmente dominante en el cerebro derecho. Además, sea el estímulo de intensidad alta o baja, los humanos tienen problemas para identificar el lugar del cuerpo donde se aplica un estímulo doloroso. Por tanto, parece que la corteza SI es la mejor candidata para detectar la lateralidad de un estímulo doloroso, dado que es la única estructura cortical que muestra una clara lateralidad de la actividad, tiene una organización somatotrópica y se piensa que es importante para desentrañar los aspectos sensitivodiscriminativos del dolor.

Secuencia temporal de la actividad cortical durante la percepción del dolor

Gran parte de la información sobre la secuencia temporal de la activación cerebral provocada por el dolor procede de estudios de EEG o MEG (véase Cap. 17). La sensación de dolor dual producida por un único estímulo doloroso y breve debido a los diferentes tiempos de conducción en las fibras A y C nociceptivas (alrededor de 1 s de diferencia) se refleja en dos activaciones cerebrales secuenciales en registros de EEG y MEG de SI, SII y CCA (Arendt-Nielsen 1990, Bragard et al 1996, Bromm & Treede 1983, Iannetti et al 2003, Magerl et al 1999, Opsommer et al 2001, Ploner et al 2002, Tran et al 2002). Los estudios EEG de localización (Kunde & Treede 1993, Miyazaki et al

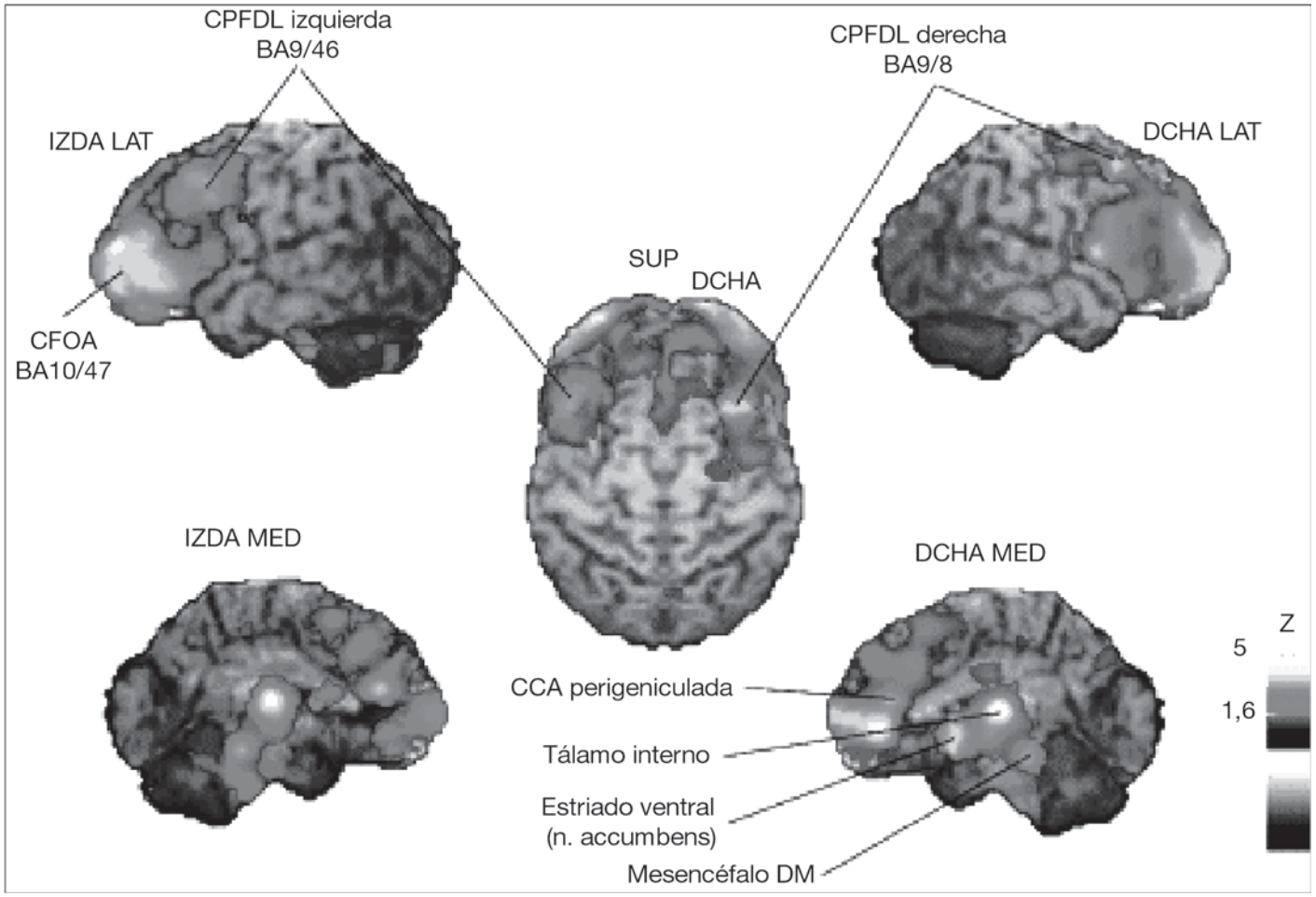


Fig. 6.4•Imágenes de superficie de hiperalgesia calórica menos dolor por calor normal de la misma intensidad. Las imágenes muestran un reclutamiento extenso de actividad del lóbulo frontal en la corteza frontal orbitaria anterior (CFOA) y la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL), y actividad marcada del núcleo estriado anterior de los ganglios basales, con participación del núcleo accumbens. DM, dorsomedial; LAT, lateral; MED, medial; SUP, superior. (Reproducido de Lorenz et al 2003 con autorización de Oxford University Press.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

1994), los análisis de fuentes (Ploner et al 1999b, Tarkka & Treede 1993, Valeriani et al 1996) y los registros intracraneales (Frot et al 1999, Lenz et al 1998b) muestran que la actividad cerebral inducida por un dolor más precoz se origina cerca de SII. Por contraste, los estímulos táctiles activan esta región sólo después de procesarse en la corteza somatosensitiva primaria (Ploner et al 2000). La CI posterior adyacente se activa ligera, aunque significativamente más tarde, en el opérculo (Frot & Mauguiere 2003). Estas observaciones apoyan la sugerencia derivada de los estudios anatómicos de que la región SII y la CI adyacente son áreas receptoras primarias del estímulo nociceptivo hacia el cerebro (Apkarian & Shi 1994, Craig 2002).

Un estudio reciente muestra que los estímulos dolorosos breves provocan una actividad cortical sostenida, que se corresponde con una percepción de dolor sostenida. La evolución de las activaciones reveló que el primer dolor estaba especialmente relacionado con la activación de la SI, mientras que el segundo dolor estaba estrechamente relacionado con la activación de la CCA. Las dos sensaciones se asociaron con una activación de SII. Estos resultados se interpretan ante diferentes funciones biológicas del primer y segundo dolor:

- El primer dolor señala una amenaza y proporciona una información sensitiva precisa para una retirada inmediata.
- El segundo dolor atrae una atención más prolongada, y motiva respuestas conductuales para limitar la lesión y optimizar la recuperación (Ploner et al 2002).

Un estudio de MEG de Maihofner et al (2002) diferenció entre regiones cerebrales que intervienen en la percepción del frío y las que intervienen en el frío doloroso. La criopercepción produjo actividad en la CI posterior, con una latencia máxima media de 190 ms para la actividad contralateral, y de 240 ms para la actividad insular ipsolateral. La estimulación al frío nocivo inicialmente activó la CI en los mismos rangos de latencia que los estímulos fríos inocuos. Además, se hallaron activaciones en las áreas SII contralaterales e ipsolaterales (latencias máximas de 304 ± 22,7 y 310,1 ± 19,4 ms, respectivamente) y se halló una activación más variable en la corteza del cíngulo. Ni el frío ni el frío doloroso produjeron una activación detectable de SI. Los resultados indican diferentes procesamientos del frío, frío doloroso y tacto en el cerebro humano.

Por técnicas de flujo sanguíneo también se han estudiado diferencias temporales en la actividad cerebral del dolor. Casey et al (2001) mostraron que el patrón de actividad cerebral de un estímulo doloroso calórico repetido varía según los antecedentes. Cuando las imágenes del cerebro se obtuvieron inmediatamente después de iniciarse el dolor, los autores observaron respuestas regionales cerebrales muy diferentes que cuando las imágenes se empezaban a obtener una vez que el dolor había persistido durante 40 s. Desde el punto de vista perceptivo, los participantes percibieron el dolor continuo de forma más intensa y desagradable que el mismo estímulo al inicio. Entre imágenes iniciales y tardías se observó un aumento de la actividad en diversas regiones cerebrales (p. ej., SI contralateral, SII bilateral, partes de la CI

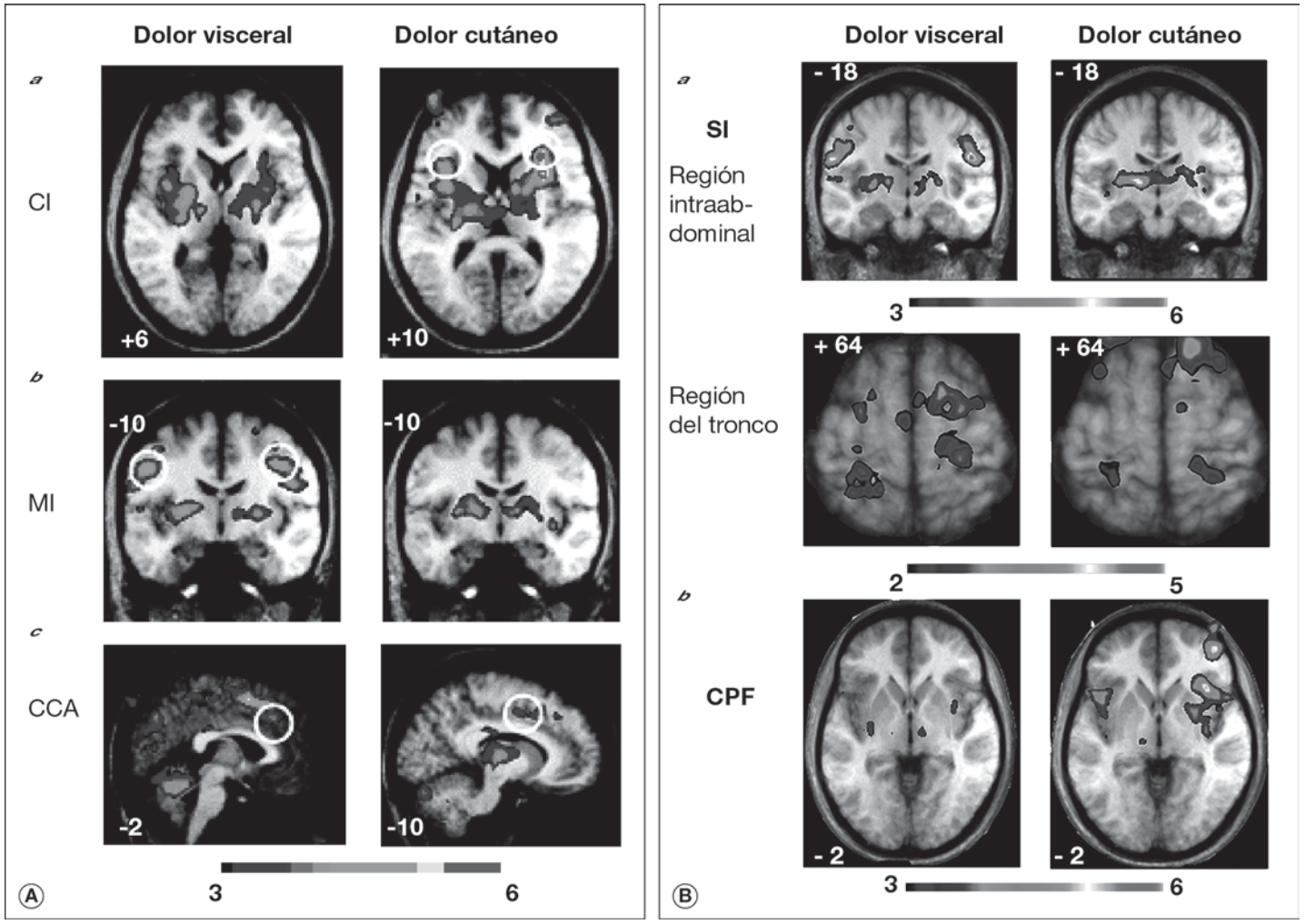


Fig. 6.5•A Activación cortical provocada por distensión esofágica nociva y calor nocivo en la corteza insular (CI; *a*.), corteza motora primaria (M1; *b*.) y corteza del cíngulo anterior (CCA; *c*.). *a*. La estimulación cutánea nociva, pero no visceral, produjo una actividad significativamente mayor en la CI anterior derecha, con una tendencia similar en la CI anterior izquierda. *b*. La estimulación visceral nociva, pero no cutánea, activó significativamente la corteza motora primaria (M1, área de la cara) a la derecha, con una tendencia similar a la izquierda. *c*. La estimulación nociva visceral y cutánea mostró una activación diferencial en la CCA, con una distensión visceral más anterior. **B** Activación cortical provocada por distensión esofágica nociva y calor nocivo en SI (*a*.) y corteza prefrontal (CPF; *b*.). *a.* La estimulación visceral, pero no cutánea, activó significativamente la región intraabdominal de SI, mientras que los dos tipos de estimulación mostraron una pequeña activación en la región del tronco de SI (calor-bilateral, globo-derecha). *b*. La estimulación cutánea, pero no visceral, activó la CPF ventrolateral derecha (BA 10). Las barras de colores muestran los valores de *t*. La imagen de la izquierda se corresponde con el lado izquierdo del sujeto. (Reproducido, con autorización de la American Physiological Society, de Strigo et al 2003.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

y tálamo); otras regiones cerebrales se activaron sólo en las imágenes de estimulación iniciales (p. ej., CCA perigeniculada, CPF y CI anterior). Sigue sin estar clara la total significación de estas diferencias, aunque estos resultados, sin duda, indican que debería considerarse la dinámica temporal de la actividad cerebral para comprender el papel de los circuitos cerebrales en la percepción del dolor.

ACTIVIDAD CEREBRAL EN LOS ESTADOS DE DOLOR CLÍNICO

Las técnicas de imagen del cerebro humano han brindado una fascinante oportunidad para examinar procesos cerebrales en condiciones clínicas de dolor. Aunque se han hecho avances significativos en este sentido, la evaluación de las condiciones de dolor crónico ha sido más difícil que las del dolor agudo experimental, por la falta de control. Se han introducido diversos métodos para examinar los mecanismos cerebrales subyacentes en las condiciones de dolor crónico. Apkarian et al (2001a) describieron una técnica de gradación según una escala en línea en la que los pacientes utilizaban el dedo extendido para indicar las fluctuaciones espontáneas en el dolor crónico. Los estudios también han examinado la alodinia inducida por estímulos en pacientes con dolor crónico, examinando las respuestas al dolor provocado por un cepillado o un movimiento (Apkarian et al 2001a, Iadarola et al 1998, Olausson et al 2001, Peyron et al 1998). Por último, otros estudios han examinado las diferencias entre el procesamiento del dolor agudo en pacientes con dolor crónico y sujetos de control sanos (Derbyshire et al 2002, Gracely et al 2002).

Los primeros estudios hemodinámicos intentaron identificar la actividad cerebral que podría diferenciar entre estados de dolor clínico y de dolor agudo (Cesaro et al 1991, Di Piero et al 1991). Desde estos primeros artículos, se han examinado muchas condiciones de dolor clínico. Un hallazgo de los primeros estudios, confirmado posteriormente en otros artículos, es una reducción de la actividad talámica continua. Di Piero et al (1991) utilizaron la PET para determinar los patrones de activación relacionados con el dolor en pacientes con dolor oncológico,

y hallaron un descenso del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) hacia el tálamo, como característica más destacada. Cuando los pacientes se sometieron a una cordotomía con un alivio sustancial del dolor, la hipoperfusión talámica revirtió. La reducida activación del tálamo en estados de dolor crónico y su reversibilidad después de un tratamiento eficaz se ha confirmado en otros estudios de condiciones de dolor neuropático (Duncan et al 1998, Hsieh et al 1995, Iadarola et al 1995). De forma similar, los estudios que examinan los patrones de activación central en el síndrome de fibromialgia también hallaron una activación reducida en el tálamo (Mountz et al 1995).

Procesamiento cerebral de estímulos nociceptivos en condiciones de dolor crónico

En una serie de Derbyshire et al, se describió una actividad cerebral anormal a los estímulos calóricos en pacientes con artritis reumatoide, con un dolor facial atípico y con dolor postextracción dental (Derbyshire et al 1994, 1999, Jones & Derbyshire 1997). Estos estudios, generalmente, mostraron un descenso de la actividad en varias regiones cerebrales activadas en sujetos sanos durante el dolor calórico. Los estímulos calóricos se aplicaron, generalmente, a la mano, un sitio alejado de la parte del cuerpo en la que se notó el dolor clínico y, habitualmente, no se acompañó de pruebas psicofísicas para medir diferencias en los umbrales de dolor calórico en la zona de lesión o en la zona de prueba. Por tanto, ha sido difícil interpretar estos resultados, principalmente porque no puede determinarse si los cambios reflejan propiedades fundamentales para el dolor crónico o reflejan efectos inespecíficos, como una atención reducida al estímulo.

Un reciente y completo estudio del mismo grupo, en el que un gran número de pacientes con dolor lumbar se comparó con controles sanos equiparables, no consiguió demostrar cambios significativos en las respuestas cerebrales a los estímulos calóricos aplicados en la mano o en la espalda entre los grupos (Derbyshire et al 2002), lo cual confirmó la sospecha de que las primeras diferencias descritas reflejan variaciones inespecíficas entre los pacientes y los controles en el estado psicológico o conductual.

Otro estudio reciente demostró que la estimulación calórica en pacientes con síndrome de dolor regional complejo (SDRC) dio lugar a una actividad que se parece mucho a la observada en sujetos sanos. Sin embargo, este patrón cambia espectacularmente cuando el dolor continuo del SDRP es aislado, en comparación con la actividad cerebral antes y después de bloqueos simpáticos que reducen el dolor continuo del SDRC, pero no cambian el dolor por el estímulo calórico (Apkarian et al 2001b). Por tanto, no existen pruebas convincentes de que con el examen de las respuestas cerebrales a estímulos dolorosos experimentales se pueda predecir el patrón de respuestas cerebrales en estados de dolor clínico crónico.

Dolor clínico provocado

Un método directo para estudiar los estados de dolor clínico es provocar la condición y examinar la actividad cerebral subyacente. Puede conseguirse fácilmente con fármacos que provocan cefaleas o dolor cardíaco. Como resultado, existen actualmente estudios de alta calidad en ambos campos, y en ellos los resultados llevan a la conclusión de que el cerebro tiene un papel activo, si no principal, en estas condiciones.

Migraña

Actualmente, existen ahora pruebas de que la migraña con aura va acompañada de un descenso del flujo sanguíneo y un descenso de la actividad en la corteza occipital. Las crisis de migraña se caracterizan por una cefalea unilateral grave, acompañada con frecuencia de náuseas, fonofobia y fotofobia. En por lo menos el 20% de pacientes, las crisis están precedidas por síntomas neurológicos transitorios. Se supone que el dolor es debido a la activación del sistema trigeminovascular (STGV), y que la depresión de propagación cortical (DPCO) parece estar bajo los síntomas del aura. Esta opinión ha progresado, y se ha corroborado por estudios de imagen cerebral. La DPCO se caracteriza por una onda de lenta propagación (2-6 mm/min) de despolarización neuronal fuerte y sostenida que genera una actividad transitoria (del orden de segundos) de puntas intensas a medida que progresa hacia el tejido, seguido de una supresión neural que puede durar minutos. La fase de despolarización se asocia con un aumento del FSCr, mientras que la fase de actividad neural reducida se asocia con una reducción del FSCr (Lauritzen 1994). Las similitudes entre el aura visual de la migraña y la DPCO conducen a la hipótesis de que ésta es la responsable del aura (Lauritzen 1994, Olesen et al 1981).

Los estudios de RM funcional muestran cambios cerebrovasculares clásicos de la DPCO en la corteza de los migrañosos, mientras experimentan un aura visual (Hadjikhani et al 2001, Welch et al 1998). Se han obtenido resultados similares por MEG (Bowyer et al 2001). El descenso posterior en la señal de la RMf se relaciona temporalmente con el escotoma que sigue a los destellos. Estos cambios de señal de la RMf se desarrollan primero en la corteza extraestriada, contralateral a los cambios visuales, luego migran lentamente hacia regiones más anteriores de la corteza visual, representando campos visuales periféricos, de acuerdo con el movimiento progresivo de los destellos y el escotoma desde el centro de visión hacia la periferia. Un estudio reciente que analizó crisis desencadenadas visualmente mostró hiperemia en la corteza occipital, independientemente de si la cefalea estaba precedida o no por síntomas visuales (Cao et al 2002).

Una visión alternativa considera que el aura de la migraña y la cefalea son procesos más paralelos que secuenciales, y propone que la causa primaria de la cefalea migrañosa es una disfunción episódica en los núcleos del tronco encefálico que participan en el control central de la nocicepción (Goadsby 2001). Pruebas indirectas de esta hipótesis proceden de las observaciones de aumentos del FSCr en varias áreas del tronco encefálico posterior superior durante las crisis de migraña (Bahra et al 2001, Cao et al 2002, Weiller et al 1995). Se ha propuesto que el FSCr del tronco encefálico aumentado durante las crisis de migraña podría indicar una actividad defectuosa que desencadenaría la cefalea de la migraña o contribuiría a la hiperexcitabilidad central de las vías trigeminales (Goadsby et al 2002). Globalmente, las pruebas de neuroimagen cerebrales disponibles apuntan a la DPCO como el principal acontecimiento de la activación del STGV, dando lugar a la cefalea de la migraña (para más detalles, véase Pietrobon & Striessnig 2003).

Cefalea en racimos

Se piensa que en la fisiopatología de la cefalea en racimos intervienen múltiples regiones del cerebro. Los estudios de imagen del cerebro implican que el dolor insoportable unilateral intenso asociado probablemente está mediado por la activación de la primera rama (oftálmica) del nervio trigémino, mientras que los síntomas neurovegetativos se deben a la activación del flujo de salida parasimpático craneal del VII par craneal (Goadsby & Edvinsson 1994). La ritmicidad circadiana de la cefalea en brotes ha llevado al concepto de un origen central para su inicio (Strittmatter et al 1996).

En 1996, se publicó el primer estudio de PET sobre la cefalea en racimos (Hsieh et al 1996). Aunque los autores estudiaron sólo a cuatro pacientes, sus hallazgos sugieren una preferencia por el hemisferio no dominante, especialmente la CCA, en el procesamiento afectivo de los síndromes de dolor crónico continuo.

En una serie más amplia de pacientes en los que se utilizó la PET se observaron activaciones significativas atribuibles a la cefalea en racimos aguda en la materia gris hipotalámica ipsolateral, en comparación con el estado sin cefalea (May et al 1998). Esta activación tan significativa no se observó en pacientes con cefalea en racimos sin el brote, en comparación con los pacientes que presentaban una crisis aguda de cefalea en racimos (May et al 2000). A diferencia de la migraña, no se halló una activación del tronco encefálico durante la crisis aguda en comparación con el estado en reposo. Es un dato destacado, ya que la migraña y la cefalea en racimos con frecuencia se describen como trastornos relacionados. Estos datos sugieren que, si bien las cefaleas primarias como la migraña y la cefalea en racimos pueden tener una vía común del dolor (la inervación trigeminovascular), la patogenia subyacente es significativamente diferente.

No se observó activación hipotalámica en el dolor experimental inducido por inyección de capsaicina en la frente (May et al 1998). Esto es importante porque la inyección en la frente activaría aferencias de la primera rama (oftálmica), que es la rama del trigémino responsable de la activación del dolor en la cefalea en racimos. Por tanto, otros tipos de dolor del nervio trigémino oftálmico, si bien comparten vías neuroanatómicas con la cefalea en racimos, no producen una activación hipotalámica. Este concepto se corroboró por estudios morfométricos automáticos (morfometría basada en vóxeles) que mostraron que la misma región cerebral tiene un mayor volumen en pacientes con cefalea en racimos, y ninguna otra área cerebral muestra cambios (May et al 1999). Dado que esta área interviene en el ritmo circadiano del sueño-vigilia, se concluye que esta área hipotalámica es la principal causa de las crisis agudas de la cefalea en racimos. Al juntar estas observaciones sobre la cefalea en racimos aguda con lo que se ha observado en la cefalea y en la migraña experimental, los datos establecen que la migraña y la cefalea en racimos, lejos de ser principalmente trastornos vasculares, son patologías cuya génesis se encuentra en el sistema nervioso central (véase la revisión en mayo de 2003).

Dolor cardíaco

El dolor cardíaco y sus variantes se han utilizado en técnicas de imagen cerebral con varios fármacos que producen estos síntomas. En pacientes con isquemia miocárdica, la percepción de la angina se asocia con actividad en el hipotálamo, sustancia gris periacueductal, tálamo, corteza del cíngulo anterior y corteza prefrontal bilateral. En algunos pacientes con isquemia miocárdica silente, podría ser que el silencio no fuera debido a una alteración de la señalización aferente, sino que más bien pudiera asociarse a un fallo en la transmisión de señales del tálamo a la corteza frontal. Por otro lado, en pacientes con síndrome X, un trastorno de dolor torácico de tipo isquémico en el electrocardiograma de esfuerzo, pero con una angiografía coronaria totalmente normal, la actividad en la CI anterior derecha distinguió a estos pacientes de otros con una enfermedad coronaria conocida (Fig. 6.6). Globalmente, estos estudios implican que las diferencias entre las condiciones de dolor cardíaco se deben a un procesamiento central; es decir, el síndrome X se interpreta como un síndrome de dolor cortical, un proceso de «arriba-abajo», a diferencia de la formación de «abajo-arriba» de una percepción de dolor causado por una isquemia miocárdica en la arteriopatía coronaria (Rosen et al 1994a, 1994b, 1996a, 1996b, 2002, Rosen & Camici 2000).

Síndrome del intestino irritable

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno de dolor o disconfort abdominal asociado con una disfunción intestinal. En el SII se

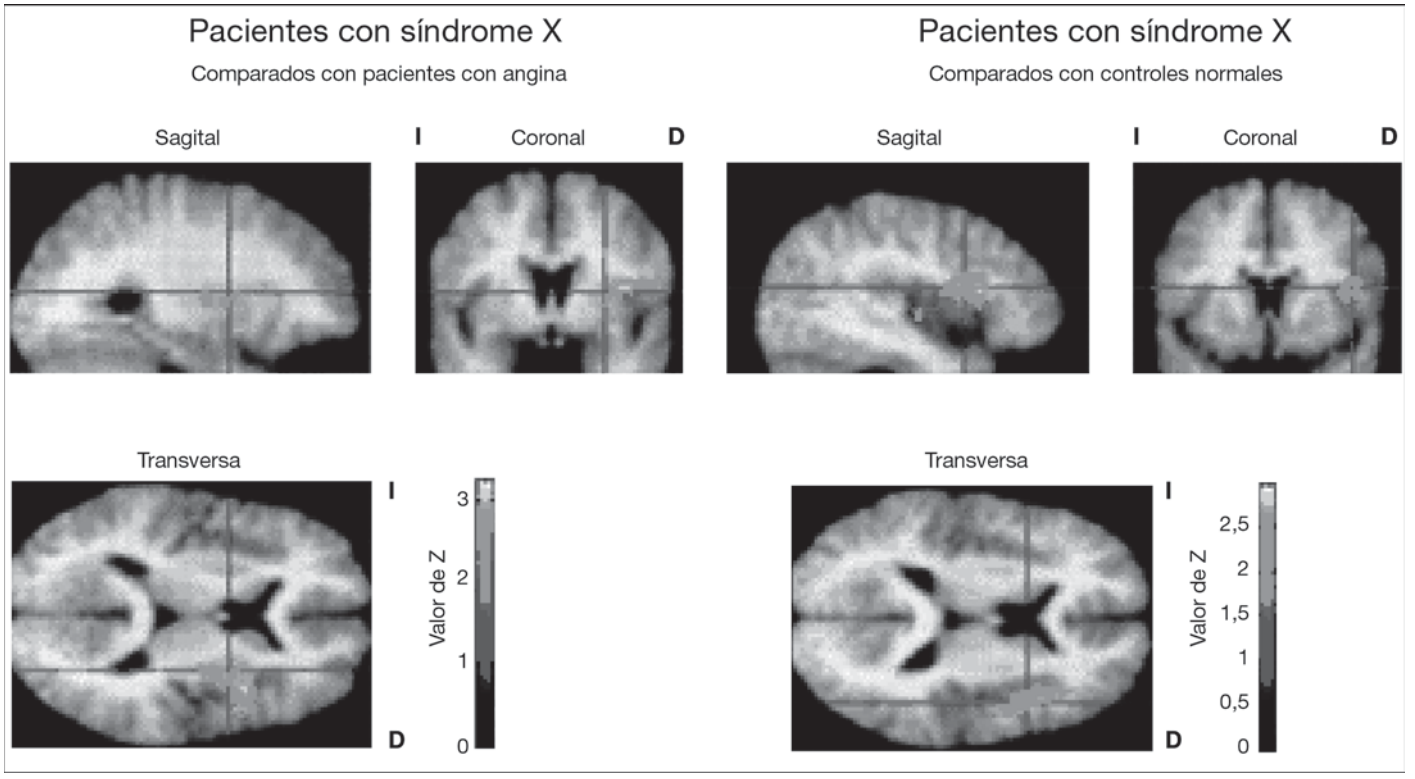


Fig. 6.6•Activación de la corteza insular anterior derecha durante un dolor torácico inducido por dobutamina. Esta característica distingue a los pacientes con síndrome X (a la izquierda) de pacientes con enfermedad coronaria (a la derecha) y controles normales. Las imágenes se obtienen proyectando los resultados obtenidos a partir del análisis paramétrico estadístico en la plantilla de RM. El código de colores muestra el grado de significación estadística (puntuación Z) y la extensión física de los elementos de volumen (vóxeles) en los que el flujo sanguíneo cerebral regional fue significativamente diferente entre grupos de pacientes en la comparación entre dosis altas de dobutamina y el reposo. (Reproducido de Rosen et al 2002 con autorización de Oxford University Press.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

ha demostrado una hipersensibilidad a los estímulos viscerales, pero no a los somáticos. Diversos grupos han examinado la actividad cerebral en este trastorno, principalmente por monitorización de respuestas a distensiones rectales dolorosas y no dolorosas, además de las respuestas a la anticipación de distensiones dolorosas. Dos estudios son interesantes, dado que muestran en sujetos sanos una correlación positiva significativa entre la actividad de la CCA y la clasificación subjetiva del dolor de distensión rectal y, en los dos estudios, esta relación desaparece completamente en los pacientes con SII (Mertz et al 2000, Silverman et al 1997). El SII es más prevalente en las mujeres que en los hombres. Actualmente, tres estudios de imagen cerebral de pacientes con SII han demostrado diferencias de sexo en la actividad neural de múltiples regiones cerebrales, como las cortezas insular, del cíngulo y prefrontal, y el núcleo amigdalino (Berman et al 2000, Nakai et al 2003, Naliboff et al 2003). Existen grandes diferencias entre los estudios, lo cual dificulta su síntesis.

Actualmente, se dispone de pruebas de que la serotonina (5-HT) puede estar implicada en el SII. El estudio de Nakai et al (2003) examinó la síntesis de 5-HT en el cerebro por PET, y halló una síntesis regional cerebral de 5-HT mayor en las pacientes con SII. También existen pruebas de que el alosetrón, un antagonista del receptor 5-HT_3, es clínicamente eficaz en el tratamiento de algunos subtipos de SII. Berman et al (2002) examinaron la actividad cerebral con PET en una gran población de pacientes con SII antes y después del empleo aleatorizado de alosetrón, comparado con placebo, durante 3 semanas. El tratamiento mejoró los síndromes de SII y el FSCr en regiones del cerebro ricas en receptores de 5-HT_3, y comportó funciones emocionales y aversivas (núcleo amigdalino, estriado ventral y protuberancia posterior), sugiriendo firmemente que los efectos terapéuticos son debidos a acciones más centrales que periféricas. Por tanto, los estudios del SII generalmente muestran que las respuestas cerebrales son diferentes de los estímulos rectales en pacientes con SII que en sujetos normales, y que estos eventos centrales pueden ser críticos para el SII.

Alodinia e hiperalgesia

Diversos estados de dolor conducen a situaciones en las que estímulos habitualmente indoloros son dolorosos (alodinia), y estímulos normalmente dolorosos son más dolorosos (hiperalgesia). Se han utilizado estudios de imagen del cerebro para examinar la base neural de la alodinia y la hiperalgesia en sujetos sanos y en pacientes con estados de dolor crónico.

Se han examinado las correlaciones neurales de la alodinia con la alodinia provocada por capsaicina en pacientes con dolor neuropático y en sujetos sanos. Algunos datos indican que la alodinia, relacionada con el dolor neuropático o la capsaicina, se procesa de forma diferente en el cerebro que el dolor nociceptivo. Witting et al (2001), utilizando la alodinia táctil provocada por capsaicina, hallaron una activación específica de la alodinia en la corteza de asociación parietal (BA5/7). Lorenz et al (2002) compararon el dolor por calor y la alodinia térmica, y hallaron activaciones específicas de la alodinia en el tálamo medio, el putamen y la corteza prefrontal. Además, si bien la CCA está casi siempre activada durante el dolor agudo en sujetos sanos, Peyron et al (1998, 2000) no consiguieron hallar esta activación durante la alodinia en pacientes con dolor central. De forma similar, Baron et al (1999) tampoco observaron una activación de la CCA al examinar la alodinia táctil dinámica durante un modelo de capsaicina en sujetos sanos, y sugirieron que el dolor mediado por Aβ tenía una representación cortical única. No obstante, otros datos no respaldan esta interpretación, sino que más bien indican que el dolor debido a procesos normales o aberrantes activan, en última instancia, las mismas estructuras corticales. Por ejemplo, Iadarola et al (1998) describieron una activación de la CCA durante la alodinia táctil dinámica después de la inyección de capsaicina en sujetos sanos, y Petrovic et al (1999) mostraron una activación de la CCA relacionada con la alodinia táctil en un paciente con dolor neuropático.

Un abordaje elegante para examinar la actividad cerebral anormal durante condiciones de dolor se demostró recientemente al estudiar la fibromialgia (Gracely et al 2002), en el que los autores equipararon intensidades de estímulos e intensidades de percepción entre pacientes y sujetos sanos mediante rigurosas determinaciones psicofísicas y, por tanto, pudieron señalar alteraciones cerebrales después de equiparar la percepción. Hallaron que los pacientes con fibromialgia necesitaban estímulos más débiles para producir el mismo dolor que en los sujetos sanos. Cuando se equiparó la intensidad del estímulo percibido, se activaron regiones similares en pacientes y controles. Sin embargo, cuando se equiparó la intensidad física del estímulo, en los pacientes con fibromialgia se activaron muchas más regiones cerebrales que en los sujetos controles (Fig. 6.7).

Química cerebral alterada en condiciones de dolor crónico

Dadas las dificultades asociadas con la identificación de la actividad cerebral específicamente relacionada con condiciones neuropáticas crónicas, un método alternativo ha sido el examen de la química cerebral por espectroscopia con ^{1}H-RM no agresiva. La ventaja del método es que los productos químicos examinados por esta técnica son estables e independientes del estado cognitivo de la persona en el momento de obtener las imágenes. Por tanto, los cambios en las concentraciones químicas no cubiertas por este método pueden reflejar la plasticidad a largo plazo relacionada con una condición de dolor crónico. Se han utilizado concentraciones absolutas de varios productos químicos o concentraciones correspondientes a un estándar interno, para probar la química cerebral del dolor lumbar crónico. Estos estudios muestran que la química cerebral es anormal principalmente en la CPF (Grachev et al 2000). Además, diferentes subregiones de esta corteza se correlacionan de forma diferente con varias características del dolor crónico, como las dimensiones sensitivas y afectivas, la ansiedad y la depresión. Estos estudios también muestran que las interrelaciones de los productos químicos en las áreas cerebrales están alteradas en los pacientes en comparación con los sujetos sanos. También se han descrito alteraciones químicas talámicas en pacientes con dolor central (lesión de la médula espinal). Estos cambios químicos aportan pruebas de que la presencia de dolor crónico tiene una base química cerebral subyacente, y puede reflejar la plasticidad a largo plazo que podría acompañar al dolor crónico.

Activación cortical prefrontal durante el dolor crónico

Baliki et al (2004) investigaron si la actividad cerebral en condiciones clínicas muestra un patrón de actividad cerebral igual o diferente al provocado por el dolor experimental en sujetos sanos, al comparar las incidencias de activación significativa de diversas áreas cerebrales en estas dos situaciones. La comparación mostró que las condiciones de dolor clínico crónico con mayor frecuencia afectan a la CPF, mientras que en los sujetos sanos, la percepción de dolor experimental con mayor frecuencia afecta a SI, SII, tálamo y CCA. Compatible con este patrón es la observación de que, en sujetos sanos, la actividad de la CCA se correlaciona con la intensidad del dolor por distensión rectal, y que dicha correlación desaparece en pacientes con síndrome de intestino irritable (Mertz et al 2000, Silverman et al 1997). Como se ha descrito anteriormente, en estudios de procesamiento de dolor normal, la activación de la CPF no se correlaciona bien con la intensidad del dolor sino que puede reflejar variables cognitivas asociadas al dolor. Dado que las condiciones de dolor crónico pueden tener consecuencias importantes en todos los aspectos de la vida del individuo, el dolor

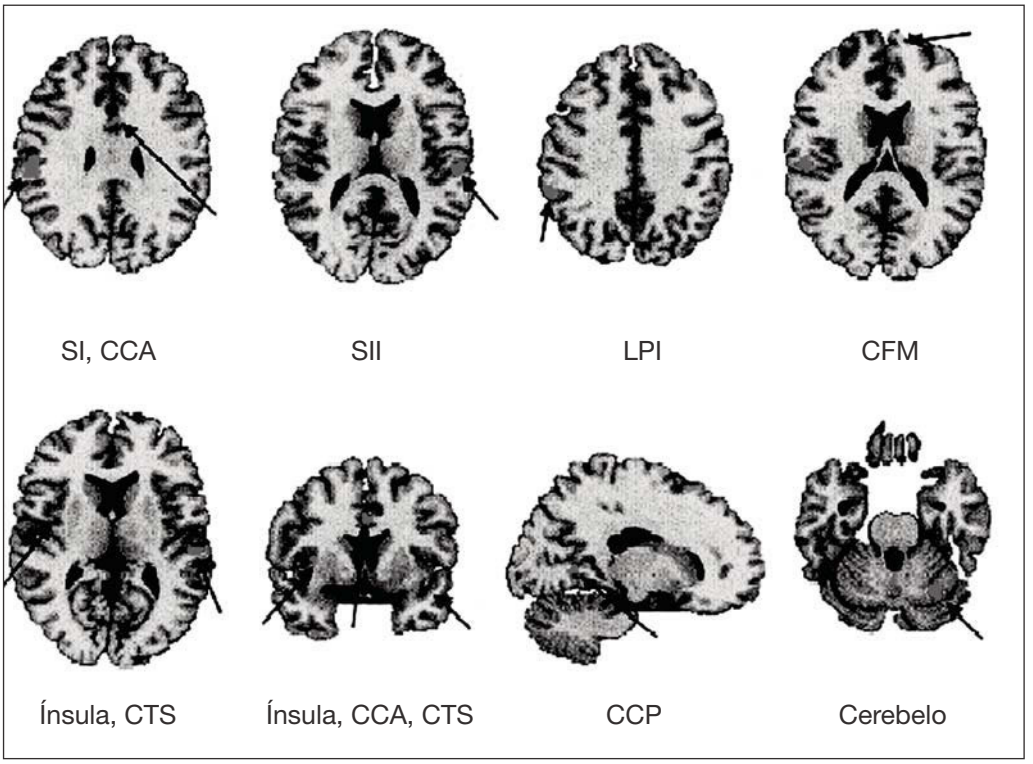


Fig. 6.7•Comparación de los efectos de presión de estímulo similares en pacientes con fibromialgia y controles. Los resultados de las pruebas de *t* no pareadas de la diferencia media en la señal (*flechas*) entre un toque por presión doloroso e inocuo en cada grupo se muestran en un espacio estándar superpuesto en una imagen anatómica de un cerebro estándar. Las imágenes se muestran en una proyección radiológica, y el cerebro derecho aparece a la izquierda. Las regiones en las que la respuesta en los pacientes fue significativamente mayor que la respuesta en los controles aparecen en rojo; las regiones en las que la respuesta en los controles fue significativamente mayor que en los pacientes aparecen en verde. Los pacientes mostraron activaciones significativas que fueron notablemente diferentes de la activación en los controles sanos en SI, lóbulo parietal inferior (LPI), corteza insular, corteza del cíngulo posterior (CCP), SII, circunvolución temporal superior (CTS) y cerebelo. La diferencia significativa máxima en la corteza del cíngulo anterior (CCA) se encuentra en el hemisferio derecho, aunque la activación está cerca de la línea media y se propaga a los dos hemisferios. No se observan aumentos significativos en la CTS contralateral y en una segunda región del cerebelo ipsolateral. Por contraste con estas regiones de diferencias de señal significativamente mayor en los pacientes, las presiones de estímulos similares dieron lugar a una región de intensidad de estímulo significativamente aumentada en los sujetos de control, localizada en la circunvolución frontal media (CFM). (Reproducido con autorización de Gracely et al 2002.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

necesariamente provoca estados emocionales y cognitivos más elaborados, que pueden reflejarse en la actividad aumentada de la CPF.

Descenso de la actividad talámica en estados de dolor crónico

A diferencia del dolor inducido experimentalmente en sujetos sanos, las condiciones de dolor clínico crónico con frecuencia se asocian con una actividad basal disminuida o un descenso de la actividad relacionada con el estímulo en el tálamo. Un estudio de flujo sanguíneo con SPECT (Fukumoto et al 1999) mostró una firme relación entre el tiempo de inicio de los síntomas del SDRC y la actividad talámica. El cociente entre la perfusión talámica contralateral/ipsolateral fue mayor de 1,0 (indicativo de hiperperfusión) en pacientes con síntomas de sólo 3 a 7 meses y menor de 1,0 (indicativo de hipoperfusión) en pacientes con síntomas a más largo plazo (24-36 meses), con un coeficiente de correlación de 0,97 (los sujetos sanos tenían un cociente de perfusión talámica de alrededor de 1,0) (Fig. 6.8). Estos datos implican claramente que el tálamo sufre cambios adaptativos durante el SDRC. La actividad espontánea disminuida en el tálamo durante los estados de dolor crónico son compatibles con los hallazgos de déficit sensitivos en muchos pacientes con dolor crónico, especialmente dolor neuropático o central. La hipoperfusión observada en muchos estudios de imagen puede reflejar un descenso del estímulo espinotalámico que podría conducir a la desinhibición de la actividad en las vías del dolor (véase Cap. 11).

Señales EEG alteradas en los estados de dolor crónico

Las señales EEG pueden mostrar una función alterada de las vías nociceptivas en diversos trastornos (Bromm et al 1991, Cruccu et al 1999, Kakigi et al 1992, Kanda et al 1996, Treede et al 1991, Truini et al 2003). Muchos de estos estudios utilizan potenciales provocados por láser, que se detectaron con fiabilidad en sujetos sanos (Devos et al 2000, Spiegel et al 2000). Sin embargo, este método no es tan sensible en la detección de situaciones de dolor clínico (García-Larrea et al 2002, Gibson et al 1994, Lorenz et al 1996).

Estudios recientes de EEG y MEG han avanzado nuestro conocimiento del dolor del miembro fantasma. Experimentos en animales habían demostrado que los campos receptivos de neuronas en la corteza somatosensitiva primaria se desplazan a las áreas cutáneas adyacentes cuando las lesiones nerviosas o las amputaciones interrumpen su estímulo original. Originalmente, se pensaba que esta reorganización de campos receptivos de neuronas desaferentadas era un mecanismo protector frente al desarrollo de sensaciones fantasma. Sin embargo, al estudiar esta predicción en humanos amputados, se observó la relación opuesta: el nivel de dolor del miembro fantasma se correlacionó positiva (pero no negativamente) con el grado de reorganización cortical (Flor et al 1995, Grusser et al 2001, Karl et al 2001, Knecht et al 1998, Montoya et al 1998). Aunque la correlación de la reorganización cortical y el dolor del miembro fantasma también fue válida durante el alivio del dolor con un tratamiento adecuado, la relación entre los dos fenómenos no está clara, porque la reorganización se observa en estí-

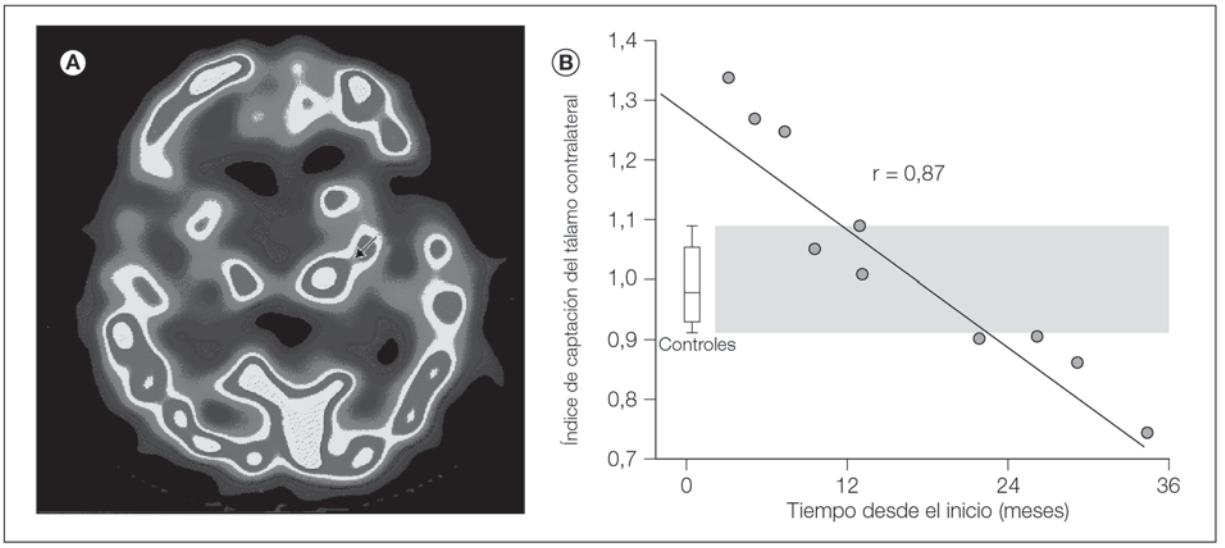


Fig. 6.8•A SPECT con yodoanfetamina marcada con yodo-123 de un hombre de 56 años con síntomas de síndrome de dolor regional complejo (SDRC) en el brazo derecho durante 5 meses. La flecha muestra un aumento en la perfusión del tálamo contralateral (*izquierda*). **B** Correlación entre el índice de captación del tálamo contralateral y el tiempo transcurrido desde el inicio del SDRC. (Reproducido de Fukumoto et al 1999. Copyright 1999. Elselvier Ltd.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

mulos táctiles (no nociceptivos) hacia la corteza somatosensitiva primaria. Por tanto, estos hallazgos no representan un mecanismo de dolor cortical, sino que pueden ser importantes para nuestro conocimiento general del sistema somatosensitivo.

Un reciente estudio PET podía haber sido más destacado al identificar regiones cerebrales que intervienen en el dolor del miembro fantasma: por sugestiones hipnóticas de posiciones dolorosas frente a indoloras del miembro fantasma, los autores pudieron mostrar un patrón de actividad cerebral similar a otras condiciones de dolor (Willoch et al 2000).

EL PAPEL DEL CEREBRO EN LA MODULACIÓN DEL DOLOR

En los últimos 30 años, gran parte de la atención se ha centrado en la modulación nociceptiva de la médula espinal que comporta mecanismos intrínsecos y un control descendente desde el tronco encefálico (Cap. 7). Sin embargo, la modulación del dolor también comporta mecanismos talámicos y corticales.

Opioides en el cerebro

Las respuestas a los opioides en el cerebro humano se han estudiado con dos métodos: un examen de la función metabólica cerebral en respuesta a agentes farmacológicos, y la determinación directa de receptores, estática o antes y después de varias provocaciones. Esto último comporta el empleo de fármacos radiomarcados introducidos en dosis de marcadores. La adquisición de datos a lo largo del tiempo, a medida que el radiomarcador se une a lugares específicos de los receptores, junto con los modelos cinéticos correspondientes, permite cuantificar los lugares de los receptores y la función enzimática en humanos por PET o SPECT. Se ha observado que la administración exógena de agonistas del receptor opioide μ aumenta, de forma dependiente de la dosis, la actividad metabólica en regiones ricas en receptores opioides μ, como la CCA, la CPF, el tálamo, los ganglios basales y el núcleo amigdalino (Firestone et al 1996, Schlaepfer et al 1998, Wagner et al 2001). También se hallaron áreas adicionales de cambio en las respuestas del flujo sanguíneo, aumentos y reducciones según las regiones, en áreas de contenido relativamente bajo de receptores opioides μ, reflejando posiblemente efectos indirectos de los agonistas opioides que activan e inhiben los sistemas neuronales que se proyectan hacia estas regiones.

También se han explorado los efectos del agonista opioide μ fentanilo en las respuestas del FSCr a la estimulación dolorosa. Utilizando un frío doloroso con o sin fentanilo, Casey et al mostraron que los aumentos en el FSCr producidos por el estímulo fueron reducidos de forma importante por el agonista opioide μ en muchas regiones, confirmando un efecto inhibidor del fentanilo sobre las determinaciones de la actividad neuronal inducida por el dolor (Casey et al 2000). Con métodos similares, la respuesta del FSCr a un agonista opioide μ (remifentanilo) se comparó con la producida por un placebo (Petrovic et al 2002). Los dos efectos se superpusieron en cuanto a los aumentos del FSCr en la CCA posterior, indicando la posible implicación de esta región cerebral en los efectos del placebo. Quizás más relevante, los respondedores al placebo mostraron respuestas al remifentanilo más destacadas que los no respondedores. Si se confirmara en muestras más extensas, estos datos podrían indicar que el efecto del placebo en las respuestas al dolor podría, en efecto, estar mediado por variaciones interindividuales en la capacidad de activar este sistema neurotransmisor, como han planteado otros autores (Amanzio & Benedetti 1999).

Recientemente, se han descrito cambios dinámicos en la actividad del sistema opioide endógeno y en los receptores opioides μ, con una combinación de un radiomarcador opioide μ selectivo, [^{11}C]carfentanilo, y un modelo de dolor muscular sostenido en controles sanos. Se observaron reducciones en la disponibilidad in vivo de los receptores opioides μ, reflejo de la activación de este sistema de neurotransmisores, en CCA, CPF, CI, Th, ganglios basales anteriores (núcleo accumbens y núcleo pálido ventral), núcleo amigdalino y sustancia gris periacueductal. La activación de ciertos elementos de este sistema de neurotransmisores también se relacionó directamente con la supresión de las cualidades sensitivas y afectivas del dolor, según los voluntarios (Zubieta et al 2001). Un área de la CCA posterior se asoció exclusivamente con la supresión de la calidad afectiva del dolor, y esta misma región se ha visto implicada en la representación del componente afectivo del dolor (Rainville et al 1997).

El trabajo de Zubieta et al confirma la amplia participación de los receptores opioides μ en la regulación de la experiencia del dolor. Incluyen no sólo áreas que intervienen en la inhibición descendente (sustan-

cia gris periacueductal, tálamo y núcleo amigdalino) sino también áreas que, probablemente, intervienen en funciones más complejas, como la evaluación de la relevancia del estímulo, además de aspectos afectivos e integrativos de la experiencia del dolor (p. ej., ganglios basales anteriores, CI, CCA y CPF). Además, se observaron importantes diferencias interindividuales en los niveles de unión de los receptores y en la magnitud de la activación de este sistema de neurotransmisores. Los hallazgos de la activación del sistema opioide μ en respuesta al dolor a nivel del tálamo también se han confirmado en un modelo de dolor a la capsaicina (Bencherif et al 2002).

Una contribución adicional a la variabilidad observada en la unión de receptores opioides μ y la capacidad de activar este sistema de neurotransmisores en respuesta a un dolor sostenido se ha descrito ahora como una función de un polimorfismo común de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT). La sustitución de valina (val) por metionina (met) en el codón 158 del gen COMT se asocia con una reducción de tres a cuatro veces en la capacidad de metabolizar las catecolaminas (noradrenalina y dopamina). Los alelos son codominantes, disminuyendo al mínimo la función de la COMT en individuos homocigotos a la met, al máximo en homocigotos a la val, e intermedia en heterocigotos. Estas alteraciones en la neurotransmisión catecolaminérgica producen cambios corriente abajo en la capacidad para activar las respuestas del sistema opioide μ al dolor sostenido, con la menor función en sujetos met/met, intermedia en met/val y máxima en val/val. Además, parecen existir cambios compensadores en la unión de los receptores opioides μ en direcciones opuestas (Zubieta et al 2003).

Además de la importancia de este trabajo en el conocimiento de las variaciones interindividuales en la regulación del dolor, también describe un punto de interacción entre los sistemas de neurotransmisores (p. ej., noradrenérgico y dopaminérgico) que intervienen en las respuestas al estrés, los estímulos relevantes y la recompensa, y los mecanismos reguladores del dolor. Estas interacciones se observan a nivel de las vías dopaminérgicas, como los ganglios basales anteriores y las regiones corticales anteriores, pero también en áreas con inervación noradrenérgica importante, como el tálamo.

Dopamina y dolor

En el síndrome de la boca ardiente idiopático se han descrito reducciones en la función dopaminérgica presináptica en los ganglios basales, determinadas por el precursor de la dopamina [^{18}F]fluorodopa (FDOPA) y PET (Jaaskelainen et al 2001). Estos datos parecen coincidir con los hallazgos del mismo grupo de aumentos en la unión de los receptores dopaminérgicos D2, pero no D1, en las mismas regiones cerebrales de estos pacientes (Hagelberg et al 2003). Los aumentos en la unión de los receptores D2 se interpretaron como reflejo de una reducción de la actividad dopaminérgica en los ganglios basales, según los hallazgos obtenidos por FDOPA descritos inicialmente. La posible implicación de los receptores dopaminérgicos D_2 en los mecanismos reguladores del dolor también se vio respaldada por los hallazgos de que la concentración de receptores D2 en los ganglios basales de controles sanos se relacionó con la tolerancia a una provocación de dolor tónico (Hagelberg et al 2002). Por tanto, surgen interacciones recíprocas entre mecanismos catecolaminérgicos y opioides como factores importantes en la regulación de las respuestas al dolor y su interacción con otras influencias medioambientales y genéticas (Hagelberg et al 2002, Zubieta et al 2003).

Mecanismos subyacentes a la modulación psicológica del dolor

Se sabe que hay factores atencionales y emocionales que modulan la percepción del dolor en la clínica y en el laboratorio (Beydoun et al 1993, Villemure & Bushnell 2002). No obstante, ha sido difícil explorar los mecanismos subyacentes a esta modulación en estudios realizados en animales. La aparición de técnicas de imagen del cerebro humano ha aportado una nueva forma para descifrar la base neural de la modulación psicológica del dolor. En los últimos años, los estudios de imagen del cerebro han explorado mecanismos subyacentes a la modulación de la atención y emocional del dolor, además de la actividad relacionada con la expectación y anticipación del dolor.

Efecto de la atención y la distracción sobre la actividad provocada por el dolor en el cerebro

Antes de los recientes avances en el diagnóstico por imagen del cerebro humano, se realizaron algunos estudios en los que se manipuló el estado de atención en primates no humanos, y se registraron potenciales de acción de neuronas individuales. Estos estudios revelaron que, en algunas neuronas del asta posterior y del tálamo, la actividad provocada por un estímulo nocivo era mayor cuando el mono realizaba una tarea que requería atención al estímulo nocivo que cuando realizaba una tarea que requería desviar la atención a un estímulo visual (Bushnell et al 1984, Bushnell & Duncan 1989).

Estudios en humanos que examinaban los efectos de la atención y la distracción muestran la modulación de la actividad provocada por el dolor en el tálamo y en varias regiones corticales, como SI, CCA, CI (Bantick et al 2002, Brooks et al 2002, Bushnell et al 1999, Longe et al 2001) (Fig. 6.9). Se ha observado que otras regiones, como la SGPA, partes de la CCA y la corteza orbitofrontal (en la CPF), se activan cuando los sujetos son distraídos del dolor, e indican que estas regiones pueden participar en los circuitos de modulación relacionados con la atención (Frankenstein et al 2001, Petrovic et al 2000, Tracey et al 2002).

Los estudios de EEG y MEG muestran que la modulación cognitiva del dolor por la atención comporta un procesamiento sensitivo precoz en SII-CI (Legrain et al 2002, Nakamura et al 2002) y un procesamiento tardío en la CCA (Beydoun et al 1993, García-Larrea et al 1997, Kanda et al 1996, Siedenberg & Treede 1996). Los cambios de percepción en el dolor relacionados con el estado de atención parecen reflejar, en parte, un cambio en el procesamiento cortical y, en parte, un descenso del estímulo aferente ascendente de la médula espinal por activación de controles inhibidores nocivos descendentes. Las señales EEG pueden documentar este tipo de control inhibidor en los humanos (Hoshiyama & Kakigi 2000, Plaghki et al 1994, Reinert et al 2000).

Efecto de las sugestiones hipnóticas en la actividad provocada por el dolor

Las sugestiones hipnóticas también alteran la actividad provocada por el dolor. Además, las regiones específicas que muestran una modulación por las sugestiones hipnóticas dependen de la naturaleza de las mismas (Faymonville et al 2000, Hofbauer et al 2001, Rainville et al 1997). En un estudio en el que los sujetos sumergieron una mano en agua muy caliente y dolorosa, cuando se dieron sugestiones para atender la sensación urente, pero interpretar la sensación como muy desagradable en una condición y nada desagradable en otra, se moduló la activación provocada por dolor en la CCA. Por contraste, cuando los sujetos recibieron sugestiones que les llevaron a tener una sensación más o menos intensa, la modulación más profunda se encontró en la corteza SI. Estos hallazgos indican que las sugestiones hipnóticas dirigidas a alterar la dimensión afectiva del dolor modulan, con preferencia, la actividad en las regiones límbicas, mientras que las dirigidas a alterar la sensación de dolor modulan la actividad en regiones sensitivas. Cuando las sugestiones hipnóticas requieren que los sujetos estén con-

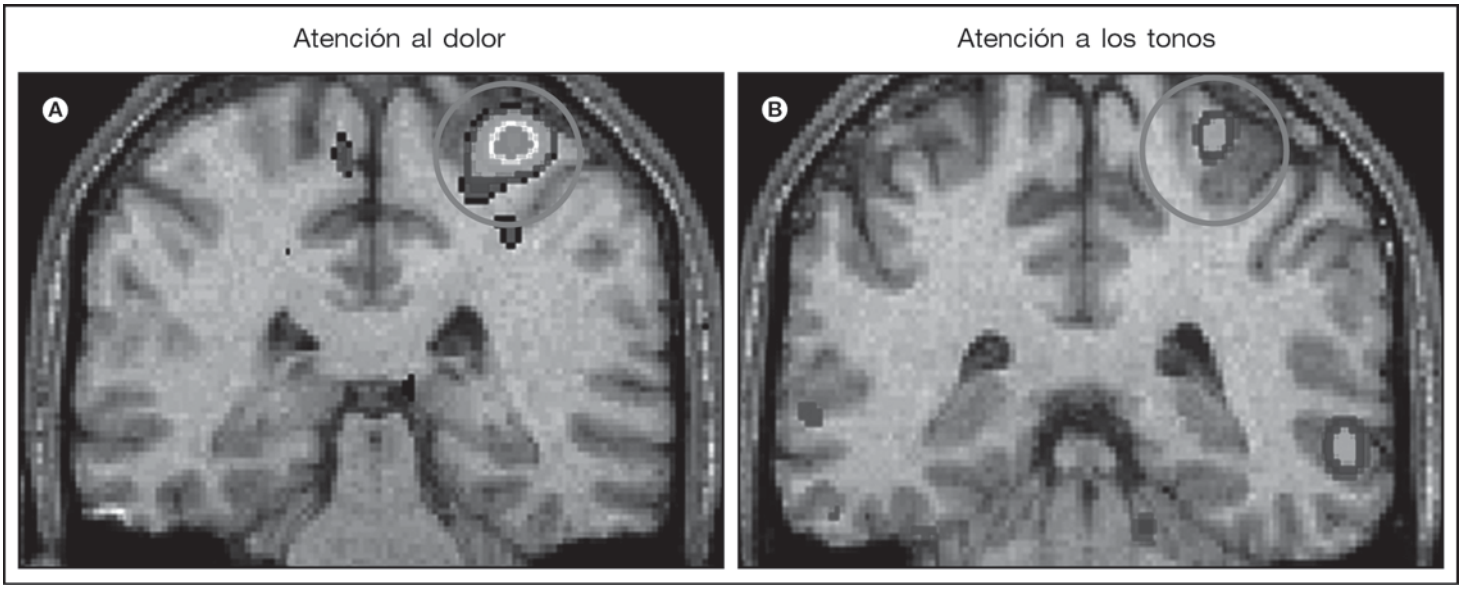


Fig. 6.9•La actividad relacionada con el dolor cuando la atención se centra en un estímulo calórico doloroso (**A**) o en un estímulo auditivo (**B**) se muestra por sustracción de los datos de PET registrados cuando se presentó un estímulo templado (32-38 °C) de los registrados cuando se presentó un estímulo calórico doloroso (46,5-48,5 °C) durante cada estado de atención. Los datos de PET, promediados en nueve sujetos, se ilustran frente a una RM de un sujeto. Los cortes coronales a través de SI se centran en los picos de activación. Los círculos rojos rodean la región de SI. Aunque se observó una activación significativa de SI cuando los sujetos centraban su atención en el estímulo doloroso (**A**), se produjo menos activación cuando los sujetos prestaban atención al estímulo auditivo (**B**). La comparación directa del dolor en las dos condiciones de atención mostró una diferencia significativa en la actividad de SI relacionada con el dolor durante los dos estados de atención. (Adaptado de Bushnell et al 1999, y de Bushnell & Duncan 1989.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

tinuamente atentos al estímulo doloroso, es improbable que la modulación de la actividad provocada por dolor sea un efecto indirecto de la distracción. Es más probable que las sugestiones hipnóticas invoquen sistemas moduladores, distintos a los implicados en la atención selectiva, y es probable que en estos sistemas participen áreas corticales frontales (Rainville et al 1999).

Efecto del estado emocional en la actividad provocada por el dolor

El estado emocional y el estado de ánimo pueden influir en la percepción del dolor. Los estudios clínicos encuentran que los estados emocionales y las actitudes de los pacientes alteran el dolor asociado con enfermedades crónicas (Haythornthwaite & Benrud-Larson 2000, Schanberg et al 2000). De forma similar, los estudios de laboratorio muestran que los procedimientos experimentales que mejoran el estado de ánimo, generalmente reducen el dolor, mientras que los que tienen un efecto negativo sobre el estado de ánimo, aumentan el dolor (De Wied & Verbaten 2001, Marchand & Arsenault 2002, Meagher et al 2001, Zelman et al 1991).

Aunque se sabe poco sobre las vías que intervienen en la modulación emocional del dolor, un estudio reciente examinó el efecto de buscar, en las expresiones faciales temerosas, disconfort, ansiedad y activación neuronal durante una estimulación esofágica indolora en sujetos sanos. Los sujetos mostraron más ansiedad y disconfort al ver caras temerosas que cuando veían caras neutras. Además, los estados emocionales negativos potenciaron la actividad provocada por estimulación esofágica en regiones límbicas, como CCA y CI (Phillips et al 2003), coincidiendo con los estudios en los que intervenían sugestiones hipnóticas que aumentan el componente emocional negativo del dolor (Fig. 6.10).

Efecto de la anticipación en la actividad provocada por el dolor

Por último, una anticipación o expectación del dolor puede activar áreas relacionadas con el dolor en ausencia de un estímulo de dolor físico. Por ejemplo, se ha observado que regiones como SI, CCA, SGPA, CI, CPF y cerebelo están activadas durante un período de expectación, antes de que se manifieste el dolor real (Hsieh et al 1999, Ploghaus et al 1999, Porro et al 2002, Sawamoto et al 2000). De forma similar, la anticipación o sensibilización de estímulos dolorosos o con adjetivos relacionados con el dolor, aumenta significativamente las señales del EEG (Dillmann et al 2000, Miyazaki et al 1994).

CONCLUSIÓN

Existen diversas vías que transmiten la información nociceptiva desde la médula espinal hacia el prosencéfalo. Por consiguiente, durante la compleja experiencia del dolor se activan múltiples regiones del prosencéfalo:

- Las regiones corticales activadas durante el dolor incluyen áreas límbicas, paralímbicas y sensitivas; en concreto, CCA, CI, CPF, SI y SII. Varías líneas de pruebas indican que estas regiones contribuyen de forma diferente al dolor, y la CCA es especialmente importante en los aspectos emocionales del dolor, mientras que la corteza somatosensitiva tiene un papel destacado en la codificación de características como la localización del dolor.
- Los estados de dolor clínico y los estados de dolor agudo, con frecuencia, activan regiones similares del prosencéfalo, pero también existen diferencias que, probablemente, subyacen a alteraciones de los sistemas modulares del dolor, además de alteraciones en el estado psicológico relacionado con estados de dolor crónico.
- Por último, áreas del prosencéfalo intervienen en la modulación del dolor a opioides y no opioides, especialmente la modulación derivada de factores psicológicos, como el estado de atención y emocional.

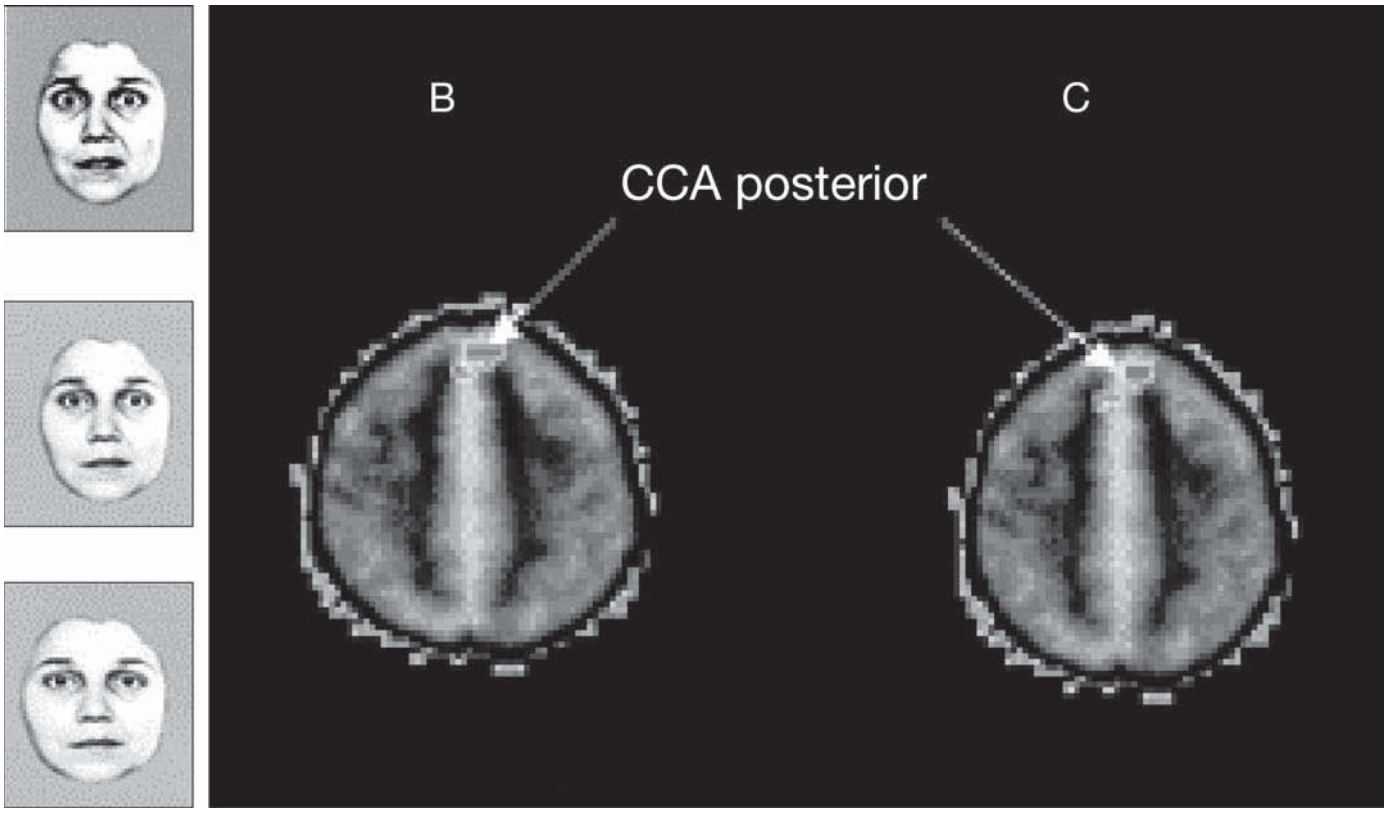


Fig. 6.10• Izquierda: ejemplo de expresiones faciales vistas por los sujetos. De arriba abajo, las imágenes muestran miedo de elevada intensidad, miedo de intensidad moderada y miedo de intensidad leve. Derecha: imágenes de RM funcional de regiones activadas en un grado significativamente mayor durante la estimulación esofágica en miedo de alta intensidad, comparado con intensidad ligera (B) y (C) en miedo de alta intensidad comparado con intensidad moderada. CCA, circunvolución del cíngulo anterior. (Adaptado de Phillips et al 2003 con autorización de Oxford University Press.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

Bibliografía

Amanzio M, Benedetti F 1999 Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. Journal of Neuroscience 19:484–494

Andersson J L, Lilja A, Hartvig P et al 1997 Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography. Experimental Brain Research 117:192–199

Apkarian A V, Shi T 1994 Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociresponsive neurons and their relation to spinothalamic terminals. Journal of Neuroscience 14:6779–6795

Apkarian A V, Shi T 1998 Thalamocortical connections of the cingulate and insula in relation to nociceptive inputs to the cortex. In: Ayrapetyan S N, Apkarian A V (eds) Pain mechanisms and management. IOS Press, Washington DC, p 212–220

Apkarian A V, Stea R A, Manglos S H et al 1992 Persistent pain inhibits contralateral somatosensory cortical activity in humans. Neuroscience Letters 140:141–147

Apkarian A V, Thomas P S, Krauss B R et al 2001a Prefrontal cortical hyperactivity in patients with sympathetically mediated chronic pain. Neuroscience Letters 311:193–197

Apkarian A V, Krauss B R, Fredrickson B E et al 2001b Imaging the pain of low back pain: functional magnetic resonance imaging in combination with monitoring subjective pain perception allows the study of clinical pain states. Neuroscience Letters 299:57–60

Arendt-Nielsen L 1990 Second pain event related potentials to argon laser stimuli: recording and quantification. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 53:405–410

Bahra A, Matharu M S, Buchel C et al 2001 Brainstem activation specific to migraine headache. Lancet 357:1016–1017

Baliki M, Chialvo D R, Levy R M et al 2004 Chronic pain captures the emotional mind: unique spatiotemporal brain activity pattern associated with spontaneous fluctuations of chronic back pain. Neuron (submitted)

Bantick S J, Wise R G, Ploghaus A et al 2002 Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. Brain 125:310–319

Baron R, Baron Y, Disbrow E et al 1999 Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study. Neurology 53:548–557

Becerra L R, Breiter H C, Stojanovic M et al 1999 Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. Magnetic Resonance in Medicine 41:1044–1057

Becerra L, Breiter H C, Wise R et al 2001 Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. Neuron 32:927–946

Bencherif B, Fuchs P N, Sheth R et al 2002 Pain activation of human supraspinal opioid pathways as demonstrated by [11C]-carfentanil and positron emission tomography (PET). Pain 99:589–598

Berman S, Munakata J, Naliboff B D et al 2000 Gender differences in regional brain response to visceral pressure in IBS patients. European Journal of Pain 4:157–172

Berman S M, Chang L, Suyenobu B et al 2002 Condition-specific deactivation of brain regions by 5-HT_3 receptor antagonist Alosetron. Gastroenterology 123:969–977

Bernard J F, Bester H, Besson J M 1996 Involvement of the spino-parabrachio-amygdaloid and -hypothalamic pathways in the autonomic and affective emotional aspects of pain. Progress in Brain Research 107:243–255

Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R 1988 Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. Annals of Neurology 24:41–49

Beydoun A, Morrow T J, Shen J F et al 1993 Variability of laser-evoked potentials: attention, arousal and lateralized differences. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 88:173–181

Bower J M 1997 Is the cerebellum sensory for motor's sake, or motor for sensory's sake: the view from the whiskers of a rat? Progress in Brain Research 114:463–496

Bowyer S M, Aurora K S, Moran J E et al 2001 Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. Annals of Neurology 50:582–587

Bragard D, Chen A C, Plaghki L 1996 Direct isolation of ultra-late (C-fibre) evoked brain potentials by CO_2 laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man. Neuroscience Letters 209:81–84

Bromm B, Treede R D 1983 CO_2 laser radiant heat pulses activate C nociceptors in man. Pflugers Archiv 399:155–156

Bromm B, Frieling A, Lankers J 1991 Laser-evoked brain potentials in patients with dissociated loss of pain and temperature sensibility. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 80:284–291

Brooks J C, Nurmikko T J, Bimson W E et al 2002 fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. NeuroImage 15:293–301

Bushnell M C, Duncan G H 1989 Sensory and affective aspects of pain perception: is medial thalamus restricted to emotional issues? Experimental Brain Research 78:415–418

Bushnell M C, Duncan G H, Dubner R et al 1984 Activity of trigeminothalamic neurons in medullary dorsal horn of awake monkeys trained in a thermal discrimination task. Journal of Neurophysiology 52:170–187

Bushnell M C, Duncan G H, Hofbauer R K et al 1999 Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? Proceedings of the National Academy of Sciences USA 96:7705–7709

Cao Y, Aurora S K, Nagesh V et al 2002 Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually triggered migraine. Neurology 59:72–78

Casey K L, Minoshima S, Berger K L et al 1994 Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. Journal of Neurophysiology 71:802–807
Casey K L, Svensson P, Morrow T J et al 2000 Selective opiate modulation of nociceptive processing in the human brain. Journal of Neurophysiology 84:525–533
Casey K L, Morrow T J, Lorenz J et al 2001 Temporal and spatial dynamics of human forebrain activity during heat pain: analysis by positron emission tomography. Journal of Neurophysiology 85:951–959
Cesaro P, Mann M W, Moretti J L et al 1991 Central pain and thalamic hyperactivity: a single photon emission computerized tomographic study. Pain 47:329–336
Chudler E H 1998 Response properties of neurons in the caudate-putamen and globus pallidus to noxious and non-noxious thermal stimulation in anesthetized rats. Brain Research 812:283–288
Chudler E H, Anton F, Dubner R et al 1990 Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. Journal of Neurophysiology 63:559–569
Coghill R C, Sang C N, Maisog J M et al 1999 Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. Journal of Neurophysiology 82:1934–1943
Corkin S, Hebben N 1981 Subjective estimates of chronic pain before and after psychosurgery or treatment in a pain unit. Pain Suppl. 1:S150
Craig A D 2002 How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nature Reviews. Neuroscience 3:655–666
Craig A D 2003a A new view of pain as a homeostatic emotion. Trends in Neuroscience 26:303–307
Craig A D 2003b Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Current Opinion in Neurobiology 13:500–505
Craig A D, Dostrovsky J O 2001 Differential projections of thermoreceptive and nociceptive lamina I trigeminothalamic and spinothalamic neurons in the cat. Journal of Neurophysiology 86:856–870
Craig A D, Chen K, Bandy D et al 2000 Thermosensory activation of insular cortex. Nature Neuroscience 3:184–190
Cruccu G, Romaniello A, Amantini A et al 1999 Assessment of trigeminal small-fiber function: brain and reflex responses evoked by CO_2-laser stimulation. Muscle and Nerve 22:508–516
DaSilva A F, Becerra L, Makris N et al 2002 Somatotopic activation in the human trigeminal pain pathway. Journal of Neuroscience 22:8183–8192
Davis K D, Taylor S J, Crawley A P et al 1997 Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. Journal of Neurophysiology 77:3370–3380
De Wied M, Verbaten M N 2001 Affective pictures processing, attention, and pain tolerance. Pain 90:163–172
Dejerine J, Roussy G 1906 Le syndrome thalamique. Revue Neurologique 12:521–532
Derbyshire S W, Jones A K 1998 Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography. Pain 76:127–135
Derbyshire S W, Jones A K, Devani P et al 1994 Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 57:1166–1172
Derbyshire S W, Vogt B A, Jones A K 1998 Pain and Stroop interference tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex. Experimental Brain Research 118:52–60
Derbyshire S W, Jones A K, Collins M et al 1999 Cerebral responses to pain in patients suffering acute post-dental extraction pain measured by positron emission tomography (PET). European Journal of Pain 3:103–113
Derbyshire S W, Jones A K, Creed F et al 2002 Cerebral responses to noxious thermal stimulation in chronic low back pain patients and normal controls. NeuroImage 16:158–168
Devos D, Creac'h C, Laureau E et al 2000 [Thulium laser evoked potentials. Normative values for the arms and legs]. Neurophysiologie Clinique 30:313–322
Di Piero V, Jones A K, Iannotti F et al 1991 Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy. Pain 46:9–12
Dillmann J, Miltner W H, Weiss T 2000 The influence of semantic priming on event-related potentials to painful laser-heat stimuli in humans. Neuroscience Letters 284:53–56
Dong W K, Salonen L D, Kawakami Y et al 1989 Nociceptive responses of trigeminal neurons in SII-7b cortex of awake monkeys. Brain Research 484:314–324
Dostrovsky J O, Craig A D 1996 Nociceptive neurons in primate insular cortex. Society for Neuroscience Abstracts 22:111
Duncan G H, Kupers R C, Marchand S et al 1998 Stimulation of human thalamus for pain relief: possible modulatory circuits revealed by positron emission tomography. Journal of Neurophysiology 80:3326–3330
Ekerot C F, Garwicz M, Schouenborg J 1991 Topography and nociceptive receptive fields of climbing fibres projecting to the cerebellar anterior lobe in the cat. Journal of Physiology 441:257–274
Faymonville M E, Laureys S, Degueldre C et al 2000 Neural mechanisms of antinociceptive effects of hypnosis. Anesthesiology 92:1257–1267
Firestone L L, Gyulai F, Mintun M et al 1996 Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography. Anesthesia and Analgesia 82:1247–1251
Flor H, Elbert T, Knecht S et al 1995 Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. Nature 375:482–484
Foltz E L, Lowell E W 1962 Pain 'relief' by frontal cingulumotomy. Journal of Neurosurgery 19:89–100
Foltz E L, White L E 1968 The role of rostral cingulumotomy in 'pain' relief. International Journal of Neurology 6:353–373
Frankenstein U N, Richter W, McIntyre M C et al 2001 Distraction modulates anterior cingulate gyrus activations during the cold pressor test. NeuroImage 14:827–836
Friedman D P, Murray E A 1986 Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. Comparative Neurology 252:348–374
Frot M, Mauguiere F 2003 Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. Brain 126:438–450
Frot M, Rambaud L, Guenot M et al 1999 Intracortical recordings of early pain-related CO_2-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. Clinical Neurophysiology 110:133–145
Fukumoto M, Ushida T, Zinchuk VS et al 1999 Contralateral thalamic perfusion in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. Lancet 354:1790–1791
Gao J H, Parsons L M, Bower J M et al 1996 Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. Science 272:545–547
Garcia-Larrea L, Peyron R, Laurent B et al 1997 Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. NeuroReport 8:3785–3789
García-Larrea L, Convers P, Magnin M et al 2002 Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. Brain 125:2766–2781
Gibson S J, Littlejohn G O, Gorman M M et al 1994 Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO_2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. Pain 58:185–193
Giesler G J Jr, Katter J T, Dado R J 1994 Direct spinal pathways to the limbic system for nociceptive information. Trends in Neuroscience 17:244–250
Goadsby P J 2001 Migraine, aura, and cortical spreading depression: why are we still talking about it? Annals of Neurology 49:4–6
Goadsby P J, Edvinsson L 1994 Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. Brain 117(Pt 3):427–434
Goadsby P J, Lipton R B, Ferrari M D 2002 Migraine – current understanding and treatment. New England Journal of Medicine 346:257–270
Gracely R H, Petzke F, Wolf J M et al 2002 Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 46:1333–1343
Grachev I D, Fredrickson B E, Apkarian A V 2000 Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. Pain 89:7–18
Greenspan J D, Lee R R, Lenz F A 1999 Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasylvian cortex. Pain 81:273–282
Grusser S M, Winter C, Muhlnickel W et al 2001 The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. Neuroscience 102:263–272
Hadjikhani N, Sanchez del R, Wu O et al 2001 Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 98:4687–4692
Hagelberg N, Kajander J K, Nagren K et al 2002 Mu-receptor agonism with alfentanil increases striatal dopamine D2 receptor binding in man. Synapse 45:25–30
Hagelberg N, Forssell H, Rinne J O et al 2003 Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. Pain 101:149–154
Haythornthwaite J A, Benrud-Larson L M 2000 Psychological aspects of neuropathic pain. Clinical Journal of Pain 16:S101–S105
Head H, Holmes G 1911 Sensory disturbances from cerebral lesions. Brain 34:102–254
Hofbauer R K, Rainville P, Duncan G H et al 2001 Cortical representation of the sensory dimension of pain. Journal of Neurophysiology 86:402–411
Hofbauer R K, Fiset P, Plourde G et al 2004 Dose-dependent effects of propofol on the central processing of thermal pain. Anesthesiology 100:386–394
Hoshiyama M, Kakigi R 2000 After-effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on pain-related evoked potentials and magnetic fields in normal subjects. Clinical Neurophysiology 111:717–724
Hsieh J C, Belfrage M, Stone-Elander S et al 1995 Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied positron emission tomography. Pain 63:225–236
Hsieh J C, Hannerz J, Ingvar M 1996 Right-lateralised central processing for pain of nitroglycerin-induced cluster headache. Pain 67:59–68
Hsieh J C, Stone-Elander S, Ingvar M 1999 Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study. Neuroscience Letters 262:61–64
Hurt R W, Ballantine H T Jr 1973 Stereotactic anterior cingulate lesions for persistent pain: a report on 68 cases. Clinical Neurosurgery 21:334–351
Hutchison W D, Davis K D, Lozano A M et al 1999 Pain-related neurons in the human cingulate cortex. Nature Neuroscience 2:403–405
Iadarola M J, Max M B, Berman K F et al 1995 Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. Pain 63:55–64
Iadarola M J, Berman K F, Zeffiro T A et al 1998 Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET. Brain 121(Pt 5):931–947
Iannetti G D, Truini A, Romaniello A et al 2003 Evidence of a specific spinal pathway for the sense of warmth in humans. Journal of Neurophysiology 89:562–570
Jaaskelainen S K, Rinne J O, Forssell H et al 2001 Role of the dopaminergic system in chronic pain – a fluorodopa-PET study. Pain 90:257–260
Jones A K, Derbyshire S W 1997 Reduced cortical responses to noxious heat in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 56:601–607
Jones A K, Brown W D, Friston K J et al 1991 Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences 244:39–44
Kakigi R, Shibasaki H, Ikeda T et al 1992 Pain-related somatosensory evoked potentials following CO_2 laser stimulation in peripheral neuropathies. Acta Neurologica Scandinavica 85:347–352

Kanda M, Fujiwara N, Xu X et al 1996 Pain-related and cognitive components of somatosensory evoked potentials following CO_2 laser stimulation in man. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 100:105–114
Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W et al 2001 Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. Journal of Neuroscience 21:3609–3618
Kenshalo D R Jr, Isensee O 1983 Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. Journal of Neurophysiology 50:1479–1496
Kenshalo D R Jr, Chudler E H, Anton F et al 1988 SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. Brain Research 454:378–382
Knecht S, Henningsen H, Hohling C et al 1998 Plasticity of plasticity? Changes in the pattern of perceptual correlates of reorganization after amputation. Brain 121(Pt 4):717–724
Koyama T, Tanaka Y Z, Mikami A 1998 Nociceptive neurons in the macaque anterior cingulate activate during anticipation of pain. NeuroReport 9:2663–2667
Kunde V, Treede R D 1993 Topography of middle-latency somatosensory evoked potentials following painful laser stimuli and non-painful electrical stimuli. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 88:280–289
Lassen N A, Ingvar D H, Skinhoj E 1978 Brain function and blood flow: changes in the amount of blood flowing in areas of the human cerebral cortex, reflecting changes in the activity of those areas, are graphically revealed with the aid of a radioactive isotope. Scientific American 139:62–71
Lauritzen M 1994 Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. Brain 117(Pt 1):199–210
Legrain V, Guerit J M, Bruyer R et al 2002 Attentional modulation of the nociceptive processing into the human brain: selective spatial attention, probability of stimulus occurrence, and target detection effects on laser evoked potentials. Pain 99:21–39
Lenz F A, Rios M, Zirh A et al 1998a Painful stimuli evoke potentials recorded over the human anterior cingulate gyrus. Journal of Neurophysiology 79:2231–2234
Lenz F A, Rios M, Chau D et al 1998b Painful stimuli evoke potentials recorded from the parasylvian cortex in humans. Journal of Neurophysiology 80:2077–2088
Longe S E, Wise R, Bantick S et al 2001 Counter-stimulatory effects on pain perception and processing are significantly altered by attention: an fMRI study. NeuroReport 12:2021–2025
Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B 1996 Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 100:165–168
Lorenz J, Cross D J, Minoshima S et al 2002 A unique representation of heat allodynia in the human brain. Neuron 35:383–393
Lorenz J, Minoshima S, Casey K L 2003 Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. Brain 126:1079–1091
MacLean P D 1949 Psychosomatic disease and the 'visceral brain'. Recent developments bearing on the Papez theory of emotion. Psychosomatic Medicine 11:338–353
Magerl W, Ali Z, Ellrich J et al 1999 C- and A delta-fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects. Pain 82:127–137
Maihofner C, Kaltenhauser M, Neundorfer B et al 2002 Temporo-spatial analysis of cortical activation by phasic innocuous and noxious cold stimuli – a magnetoencephalographic study. Pain 100:281–290
Mantz J, Milla C, Glowinski J et al 1988 Differential effects of ascending neurons containing dopamine and noradrenaline in the control of spontaneous activity and of evoked responses in the rat prefrontal cortex. Neuroscience 27:517–526
Mantz J, Godbout R, Tassin J-P et al 1990 Inhibition of spontaneous and evoked unit activity in the rat medial prefrontal cortex by mesencephalic raphe nuclei. Brain Research 524:22–30
Marchand S, Arsenault P 2002 Odors modulate pain perception: a gender-specific effect. Physiology & Behavior 76:251–256
Marshall J 1951 Sensory disturbances in cortical wounds with special reference to pain. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 14:187–204
May A 2003 Headache: lessons learned from functional imaging. British Medical Bulletin 65:223–234
May A, Bahra A, Buchel C et al 1998 Hypothalamic activation in cluster headache attacks. Lancet 352:275–278
May A, Ashburner J, Buchel C et al 1999 Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. Nature Medicine 5:836–838
May A, Bahra A, Buchel C et al 2000 PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. Neurology 55:1328–1335
McMahon S B, Dmitrieva N, Koltzenburg M 1995 Visceral pain. British Journal of Anaesthesia 75:132–144
Meagher M W, Arnau R C, Rhudy J L 2001 Pain and emotion: effects of affective picture modulation. Psychosomatic Medicine 63:79–90
Melzack R, Casey K L 1968 Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo D R (ed) The skin senses. CC Thomas, Springfield, p 423–443
Mertz H, Morgan V, Tanner G et al 2000 Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and non-painful rectal distension. Gastroenterology 118:842–848
Miyazaki M, Shibasaki H, Kanda M et al 1994 Generator mechanism of pain-related evoked potentials following CO_2 laser stimulation of the hand: scalp topography and effect of predictive warning signal. Journal of Clinical Neurophysiology 11:242–254
Montoya P, Ritter K, Huse E et al 1998 The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. European Journal of Neuroscience 10:1095–1102
Mountz J M, Bradley L A, Modell J G et al 1995 Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. Arthritis and Rheumatism 38:926–938
Nakai A, Kumakura Y, Boivin M et al 2003 Sex differences of brain serotonin synthesis in patients with irritable bowel syndrome using α-[^{11}C]methyl-l-tryptophan, positron emission tomography and statistical parametric mapping. Canadian Journal of Gastroenterology 17:191–196
Nakamura Y, Paur R, Zimmermann R et al 2002 Attentional modulation of human pain processing in the secondary somatosensory cortex: a magnetoencephalographic study. Neuroscience Letters 328:29–32
Naliboff B D, Berman S, Chang L et al 2003 Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli. Gastroenterology 124:1738–1747
Olausson H, Marchand S, Bittar R G et al 2001 Central pain in a hemispherectomized patient. European Journal of Pain 5:209–218
Olesen J, Larsen B, Lauritzen M 1981 Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Annals of Neurology 9:344–352
Oppenheimer S M, Kedem G, Martin W M 1996 Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. Clinical Autonomic Research 6:131–140
Opsommer E, Weiss T, Plaghki L et al 2001 Dipole analysis of ultralate (C-fibres) evoked potentials after laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in humans. Neuroscience Letters 298:41–44
Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P et al 2002 Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. Cerebral Cortex 12:376–385
Papez J W 1937 A proposed mechanism of emotion. Archives of Neurology-Psychiatry 38:725–743
Pauli P, Wiedemann G, Nickola M 1999 Pain sensitivity, cerebral laterality, and negative affect. Pain 80:359–364
Penfield W, Boldrey E 1937 Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. Brain 60:389–443
Petrovic P, Ingvar M, Stone-Elander S et al 1999 A PET activation study of dynamic mechanical allodynia in patients with mononeuropathy. Pain 83:459–470
Petrovic P, Petersson K M, Ghatan P H et al 2000 Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. Pain 85:19–30
Petrovic P, Kalso E, Petersson K M et al 2002 Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. Science 295:1737–1740
Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire M C et al 1998 Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. Brain 121(Pt 2):345–356
Peyron R, Larrea L, Goire M C et al 2000 Parietal and cingulate processes in central pain. A combined positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of an unusual case. Pain 84:77–87
Phillips M L, Gregory L J, Cullen S et al 2003 The effect of negative emotional context on neural and behavioural responses to oesophageal stimulation. Brain 126:669–684
Pietrobon D, Striessnig J 2003 Neurobiology of migraine. Nature Reviews. Neuroscience 4:386–398
Plaghki L, Delisle D, Godfraind J M 1994 Heterotopic nociceptive conditioning stimuli and mental task modulate differently the perception and physiological correlates of short CO_2 laser stimuli. Pain 57:181–192
Ploghaus A, Tracey I, Gati J S et al 1999 Dissociating pain from its anticipation in the human brain. Science 284:1979–1981
Ploner M, Freundt H J, Schnitzler A 1999a Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. Pain 81:211–214
Ploner M, Schmitz F, Freund H J et al 1999b Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. Journal of Neurophysiology 81:3100–3104
Ploner M, Schmitz F, Freund H J et al 2000 Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex. Journal of Neurophysiology 83:1770–1776
Ploner M, Gross J, Timmermann L et al 2002 Cortical representation of first and second pain sensation in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 99:12444–12448
Porro C A, Baraldi P, Pagnoni G et al 2002 Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? Journal of Neuroscience 22:3206–3214
Price D D 1988 Psychological and neural mechanisms of Pain. Raven Press, New York
Price D D 2000 Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. Science 288:1769–1772
Rainville P, Duncan G H, Price D D et al 1997 Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. Science 277:968–971
Rainville P, Hofbauer R K, Paus T et al 1999 Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. Journal of Cognitive Neuroscience 11:110–125
Rausell E, Jones E G 1991 Chemically distinct compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys relay principal and spinal trigeminal pathways to different layers of the somatosensory cortex. Journal of Neuroscience 11:226–237
Reinert A, Treede R, Bromm B 2000 The pain inhibiting pain effect: an electrophysiological study in humans. Brain Research 862:103–110
Robinson C J, Burton H 1980 Somatic submodality distribution within the second somatosensory (SII), 7b, retroinsular, postauditory, and granular insular cortical areas of *M. fascicularis*. Journal of Comparative Neurology 192:93–108
Rosen S D, Camici P G 2000 The brain–heart axis in the perception of cardiac pain: the elusive link between ischaemia and pain. Annals of Medicine 32:350–364
Rosen S D, Paulesu E, Frith C D et al 1994a Central nervous pathways mediating angina pectoris. Lancet 344:147–150
Rosen S D, Uren N G, Kaski J C et al 1994b Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with syndrome X. Circulation 90:50–60
Rosen S D, Boyd H, Rhodes C G et al 1996a Myocardial beta-adrenoceptor density and plasma catecholamines in syndrome X. American Journal of Cardiology 78:37–42
Rosen S D, Paulesu E, Nihoyannopoulos P et al 1996b Silent ischemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia. Annals of Internal Medicine 124:939–949

Rosen S D, Paulesu E, Wise R J et al 2002 Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. Heart 87:513–519
Saab C Y, Willis W D 2001 Nociceptive visceral stimulation modulates the activity of cerebellar Purkinje cells. Experimental Brain Research 140:122–126
Saab C Y, Willis W D 2003 The cerebellum: organization, functions and its role in nociception. Brain Research Brain Research Rev 42:85–95
Saab C Y, Makki A, Quast M J et al 2000 Is cerebellum involved in pain? In: Devor M, Rowbotham M, Wiesenfeld-Hallen Z (eds) Proceedings of the 9th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle, p 515–511
Saab C Y, Kawasaki M, Al Chaer E D, Willis W D 2001 Cerebellar cortical stimulation increases spinal visceral nociceptive responses. Journal of Neurophysiology 85:2359–2363
Sawamoto N, Honda M, Okada T et al 2000 Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. Journal of Neuroscience 20:7438–7445
Schanberg L E, Sandstrom M J, Starr K et al 2000 The relationship of daily mood and stressful events to symptoms in juvenile rheumatic disease. Arthritis Care and Research 13:33–41
Schlaepfer T E, Strain E C, Greenberg B D et al 1998 Site of opioid action in the human brain: mu and kappa agonists' subjective and cerebral blood flow effects. American Journal of Psychiatry 155:470–473
Shi T, Apkarian A V 1995 Morphology of thalamocortical neurons projecting to the primary somatosensory cortex and their relationship to spinothalamic terminals in the squirrel monkey. Journal of Comparative Neurology 361:1–24
Siedenberg R, Treede R D 1996 Laser-evoked potentials: exogenous and endogenous components. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 100:240–249
Sikes R W, Vogt B A 1992 Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex. Journal of Neurophysiology 68:1720–1732
Silverman D H, Munakata J A, Ennes H et al 1997 Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. Gastroenterology 112:64–72
Spiegel J, Hansen C, Treede R D 2000 Clinical evaluation criteria for the assessment of impaired pain sensitivity by thulium-laser evoked potentials. Clinical Neurophysiology 111:725–735
Strigo I A, Duncan G H, Boivin M, Bushnell M C 2003 Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain. Journal of Neurophysiology 89:3294–3303
Strittmatter M, Hamann G F, Grauer M et al 1996 Altered activity of the sympathetic nervous system and changes in the balance of hypophyseal, pituitary and adrenal hormones in patients with cluster headache. NeuroReport 7:1229–1234
Svensson P, Minoshima S, Beydoun A et al 1997 Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. Journal of Neurophysiology 78:450–460
Talairach J, Tournoux P 1988 Co-planer stereotaxic atlas of the human brain. Thieme, Stuttgart
Talbot J D, Marrett S, Evans A C et al 1991 Multiple representations of pain in human cerebral cortex. Science 251:1355–1358
Tarkka I M, Treede R D 1993 Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO_2 laser. Journal of Clinical Neurophysiology 10:513–519
Tolle T R, Kaufmann T, Siessmeier T et al 1999 Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. Annals of Neurology 45:40–47
Tracey I, Ploghaus A, Gati J S et al 2002 Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. Journal of Neuroscience 22:2748–2752
Tran T D, Inui K, Hoshiyama M et al 2002 Cerebral activation by the signals ascending through unmyelinated C-fibers in humans: a magnetoencephalographic study. Neuroscience 113:375–386
Treede R D, Lankers J, Frieling A et al 1991 Cerebral potentials evoked by painful, laser stimuli in patients with syringomyelia. Brain 114(Pt 4):1595–1607
Truini A, Haanpaa M, Zucchi R et al 2003 Laser-evoked potentials in post-herpetic neuralgia. Clinical Neurophysiology 114:702–709
Valeriani M, Restuccia D, DiLazzaro V et al 1996 Central nervous system modifications in patients with lesion of the anterior cruciate ligament of the knee. Brain 119(Pt 5):1751–1762
Verberne A J, Owens N C 1998 Cortical modulation of the cardiovascular system. Progress in Neurobiology 54:149–168
Villemure C, Bushnell M C 2002 Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? Pain 95:195–199
Vogel H, Port J D, Lenz F A et al 2003 Dipole source analysis of laser-evoked subdural potentials recorded from parasylvian cortex in humans. Journal of Neurophysiology 89:3051–3060
Wagner K J, Willoch F, Kochs E F et al 2001 Dose-dependent regional cerebral blood flow changes during remifentanil infusion in humans: a positron emission tomography study. Anesthesiology 94:732–739
Weiller C, May A, Limmroth V et al 1995 Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nature Medicine 1:658–660
Welch K M, Cao Y, Aurora S et al 1998 MRI of the occipital cortex, red nucleus, and substantia nigra during visual aura of migraine. Neurology 51:1465–1469
White J C, Sweet W H 1969 Pain and the neurosurgeon: a forty-year experience. Thomas, Springfield
Willoch F, Rosen G, Tolle T R et al 2000 Phantom limb pain in the human brain: unraveling neural circuitries of phantom limb sensations using positron emission tomography. Annals of Neurology 48:842–849
Witting N, Kupers R C, Svensson P et al 2001 Experimental brush-evoked allodynia activates posterior parietal cortex. Neurology 57:1817–1824
Xu X, Fukuyama H, Yazawa S et al 1997 Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET. NeuroReport 8:555–559
Young G B, Blume W T 1983 Painful epileptic seizures. Brain 106:537–554
Young G B, Barr H W K, Blume W T 1986 Painful epileptic seizures involving the second sensory area. Annals of Neurology 19:412
Zelman D C, Howland E W, Nichols S N et al 1991 The effects of induced mood on laboratory pain. Pain 46:105–111
Zubieta J K, Smith Y R, Bueller J A et al 2001 Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. Science 293:311–315
Zubieta J K, Heitzeg M M, Smith Y R et al 2003 COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. Science 299:1240–1243

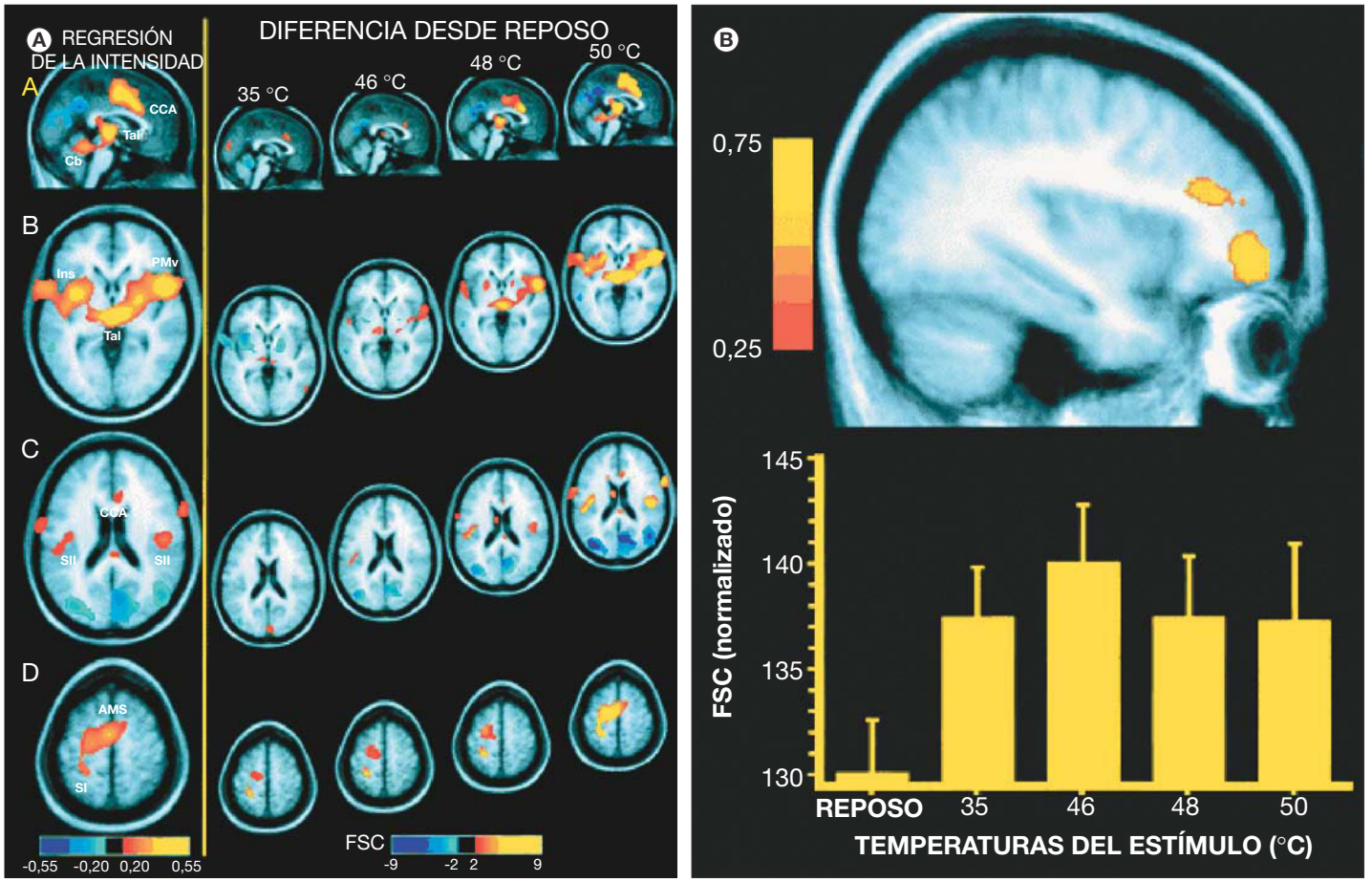


Fig. 6.3•A El análisis de regresión múltiple revela que la activación en tálamo, CCA, CI, SII, AMS y SI está relacionada significativamente con las percepciones de la intensidad del dolor por los sujetos (panel izquierdo, los coeficientes de regresión (β) están codificados en color de forma que los vóxeles rojos-amarillos están relacionados positivamente con la intensidad del dolor, mientras que los vóxeles azules-violetas están inversamente relacionados con la intensidad del dolor, $p < 0{,}001$). Los aumentos progresivos de la activación se evidencian en estas áreas a medida que aumenta la temperatura del estímulo (panel derecho, diferencia del flujo sanguíneo cerebral [FSC] entre cada temperatura y el reposo). Se muestran datos funcionales sobre los datos medios de la resonancia magnética (RM) estructural de todos los sujetos. El lado izquierdo de la imagen se corresponde con el lado izquierdo de los sujetos. AMS, área motora suplementaria; Cb, cerebelo; CCA, corteza del cíngulo anterior; Ins: ínsula; PMv, corteza premotora ventral; SI, corteza somatosensitiva primaria; SII, corteza somatosensitiva secundaria; Tal, tálamo. **B** Las regiones de la corteza prefrontal derecha se activaron durante la estimulación calórica de forma no lineal, relacionada con la intensidad del dolor percibida (panel superior, $p < 0{,}03$). En el foco anterior, la activación máxima se observó durante la estimulación próxima al umbral de dolor (46 °C, panel inferior, medias ± EE). (Adaptado de Coghill et al 1999.)

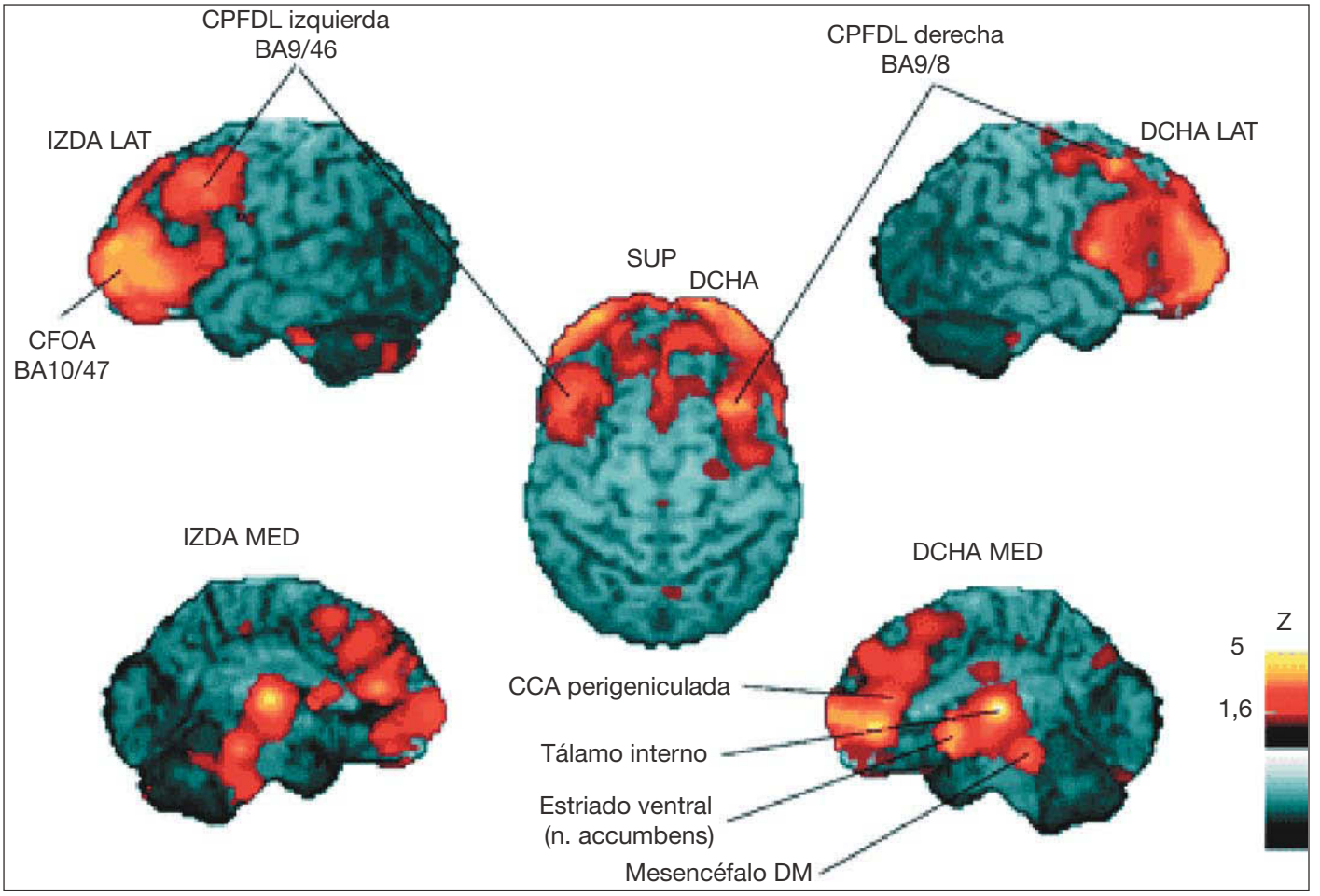


Fig. 6.4•Imágenes de superficie de hiperalgesia calórica menos dolor por calor normal de la misma intensidad. Las imágenes muestran un reclutamiento extenso de actividad del lóbulo frontal en la corteza frontal orbitaria anterior (CFOA) y la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL), y actividad marcada del núcleo estriado anterior de los ganglios basales, con participación del núcleo accumbens. DM, dorsomedial; LAT, lateral; MED, medial; SUP, superior. (Reproducido de Lorenz et al 2003 con autorización de Oxford University Press.)

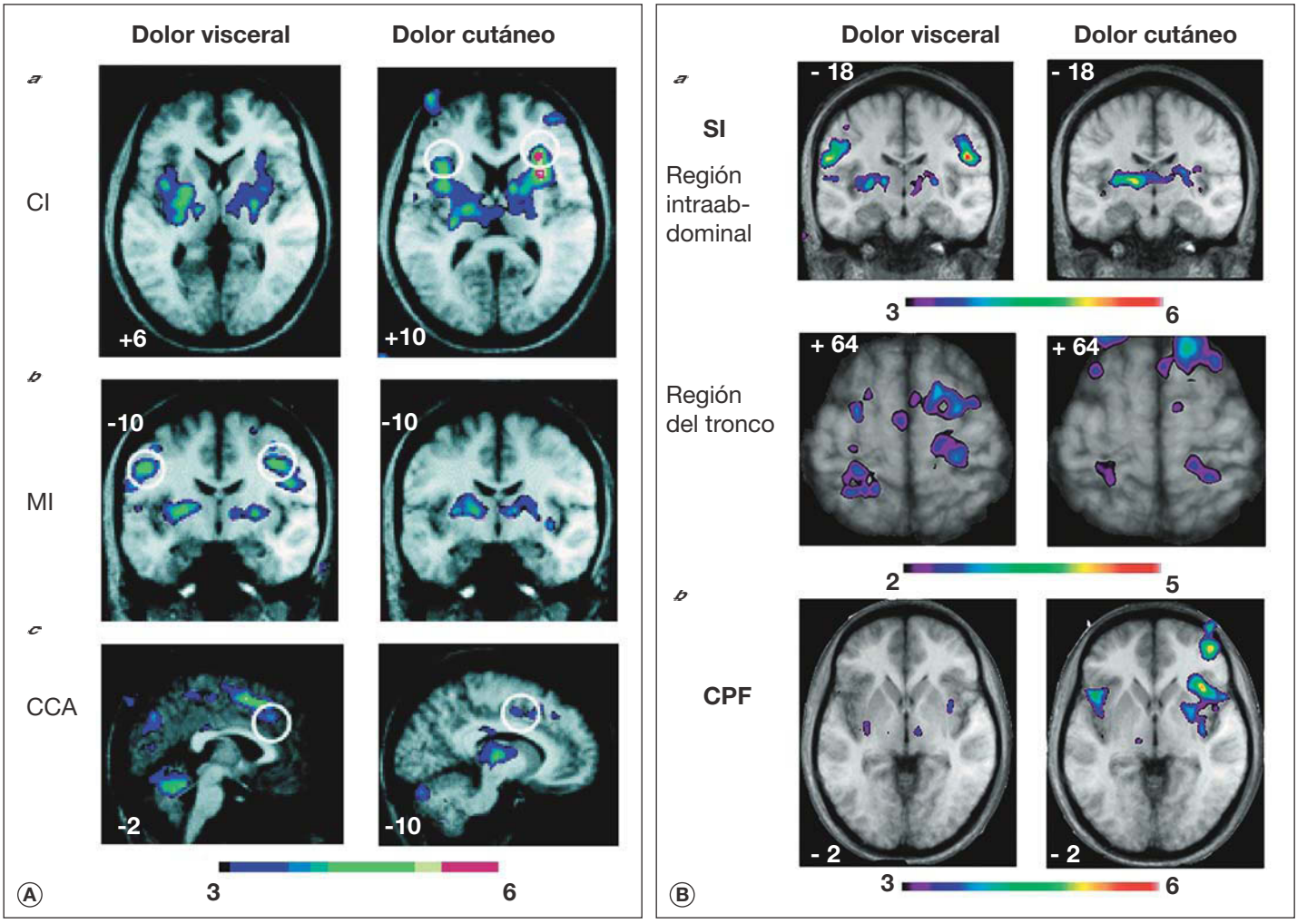


Fig. 6.5•A Activación cortical provocada por distensión esofágica nociva y calor nocivo en la corteza insular (CI; *a*.), corteza motora primaria (M1; *b*.) y corteza del cíngulo anterior (CCA; *c*.). *a*. La estimulación cutánea nociva, pero no visceral, produjo una actividad significativamente mayor en la CI anterior derecha, con una tendencia similar en la CI anterior izquierda. *b*. La estimulación visceral nociva, pero no cutánea, activó significativamente la corteza motora primaria (M1, área de la cara) a la derecha, con una tendencia similar a la izquierda. *c*. La estimulación nociva visceral y cutánea mostró una activación diferencial en la CCA, con una distensión visceral más anterior. **B** Activación cortical provocada por distensión esofágica nociva y calor nocivo en SI (*a*.) y corteza prefrontal (CPF; *b*.). *a.* La estimulación visceral, pero no cutánea, activó significativamente la región intraabdominal de SI, mientras que los dos tipos de estimulación mostraron una pequeña activación en la región del tronco de SI (calor-bilateral, globo-derecha). *b*. La estimulación cutánea, pero no visceral, activó la CPF ventrolateral derecha (BA 10). Las barras de colores muestran los valores de *t*. La imagen de la izquierda se corresponde con el lado izquierdo del sujeto. (Reproducido, con autorización de la American Physiological Society, de Strigo et al 2003.)

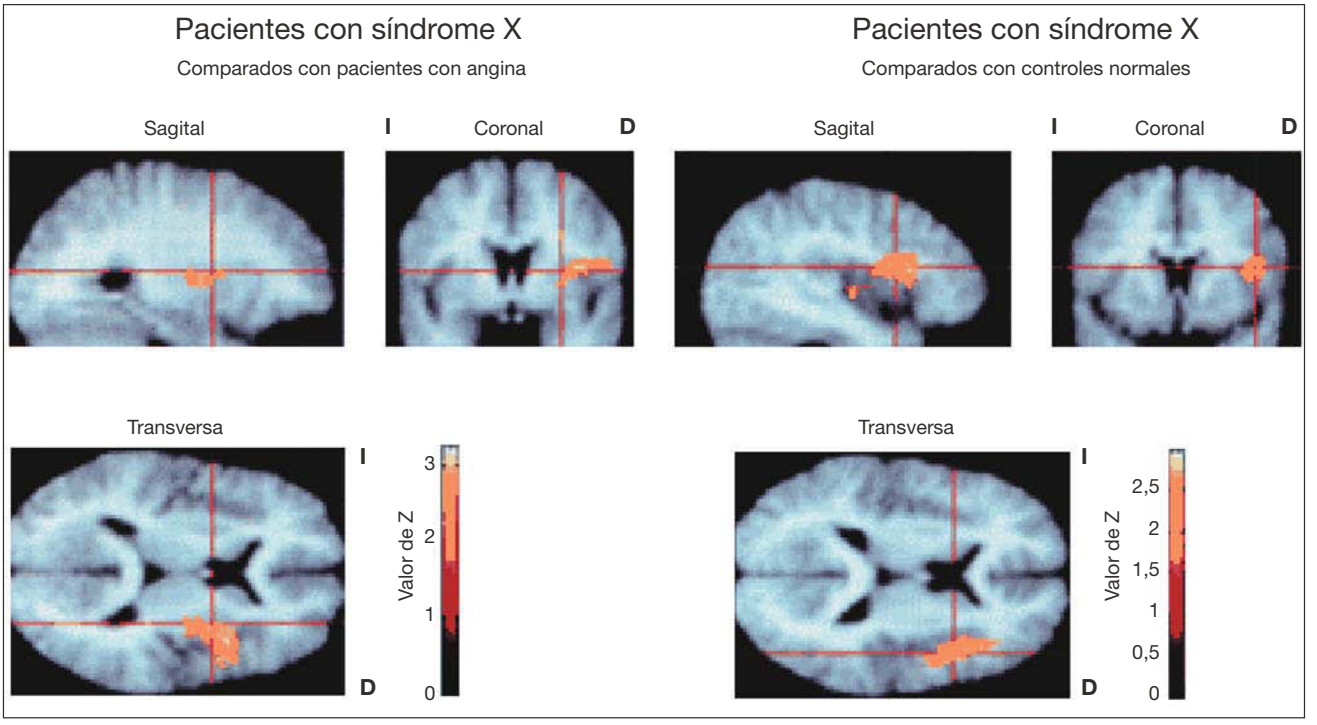


Fig. 6.6•Activación de la corteza insular anterior derecha durante un dolor torácico inducido por dobutamina. Esta característica distingue a los pacientes con síndrome X (a la izquierda) de pacientes con enfermedad coronaria (a la derecha) y controles normales. Las imágenes se obtienen proyectando los resultados obtenidos a partir del análisis paramétrico estadístico en la plantilla de RM. El código de colores muestra el grado de significación estadística (puntuación Z) y la extensión física de los elementos de volumen (vóxeles) en los que el flujo sanguíneo cerebral regional fue significativamente diferente entre grupos de pacientes en la comparación entre dosis altas de dobutamina y el reposo. (Reproducido de Rosen et al 2002 con autorización de Oxford University Press.)

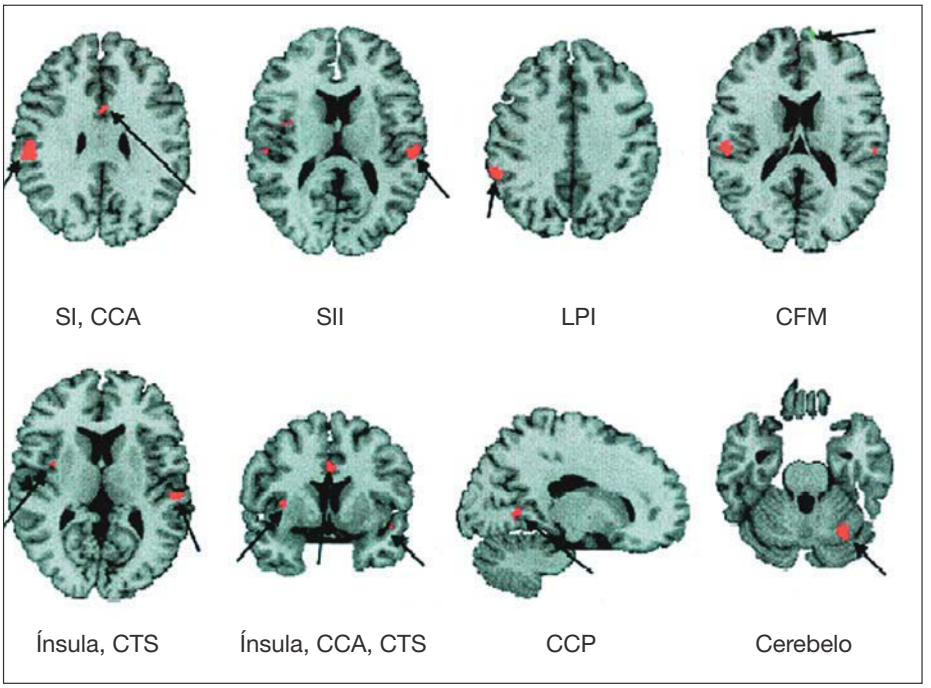


Fig. 6.7•Comparación de los efectos de presión de estímulo similares en pacientes con fibromialgia y controles. Los resultados de las pruebas de *t* no pareadas de la diferencia media en la señal (*flechas*) entre un toque por presión doloroso e inocuo en cada grupo se muestran en un espacio estándar superpuesto en una imagen anatómica de un cerebro estándar. Las imágenes se muestran en una proyección radiológica, y el cerebro derecho aparece a la izquierda. Las regiones en las que la respuesta en los pacientes fue significativamente mayor que la respuesta en los controles aparecen en rojo; las regiones en las que la respuesta en los controles fue significativamente mayor que en los pacientes aparecen en verde. Los pacientes mostraron activaciones significativas que fueron notablemente diferentes de la activación en los controles sanos en SI, lóbulo parietal inferior (LPI), corteza insular, corteza del cíngulo posterior (CCP), SII, circunvolución temporal superior (CTS) y cerebelo. La diferencia significativa máxima en la corteza del cíngulo anterior (CCA) se encuentra en el hemisferio derecho, aunque la activación está cerca de la línea media y se propaga a los dos hemisferios. No se observan aumentos significativos en la CTS contralateral y en una segunda región del cerebelo ipsolateral. Por contraste con estas regiones de diferencias de señal significativamente mayor en los pacientes, las presiones de estímulos similares dieron lugar a una región de intensidad de estímulo significativamente aumentada en los sujetos de control, localizada en la circunvolución frontal media (CFM). (Reproducido con autorización de Gracely et al 2002.)

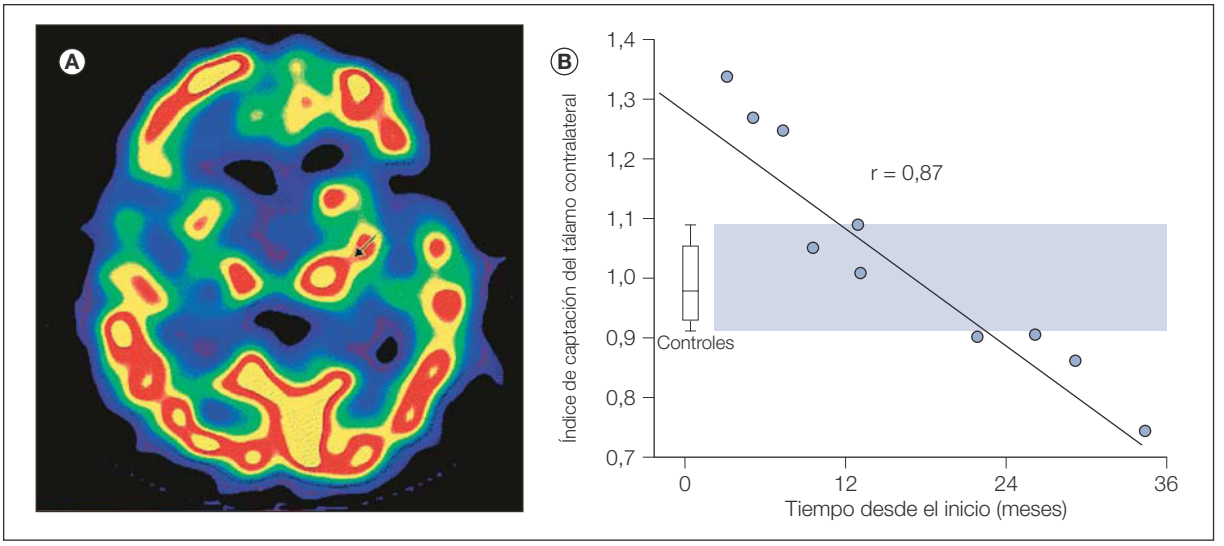


Fig. 6.8•A SPECT con yodoanfetamina marcada con yodo-123 de un hombre de 56 años con síntomas de síndrome de dolor regional complejo (SDRC) en el brazo derecho durante 5 meses. La flecha muestra un aumento en la perfusión del tálamo contralateral (*izquierda*). **B** Correlación entre el índice de captación del tálamo contralateral y el tiempo transcurrido desde el inicio del SDRC. (Reproducido de Fukumoto et al 1999. Copyright 1999. Elselvier Ltd.)

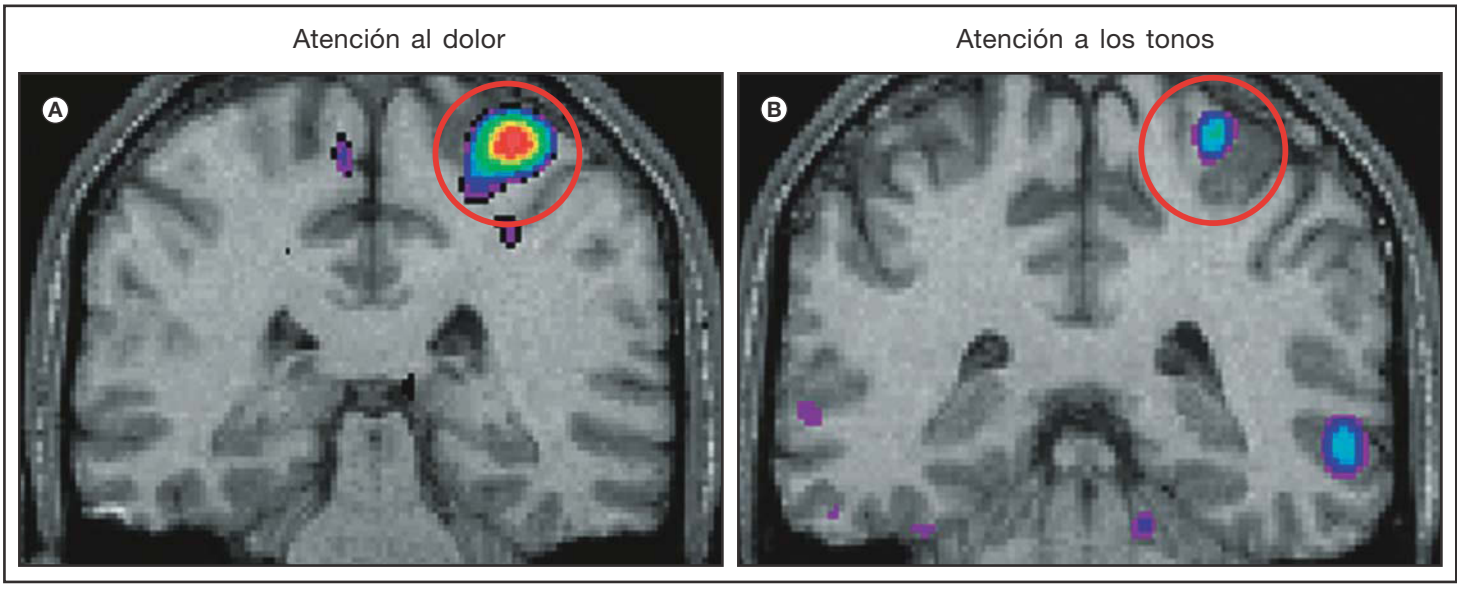


Fig. 6.9•La actividad relacionada con el dolor cuando la atención se centra en un estímulo calórico doloroso (**A**) o en un estímulo auditivo (**B**) se muestra por sustracción de los datos de PET registrados cuando se presentó un estímulo templado (32-38 °C) de los registrados cuando se presentó un estímulo calórico doloroso (46,5-48,5 °C) durante cada estado de atención. Los datos de PET, promediados en nueve sujetos, se ilustran frente a una RM de un sujeto. Los cortes coronales a través de SI se centran en los picos de activación. Los círculos rojos rodean la región de SI. Aunque se observó una activación significativa de SI cuando los sujetos centraban su atención en el estímulo doloroso (**A**), se produjo menos activación cuando los sujetos prestaban atención al estímulo auditivo (**B**). La comparación directa del dolor en las dos condiciones de atención mostró una diferencia significativa en la actividad de SI relacionada con el dolor durante los dos estados de atención. (Adaptado de Bushnell et al 1999, y de Bushnell & Duncan 1989.)

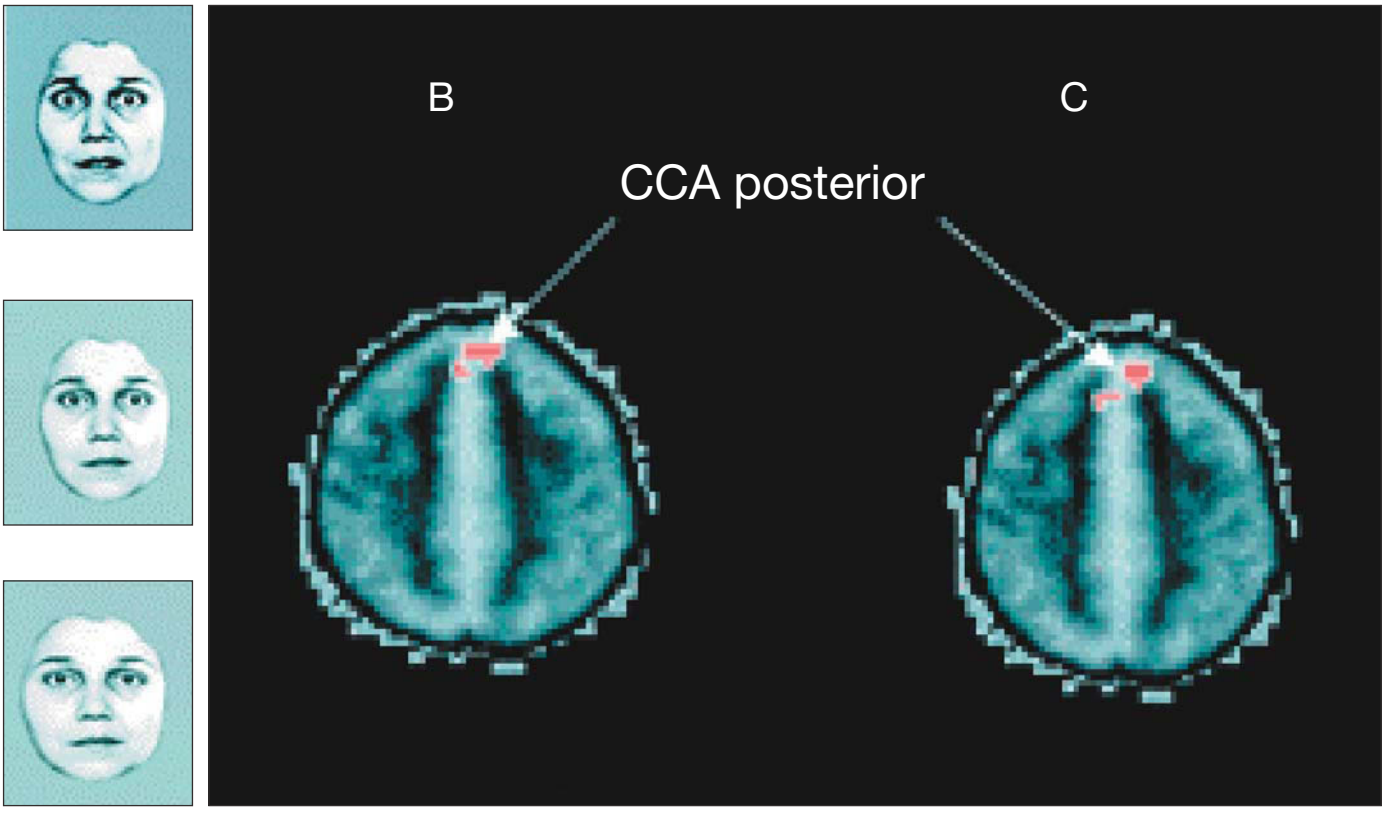


Fig. 6.10•Izquierda: ejemplo de expresiones faciales vistas por los sujetos. De arriba abajo, las imágenes muestran miedo de elevada intensidad, miedo de intensidad moderada y miedo de intensidad leve. Derecha: imágenes de RM funcional de regiones activadas en un grado significativamente mayor durante la estimulación esofágica en miedo de alta intensidad, comparado con intensidad ligera (B) y (C) en miedo de alta intensidad comparado con intensidad moderada. CCA, circunvolución del cíngulo anterior. (Adaptado de Phillips et al 2003 con autorización de Oxford University Press.)

CAPÍTULO 7

Mecanismos de modulación del dolor del sistema nervioso central

Howard L. Fields, Allan I. Basbaum y Mary M. Heinricher

Resumen

En este capítulo se presenta una visión general de la modulación del dolor centrada, principalmente, en las propiedades de una red moduladora con las principales transmisiones en la sustancia gris periacueductal (SGPA) del mesencéfalo y la región rostral ventromedial del bulbo raquídeo (RVM). Esta red ejerce un control bidireccional sobre la transmisión nociceptiva del asta posterior por medio de *outputs* separados antinociceptivos y pronociceptivos del RVM.

El sistema SGPA-RVM es el sustrato central para las acciones de los analgésicos opioides. Los péptidos opioides endógenos se encuentran en los cuerpos neuronales y/o en los campos terminales de varios núcleos de esta red, y cada lugar de la red es sensible a los opioides μ. Esta red se recluta de forma fiable para suprimir las respuestas a estímulos nocivos en circunstancias caracterizadas por la amenaza de una lesión. El sistema también contribuye al aumento de la respuesta nociceptiva en diversas condiciones, como una estimulación nociva prolongada, la inflamación, una lesión nerviosa y la abstinencia aguda por opiáceos.

La red recibe señales de entrada (*inputs*) directas e indirectas de las vías de transmisión nociceptiva. Sus fuertes relaciones con el hipotálamo y el prosencéfalo límbico, como la amígdala, la corteza del cíngulo anterior y la ínsula anterior, proporcionan un mecanismo por el que factores de orden superior, como el miedo, la atención y la expectativa, pueden regular el procesamiento del dolor. Existen pruebas de que este sistema modulador del dolor existe en los humanos, y los estudios funcionales de imagen indican que la atención y la expectativa pueden ejercer efectos moduladores sobre el dolor parcialmente a través de esta red.

El descubrimiento de los sistemas moduladores del dolor –además de aumentar nuestros conocimientos de los desencadenantes conductuales y sensitivos que los reclutan y los neurotransmisores que regulan e intervienen en sus acciones– nos ha aportado perspectivas significativas de la variabilidad del dolor. Este mayor conocimiento promete, a su vez, tratamientos desarrollados racionalmente basados en la manipulación de variables psicológicas, en la contrairritación y en nuevos fármacos más selectivos o combinaciones de fármacos.

INTRODUCCIÓN

La relación entre la intensidad del dolor descrita y el estímulo periférico que evoca la sensación de dolor depende de un grupo de variables, como la presencia de otros estímulos somáticos, y factores psicológicos, como la excitación, la atención y la expectativa. Estos factores psicológicos, a su vez, están influidos por indicios contextuales que establecen la importancia del estímulo y ayudan a determinar las respuestas adecuadas al mismo. Por ejemplo, las lesiones traumáticas sostenidas que se producen durante competiciones deportivas o combates, con frecuencia se describen inicialmente como relativamente indoloras, aunque estas mismas lesiones probablemente serían extremadamente dolorosas en otras circunstancias (Beecher 1959, Melzack & Wall 1982). La modificación de las respuestas neurales, conductuales y subjetivas al dolor por estímulos sensitivos concomitantes y por la excitación, la atención y la expectativa se deben a la acción de redes del sistema nervioso central (SNC) que modulan la transmisión de los mensajes nociceptivos. Supuestamente, los circuitos que modulan el dolor existen porque la capacidad de suprimir o realzar los reflejos nocifensivos y otras respuestas normalmente producidas por estímulos nocivos aumentan la supervivencia del individuo. Por ejemplo, la supresión de los reflejos nocifensivos facilitaría la huida ante la amenaza, mientras que el dolor aumentado en presencia de una lesión e inflamación tisular podría facilitar la conducta recuperadora y la curación.

El estudio de las redes moduladoras del dolor es desafiante. Muchos de los factores psicológicos que sirven de engranaje de redes moduladoras del dolor, como la excitación y la atención, sólo pueden estudiarse en animales despiertos. No obstante, se han hecho avances significativos, y se han identificado diversas redes moduladoras del dolor del SNC anatómicamente distintas y fisiológicamente selectivas, y se ha elucidado su farmacología.

CONTROL MODULADOR DESCENDENTE

Ya en 1911, Head y Holmes postularon explícitamente las influencias moduladoras del dolor. Propusieron que el tálamo es el centro de la percepción del dolor y que el neocórtex, el centro discriminativo de la percepción, modula continuamente las respuestas del tálamo a los estímulos nocivos. Según su hipótesis, la modulación del dolor era una parte necesaria del proceso continuo de la sensación discriminativa. Posteriormente, se describieron claros ejemplos de la modulación descendente de la transmisión sensitiva. Hagbarth & Kerr (1954) aportaron las primeras pruebas directas de que áreas supraespinales controlan las vías ascendentes (supuestamente sensitivas), y Carpenter et al demostraron el control descendente del *input* sensitivo de las vías ascendentes (Carpenter et al 1965). Sin embargo, la existencia de un sistema modulador específico del *dolor* fue expresado claramente en 1965 por Melzack & Wall en la teoría de control de la puerta del dolor (Melzack & Wall 1965). Se propusieron influencias supraespinales en la puerta, aunque en aquel momento las pruebas sobre el control descendente de la nocicepción eran limitadas. Poco después, Wall (1967) demostró que las estructuras del tronco encefálico inhibían de forma tónica las neuronas de respuesta nociceptiva en la médula espinal.

La sustancia gris periacueductal del mesencéfalo y la analgesia producida por estimulación

Las primeras pruebas de que los sistemas descendentes pueden modular el dolor *selectivamente* fue el descubrimiento de la analgesia producida por estimulación (Mayer & Price 1976). La analgesia producida por estimulación es una supresión muy específica de las respuestas conductuales a estímulos nocivos producidas por estimulación eléctrica de zonas cerebrales concretas. La analgesia producida por estimulación se produjo por primera vez por estimulación eléctrica de la SGPA del mesencéfalo. Durante la analgesia producida por estimulación, los animales se mantienen alerta y activos, y no cambian sus respuestas a la mayoría de estímulos medioambientales. Sin embargo, no se observan

las respuestas esperadas a los estímulos nocivos, como orientación, vocalización y huida. Por tanto, la analgesia producida por estimulación en animales es muy selectiva y enérgica.

También puede producirse un efecto tipo analgesia causado por estimulación en los humanos (para revisiones, véase Boivie & Meyerson 1982 y Baskin et al 1986). En pacientes con dolor crónico, la analgesia producida por estimulación se produce sin ningún movimiento ni sensación subjetiva constante. Igual que en los roedores, la analgesia producida por estimulación en los humanos se produce por estimulación eléctrica de la SGPA y estructuras periventriculares más superiores. Aunque este procedimiento raramente se realiza actualmente, la especificidad del efecto analgésico y el hecho de que se produzca de forma constante en áreas cerebrales concretas que son homólogas en diversas especies, son pruebas importantes de que existe un sistema modulador del dolor selectivo en los humanos.

El descubrimiento del papel modulador del dolor de la SGPA fue un avance importante en el conocimiento de los mecanismos de modulación del dolor. La posterior investigación demostró que la SGPA forma parte de un circuito del SNC que controla la transmisión nociceptiva a nivel de la médula espinal (Fig. 7.1) (Fields et al 1991). En los animales, la estimulación de la SGPA inhibe simples reflejos provocados por estímulos nocivos, como la retirada de la cola o de la pata. Además, las neuronas nociceptivas del asta posterior de la médula espinal se inhiben selectivamente por estimulación de la SGPA, y las lesiones del cordón dorsolateral de la médula espinal bloquean la inhibición de las neuronas del asta posterior nociceptivas y las repuestas reflejas nocifensivas del tronco encefálico. Si bien se han descrito otros circuitos que modulan el dolor, este capítulo describirá más ampliamente el sistema que incluye la SGPA y sus conexiones en el tronco encefálico y hacia la médula espinal. Este circuito contribuye al entorno y a la analgesia opiácea. Es importante destacar que existen cada vez más pruebas de que este sistema puede facilitar la nocicepción, contribuyendo a estados hiperalgésicos, como los asociados a inflamación, lesión nerviosa y dependencia a opioides. Por tanto, este sistema ejerce un control bidireccional real del procesamiento nociceptivo.

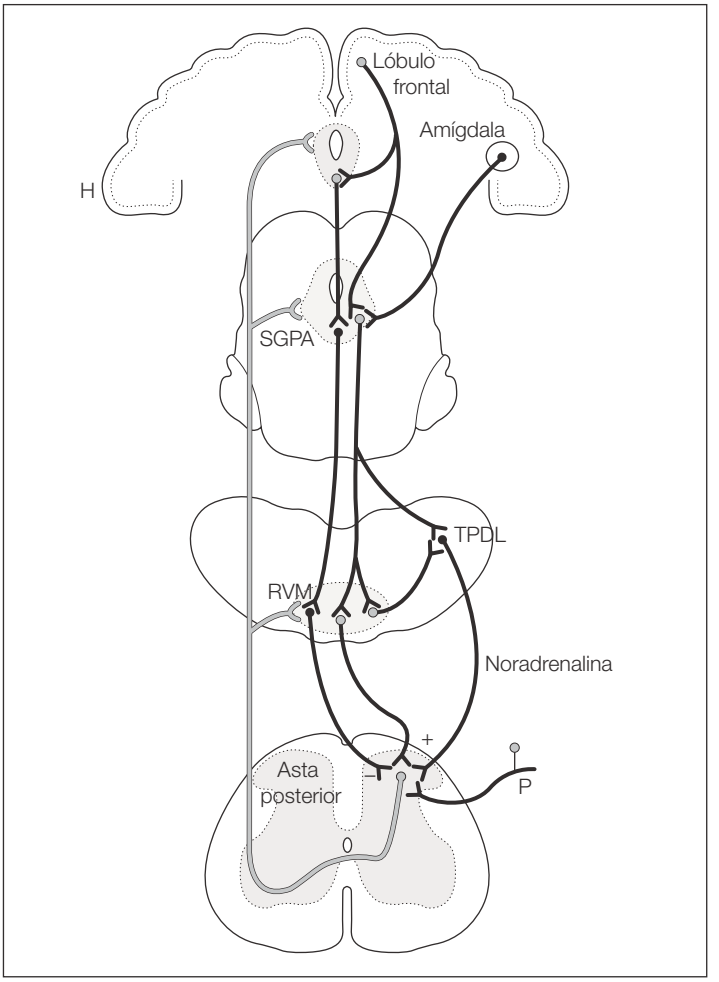


Fig. 7.1 Una vía principal de modulación del dolor con enlaces críticos en la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo (SGPA) y el bulbo raquídeo rostral ventromedial (RVM). Las regiones del lóbulo frontal y la amígdala se proyectan directamente y a través del hipotálamo (H) hacia la SGPA. La SGPA, a su vez, controla las neuronas nociceptivas espinales por transmisiones en el RVM y en el tegmento pontino dorsolateral (TPDL). El RVM contiene neuronas de proyección serotoninérgicas y no serotoninérgicas; el TPDL proporciona la inervación noradrenérgica del asta posterior. El RVM ejerce un control bidireccional sobre la transmisión nociceptiva en el asta posterior. (Los circuitos en el asta posterior se explican con detalle en la Fig. 7.5.)

Conectividad de la sustancia gris periacueductal: control de neuronas nociceptivas a través del tegmento pontino y el bulbo raquídeo ventromedial

La SGPA integra los *inputs* del prosencéfalo límbico y el diencéfalo con el *input* nociceptivo ascendente desde el asta posterior (Bandler & Keay 1996). Existen proyecciones directas a la SGPA desde varias áreas prefrontales medias, como la corteza del cíngulo anterior y la corteza insular.

La amígdala, que recibe un *input* masivo del hipocampo y el neocórtex, es otra gran fuente de aferencias a la SGPA (Aggleton 1992). La analgesia secundaria a la microinyección de agonistas opioides en la amígdala se bloquea por inactivación de la SGPA por lidocaína o por inyección de un antagonista opioide en la SGPA (Helmstetter et al 1998, Pavlovic et al 1996). Las aferencias corticales a la amígdala se centran, básicamente, en su componente basolateral. La amígdala basolateral se proyecta luego hacia el núcleo central, el cual a su vez, se proyecta densamente a la SGPA (Rizvi et al 1991). El núcleo central de la amígdala también recibe un *input* nociceptivo, directamente desde la médula espinal (Burstein & Potrebic 1993, Gauriau & Bernard 2004) e indirectamente a través de una gran proyección desde la lámina I del asta posterior al núcleo parabraquial (Gauriau & Bernard 2002).

El núcleo accumbens, localizado en el núcleo estriado ventromedial, también se ha visto implicado en la modulación del dolor (Gear et al 1999). El núcleo accumbens recibe una gran proyección desde la amígdala basolateral, y si bien el núcleo accumbens no tiene una proyección directa mayor hacia la SGPA, se proyecta hacia el hipotálamo lateral y la amígdala, la cual, a su vez, se proyecta hacia la SGPA (Zahm et al 1999).

Una fuente diencefálica mayor de aferencias a la SGPA es el hipotálamo (Bandler & Keay 1996) y la estimulación eléctrica o la microinyección de opioides en ciertas regiones hipotalámicas produce analgesia (Holden et al 2002, Manning et al 1994, Rhodes & Liebeskind 1978).

Los principales *inputs* del encéfalo a la SGPA se originan en el núcleo cuneiforme adyacente, la formación reticular pontomedular, el locus cerúleo y otros núcleos catecolaminérgicos del tronco encefálico (Beitz 1982b, Herbert & Saper 1992). La SGPA se conecta recíprocamente con el RVM. Por último, la SGPA y el núcleo cuneiforme adyacente reciben una proyección significativa desde el asta posterior, incluidas las neuronas nociceptivas de la lámina I (Keay et al 1997, Menetrey et al 1982).

La SGPA es citoarquitectónica y químicamente heterogénea y tiene subdivisiones que difieren en su contribución a la modulación del dolor y al control autónomo (Bandler & Shipley 1994). Por ejemplo, los principales flujos eferentes descendentes desde la SGPA *ventrolateral* son

hacia el núcleo magno del rafe, y la formación reticular adyacente en el bulbo ventromedial (véase a continuación) y al tegmento pontino dorsolateral y ventrolateral. La SGPA ventrolateral comparte propiedades anatómicas y funcionales con el núcleo cuneiforme del tegmento pontino dorsolateral adyacente (TPDL) (Zemlan & Behbehani 1988). Por contraste, la SGPA *dorsolateral* no se proyecta hacia el bulbo ventromedial sino, principalmente, al tegmento pontino y al bulbo ventrolateral, una región crítica para el control neurovegetativo (Bajic & Proudfit 1999, Van Bockstaele et al 1991). La SGPA también se proyecta rostralmente hacia el tálamo medial y la corteza orbitaria frontal, planteando la posibilidad de un control ascendente de la nocicepción (Cameron et al 1995, Coffield et al 1992).

Bulbo raquídeo rostral ventromedial

El RVM incluye el núcleo magno del rafe de la línea media y la formación reticular adyacente anterior al núcleo reticular gigantocelular. La estimulación eléctrica o la microinyección de aminoácidos excitadores en el RVM produce analgesia e inhibe las respuestas neuronales del asta posterior de la médula espinal a la estimulación nociva (Fields et al 1991).

La SGPA y el núcleo cuneiforme adyacente son la principal fuente de *inputs* al RVM. Aunque se encuentra un gran número de neuronas que contienen encefalina, sustancia P y GABA (gabaérgicas) en la SGPA, pocas de estas neuronas se proyectan directamente al RVM (Beitz 1982c). Sin embargo, el RVM recibe un *input* de neuronas que contienen serotonina del rafe dorsal y neuronas neurotensinérgicas de la SGPA (Beitz 1982a). El RVM también recibe una proyección directa sustancial de la región preóptica interna (Rizvi et al 1996). Las aferencias corticales se originan en la corteza límbica y prelímbica, como la ínsula anterior (Hermann et al 1997).

Las proyecciones espinales directas al RVM son escasas, pero éste recibe información espinal, posiblemente a través de la SGPA y el núcleo cuneiforme, o a través del núcleo reticular gigantocelular medular, que recibe una gran proyección directa de neuronas espinorreticulares nociceptivas y se proyecta masivamente al RVM. El RVM también recibe un *input* noradrenérgico de los grupos celulares A5 y A7 de la protuberancia dorsolateral (Sagen & Proudfit 1981).

La conexión SGPA-RVM es crítica para la modulación del dolor. La SGPA se proyecta sólo mínimamente hacia el asta posterior de la médula espinal, y la acción moduladora del dolor de la SGPA en la médula espinal se transmite en gran medida, si no exclusivamente, a través del RVM. Por tanto, las lesiones anatómicas, la inactivación reversible con lidocaína o la microinyección de antagonistas de los receptores de los aminoácidos excitadores en el RVM anula la analgesia producida por estimulación de la SGPA (Fields et al 1991).

Tegmento pontino dorsolateral y neuronas noradrenérgicas del tronco encefálico

Las neuronas noradrenérgicas del tegmento pontino que se proyectan a nivel medular contribuyen significativamente a la modulación del dolor (Proudfit 1992). El locus cerúleo y los grupos celulares noradrenérgicos A5 y A7 son las principales fuentes de proyecciones noradrenérgicas hacia el asta posterior (Fig. 7.1, TPDL). La estimulación eléctrica en cada una de estas regiones produce una analgesia conductual y una inhibición de neuronas del asta posterior mediada por receptores espinales α_2-adrenérgicos. La importancia del receptor α_2-adrenérgico en la analgesia está firmemente respaldada por informes clínicos en los que la inyección intratecal de agonistas α_2-adrenérgicos produce una analgesia significativa (véase Cap. 10). El sistema noradrenérgico no parece ser tónicamente activo en condiciones normales. Por tanto, las neurotoxinas noradrenérgicas o la administración intratecal de antagonistas del receptor α generalmente no tienen efecto sobre las respuestas en las pruebas de dolor agudo (Jasmin et al 2003a, West et al 1993). Varios investigadores han descrito que la respuesta a la formalina está ligeramente facilitada o deprimida por la administración intratecal de antagonistas α-adrenérgicos (Jasmin et al 2003a, Omote et al 1998) o por la destrucción de proyecciones noradrenérgicas descendentes (Martin et al 1999) (para revisión, véase Cap. 25). Es interesante destacar que varios informes que indican que la depleción o el antagonismo noradrenérgico facilita las respuestas en estados de dolor neuropático sugieren que los sistemas inhibidores noradrenérgicos descendentes pueden reclutarse después de una lesión nerviosa, limitando la hiperalgesia que se produciría en otras circunstancias (Jasmin et al 2003a, Xu et al 1999).

La idea de que las proyecciones noradrenérgicas descendentes intervienen en la antinocicepción es algo complicada por el informe de que las lesiones de la región A5, igual que la estimulación eléctrica en la misma área, produce antinocicepción (Miller & Proudfit 1990, Sagen & Proudfit 1986). Sin embargo, existen neuronas no adrenérgicas en estas áreas, y ni la estimulación eléctrica ni la lesión afectarán exclusivamente a las neuronas noradrenérgicas. Otro factor añadido es la posibilidad de un control bidireccional. La aplicación focal de morfina en la región A7 tiene poco efecto sobre la conducta nociceptiva, aparentemente porque el opioide activa una facilitación mediada por α_1 en paralelo con una inhibición de las respuestas mediada por α_2 (Holden et al 1999). El bloqueo del receptor $GABA_A$ también tiene efectos opuestos mediados por α_1 y α_2 (Nuseir & Proudfit 2000).

Las neuronas noradrenérgicas de la protuberancia forman una vía paralela para la influencia en la modulación del dolor de la SGPA y el RVM en la transmisión nociceptiva de la médula espinal. Aunque no hay neuronas noradrenérgicas en el RVM, su estimulación eléctrica provoca la liberación de noradrenalina en la médula espinal (Hammond et al 1985), y la inhibición de los reflejos de retirada espinales por la activación del RVM se atenúa con antagonistas noradrenérgicos administrados por vía intratecal (Barbaro et al 1985, Yaksh 1979). Además, la iontoforesis de antagonistas α_2-adrenérgicos en neuronas nociceptivas del asta posterior bloquea la inhibición de estas neuronas por la estimulación de la SGPA (Budai et al 1998). Estos hallazgos podrían explicarse fácilmente por un circuito en el que se reclutan neuronas noradrenérgicas por activación de la SGPA o del RVM. Como confirmación, la SGPA se proyecta hacia el locus cerúleo y la región A7 (Bajic & Proudfit 1999) y las neuronas del RVM que contienen sustancia P o encefalina se proyectan hacia A7 (Holden & Proudfit 1998, Yeomans & Proudfit 1990). La aplicación focal de sustancia P en la región A7 produce analgesia (Yeomans & Proudfit 1992). Por último, el efecto antinociceptivo de la estimulación colinérgica en el RVM se atenúa sustancialmente por inactivación de la región A7 (Nuseir et al 1999).

Los sistemas pontinos dorsolaterales también pueden contribuir al control cortical de la transmisión nociceptiva espinal. El aumento de los niveles de GABA en la corteza de la ínsula anterior produce un efecto analgésico que se bloquea por la administración intratecal de antagonistas α-adrenérgicos. Debido a que esta región cortical se proyecta hacia el locus cerúleo, además del RVM, se sugirió que la inhibición del flujo eferente insular desinhibe las neuronas noradrenérgicas del locus cerúleo (Jasmin et al 2003b). Ello podría ocurrir por acción a nivel de la protuberancia o a través del RVM.

Circuitos moduladores del tronco encefálico y facilitación de la transmisión del dolor

La observación fundamental de la analgesia producida por estimulación de la SGPA y del RVM, y la identificación de que esta red se reclutaba como parte de las acciones analgésicas de los opioides, llevó a pensar en este sistema como un sistema de analgesia. Investigaciones recientes indican que la perspectiva es más amplia. Los estudios funcionales muestran ahora claramente que los sistemas moduladores del encéfalo

ejercen un control bidireccional, y que la facilitación del dolor es una parte importante de su función (para revisiones, véase Heinricher et al 2003, Porreca et al 2002 y Ren & Dubner 2002).

En una de las primeras demostraciones más claras de facilitación descendente del RVM, Zhuo y Gebhart mostraron que la estimulación eléctrica de baja intensidad en algunas zonas del RVM facilitaban el reflejo de retirada de la cola, un efecto que requiere una transmisión serotoninérgica espinal (Gebhart 1992). Estudios funcionales posteriores han implicado al RVM en diversos modelos animales de hiperalgesia y dolor crónico. Por tanto, el RVM es necesario para la hiperalgesia asociada a la retirada aguda desencadenada por naloxona o por la administración prolongada de opioides o durante un calentamiento prolongado de la cola o una enfermedad inducida por la administración de endotoxinas (Kaplan & Fields 1991, Morgan & Fields 1994, Vanderah et al 2001, Wiertelak et al 1997). El sistema SGPA-RVM también contribuye a la hiperalgesia y la alodinia en modelos inflamatorios y neuropáticos, como la prueba de formalina, la hiperalgesia secundaria a aceite de mostaza y la ligadura del nervio espinal (Heinricher et al 2003, Porreca et al 2002). Es importante destacar que este aumento de la transmisión nociceptiva es selectiva de ciertos tipos de inputs, porque el RVM no es necesario para la hiperalgesia primaria o secundaria que rodea a una zona de incisión quirúrgica (Pogatzki et al 2002) o después de una inflamación local crónica producida por adyuvante completo de Freund. En efecto, la *inhibición* descendente del RVM aumenta en animales tratados con adyuvante completo de Freund (Ren & Dubner 2002). Estos datos demuestran claramente que el sistema SGPA-RVM puede facilitar la nocicepción en algunos modelos, pero no en todos. Descubrir cómo se recluta este sistema para inhibir o facilitar la nocicepción en diferentes condiciones es un desafío importante para conocer en un futuro la modulación descendente.

Farmacología de las redes moduladoras del dolor en el tronco encefálico

Receptores opioides (véase Cap. 27 de Dickenson y Kieffer)

La morfina produce un efecto analgésico cuando se microinyecta en la SGPA, el RVM, la amígdala o la corteza insular anterior (Yaksh & Rudy 1978; para revisión, véase Cap. 25). Además, la inactivación de o la microinyección de antagonistas opioides en estas áreas reduce el efecto analgésico de los opioides administrados por vía sistémica. Con la clonación de los tres receptores opioides clásicos (μ, δ y κ), el descubrimiento de un cuarto receptor relacionado (ORL1) y la formación de anticuerpos selectivos para cada uno, fue posible definir con precisión sus distribuciones en el SNC. Cada uno se encuentra en la corteza insular, la amígdala, el hipotálamo, la SGPA, el TPDL, el RVM y el asta posterior de la médula espinal. Los niveles más altos se encuentran en el neocórtex, el hipocampo, la amígdala, el núcleo estriado y las láminas superficiales del asta posterior (Darland et al 1998, Mansour et al 1995). En la región espinal, los ligandos de cada uno de los tres receptores opioides clásicos pueden producir un efecto analgésico, en parte reduciendo la liberación de transmisores de las terminales de los nociceptores aferentes primarios del asta posterior y, en parte, por una inhibición postsináptica directa de neuronas centrales que se activan por estimulación nociva. Estudios in vitro indican que los agonistas de los receptores opioides μ y δ bloquean la liberación de aminoácidos excitadores de las aferencias primarias (Glaum et al 1994, Grudt & Williams 1994). También existen pruebas de que los opioides inhiben la liberación de neuropéptidos de las aferencias primarias (Suárez-Roca et al 1992).

El receptor opioide μ está muy colocalizado con nociceptores aferentes primarios que contienen sustancia P (Minami et al 1995). La asociación de receptores opioides κ y δ con los nociceptores aferentes primarios es significativamente menor. La unión de los receptores opioides y su acoplamiento a la proteína G aumenta en el ganglio de la raíz dorsal en caso de inflamación tisular (Ballet et al 2003, Shaqura et al 2004). Es interesante destacar que, en esta situación, se ha descrito que la mayor unión a neuronas del ganglio de la raíz dorsal no se asocia con una mayor unión en sus terminales centrales, aunque aumenta en los tejidos periféricos (Hassan et al 1993).

El efecto de los ligandos selectivos de cada receptor opioide depende de la zona. Por ejemplo, los agonistas del receptor opioide κ pueden producir un efecto analgésico cuando se inyectan en el tercer ventrículo (Gogas et al 1996), pero según la prueba y el sexo del animal, puede tener un efecto analgésico o *antianalgésico* cuando se microinyecta en el RVM (Ackley et al 2001, Pan et al 1997, Tershner et al 2000). Los agonistas del receptor opioide δ tienen un efecto analgésico moderado cuando se microinyectan en la SGPA y el RVM (para revisión, véase Heinricher & Fields 2003). Los efectos supraespinales de los opioides dependen también del estado y de la zona. Por ejemplo, el agonista del ORL1, nociceptina (orfanina FQ), inyectado en el RVM interfiere con el efecto antinociceptivo de los agonistas opioides μ cuando se administra por vía sistémica o se microinyecta en la SGPA y con la hiperalgesia asociada a la abstinencia aguda de opioides (Heinricher et al 1997, Pan et al 2000). También se ha demostrado una dependencia del estado similar en el efecto de los agonistas del receptor opioide κ microinyectados en el RVM (Bie & Pan 2003). Esta dependencia del estado puede comprenderse en el contexto de los circuitos de RVM (Heinricher et al 1997).

Péptidos opioides endógenos

La contribución de los péptidos opioides endógenos (Tabla 7.1) a la modulación del dolor fue sugerida por primera vez por informes de que la analgesia producida por estimulación en los animales y en los humanos se reduce con naloxona, un antagonista narcótico. La naloxona también empeora el dolor postoperatorio en pacientes que no han recibido tratamiento con opioides exógenos, estableciendo, por tanto, la importancia de los opioides endógenos en situaciones clínicas comunes (para revisión, véase Fields & Levine 1984).

Los transmisores y las hormonas peptídicas derivan de la descomposición de un precursor mayor, habitualmente inactivo. Las met- y leu-encefalinas derivan de un precursor común, la preproencefalina; de cada molécula se generan múltiples copias de met-encefalina y una de leu-encefalina. La β-endorfina se divide a partir de una proteína

Tabla 7.1 Secuencias de péptidos opioides endógenos que intervienen en la modulación del dolor

Péptido	Secuencia
Leucina-encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH
Metionina-encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH
β-endorfina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Gly-Gln-OH
Dinorfina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Tyr-Asp-Asn-Gln-OH
Endomorfina-1	Phe-Trp-Pro-Tyr-OH
Endomorfina-2	Phe-Phe-Pro-Tyr-OH
Nociceptina	Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gly

precursora más grande, la proopiomelanocortina, que también da lugar a la hormona adrenocorticotropa y varias copias de la hormona estimulante de los melanocitos. A partir de una tercera molécula precursora opioide endógena (preprodinorfina) se generan dos copias de dinorfina (A y B) y α-neoendorfina.

Aunque los estudios anatómicos indican que las encefalinas se liberan cerca de los receptores opioides μ y δ, no está claro cuáles de los opioides endógenos actúan en qué receptores (Akil et al 1997). La leu-encefalina y la met-encefalina tienen una afinidad algo mayor por los receptores opioides δ que por los receptores opioides μ, y una afinidad muy baja por los receptores opioides κ. Las dinorfinas tienen una afinidad relativamente alta por los receptores opioides κ, y existe un acuerdo general de que las dinorfinas son el ligando endógeno de este receptor. Igual que la met-encefalina, la β-endorfina tiene una afinidad aproximadamente igual por los receptores opioides δ y μ, y una afinidad mucho menor por los receptores opioides κ. La nociceptina no tiene una afinidad significativa por los receptores opioides μ, δ o κ, pero se une selectivamente a ORL1.

El problema de equiparar un opioide endógeno con un receptor concreto se complica por varios factores. En primer lugar, existe el tema de qué fragmento peptídico realmente se libera de la terminal opioide. No es sencillo, porque en diferentes tejidos, la molécula precursora puede dividirse en fragmentos diferentes que tienen afinidades relativas diferentes por los tres receptores opioides. Por ejemplo, algunos de los fragmentos peptídicos más largos derivados de la proencefalina, con una afinidad más alta por los receptores opioides μ, también tienen una alta afinidad por los receptores opioides κ. Se han descubierto péptidos endógenos con una alta selectividad por los receptores opioides μ (Zadina et al 1997). Estos péptidos, denominados *endomorfina 1* (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH_2) y *endomorfina 2* (Tyr-Pro-Phe-Phe-NH_2), no comparten la secuencia Tyr-Gly-Gly-Phe común en el extremo N-terminal de los demás opioides endógenos conocidos. Ello implica que la molécula precursora de la endomorfina es diferente de la de las otras tres familias de opioides endógenos.

Las endomorfinas tienen una selectividad 1.000 veces superior por los receptores opioides μ frente a los receptores opioides κ y δ, inhiben las respuestas evocadas por las fibras C de las neuronas del asta posterior (Chapman et al 1997) y tienen lugares de acción analgésicos y potencia similares a los de la morfina (Goldberg et al 1998, Stone et al 1997). Compatible con la idea de que las endomorfinas producen un efecto analgésico por una acción en los receptores opioides μ, la endomorfina 2 se concentra en muchas, pero no en todas, las regiones que expresan receptores opioides μ, como hipotálamo, amígdala, SGPA, locus cerúleo y asta posterior (Schreff et al 1998). De interés especial es la casi completa colocalización de la endomorfina 2 con la sustancia P en los nociceptores aferentes primarios (Minami et al 1995). Además, la endomorfina 2 se colocaliza y probablemente se libera de las mismas vesículas de núcleo denso que la sustancia P (Sanderson-Nydahl et al 2004).

Existen poblaciones aisladas de neuronas que contienen β-endorfina en el hipotálamo ventromedial. Las neuronas que contienen β-endorfina en el hipotálamo se proyectan hacia la SGPA, y se han implicado en la producción de analgesia producida por estimulación e inducida por estrés (Millan 2002). En contraste con la limitada distribución de los campos terminales de β-endorfina, las células de met- y leu-encefalinas están ampliamente distribuidas por el neuroeje. Aunque la distribución de met- y leu-encefalinas no se limita a los circuitos moduladores del dolor, se encuentran niveles significativos de ambas en todas las estructuras del SNC que intervienen en la analgesia opioide y la modulación del dolor (Akil et al 1997). Ello incluye la amígdala, el hipotálamo, la SGPA, el TPDL, el RVM y el asta posterior superficial. Los péptidos derivados de la prodinorfina tienen una distribución terminal que se superpone aproximadamente con la de las encefalinas.

En resumen, existen varias poblaciones distintas de células que sintetizan péptidos opioides, y existen tres receptores opioides. Los opioides endógenos y los receptores opioides se distribuyen a través del circuito modulador del dolor ya descrito. Aunque parece que la dinorfina es el ligando de los receptores opioides κ y las endomorfinas muestran una alta selectividad por los receptores opioides μ, no está claro si la met-encefalina, la leu-encefalina o la β-endorfina actúan exclusivamente a nivel de un único tipo de receptor.

Los diferentes núcleos que forman parte de este circuito modulador del dolor están relacionados en parte a través de la liberación de opioides endógenos. Este punto fue establecido por experimentos de microinyección que muestran que las acciones antinociceptivas de opioides microinyectados (o estimulación eléctrica o química) en un lugar pueden bloquearse por microinyección remota de antagonistas opioides en un lugar más distal de la vía. Por tanto, el efecto antinociceptivo de un agonista del receptor opioide μ microinyectado en la amígdala basolateral se revierte con un antagonista del receptor opioide μ en la SGPA (Tershner & Helmstetter 2000). De forma similar, los efectos antinociceptivos producidos por la SGPA pueden bloquearse por naloxona o antagonistas selectivos del receptor μ microinyectados en el RVM (Kiefel et al 1993, Roychowdhury & Fields 1996). Además, un inhibidor de la encefalinasa inyectado en el RVM produce analgesia (Al-Rodhan et al 1990). Por tanto, varios de los núcleos de este circuito modulador del dolor están relacionados por la liberación de opioides endógenos. Ello indica que, si se administran opioides exógenos, no sólo actúan directamente sobre receptores de esta vía moduladora del dolor sino que activan los mismos receptores indirectamente por liberación de opioides endógenos que actúan sobre los mismos receptores.

Además de los opioides endógenos, existen otros neurotransmisores peptidérgicos en las neuronas de la vía SGPA-RVM del asta dorsal. Dos de estos péptidos, la colecistocinina y la neurotensina, se han visto implicados en la acción facilitadora nociceptiva de esta vía.

Colecistocinina

Existe una densa concentración de terminales nerviosas inmunorreactivas a la colecistocinina en el RVM y la SGPA ventrocaudal, de la misma extensión que las de los campos terminales inmunorreactivos a la encefalina (Skinner et al 1997). Los estudios conductuales han demostrado que los péptidos de colecistocinina, por acciones a nivel del receptor CCK_2, actúan como antagonistas funcionales a la acción analgésica de los opioides (Crawley & Corwin 1994). Los agonistas CCK_2 tienen acciones celulares opuestas a las producidas clásicamente por los opioides: disminuyen la conductancia de K^+ (Cox et al 1995) y aumentan la liberación de GABA (Miller et al 1997). Se ha demostrado una acción antiopioide de agonistas CCK_2 a nivel de la médula espinal y en lugares supraespinales como el RVM (Heinricher et al 2001, Mitchell et al 1998) y la amígdala basolateral (Mitchell et al 2000).

Un corolario de este antagonismo funcional es que los antagonistas CCK_2 selectivos pueden potenciar la acción analgésica de la morfina y de los opioides endógenos que actúan a nivel del receptor opioide μ (Crawley & Corwin 1994), y reducen algunas formas de tolerancia opioide (Tortorici et al 2003, Zarrindast et al 1999). Estos datos indican que la colecistocinina endógena limita la acción antinociceptiva de los opioides. Además de estas acciones antiopioides, existen pruebas de que la colecistocinina ejerce un efecto pronociceptivo a través del sistema SGPA-RVM. Por tanto, la colecistocinina, que actúa a nivel espinal y supraespinal, contribuye al desarrollo de la facilitación de la transmisión nociceptiva aumentada de la médula espinal, que se produce con estímulos nocivos tónicos (Urban et al 1996) y la lesión nerviosa periférica (Kovelowski et al 2000). Coincidiendo con la investiga-

ción en animales, los estudios en humanos han demostrado que el antagonismo de la colecistocinina aumenta la analgesia por morfina (Price et al 1985) y placebo (Benedetti 1996).

Neurotensina

Igual que la colecistocinina, la neurotensina tiene la misma distribución que los opioides en las redes moduladoras del dolor. Si bien los estudios iniciales confirmaron una acción antinociceptiva de la neurotensina en la amígdala, la SGPA y el RVM, estudios más detallados de respuesta a la dosis revelaron que las microinyecciones de neurotensina en el RVM producen un efecto facilitador sobre la transmisión nociceptiva en dosis bajas, y que la neurotensina endógena ejerce una acción antiopioide (Smith et al 1997, Urban & Gebhart 1997). La significación fisiológica del efecto facilitador del dolor de la neurotensina se confirma por el hallazgo de que el estado hiperalgésico producido por el agente inflamatorio aceite de mostaza es bloqueado por la microinyección del antagonista de la neurotensina SR48692 en el RVM (Urban et al 1996), mostrando el reclutamiento de neurotensina endógena en la inflamación. La aplicación focal de neurotensina en el RVM activa las supuestas neuronas facilitadoras del dolor en el RVM (Neubert et al 2004).

Acetilcolina

Los receptores nicotínicos de la acetilcolina en el RVM contribuyen a la modulación del dolor. Los agonistas nicotínicos microinyectados en el RVM inhiben las respuestas a la placa caliente y de retirada de la cola al calor nocivo (Iwamoto 1991), además de la respuesta a la formalina (Bannon et al 1998). Además, la administración iontoforética (Willcockson et al 1983) o sistémica (Bitner et al 1998) de un agonista nicotínico produce una activación de neuronas del RVM relacionada con la dosis. Las acciones moduladoras del dolor de los agonistas nicotínicos en el RVM dependen de las neuronas serotoninérgicas, y el receptor nicotínico de la acetilcolina se localiza, predominantemente, en neuronas serotoninérgicas del RVM (Bitner et al 1998). De forma algo sorprendente, aunque el bloqueo por lidocaína del RVM previene los efectos antinociceptivos de la administración sistémica de nicotina, no bloquea los efectos antinociceptivos producidos por ABT-564, un modulador de los canales nicotínicos colinérgicos (Decker et al 1998).

Canabinoides

Igual que los opioides, los canabinoides se han utilizado durante siglos para tratar el dolor (Walker & Huang 2002a). También igual que los opioides, los canabinoides tienen significativos efectos físicos y psicológicos que limitan su empleo como analgésicos (Malan et al 2003). Sin embargo, los recientes avances en farmacología canabinoide, centrados en el descubrimiento de receptores canabinoides específicos, han reavivado el interés por los canabinoides y los canabinoides endógenos (endocanabinoides) (Pertwee 2001, Walker & Huang 2002b).

Los canabinoides tienen una eficacia antinociceptiva significativa en diversos modelos animales. Los ensayos clínicos en los humanos han dado pruebas indicativas, aunque diversas, sobre la utilidad terapéutica de los fármacos canabinoides. Parte del problema es que existen efectos colaterales psicotrópicos, como el aturdimiento mental, en el mismo rango de dosis que la analgesia. Otro problema es que se han realizado relativamente pocos ensayos clínicos (Iversen & Chapman 2002, Pertwee 2001).

Los canabinoides son paralelos a los opioides en cuanto a que tienen múltiples lugares de acción para producir antinocicepción: en la periferia, la médula espinal y el cerebro (para revisiones, véase Hohmann 2002 y Walker & Huang 2002a). Existen pruebas convincentes de que los canabinoides producen su efecto antinociceptivo, por lo menos en parte, por reclutamiento del sistema modulador SGPA-RVM. Los receptores CB_1 se concentran en la SGPA, y el RVM es necesario en la acción antinociceptiva de agonistas canabinoides administrados por vía sistémica. La microinyección de agonistas CB_1 en la SGPA o el RVM produce antinocicepción, y las neuronas moduladoras del dolor identificadas en el RVM responden a la administración sistémica de un agonista CB_1 (Meng et al 1998). Los estudios in vitro han demostrado que los canabinoides tienen acciones postsinápticas directas insignificantes sobre las neuronas de la SGPA o el RVM, pero actúan presinápticamente para bloquear las corrientes sinápticas excitadoras e inhibidoras (Vaughan et al 1999, 2000). La amígdala, un *input* importante para la SGPA, también expresa receptores CB_1, y es necesaria para la antinocicepción de canabinoides sistémicos. Los endocanabinoides, al igual que los opioides endógenos, contribuyen al efecto antinociceptivo de la activación del sistema SGPA-RVM (Hough et al 2002, Valverde et al 2000).

Serotonina

A continuación, se explica el papel de la serotonina en la modulación descendente.

FISIOLOGÍA DE LAS NEURONAS MODULADORAS DEL DOLOR

Heterogeneidad de las respuestas de las neuronas moduladoras del dolor a estímulos naturales

La observación de que la estimulación eléctrica del RVM a diferentes corrientes puede producir inhibición o facilitación del procesamiento nociceptivo en el asta posterior (Gebhard 1992) sugirió que existen vías paralelas inhibidoras y facilitadoras del *output* desde el RVM a la médula espinal y, por consiguiente, que el conocimiento de este sistema modulador requerirá caracterizar neuronas RVM individuales fisiológicamente y determinar las conexiones de los circuitos locales.

De hecho, existen tres poblaciones de neuronas distintas en el RVM: las que descargan justo antes de que se produzca la retirada por calor nocivo (células *on*), las que dejan de disparar justo antes de un reflejo de retirada (células *off*, Fig. 7.2) y las que no muestran cambios consistentes en la actividad cuando se produce un reflejo de retirada (células neutras) (Fields & Heinricher 1985, Fields et al 1991). Una proporción significativa de neuronas de cada clase se proyecta hacia la médula espinal. Las células *on* y *off* se proyectan específicamente hacia las láminas I, II y V del asta posterior (Fields et al 1995). Las células *on* y *off* responden a manipulaciones de la SGPA que producen conductos de analgesia, lo que indica que unas o las dos podrían transmitir la influencia descendente de la SGPA en la nocicepción.

Ahora está claro que las células *off* ejercen un efecto inhibidor neto sobre la nocicepción, porque la activación de células *off* es suficiente para producir una conducta antinociceptiva (Heinricher et al 1994), y es necesaria para las acciones analgésicas de los opioides (véase a continuación). Por el contrario, las células *on* ejercen un efecto facilitador neto sobre la nocicepción. Los períodos de descarga continua de células *on* se asocian con una mayor nocicepción en diversos paradigmas (Bederson et al 1990, Foo & Mason 2003, Heinricher et al 1989, Ramirez & Vanegas 1989), y la activación selectiva y directa de las células *on* produce hiperalgesia en ratas ligeramente anestesiadas (Neubert et al 2004). Las células neutras siguen siendo un enigma, aunque el hecho de que al menos una porción de células neutras sea serotoninérgica (Mason 1997, Potrebic et al 1994) indica cierto papel de esta clase de células en la modulación del dolor. Las neuronas de la SGPA y del TPDL adyacente pueden dividirse en las tres mismas clases de células *on*, *off* y neutras (Haws et al 1989), hecho que indica que existe un mecanismo neural común de modulación del dolor a nivel del bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo.

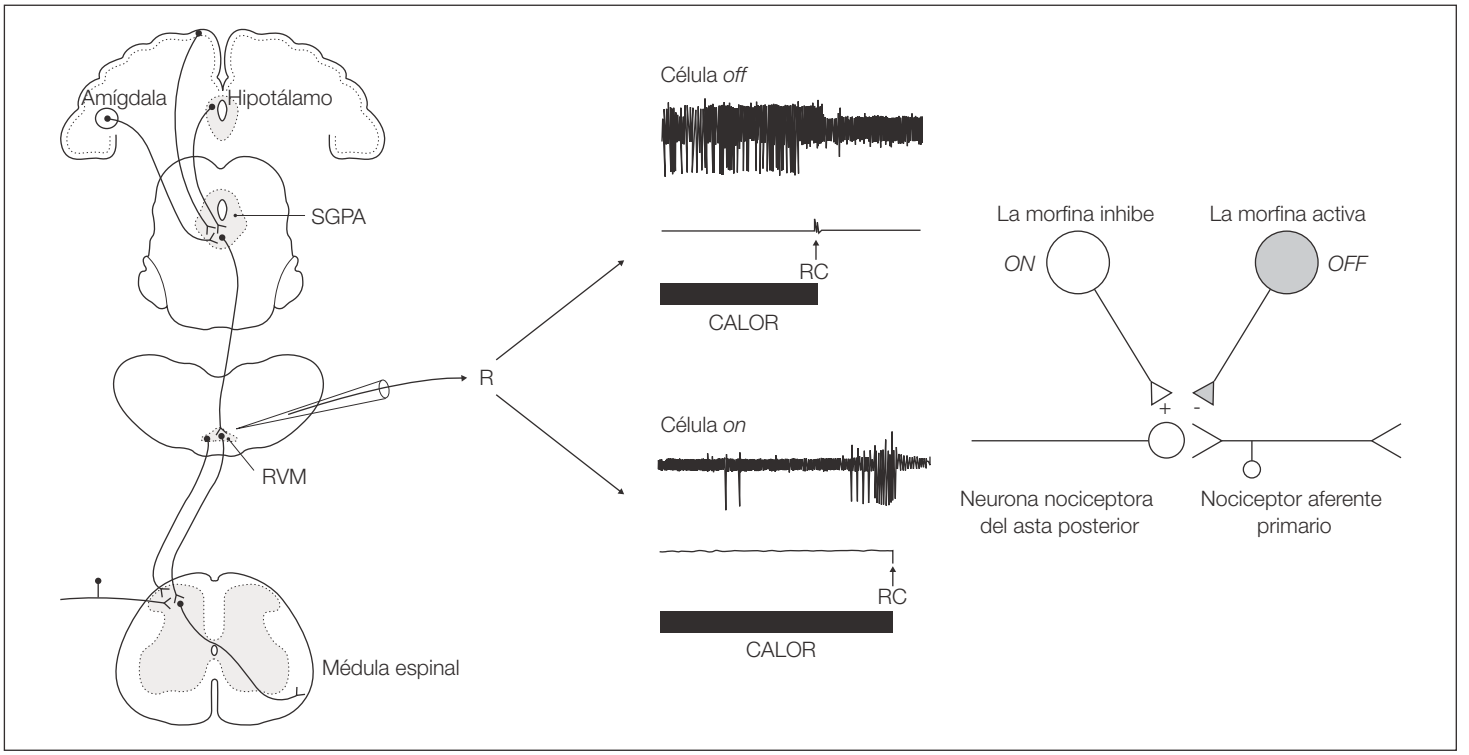


Fig. 7.2 Propiedades de las propuestas neuronas medulares moduladoras del dolor. Arriba a la izquierda: colocación de microelectrodos en el bulbo rostral ventromedial (RVM) para el registro extracelular de una sola unidad. Arriba a la derecha: trazado superior, osciloscopio de barrido individual que muestra la pausa de células *off* que se produce justo antes del reflejo de retirada de la cola (trazado central: transductor de fuerza que muestra movimiento) en respuesta al calor nocivo (trazado inferior). Los trazados inferiores muestran el patrón clásico de disparo de las células *on*, que es un estallido que empieza antes de la retirada de la cola. El diagrama inferior muestra que las células *on* y *off* se proyectan hacia la médula espinal, donde ejercen un control bidireccional sobre las neuronas nociceptivas del asta posterior. Como se observa en la Fig. 7.3, las células *on* están inhibidas y las células *off* están activadas por morfina.

La organización del RVM indica que las neuronas de cada clase fisiológica funcionan como una unidad que ejerce un control global, más que topográficamente aislado, sobre la transmisión del dolor. Las neuronas individuales del RVM tienen campos receptivos grandes, con frecuencia en todo el cuerpo, y se proyectan difusamente hacia el asta posterior trigeminal y hacia múltiples niveles medulares (Huisman et al 1981). Además, muchas neuronas del RVM tienen axones que se colateralizan en el mismo RVM (Mason y Fields 1989) y, al menos en ratas anestesiadas, células de la misma clase fisiológica tienden a dispararse al mismo tiempo (Barbaro et al 1989). Por tanto, la actividad del RVM puede tener una gran influencia en la respuesta general del organismo a la estimulación nociva en un momento dado.

Dado el papel pronociceptivo de las células *on* y el papel antinociceptivo de las células *off*, pueden obtenerse las claves sobre la fisiología y fisiopatología de la modulación nociceptiva a partir de condiciones conductuales y ambientales en las que cada clase es activa. La inhibición de células *off* y la activación de células *on* asociada a un reflejo nocifensivo puede producir un aumento general de las respuestas reflejas a estímulos subsiguientes provocados en cualquier región de la superficie corporal (Foo & Mason 2003, Ramírez & Vanegas 1989). Las respuestas neuronales del RVM a la distensión colorrectal difieren de las provocadas por estimulación de la piel (Brink & Mason 2003), dato que indica que la modulación SGPA-RVM de la nocicepción reclutada por estimulación visceral puede ser bastante distinta de la producida por *inputs* cutáneos. En ratas en estado de vigilia, incontroladas, las neuronas del RVM que se parecen a células *on* responden muy bien a un ligero toque y a un ruido súbito (Leung & Mason 1999, Oliveras et al 1990), hecho que indica que esta estimulación ambiental inocua, pero quizás significativa desde el punto de vista conductual, modula el procesamiento nociceptivo a través del sistema SGPA-RVM. Las correlaciones de la descarga de células *on* y *off* con el estado conductual y parámetros neurovegetativos apuntan de forma similar al papel potencial de estas neuronas en la mediación de los efectos de un grupo de variables sobre el dolor (Heinricher & McGaraughty 1998, Mason 2001).

Acciones opioides en el bulbo raquídeo rostral ventromedial: células *on* y *off*

La administración supraespinal de opioides activa claramente los controles antinociceptivos descendentes. ¿Cómo producen este efecto los opioides? Como en otras regiones del SNC, la morfina y otros agonistas del receptor opioide μ producen una hiperpolarización postsináptica directa de una subpoblación de neuronas de SGPA y RVM (conocidas como células secundarias). Esta hiperpolarización está mediada por un aumento en la conductancia de K^+ (Chieng & Christie 1994, Pan et al 1990). Los agonistas del receptor opioide μ también actúan a nivel presináptico para deprimir la transmisión sináptica. Los efectos presinápticos sobre la transmisión sináptica gabaérgica son pronunciados en el RVM (Pan et al 1990).

¿Cómo se traducen los efectos opioides a nivel de la membrana en una antinocicepción determinable a nivel conductual? El análisis a nivel del circuito es más avanzado para el RVM. Las células *off* del RVM se activan, las células *on* se inhiben y las células neutras no se afectan cuando se administra morfina o receptores opioides μ por vía sistémica en la SGPA o directamente en el RVM (Fig. 7.3) (Fields 2004, Heinricher et al 1994). La aplicación iontoforética local de morfina inhibe directamente las células *on*, pero no tiene efecto sobre las células *off* o las células neutras (Heinricher et al 1992). Por tanto, las células *on* probablemente son equivalentes a las células secundarias que in vitro

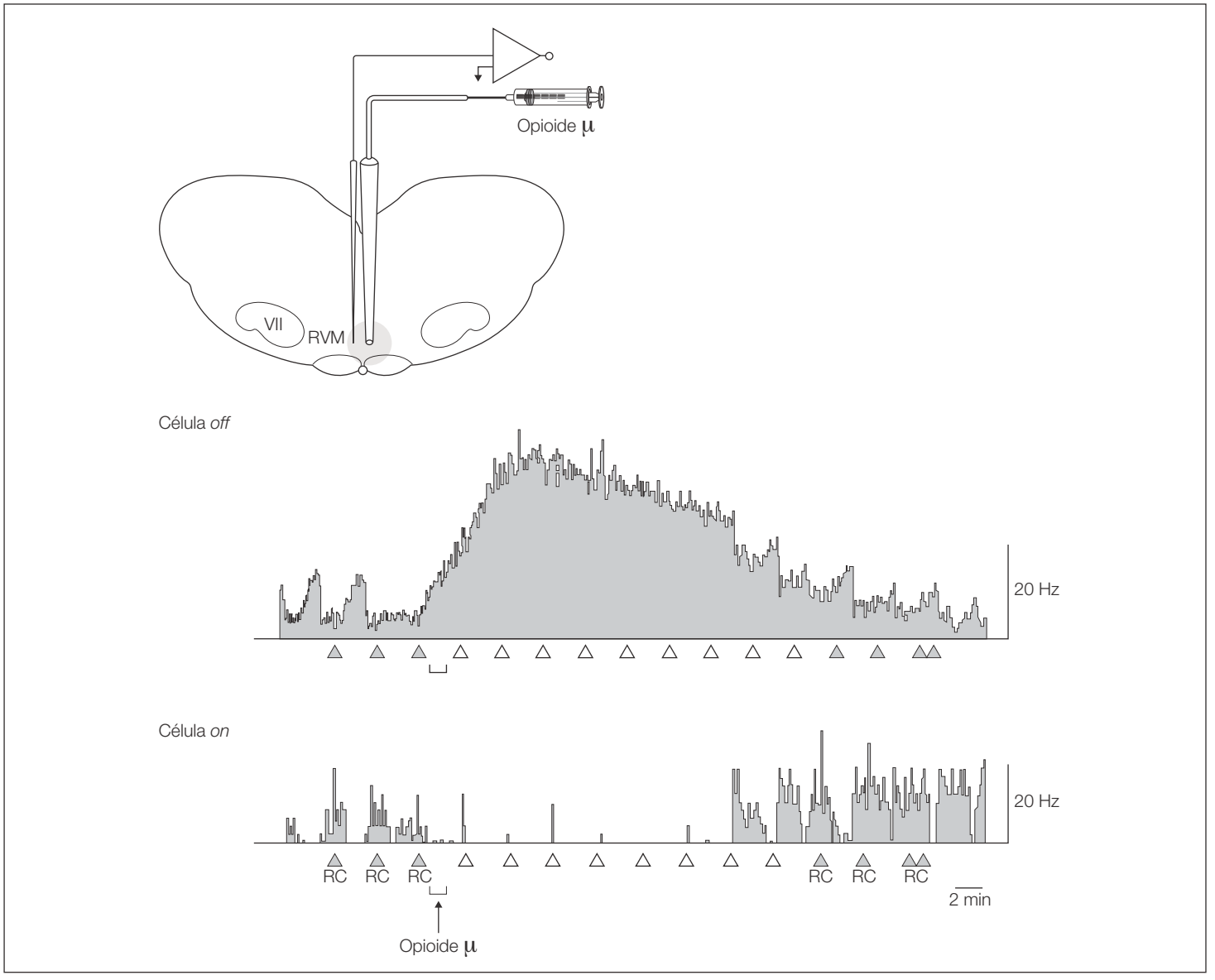


Fig. 7.3 La aplicación local de DAMGO, agonista del receptor opioide μ, en el bulbo rostral ventromedial (RVM) inhibe las células *on* y activa las células *off*. La inhibición de las células *on* es probablemente un efecto postsináptico directo, mientras que la activación de las células *off* debe ser indirecta, a través de una desinhibición (Fig. 7.4). Las puntas de flecha indican las horas de aplicación de calor a la cola, los símbolos llenos indican la presencia de retirada de la cola (RC), los símbolos abiertos indican la completa inhibición de la RC.

se ha observado son directamente hiperpolarizadas por agonistas del receptor opioide μ, mientras que la activación opioide de las células *off* in vivo debe ser indirecta, principalmente por inhibición del *input* inhibidor gabaérgico (Fig. 7.4).

La activación indirecta de células *off* es necesaria y suficiente para los efectos antinociceptivos de los opioides en el dolor agudo. El bloqueo selectivo de la activación de células *off* previene el efecto antinociceptivo de la morfina administrada por vía sistémica (Heinricher et al 1997, 2001). Además, la inhibición opioide de células *on* por sí misma no es suficiente para explicar la antinocicepción conductual producida por la administración sistémica de agonistas del receptor opioide μ en condiciones normales (Heinricher et al 1999), sino que supuestamente complementa y refuerza la activación de las células *off*. Sin embargo, la inhibición opioide directa de las células on del RVM puede contribuir significativamente a la antinocicepción en estados hiperalgésicos como la inflamación o la dependencia opioide, que se caracterizan por un aumento de actividad de las células *on* (Heinricher et al 2003, Porreca et al 2002).

Como se ha mencionado, un opioide endógeno que actúa sobre neuronas del RVM proporciona una relación significativa entre la SGPA y el RVM. La microinyección de antagonistas opioides en el RVM bloquea la antinocicepción producida por manipulaciones de la SGPA, y la inhibición de células on del RVM con morfina o bicuculina de la SGPA se revierte con iontoforesis local de naloxona (Pan & Fields 1996). Parece probable que los opioides endógenos también actúan para inhibir presinápticamente la liberación de GABA sobre las células *off*, debido a que la inhibición opioide de las células *on* por sí misma no produce un efecto antinociceptivo mensurable. La Figura 7.4 ilustra esta relación opioide en la transmisión del RVM desde la SGPA hasta el asta dorsal de la médula espinal.

El estudio del papel del receptor opioide δ en el RVM está en fases iniciales, por lo menos en comparación con el conocimiento del receptor opioide μ (para revisión, véase Heinricher & Fields 2003). En general, los agonistas δ producen efectos similares, pero más débiles, que los producidos por agonistas del receptor opioide μ. Los antagonistas δ en el RVM bloquean el efecto antinociceptivo conductual de manipula-

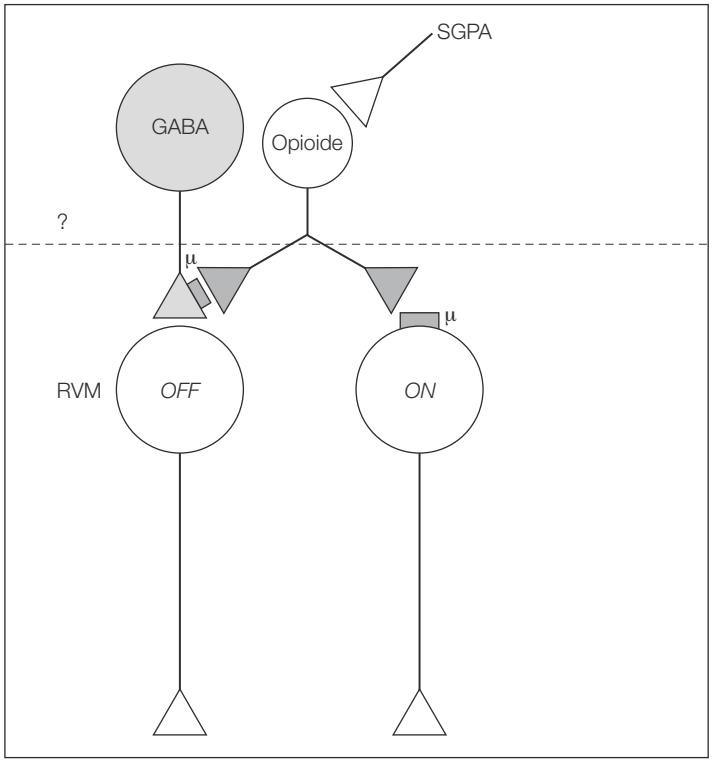


Fig. 7.4• Conectividad intrínseca del tronco encefálico mediada por los opioides. Las neuronas de la sustancia gris periacueductal (SGPA) activan una neurona opioide (supuestamente encefalinérgica). Este opioide endógeno inhibe el receptor opioide μ en las células *on* y los *inputs* gabaérgicos en las células *off*. La inhibición de los *inputs* gabaérgicos desinhibe la célula *off*, que cuando se activa inhibe la transmisión nociceptiva a nivel del asta posterior. Se desconocen las procedencias de los *inputs* gabaérgicos a las células *off* del bulbo rostral ventromedial (RVM) y la localización de la neurona opioide. Sin embargo, las células *on* no son el origen de los *inputs* gabaérgicos a las células *off*, porque la inhibición selectiva de células *on* del RVM no activa las células *off* del RVM.

ciones de la SGPA, y la microinfusión de agonistas δ en el RVM produce efectos neuronales similares a los de los agonistas del receptor opioide μ: las células on se inhiben, las células off se excitan y las células neutras no se afectan. En presencia de inflamación tisular, se potencian los efectos δ en el RVM (Hurley & Hammond 2000, 2001).

Las acciones del receptor κ en el RVM son más complejas y, aparentemente, dependen de diversas variables. Se ha descrito analgesia y ningún efecto sobre la nocicepción después de la aplicación focal de agonistas κ en el RVM (Ackley et al 2001, Pan et al 1997, Rossi et al 1994). Los agonistas κ en el RVM también reducen el efecto antinociceptivo de la morfina, e interfieren en la analgesia inducida por estrés (Ackley et al 2001, Foo & Helmstetter 2000, Pan et al 1997). A nivel celular, se han demostrado dos acciones inhibidoras de los agonistas κ en el RVM: hiperpolarización de neuronas primarias (que probablemente incluyen células *off*) e inhibición presináptica de la excitación glutamatérgica de las células secundarias (probablemente, equivalentes a células *on*) (Ackley et al 2001, Bie & Pan 2003, Pan et al 1997).

Más difícil de comprender son los estudios *in vitro* de Marinelli et al, quienes describieron que una población de neuronas del RVM de proyección espinal expresaban receptores opioides μ y κ (Marinelli et al 2002). Curiosamente, casi la mitad de estas neuronas de proyección espinal que expresaban receptores opioides eran serotoninérgicas, aunque en animales adultos se han descrito respuestas de las neuronas serotoninérgicas a opioides. La acción analgésica de agonistas κ utilizando algunas pruebas conductuales, probablemente está relacionada con la inhibición de *inputs* glutamatérgicos a células *on* del RVM. La inhibición de la analgesia opioide se debe supuestamente a una inhibición de las células *off* (Bie & Pan 2003, Pan et al 1997; F. Meng y H.L. Fields, datos no publicados).

Células neutras del bulbo raquídeo rostral ventromedial y contribución de la serotonina a la modulación descendente de la transmisión nociceptiva

Las neuronas serotoninérgicas forman alrededor del 20% de toda la población del RVM (Moore 1981), y todas las neuronas serotoninérgicas registradas in vivo han sido células neutras (Gao & Mason 2000, Potrebic et al 1994). Debido a que las neuronas serotoninérgicas del RVM in vivo (en ratas adultas) no se afectan por los opioides ni por estimulación eléctrica de la SGPA (Gao et al 1997, 1998), sus inputs aferentes deben ser diferentes de los de las células on y off del RVM. Aunque no existen pruebas de la relación entre las células neutras del RVM y la modulación del dolor, existe no obstante una extensa bibliografía que confirma el papel de la serotonina en la modulación descendente de la transmisión del dolor (Le Bars 1988; véase también Yaksh, Cap. 25).

La estimulación eléctrica del RVM evoca la liberación de serotonina en el líquido cefalorraquídeo de la médula espinal, y la analgesia producida por esta estimulación se reduce por antagonistas no selectivos de la serotonina administrados por vía intratecal (para revisión, véase Le Bars 1988). La iontoforesis de la serotonina inhibe la respuesta de las neuronas del asta posterior a la estimulación nociva (Headley et al 1978, Jordan et al 1978), y la serotonina aplicada directamente a la médula espinal inhibe la transmisión nociceptiva (Hylden & Wilcox 1983). Además, la acción analgésica de los opiáceos administrados por vía sistémica puede reducirse, por lo menos transitoriamente, por depleción de la serotonina o por destrucción neurotóxica de terminales medulares de la serotonina. Debido a que el RVM es la fuente exclusiva de serotonina en el asta posterior, y debido a que las neuronas serotoninérgicas del RVM tienen una lenta descarga tónica, Mason et al propusieron que las neuronas serotoninérgicas del RVM liberan serotonina tónicamente a nivel del asta posterior, y que esto modula la acción de otros sistemas descendentes (Mason 1997, Mason & Gao 1998). Por ejemplo, la actividad de las neuronas serotoninérgicas del RVM viene determinada por el estado conductual del animal (es decir, nivel de estado de vigilia o sueño) (Fornal et al 1985), y Mason (2001) propone que esta actividad modula tónicamente el efecto de las células *on* y *off* del RVM a nivel medular.

Un factor que complica el análisis de la contribución del *output* serotoninérgico del RVM a la médula espinal es la notable multiplicidad de receptores a través de los que la serotonina puede ejercer sus efectos. Los estudios centrados en los controles serotoninérgicos inhibidores ejercidos en las interneuronas nocirrespondedoras del asta dorsal y en las neuronas de proyección concluyeron que la inhibición estaba en gran parte mediada por los subtipos de receptores 5-HT_1 y 5-HT_2 unidos a la proteína G (Millan 2002). Otras pruebas indican que la inhibición es indirecta, y que puede ejercerse por una excitación descendente mediada por 5-HT_3 de interneuronas gabaérgicas inhibidoras (Alhaider et al 1991). Quizás más sorprendente, y compatible con un informe previo que halló una acción excitadora de la serotonina sobre neuronas de la lámina I del asta posterior (Todd & Millar 1983), es la prueba cada vez mayor de que existen mecanismos facilitadores descendentes mediados por la serotonina. Esta facilitación está supuestamente mediada por una acción directa de la serotonina sobre neuronas nocirrespondedoras que expresan el receptor 5-HT_3, o por la potenciación de la liberación de neurotransmisores desde las terminales de los nociceptores aferentes primarios que expresan receptores 5-HT_3 presinápticos. De hecho, la inyección intratecal del antagonista de 5-HT_3 ondansetrón disminuye la conducta del dolor en la segunda fase de la prueba de formalina (Oyama et al 1996, Zeitz et al 2002).

Este resultado indica que existe una facilitación descendente tónica mediada por 5-HT_3 del circuito que media en el dolor por la formalina, o que este sistema se activa en caso de lesión, es decir, por un asa de retroalimentación positiva desde los nociceptores hacia el RVM y de nuevo hacia el asta posterior. Coincidiendo con el último mecanismo, Suzuki et al describieron que la pérdida de facilitación inducida por un estímulo nocivo de las respuestas de las neuronas del asta posterior profunda después de la destrucción por neurotoxinas de neuronas de la lámina I que expresan receptor NK_1 podría reproducirse por un antagonismo de los receptores 5-HT_3 a nivel de la médula espinal (Suzuki et al 2002). Los autores plantearon la hipótesis de que las neuronas de la lámina I activan controles facilitadores descendentes que se originan en el RVM, y que los receptores 5-HT_3 del asta posterior intervienen en esta asa de retroalimentación positiva.

Acciones de los sistemas moduladores descendentes en los circuitos medulares

Las terminales medulares de los axones descendentes del RVM, incluidas las células *on* y *off*, son más densas en las láminas I, II (la sustancia gelatinosa) y V del asta posterior. Estas láminas son dianas de las aferencias primarias nociceptivas, y sus neuronas responden al máximo a estímulos nocivos (Willis & Coggeshall 1991, y véase Cap. 6). Además, la activación del RVM por estimulación eléctrica puede ejercer efectos inhibidores y excitadores sobre las neuronas nociceptivas de estas láminas, como las neuronas del fascículo espinotalámico de los primates (Willis 1988). Sin embargo, debido a que la base neural de la facilitación descendente ha recibido una atención experimental relativamente escasa, la siguiente discusión se centrará en la inhibición descendente, con especial atención a la inhibición mediada por opioides.

La microinyección de opioides en la SGPA o el RVM produce una antinocicepción conductual que se correlaciona con la supresión de la tinción *Fos* en las láminas I, II y V, comparable con la producida por la morfina sistémica (Gogas et al 1991, Hammond et al 1992). Además, debido a que los opioides que actúan a nivel supraespinal cambian la actividad de las células *on* y *off* del RVM, es probable que estas neuronas contribuyan a las acciones de los opioides supraespinales en las neuronas del asta dorsal de acciones opioides supraespinales. ¿Cuáles son los mecanismos neurales por los que se ejerce este control supraespinal de la transmisión nociceptiva?

Inhibición directa de las neuronas de proyección

Existen varios posibles circuitos por los que la activación de las neuronas del RVM podría inhibir la transmisión nociceptiva en el asta posterior (Fig. 7.5). Una posibilidad es que las neuronas del tronco encefálico inhiban directamente las células nociceptivas del asta posterior que se proyectan a nivel superior (p. ej., Fig. 7.5 en A). De hecho, la estimulación eléctrica del RVM produce un potencial postsináptico inhibidor monosináptico en neuronas del fascículo espinotalámico (Willis 1988). Además, debido a que el RVM es la fuente primaria de terminales de serotonina en el asta posterior, la demostración de que las neuronas del fascículo espinotalámico reciben un gran *input* de serotonina, aporta un sustrato para el control postsináptico directo por neuronas del tronco encefálico. De forma similar, existe una inervación catecolaminérgica directa de neuronas del fascículo espinotalámico de primates que deriva de neuronas del tronco encefálico (Westlund et al 1990).

Activación de interneuronas inhibidoras

Existe un subgrupo importante de neuronas en las láminas superficiales del asta posterior que se excitan por estimulación nociceptiva de la

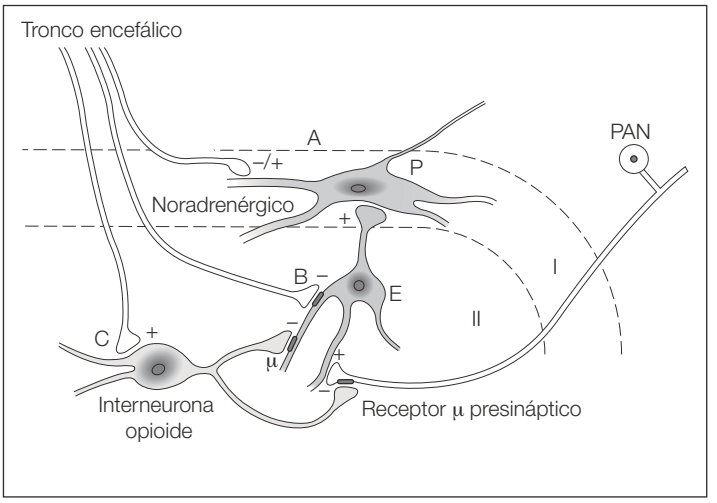


Fig. 7.5•Circuitos locales en el asta posterior superficial de la médula espinal. Los *inputs* nociceptivos, transmitidos por fibras aferentes nociceptoras primarias amielínicas (PAN) de alto umbral, excitan las neuronas de proyección nociceptivas (P) de la zona marginal, la lamina I. Esta excitación se produce, en gran parte, a través de interneuronas excitadoras de células pedunculadas (E) en la lámina II, que excitan neuronas de proyección marginales. El esquema también muestra los circuitos locales que intervienen en la inhibición descendente. La inhibición puede ejercerse directamente sobre neuronas de proyección del asta posterior (en A) o por excitación de interneuronas inhibidoras opioides (en C) que, a través de receptores opioides μ, inhiben las interneuronas excitadoras (E) a nivel postsináptico o las terminales nociceptoras aferentes primarias en la lámina II (receptor μ presináptico). Asimismo, los axones descendentes (algunos de los cuales son noradrenérgicos) pueden inhibir directamente la interneurona excitadora a través de un receptor α_2-adrenérgico (en B).

SGPA (Millar & Williams 1989). Muchas de las neuronas de estas láminas contienen los neurotransmisores inhibidores GABA y glicina (Todd et al 1996). Además, la glicina se libera en el asta posterior de la médula espinal por estimulación del RVM que inhibe el disparo de las neuronas nociceptivas (Sorkin et al 1993). Estos resultados indican que los aminoácidos inhibidores liberados de las interneuronas del asta posterior contribuyen a los controles descendentes.

La inmensa mayoría de terminales opioides del asta posterior deriva de interneuronas opioides locales (Fig. 7.5) (Hôkfelt et al 1979). Las células y terminales de encefalina se encuentran en el asta posterior superficial, igual que las concentraciones densas de receptores opioides μ (Akil et al 1997). La aplicación medular de opioides produce analgesia (véase Cap. 25 de Yaksh) y la iontoforesis opioide inhibe las neuronas nociceptivas del asta posterior (Fleetwood-Walker et al 1988). La naloxona intratecal reduce la acción antinociceptiva de la estimulación eléctrica del RVM (Aimone et al 1987, Zorman et al 1982) o de la administración supraespinal de opioides (Levine et al 1982). Además, la administración intratecal de fármacos que bloquean enzimas que degradan la encefalina produce una antinocicepción conductual (Oshita et al 1990) e inhibe las neuronas nociceptivas del asta posterior (Dickenson et al 1987).

La activación de neuronas de la SGPA inhibe la respuesta de las neuronas del asta posterior sacra al calor nocivo, un efecto que es bloqueado por la iontoforesis de antagonistas selectivos del receptor opioide μ (Budai & Fields 1998). La activación de estas mismas neuronas del asta posterior por aminoácidos excitadores aplicados por iontoforesis no se inhibe cuando la SGPA se activa por bicuculina, lo cual indica que el efecto opioide endógeno se ejerce sobre las terminales de las aferencias a las células del asta posterior registradas o sobre interneuronas excitadoras próximas (p. ej., Fig. 7.5, célula E).

Inhibición opioide de aferencias primarias e interneuronas excitadoras

Las pruebas que señalan un papel importante de la inhibición opioide de las neuronas de la lámina II o la inhibición presináptica de las terminales nociceptoras aferentes primarias (muchas de las cuales están más concentradas en la lámina II) es que el receptor opioide μ está más concentrado en esta lámina, y la inhibición más potente de las neuronas nociceptivas dorsales, incluyendo las de la lámina V, se produce con la microperfusión de opioides en la lámina II (Duggan et al 1976). Los opioides inhiben la liberación de neurotransmisores desde las aferencias primarias. Los estudios in vitro han demostrado que los agonistas del receptor opioide μ hiperpolarizan neuronas en la lámina II que se excitan por estimulación de la raíz dorsal (p. ej., célula E, Fig. 7.5) (Grudt & Williams 1994) y los agonistas del receptor opioide μ y δ inhiben presinápticamente el input glutamatérgico excitador en estas neuronas (Fig. 7.5, receptor μ presináptico) (Glaum et al 1994, Grudt & Williams 1994). También se ha observado que los opioides inhiben directamente las interneuronas de la lámina II, incluidas las que se ramifican hacia la lámina I suprayacente (Fig. 7.5 receptor μ en la dendrita de la célula E) y el asta posterior profunda. Es probable que estas interneuronas proporcionen un *input* excitador de las fibras C hacia las células de proyección de la lámina I (Fig. 7.5 célula marcada P) (Bennett et al 1979, Light & Kavookjian 1988). Además, algunas interneuronas de la lámina II forman sinapsis asimétricas, supuestamente excitadoras, en las neuronas de láminas más profundas del asta posterior. A favor de un papel en la modulación del dolor de la inhibición supraespinal de interneuronas excitadoras de la lámina II, Light et al han descrito una población de células nociceptivas de la lámina II que se inhiben por estimulación del RVM (Light & Kavookjian 1988).

En resumen, existen pruebas de que las neuronas descendentes moduladoras del dolor en el RVM y el TPDL inhiben la transmisión nociceptiva por diversos mecanismos: inhibición directa de neuronas de proyección, inhibición de la liberación de transmisores de las aferencias primarias, excitación de interneuronas inhibidoras e inhibición de interneuronas excitadoras.

FUNCIÓN FISIOLÓGICA DE LAS REDES MODULADORAS DEL DOLOR

Se han descrito las propiedades neurales de una red mayor que controla la transmisión nociceptiva y es necesaria para la acción analgésica de los opioides administrados por vía sistémica. A pesar de los avances realizados en la definición de las propiedades básicas de los circuitos y la respuesta farmacológica de la red, nuestro conocimiento de su función fisiológica y de su significación clínica es, en gran parte, provisional. Añadido a la complejidad de este análisis, existen varias redes moduladoras del dolor que funcionan paralelamente al sistema SGPA-RVM destacado anteriormente, y conocer el efecto conductual neto de su acción combinada requiere analizar la contribución de cada una en diversas condiciones. A continuación, se explicará la función fisiológica de varias redes conocidas moduladoras del dolor.

Los estímulos nocivos remotos, ¿inhiben o aumentan el dolor? Redes bidireccionales múltiples moduladoras del dolor

La estimulación nociva aplicada a una parte del cuerpo inhibe las neuronas nociceptivas del asta posterior en segmentos medulares que inervan partes alejadas del cuerpo. Por ejemplo, las neuronas del fascículo espinotalámico del primate excitadas por la estimulación nociva de un pie pueden inhibirse por la estimulación nociva de la cara o del pie contralateral (Gerhart et al 1981). Además, aunque la naloxona no produce dolor en ausencia de un estímulo impuesto, puede exacerbar el dolor cuando se aplica en caso de lesión. Ello indica que los controles inhibidores mediados por los opioides endógenos son activados por señales nociceptivas. En efecto, los estímulos nocivos intensos evocan la liberación de encefalinas a nivel supraespinal y espinal (Yaksh & Elde 1981; véase también Cap. 25). Además, durante siglos se ha empleado la acupuntura y muchas otras terapias tradicionales para el dolor basadas en la contrairritación, y ahora se ha propuesto que funcionan por activación de los sistemas centrales de modulación del dolor (Le Bars 2002).

En un interesante análisis de las interacciones entre múltiples *inputs* nocivos concomitantes, Le Bars et al propusieron una base teórica para comprender los controles inhibidores activados por estímulos nocivos: los controles inhibidores nocivos difusos (CIND). Según la hipótesis de los CIND, los estímulos nocivos activan una inhibición circundante que agudiza el contraste entre la zona del estímulo y áreas adyacentes. Este agudo contraste realmente tendría un efecto neto *potenciador* sobre la intensidad del dolor percibido. Sin embargo, fuera de la zona estimulada existiría un efecto analgésico neto. Es esta analgesia circundante la que se ha utilizado para explicar varios mecanismos de contrairritación, como la acupuntura, para aliviar el dolor (para revisión, véase Le Bars 2002).

Aunque originalmente se había postulado que el sistema del asta posterior SGPA-RVM era el asa eferente en el circuito de retroalimentación negativa que media en el CIND, finalmente se halló que las lesiones de la SGPA o del núcleo magno del rafe *no* tenían efecto sobre los CIND. El grupo de Le Bars, posteriormente, identificó un grupo de neuronas en el bulbo raquídeo inferior, el subnúcleo reticular dorsal (SRD), que era crítico para los CIND (Le Bars 2002, Villanueva et al 1996). El SRD, también conocido como el núcleo reticular posterior (Lima y Almeida 2002), recibe un *input* nociceptivo del asta posterior de la médula y, a su vez, inhibe las neuronas del asta posterior. Las neuronas del SRD se excitan por estímulos nocivos respecto a toda la superficie corporal. Otras aferencias hacia el SRD incluyen la SGPA y el RVM, además de la formación reticular del tronco encefálico, el hipotálamo, el núcleo central de la amígdala y extensas regiones de la corteza, como la corteza orbitaria, la ínsula y la corteza somatosensitiva y motora. El SRD también se proyecta hacia varios núcleos talámicos como parte de la vía espinorreticulotalámica, lo cual indica un papel en la transmisión nociceptiva, además de un control descendente (para revisión, véase Monconduit et al 2002).

Por contraste con las pruebas de que el SRD es una conexión mayor en la red inhibidora espinobulboespinal, otros datos indican que este núcleo es una fuente de control *facilitador* descendente (para revisión, véase Lima & Almeida 2002). Existen contactos sinápticos directos de axones del SRD en neuronas de la lámina I que, a su vez, se proyectan hacia el SRD, proporcionando un circuito recíproco. Las lesiones del SRD producen hipoalgesia para el dolor calórico y la prueba de la formalina. La expresión de *Fos* provocada por la formalina también está reducida en las láminas I y IV-V después de lesiones del SRD. Por el contrario, la activación de neuronas del SRD con microinyección local de glutamato acortó las latencias de la retirada de la cola que, de nuevo, coincidirían con una acción pronociceptiva a nivel medular. Por tanto, estos datos apuntan al SRD como fuente de facilitación descendente, en especial neuronas del asta posterior superficial. Esta vía espinobulboespinal parece actuar como un circuito de retroalimentación positiva.

Estos hallazgos sobre la función del SRD en el control descendente destaca la compleja mezcla de controles excitadores e inhibidores que se originan en lugares del tronco encefálico inferior. Igual que el RVM y los grupos celulares noradrenérgicos de la protuberancia, el SRD ejerce controles facilitadores e inhibidores en neuronas nocirrespondedoras del asta posterior. Por tanto, la modulación de la transmisión noci-

ceptiva del asta posterior puede conseguirse no sólo a través de controles inhibidores descendentes sino también por regulación de las influencias facilitadoras que se activan en caso de una lesión aguda y persistente.

La identificación de que múltiples vías descendentes modulan el procesamiento nociceptivo espinal centra la aparente incongruencia entre la idea de que el dolor inhibe el dolor, y las crecientes y extensas pruebas de que el RVM contribuye a incrementar la respuesta en diversos modelos de inflamación y lesión. Aunque puede ser algo sorprendente que las asas de retroalimentación positiva a través del RVM potencian el procesamiento nociceptivo, inicialmente se describió hace años (Cervero & Wolstencroft 1984) y la idea de la facilitación ya está bien establecida (Heinricher et al 2003, Porreca et al 2002, Ren & Dubner 2002). Que la respuesta a un estímulo nocivo aumente o se suprima depende de la localización, la duración del estímulo y el entorno en el que se aplica el estímulo y el estado conductual del animal. Algunos reflejos nocifensores se inhiben, mientras que otros son facilitados, por estimulación heterotópica u homotópica (Morgan et al 1994). En ratas anestesiadas, el efecto inhibidor difuso en neuronas de amplio rango dinámico producido por estímulos somáticos nocivos (que no requieren el RVM) parece anular la potencial acción facilitadora por las células en su RVM en el asta posterior que son activadas por el mismo estímulo.

En resumen, el *output* de las neuronas nocirrespondedoras espinales (y el dolor que, en última instancia, se produce) es función de algo más que del efecto directo del *input* aferente primario. Entre los importantes factores que regulan la excitabilidad de neuronas nociceptivas determinadas en caso de lesión o inflamación se encuentra el equilibrio entre controles indirectos excitadores e inhibidores unidos en esa situación por nociceptores aferentes primarios locales y remotos.

Citocinas, hiperalgesia y redes moduladoras del dolor

La respuesta alterada a una lesión o infección constaba, clásicamente, de fiebre, activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, anorexia, inhibición de la conducta exploradora y aumento del sueño (Kelley et al 2003). Las respuestas nociceptivas también se alteran como parte de la respuesta a la enfermedad. Por tanto, la administración sistémica de una endotoxina bacteriana y otros agentes inductores de enfermedad produce un estado de hiperalgesia. Esta hiperalgesia mediada a nivel central se ha observado en varias pruebas de dolor, como retirada de la cola, placa caliente y formalina, en la hora siguiente a la inducción de la enfermedad. Watkins, Maier et al han propuesto que este aumento de la sensibilidad nociceptiva tiene un papel adaptativo en la respuesta a la enfermedad en la medida en que potenciaría el reposo y una conducta de recuperación (Watkins et al 1995).

La hiperalgesia inducida por la enfermedad, igual que otros componentes de la respuesta a la enfermedad, está mediada por lo menos en parte, por la citocina interleucina (IL)-1β. Por tanto, la enfermedad inducida por la administración de endotoxina es revertida por un antagonista del receptor de la IL-1, un antagonista competitivo natural de la IL-1β, y simulada por la administración sistémica de IL-1β (Watkins et al 1995). Es importante mencionar que la administración directa de IL-1β en el cerebro altera la respuesta nociceptiva. Aunque la literatura no coincide totalmente en cuanto al perfil conductual de la IL-1β intracerebroventricular (Oka & Hori 1999), la aplicación focal de IL-1β en regiones cerebrales específicas apunta hacia la región preóptica como potencial lugar de acción (Oka et al 1995). Esto tiene un interés concreto al considerar los sistemas moduladores del tronco encefálico, porque el área preóptica media se proyecta hacia la SGPA y el RVM (Murphy et al 1999) y porque el RVM es necesario en la hiperalgesia inducida por una endotoxina (Wiertelak et al 1997). Por tanto, las influencias facilitadoras del tronco encefálico, reclutadas probablemente a través del área preóptica interna, parecen desempeñar un papel importante en la hiperalgesia observada después de una activación inmune por citocinas.

Factores conductuales en la activación de las redes moduladoras del dolor: amenaza frente a seguridad

En animales no anestesiados, las manipulaciones que entran dentro del término general *estresante* pueden producir efectos antinociceptivos enérgicos. Las situaciones que suponen una amenaza, como un estímulo nocivo inexorable, la presencia de un depredador o indicios contextuales asociados a estímulos nocivos intensos o prolongados, son especialmente eficaces. En muchas de estas situaciones, el efecto antinociceptivo de la conducta implica claramente a la red SGPA-RVM. Por ejemplo, utilizando un shock eléctrico inexorable incluso relativamente breve (90 s), Watkins, Mayer et al mostraron que la analgesia por shock de la pata delantera se bloquea completamente con naloxona y por lesiones del RVM (Watkins & Mayer 1982, Watkins et al 1983).

Cuando se someten a situaciones amenazantes, muchos animales se paralizan y no responden a una estimulación nociva (Fanselow 1991). Estas respuestas son parte de un repertorio de conductas del miedo que, supuestamente, favorecen la supervivencia al ayudar al animal a escapar de la detección. Respuestas similares pueden aprenderse. Por tanto, la analgesia puede estar condicionada a una luz o tono supeditado a un shock del pie o al entorno en el que se recibe el shock del pie. La analgesia que acompaña a este paradigma de miedo condicionado se bloquea por lesiones de la amígdala basolateral y central, el RVM y el funículo dorsolateral (Helmstetter 1992, Helmstetter & Tershner 1994, Watkins et al 1982). También se bloquea por la administración sistémica de naloxona en la SGPA (Helmstetter y Landeira-Fernandez 1990, Watkins et al 1982) o el RVM (Foo & Helmstetter 1999).

Además de la analgesia asociada al miedo condicionado, es posible condicionar un efecto *antianalgésico* (Watkins et al 1998). Cuando ratas expuestas a un shock inexorable en un contexto dado reciben una señal de luz al *finalizar* el shock, la luz se convierte en una señal de seguridad. Cuando las ratas vuelven al contexto en el que recibieron el shock, encender la luz previene la expresión de conductas de miedo condicionadas, como la analgesia (Wiertelak et al 1992). Además, la señal de seguridad tiene un efecto antiopioide potente y generalizado; bloquea el efecto analgésico de la morfina sistémica o intratecal medular. Las lesiones del núcleo dorsal del rafe del mesencéfalo y el RVM previenen este efecto antialgésico. Además, la inyección intratecal espinal de un antagonista de la colecistocinina restablece la potencia de la morfina espinal, que indica que el efecto antiopioide de la señal de seguridad está mediado por la liberación de la colecistocinina.

La colecistocinina desempeña un papel en el fenómeno de la tolerancia opioide asociativa. Siegel et al observaron en la década de 1970 que existe una forma de tolerancia a la morfina que es específica en un contexto determinado (Siegel 1976). Es decir, cuando la morfina se administra de forma repetida y selectiva (pero no continuamente) en un único contexto con indicios relevantes, gradualmente pierde su potencia antinociceptiva. Esta pérdida de potencia (tolerancia) se manifiesta sólo en el contexto asociado a la morfina; la misma dosis de morfina administrada en un nuevo contexto es plenamente eficaz. La administración sistémica de un antagonista selectivo del receptor CCK_2 restablece plenamente la potencia analgésica de la morfina en el contexto en el que se ha administrado la morfina (Mitchell et al 2000). La expresión de esta tolerancia asociativa a la morfina se correlaciona con un aumento en la expresión de *Fos* en la amígdala basolateral, y la microinyección local del antagonista de CCK_2 en la amígdala basolateral previene la expresión de una tolerancia asociativa.

Estos experimentos sobre analgesia condicionada, antianalgesia inducida por señal de seguridad y tolerancia a la morfina asociativa son especialmente interesantes y valiosas, porque se relacionan con acciones moduladoras del dolor a condiciones ambientales específicas, biológicamente relevantes, y a redes neurales y sistemas de neurotransmisores bien definidos.

Pruebas de que existe un sistema modulador del dolor mediado por opioides endógenos en humanos

Existen pruebas que respaldan el concepto de que los humanos tienen un circuito modulador del dolor homólogo al sistema opioide SGPA-RVM. El circuito del tronco encefálico a la médula espinal que interviene en la analgesia condicionada está muy conservado en varias especies de mamíferos, como roedores, carnívoros, primates y marsupiales. Es importante observar que la distribución de neurotransmisores, como los péptidos opioides, en esta vía también está conservada en varias especies, incluida la humana (Emson et al 1984, Pittius et al 1984). Además, los mismos agonistas de los receptores opioides μ que alivian el dolor de forma clínicamente significativa en los pacientes, inhiben las conductas de retirada y huida en los animales a través del circuito amígdala-SGPA-RVM-médula espinal. Por último, como ya se ha explicado, la idea de que los circuitos homólogos pueden producir analgesia en humanos está firmemente confirmada por la observación de que los pacientes con dolor crónico mejoran durante la estimulación de lugares específicos del mesencéfalo humano. Esta observación en los humanos representa una crítica extensión del trabajo en animales, porque respalda la idea de que el alivio del dolor subjetivo acompaña a la antinocicepción de la conducta producida por la estimulación del mesencéfalo en los animales.

¿Cuándo se activa el circuito modulador del dolor mediado por opioides en los seres humanos? La prueba de este tema procede, principalmente, de estudios que utilizan el antagonista opioide naloxona. Si este circuito se activa en humanos, debería ser posible identificar situaciones en las que los opioides endógenos reducen el dolor. En estas circunstancias, la naloxona debería bloquear la analgesia. Levine et al fueron los primeros en demostrar claramente que, en comparación con el placebo, la naloxona empeora significativamente el dolor postoperatorio (Levine et al 1978a). La naloxona es un fármaco excelente para su empleo en estudios de fenómenos subjetivos porque, en las dosis utilizadas para bloquear los opioides endógenos (10 mg), es prácticamente no psicoactivo en sujetos sin dolor nunca tratados con opioides (Grevert & Goldstein 1985, Wolkowitz & Tinklenberg 1985). Por tanto, puede administrarse de forma doble ciego real. La hiperalgesia por naloxona se ha reproducido en estudios de dolor clínico y experimental (Gracely et al 1983, Grevert & Goldstein 1985). La importancia de estos estudios de la naloxona es doble. En primer lugar, en condiciones controladas demuestran que el sistema modulador del dolor endógeno en humanos puede activarse de forma reproducible. En segundo lugar, la respuesta hiperalgésica a la naloxona sugiere que el sistema modulador del dolor tiene conexiones opioides. Una posibilidad evidente es que sea el circuito SGPA-RVM.

La confirmación de la hipótesis de que la vía moduladora del dolor mediada por opioides endógenos tiene importancia clínica en los humanos también procede de estudios de analgesia con placebo. Este tema es estudiado detalladamente por Fields y Price en el Capítulo 24 de este libro. En resumen, Levine et al, utilizando un modelo de dolor dental postoperatorio, fueron los primeros en observar que la analgesia por placebo se revierte con naloxona sistémica (Levine et al 1978b). Esta observación se ha confirmado repetidamente en modelos de dolor clínico y experimental. Benedetti ha aportado otro análogo con estudios en animales al demostrar no sólo una reducción de la analgesia con placebo por naloxona sino también una *potenciación* por proglumida, un antagonista de la colecistocinina (Benedetti 1996).

Si bien estos estudios implican claramente a los opioides endógenos, no relacionan la analgesia por placebo con el circuito específico modulador del dolor antes descrito. La confirmación directa de esta idea de Petrovic et al, quienes utilizaron la tomografía por emisión de positrones (PET) para estudiar la actividad en el SCN humano en sujetos tratados con el agonista del receptor opioide μ de acción rápida, fentanilo, o un placebo salino, y luego sometidos a un estímulo calórico doloroso (Petrovic et al 2002). Hallaron una superposición significativa entre áreas cerebrales activadas por fentanilo y por placebo salino. Estas áreas incluían la corteza del cíngulo anterior y una región en el bulbo raquídeo rostral/protuberancia inferior. La extensa superposición de áreas cerebrales activadas por opioides y durante el alivio del dolor inducido por placebo, incluidas áreas homólogas a las implicadas en el control descendente en experimentos animales, proporcionan un puente crítico entre los datos farmacológicos en los humanos y los circuitos moduladores del dolor opioides específicos estudiados tan ampliamente en animales.

Atención y expectativa: pruebas de la contribución de las vías moduladoras descendentes

Atención

Está bien establecido que los factores atencionales pueden alterar de forma fiable la intensidad del dolor percibido (para revisión, véase Villemure & Bushnell 2002). En un paradigma experimental clásico, los sujetos humanos se entrenan en una tarea para hacer una discriminación visual o térmica nociva. Atender al estímulo doloroso, generalmente, aumenta la intensidad de la percepción y la distracción la reduce en gran medida.

Existen pruebas de la intervención de las vías descendentes en la modulación atencional del dolor. En monos, las respuestas de algunas neuronas nociceptivas del asta posterior a un estímulo térmico nocivo era mayor cuando se pedía al mono que discriminara la intensidad del estímulo que cuando se le pedía realizar una tarea visual para distraerle (Hayes et al 1981). Además, en condiciones de indicio correcto de una tarea de discriminación térmica, los monos mostraron latencias de respuesta más cortas para señalar su detección del aumento de la temperatura cutánea. De ello puede deducirse que perciben el estímulo como más intenso (Bushnell et al 1985). Estos estudios sugieren que las desviaciones de la atención llevan a un componente generado a nivel central en la respuesta de las neuronas del asta posterior a una estimulación térmica nociva, y que este incremento generado a nivel central altera la intensidad percibida del dolor.

Si bien no se sabe con seguridad qué circuitos neurales intervienen en la modulación atencional de las neuronas del asta posterior, los estudios de imagen funcionales humanos indican que podría participar el sistema de SGPA a RVM. Tracey et al estudiaron regiones del tronco encefálico durante una tarea en la que sujetos humanos sanos puntuaban el dolor térmico en presencia o ausencia de una distracción visual (Tracey et al 2002). Durante la distracción, las intensidades del dolor se puntuaron como significativamente menores, y se produjo un aumento concomitante de la actividad en la SGPA. En una ampliación de este trabajo, Bantick et al estudiaron informes de dolor subjetivo y señales de resonancia magnética funcional del prosencéfalo al aplicar estímulos nocivos con o sin una tarea de distracción (Bantick et al 2002). Los tiempos de reacción del dolor aumentaron y las puntuaciones de intensidad disminuyeron previsiblemente durante la distracción. Los datos de imagen mostraron un aumento en la corteza del cíngulo anterior rostral durante la distracción, pero un descenso en otras áreas, como el tálamo contralateral, la corteza insular y el cíngulo medio (un área activada por estímulos nocivos). Los autores atribuyeron este patrón de descenso de la activación neuronal a un *input* reducido

por vías sensitivas activadas por nociceptores. Por tanto, los estudios de imagen indican que la corteza del cíngulo anterior y la SGPA se activan durante una distracción de la atención, asociada a una intensidad de dolor reducida, y apoyan el mecanismo de los efectos de la atención que comportan una actividad reducida en las vías aferentes.

Expectativa e indicios predictivos del dolor: corteza del cíngulo anterior e insular anterior

Con el aprendizaje, los indicios contextuales neutrales adquieren el poder de aumentar o disminuir la actividad de las neuronas del asta posterior nociceptivas *en ausencia de un estímulo nocivo*. En situaciones en las que los sujetos se condicionan con indicios específicos que predicen estímulos dolorosos o neutros, los impulsos pasan a tener un efecto significativo sobre la experiencia del dolor (Ploghaus et al 2003, Sawamoto et al 2000). Cuando los indicios predictivos de dolor se presentan justo antes de estímulos templados indoloros, los sujetos humanos tienen más probabilidades de describir los estímulos templados como dolorosos. En estos mismos sujetos, las pruebas de imagen funcional concomitantes muestran una activación de la corteza del cíngulo anterior rostral y cortical insular anterior por indicios que predicen el dolor. Coincidiendo con las técnicas de imagen funcional en humanos, los registros de unidades individuales en primates despiertos han mostrado la activación de una población de neuronas de la corteza del cíngulo anterior, específicamente durante conductas de evitación del dolor (Koyama et al 2001), y las lesiones de la corteza del cíngulo anterior rostral previenen el desarrollo de conductas de evitación del dolor (p. ej., Johansen et al 2001). El aumento de los niveles de GABA en la corteza insular rostral también reduce las respuestas al dolor (Jasmin et al 2003b).

Se han realizado estudios en primates que indican que por lo menos una parte de la percepción de dolor relacionada con la expectativa es debida a la activación de vías descendentes. Por tanto, Duncan et al registraron la actividad de neuronas nociceptivas del asta posterior trigeminal, como las que se proyectan hacia el tálamo (Duncan et al 1987). Los primates fueron entrenados para pulsar un botón en respuesta a un indicio luminoso. Al pulsar el botón se iniciaba un ensayo durante el que el animal tenía que discriminar entre dos estímulos térmicos nocivos. La actividad de algunas neuronas sufrió aumentos o descensos súbitos, que se bloquearon cronológicamente con el indicio luminoso o al pulsar el botón. Es importante destacar que estos cambios en la actividad relacionados con la tarea se produjeron *antes de iniciar el estímulo térmico*. Estos experimentos muestran que la actividad de las neuronas nociceptivas del asta posterior puede aumentar o disminuir por una señal moduladora específica del contexto que se origina en el SNC. La presencia de una modulación facilitadora de neuronas del asta posterior de la nocirrespuesta aumenta la interesante posibilidad de que el dolor puede producirse a nivel central por neuronas nociceptivas del asta posterior, sin activación de nociceptores aferentes primarios.

¿Podemos relacionar las pruebas que indican la participación de la corteza del cíngulo anterior rostral y la ínsula anterior en la modulación relacionada con la expectativa con los cambios observados en el asta posterior? Existen posibles vías por las que las regiones corticales frontales activadas durante la expectativa alcanzan los núcleos moduladores del dolor del tronco encefálico. Entre ellas, se incluyen proyecciones directas de la corteza del cíngulo anterior hacia la SGPA (An et al 1998); una proyección de la corteza del cíngulo anterior rostral denso hacia el núcleo accumbens (Kunishio & Haber 1994) que, a su vez, se proyecta hacia el hipotálamo y la amígdala basolateral; y las conexiones insulares anteriores directas del RVM y el TPDL (Jasmin et al 2003b). Si bien es necesario seguir las investigaciones para establecer que la activación cortical relacionada con la expectativa modula el dolor a través de influencias descendentes sobre neuronas nociceptivas del asta posterior, los estudios de imagen funcional y farmacológicos humanos sobre analgesia con placebo apoyan esta idea. Existen cada vez más pruebas de que los efectos analgésicos del placebo están mediados principalmente por la expectativa (véase Cap. 24). Como se ha indicado anteriormente, en la reversión de la analgesia del placebo con naloxona interviene la vía opioide endógena SGPA-RVM. Por último, los estudios de imagen funcional en humanos indican que la corteza del cíngulo anterior y las regiones del tronco encefálico implicadas en la analgesia opioide trabajan conjuntamente en la medición de la analgesia en los respondedores al placebo (Petrovic et al 2002).

En conclusión, el descubrimiento de los sistemas moduladores del dolor, los desencadenantes conductuales y los estímulos somatosensitivos que los activan, y los neurotransmisores que intervienen en su acción han proporcionado un conocimiento preliminar mecanístico de la variabilidad del dolor. Este mayor conocimiento promete el desarrollo racional de tratamientos basados en la manipulación de variables psicológicas, métodos físicos y fármacos nuevos y más selectivos o combinaciones de fármacos. Estas mejorías en el tratamiento irán de la mano de los avances para elucidar los circuitos neurales que intervienen en la modulación del dolor.

Bibliografía

Ackley M A, Hurley R W, Virnich D E et al 2001 A cellular mechanism for the antinociceptive effect of a kappa opioid receptor agonist. Pain 91(3):377–388

Aggleton J P (ed) 1992 The amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunction. Wiley-Liss, New York

Aimone L D, Jones S L, Gebhart G F 1987 Stimulation-produced descending inhibition from the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus in the rat: mediation by spinal monoamines but not opioids. Pain 31:123–136

Akil H, Meng F, Devine D P et al 1997 Molecular and neuroanatomical properties of the endogenous opioid system: implications for treatment of opiate addiction. Seminars in Neuroscience 9:70–83

Alhaider A A, Lei S Z, Wilcox G L 1991 Spinal 5-HT_3 receptor-mediated antinociception: possible release of GABA. Journal of Neuroscience 11:1881–1888

Al-Rodhan N, Chipkin R, Yaksh T L 1990 The antinociceptive effects of SCH-32615, a neutral endopeptidase (enkephalinase) inhibitor, microinjected into the periaqueductal, ventral medulla and amygdala. Brain Research 520:123–130

An X, Bandler R, Ongur D et al 1998 Prefrontal cortical projections to longitudinal columns in the midbrain periaqueductal gray in macaque monkeys. Journal of Comparative Neurology 401(4):455–479

Bajic D, Proudfit H K 1999 Projections of neurons in the periaqueductal gray to pontine and medullary catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. Journal of Comparative Neurology 405(3):359–379

Ballet S, Conrath M, Fischer J et al 2003 Expression and G-protein coupling of mu-opioid receptors in the spinal cord and dorsal root ganglia of polyarthritic rats. Neuropeptides 37(4):211–219

Bandler R, Keay K A 1996 Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray and the integration of emotional expression. Progress in Brain Research 107:285–300

Bandler R, Shipley M T 1994 Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? Trends in Neurosciences 17(9):379–389

Bannon A W, Decker M W, Holladay M W et al 1998 Broad-spectrum, non-opioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Science 279(5347):77–81

Bantick S J, Wise R G, Ploghaus A et al 2002 Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. Brain 125(part 2):310–319

Barbaro N M, Hammond D L, Fields H L 1985 Effects of intrathecally administered methysergide and yohimbine on microstimulation-produced antinociception in the rat. Brain Research 343:223–229

Barbaro N M, Heinricher M M, Fields H L 1989 Putative nociceptive modulatory neurons in the rostral ventromedial medulla of the rat display highly correlated firing patterns. Somatosensory and Motor Research 6:413–425

Baskin D S, Mehler W R, Hosobuchi Y et al 1986 Autopsy analysis of the safety, efficacy and cartography of electrical stimulation of the central gray in humans. Brain Research 371:231–236

Bederson J B, Fields H L, Barbaro N M 1990 Hyperalgesia during naloxone-precipitated withdrawal from morphine is associated with increased on-cell activity in the rostral ventromedial medulla. Somatosensory Motor Research 7:185–203

Beecher H K 1959 The measurement of subjective responses. In: The measurement of subjective responses. Oxford University Press, London

Beitz A J 1982a The sites of origin of brainstem neurotensin and serotonin projections to the rodent nucleus raphe magnus. Journal of Neuroscience 2(7):829–842

Beitz A J 1982b The organisation of afferent projections to the midbrain periaqueductal grey of the rat. Neuroscience 7:133–159

Beitz A J 1982c The nuclei of origin of brain stem enkephalin and substance P projections to the rodent nucleus raphe magnus. Neuroscience 7:2753–2768

Benedetti F 1996 The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. Pain 64:535–543

Bennett G J, Hayashi H, Abdelmoumene M et al 1979 Physiological properties of stalked cells of the substantia gelatinosa intracellularly stained with horseradish peroxidase. Brain Research 164:285–289

Bie B, Pan Z Z 2003 Presynaptic mechanism for anti-analgesic and anti-hyperalgesic actions of κ-opioid receptors. Journal of Neuroscience 23(19):7262–7268

Bitner R S, Nikkel A L, Curzon P et al 1998 Role of the nucleus raphe magnus in antinociception produced by ABT-594: immediate early gene responses possibly linked to neuronal nicotinic acetylcholine receptors on serotonergic neurons. Journal of Neuroscience 18:5426–5432

Boivie J, Meyerson B A 1982 A correlative anatomical and clinical study of pain suppression by deep brain stimulation. Pain 13:113–126

Brink T S, Mason P 2003 Raphe magnus neurons respond to noxious colorectal distension. Journal of Neurophysiology 89(5):2506–2515

Budai D, Fields H L 1998 Endogenous opioid peptides acting at μ-opioid receptors in the dorsal horn contribute to midbrain modulation of spinal nociceptive neurons. Journal of Neuroscience 79:677–687

Budai D, Harasawa I, Fields H L 1998 Midbrain periaqueductal gray (PAG) inhibits nociceptive inputs to sacral dorsal horn nociceptive neurons through α_2-adrenergic receptors. Journal of Neurophysiology 80(5):2244–2254

Burstein R, Potrebic S 1993 Retrograde labeling of neurons in the spinal cord that project directly to the amygdala or the orbital cortex in the rat. Journal of Comparative Neurology 335:469–485

Bushnell M C, Duncan G H, Dubner R et al 1985 Attentional influences on noxious and innocuous cutaneous heat detection in humans and monkeys. Journal of Neuroscience 5:1103–1110

Cameron A A, Khan I A, Westlund K N et al 1995 The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat: a *Phaseolus vulgaris*-leucoagglutinin study. I. Ascending projections. Journal of Comparative Neurology 351:568–584

Carpenter D, Engberg I, Lundberg A 1965 Differential supraspinal control of inhibitory and excitatory actions from the FRA to ascending spinal pathways. Acta Physiologica Scandinavica 63:103–110

Cervero F, Wolstencroft J H 1984 A positive feedback loop between spinal cord nociceptive pathways and antinociceptive areas of the cat's brain stem. Pain 20(2):125–138

Chapman V, Diaz A, Dickenson A H 1997 Distinct inhibitory effects of spinal endomorphin-1 and endomorphin-2 on evoked dorsal horn neuronal responses in the rat. British Journal of Pharmacology 122(8):1537–1539

Chieng B, Christie M J 1994 Hyperpolarization by opioids acting on mu-receptors of a sub-population of rat periaqueductal gray neurones in vitro. British Journal of Pharmacology 113:121–128

Coffield J A, Bowen K K, Miletic V 1992 Retrograde tracing of projections between the nucleus submedius, the ventrolateral orbital cortex, and the midbrain in the rat. Journal of Comparative Neurology 321:488–499

Cox C L, Hugenard J R, Prince D A 1995 Cholecystokinin depolarizes rat thalamic reticular neurons by suppressing a K^+ conductance. Journal of Neurophysiology 74:990–1000

Crawley J N, Corwin R L 1994 Biological actions of cholecystokinin. Peptides 15:731–755

Darland T, Heinricher M M, Grandy D K 1998 Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more. Trends in Neurosciences 21(5):215–221

Decker M W, Curzon P, Holladay M W et al 1998 The role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in antinociception: effects of ABT-594. Journal of Physiology Paris 92(3–4):221–224

Dickenson A H, Sullivan A F, Fournie-Zaluski M C et al 1987 Prevention of degradation of endogenous enkephalins produces inhibition of nociceptive neurones in rat spinal cord. Brain Research 408:185–191

Duggan A W, Hall J G, Headley P M 1976 Morphine, enkephalin and the substantia gelatinosa. Nature 264(5585):456–458

Duncan G H, Bushnell M C, Bates R et al 1987 Task-related responses of monkey medullary dorsal horn neurons. Journal of Neurophysiology 57:289–310

Emson P C, Corder R, Ratter S J et al 1984 Regional distribution of pro-opiomelanocortin-derived peptides in the human brain. Neuroendocrinology 38:45–50

Fanselow M S 1991 The midbrain periaqueductal gray as a coordinator of action in response to fear and anxiety. In: Depaulis A, Bandler R (eds) The midbrain periaqueductal gray matter. Plenum Press, New York, p 151–173

Fields H L, Heinricher M M 1985 Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B Biological Sciences 308:361–374

Fields H L, Levine J D 1984 Placebo analgesia—a role for endorphins? Trends in Neurosciences 7:271–273

Fields H L 2004 State dependent opioid control of pain. Nature Reviews Neuroscience 7:565–575

Fields H L, Heinricher M M, Mason P 1991 Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. Annual Review of Neuroscience 14:219–245

Fields H L, Malick A, Burstein R 1995 Dorsal horn projection targets of on and off cells in the rostral ventromedial medulla. Journal of Neurophysiology 74:1742–1759

Fleetwood-Walker S M, Hope P J, Mitchell R et al 1988 The influence of opioid receptor subtypes on the processing of nociceptive inputs in the spinal dorsal horn of the cat. Brain Research 451:213–226

Foo H, Helmstetter F J 1999 Hypoalgesia elicited by a conditioned stimulus is blocked by a μ, but not a δ or a κ, opioid antagonist injected into the rostral ventromedial medulla. Pain 83(3):427–431

Foo H, Helmstetter F J 2000 Activation of kappa opioid receptors in the rostral ventromedial medulla blocks stress-induced antinociception. NeuroReport 11(15):3349–3352

Foo H, Mason P 2003 Discharge of raphe magnus on and off cells is predictive of the motor facilitation evoked by repeated laser stimulation. Journal of Neuroscience 23(5):1933–1940

Fornal C, Auerbach S, Jacobs B L 1985 Activity of serotonin-containing neurons in nucleus raphe magnus in freely moving cats. Experimental Neurology 88:590–608

Gao K, Mason P 2000 Serotonergic raphe magnus cells that respond to noxious tail heat are not on or off cells. Journal of Neurophysiology 84(4):1719–1725

Gao K, Kim Y H, Mason P 1997 Serotonergic pontomedullary neurons are not activated by antinociceptive stimulation in the periaqueductal gray. Journal of Neuroscience 17:3285–3292

Gao K, Chen D O, Genzen J R et al 1998 Activation of serotonergic neurons in the raphe magnus is not necessary for morphine analgesia. Journal of Neuroscience 18(5):1860–1868

Gauriau C, Bernard J F 2002 Pain pathways and parabrachial circuits in the rat. Experimental Physiology 87(2):251–258

Gauriau C, Bernard J F 2004 A comparative reappraisal of projections from the superficial laminae of the dorsal horn in the rat: the forebrain. Journal of Comparative Neurology 468:24–56

Gear R W, Aley K O, Levine J D 1999 Pain-induced analgesia mediated by mesolimbic reward circuits. Journal of Neuroscience 19(16):7175–1781

Gebhart G F 1992 Can endogeneous systems produce pain? APS Journal 1:79–81

Gerhart K D, Yezierski R P, Giesler G J 1981 Inhibitory receptive fields of primate spinothalmic tract cells. Journal of Neurophysiology 46:1309–1325

Glaum S R, Miller R J, Hammond D L 1994 Inhibitory actions of δ_1 δ_2, and μ-opioid receptor agonists on excitatory transmission in lamina II neurons of adult rat spinal cord. Journal of Neuroscience 14:4965–4971

Gogas K R, Presley R W, Levine J D et al 1991 The antinociceptive action of supraspinal opioids results from an increase in descending inhibitory control: correlation of nociceptive behavior and c-fos expression. Neuroscience 42:617–628

Gogas K R, Levine J D, Basbaum A I 1996 Differential contribution of descending controls to the antinociceptive actions of kappa and mu opioids: an analysis of formalin-evoked fos expression. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 276:801–809

Goldberg I E, Rossi G C, Letchworth S R et al 1998 Pharmacological characterization of endomorphin-1 and endomorphin-2 in mouse brain. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 286:1007–1013

Gracely R H, Dubner R, Wolskee P J et al 1983 Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. Nature 306:264–265

Grevert P, Goldstein A 1985 Placebo analgesia, naloxone and the role of endogenous opioids. In: White L, Tursky B, Shwartz G E (eds) Placebo: theory, research and mechanisms. Guilford Press, New York, p 332–350

Grudt T J, Williams J T 1994 μ-Opioid agonists inhibit spinal trigeminal substantia gelatinosa neurons in guinea pig and rat. Journal of Neuroscience 14:1646–1654

Hagbarth K E, Kerr D I B 1954 Central influences on spinal afferent conduction. Journal of Neurophysiology 17:295–307

Hammond D L, Tyce G M, Yaksh T L 1985 Efflux of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline into spinal cord superfusates during stimulation of the rat medulla. Journal of Physiology 359:151–162

Hammond D L, Presley R, Gogas K R et al 1992 Morphine or U-50,488 suppresses Fos protein-like immunoreactivity in the spinal cord and nucleus tractus solitarii evoked by a noxious visceral stimulus in the rat. Journal of Comparative Neurology 315:244–253

Hassan A H, Ableitner A, Stein C et al 1993 Inflammation of the rat paw enhances axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. Neuroscience 55(1):185–195

Haws C M, Williamson A M, Fields H L 1989 Putative nociceptive modulatory neurons in the dorsolateral pontomesencephalic reticular formation. Brain Research 483:272–282

Hayes R L, Price D D, Ruda M A et al 1981 Neuronal activity in medullary dorsal horn of awake monkeys trained in a thermal discrimination task. II. Behavioral modulation of responses to thermal and mechanical stimuli. Journal of Neurophysiology 46:428–443

Headley P M, Duggan A W, Griersmith B T 1978 Selective reduction by noradrenaline and 5HT of nociceptive responses of cat dorsal horn neurons. Brain Research 145:185–189

Heinricher M M, Fields H L 2003 The delta opioid receptor and brain pain-modulating circuits. In: Woods J (ed) The delta receptor: molecular and effect of delta opioid compounds. Marcel Dekker, New York, p 467–480

Heinricher M M, McGaraughty S 1998 Brainstem pain modulating neurons and behavioral state. In: Soja P J (ed) State-dependent processing in somatosensory pathways. CRC Press, San Diego, p 487–503

Heinricher M M, Barbaro N M, Fields H L 1989 Putative nociceptive modulating neurons in the rostral ventromedial medulla of the rat: firing of on- and off-cells is related to nociceptive responsiveness. Somatosensory and Motor Research 6(4):427–439

Heinricher M M, Morgan M M, Fields H L 1992 Direct and indirect action of morphine on medullary

neurons that modulate nociception. Neuroscience 48(3):533–543
Heinricher M M, Morgan M M, Tortorici V et al 1994 Disinhibition of off-cells and antinociception produced by an opioid action within the rostral ventromedial medulla. Neuroscience 63:279–288
Heinricher M M, McGaraughty S, Grandy D K 1997 Circuitry underlying antiopioid actions of orphanin FQ in the rostral ventromedial medulla. Journal of Neurophysiology 78:3351–3358
Heinricher M M, McGaraughty S, Farr D A 1999 The role of excitatory amino acid transmission within the rostral ventromedial medulla in the antinociceptive actions of systemically administered morphine. Pain 81:57–65
Heinricher M M, McGaraughty S, Tortorici V 2001 Circuitry underlying antiopioid actions of cholecystokinin within the rostral ventromedial medulla. Journal of Neurophysiology 85:280–286
Heinricher M M, Pertovaara A, Ossipov M H 2003 Descending modulation after injury. In: Koltzenburg M (ed) Proceedings of the 10th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management. IASP Press, Seattle, p 251–260
Helmstetter F J 1992 The amygdala is essential for the expression of conditioned hypoalgesia. Behavioral Neuroscience 106:518–528
Helmstetter F J, Landeira-Fernandez J 1990 Conditional hypoalgesia is attenuated by naltrexone applied to the periaqueductal gray. Brain Research 537:88–92
Helmstetter F J, Tershner S A 1994 Lesions of the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla disrupt antinociceptive but not cardiovascular aversive conditional responses. Journal of Neuroscience 14:7099–7108
Helmstetter F J, Tershner S A, Poore L H et al 1998 Antinociception following opioid stimulation of the basolateral amygdala is expressed through the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. Brain Research 779:104–118
Herbert H, Saper C B 1992 Organization of medullary adrenergic and noradrenergic projections to the periaqueductal gray matter in the rat. Journal of Comparative Neurology 315:34–52
Hermann D M, Luppi P H, Peyron C et al 1997 Afferent projections to the rat nuclei raphe magnus, raphe pallidus and reticularis gigantocellularis pars alpha demonstrated by iontophoretic application of choleratoxin (subunit b). Journal of Chemical Neuroanatomy 13(1):1–21
Hohmann A G 2002 Spinal and peripheral mechanisms of cannabinoid antinociception: behavioral, neurophysiological and neuroanatomical perspectives. Chemistry and Physics of Lipids 121(1–2):173–190
Hôkfelt T, Terenius T, Kuypers H G J M et al 1979 Evidence for enkephalin immunoreactive neurons in the medulla oblongata projecting to the spinal cord. Neurosciences Letters 14:55–60
Holden J E, Proudfit H K 1998 Enkephalin neurons that project to the A7 catecholamine cell group are located in nuclei that modulate nociception: ventromedial medulla. Neuroscience 83(3):929–947
Holden J E, Schwartz E J, Proudfit H K 1999 Microinjection of morphine in the A7 catecholamine cell group produces opposing effects on nociception that are mediated by α_1- and α_2-adrenoceptors. Neuroscience 91(3):979–990
Holden J E, Van Poppel A Y, Thomas S 2002 Antinociception from lateral hypothalamic stimulation may be mediated by NK_1 receptors in the A7 catecholamine cell group in rat. Brain Research 953(1–2):195–204
Hough L B, Nalwalk J W, Stadel R et al 2002 Inhibition of improgan antinociception by the cannabinoid $(CB)_1$ antagonist *N*-(piperidin-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1 H-pyrazole-3-carboxamide (SR141716A): lack of obligatory role for endocannabinoids acting at CB_1 receptors. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 303(1):314–322
Huisman A M, Kuypers H G, Verburgh C A 1981 Quantitative differences in collateralization of the descending spinal pathways from red nucleus and other brain stem cell groups in rat as demonstrated with the multiple fluorescent retrograde tracer technique. Brain Research 209(2):271–286
Hurley R W, Hammond D L 2000 The analgesic effects of supraspinal μ and δ opioid receptor agonists are potentiated during persistent inflammation. Journal of Neuroscience 20(3):1249–1259
Hurley R W, Hammond D L 2001 Contribution of endogenous enkephalins to the enhanced analgesic effects of supraspinal mu opioid receptor agonists after inflammatory injury. Journal of Neuroscience 21(7):2536–2545
Hylden J L K, Wilcox G L 1983 Intrathecal serotonin in mice: analgesia and inhibition of a spinal action of substance P. Life Sciences 33:789–795
Iversen L, Chapman V 2002 Cannabinoids: a real prospect for pain relief? Current Opinion in Pharmacology 2(1):50–55
Iwamoto E T 1991 Characterization of he antinociception induced by nicotine in the pedunculopontine tegmental nucleus and the nucleus raphe magnus. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 257:120–133
Jasmin L, Boudah A, Ohara P T 2003a Long-term effects of decreased noradrenergic central nervous system innervation on pain behavior and opioid antinociception. Journal of Comparative Neurology 460(1):38–55
Jasmin L, Rabkin S D, Granato A et al 2003b Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. Nature 424(6946):316–320
Johansen J P, Fields H L, Manning B H 2001 The affective component of pain in rodents: direct evidence for a contribution of the anterior cingulate cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 98(14):8077–8082
Jordan L M, Kenshao D R, Martin R F et al 1978 Depression of primate spinothalamic tract neurons by iontophoretic application of 5-hydroxytryptamine. Pain 5:135–142
Kaplan H, Fields H L 1991 Hyperalgesia during acute opioid abstinence: evidence for a nociceptive facilitating function of the rostral ventromedial medulla. Journal of Neuroscience 11(5):1433–1439
Keay K A, Feil K, Gordon B D et al 1997 Spinal afferents to functionally distinct periaqueductal gray columns in the rat: an anterograde and retrograde tracing study. Journal of Comparative Neurology 385(2):207–229
Kelley K W, Bluthe R M, Dantzer R et al 2003 Cytokine-induced sickness behavior. Brain, Behavior, and Immunity 17(suppl 1):S112–S118
Kiefel J M, Rossi G C, Bodnar R J 1993 Medullary μ and δ opioid receptors modulate mesencephalic morphine analgesia in rats. Brain Research 624:151–161
Kovelowski C J, Ossipov M H, Sun H et al 2000 Supraspinal cholecystokinin may drive tonic descending facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat. Pain 87(3):265–273
Koyama T, Kato K, Tanaka Y Z et al Anterior cingulate activity during pain-avoidance and reward tasks in monkeys. Neuroscience Research 2001;39(4):421–430
Kunishio K, Haber S N 1994 Primate cingulostriatal projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input. Journal of Comparative Neurology 350(3):337–356
Le Bars D 1988 Neuronal serotonin. In: Osborne N M, Hamon M (eds) Serotonin and pain. John Wiley, New York, p 171–226
Le Bars D 2002 The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. Brain Research Brain Research Reviews 40(1–3):29–44
Leung C G, Mason P 1999 Physiological properties of raphe magnus neurons during sleep and waking. Journal of Neurophysiology 81(2):584–595
Levine J D, Gordon N C, Jones R T et al 1978a The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. Nature 272:826–827
Levine J D, Gordon N C, Fields H L 1978b The mechanism of placebo analgesia. Lancet 2:654–657
Levine J D, Lane S R, Gordon N C et al 1982 A spinal opioid synapse mediates the interaction of spinal and brain stem sites in morphine analgesia. Brain Research 236:85–91
Light A R, Kavookjian A M 1988 Morphology and ultrastructure of physiologically identified substantia gelatinosa (lamina II) neurons with axons that terminate in deeper dorsal horn laminae (III–V). Journal of Comparative Neurology 267:172–189
Lima D, Almeida A 2002 The medullary dorsal reticular nucleus as a pronociceptive centre of the pain control system. Progress in Neurobiology 66(2):81–108
Malan T P Jr, Ibrahim M M, Lai J et al 2003 CB_2 cannabinoid receptor agonists: pain relief without psychoactive effects? Current Opinion in Pharmacology 3(1):62–67
Manning B H, Morgan M J, Franklin K B J 1994 Morphine analgesia in the formalin test: evidence for forebrain and midbrain sites of action. Neuroscience 63:289–294
Mansour A, Fox C A, Watson S J 1995 Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. Trends in Neurosciences 18:22–29
Marinelli S, Vaughan C W, Schnell S A et al 2002 Rostral ventromedial medulla neurons that project to the spinal cord express multiple opioid receptor phenotypes. Journal of Neuroscience 22(24):10847–10855
Martin W J, Gupta N K, Loo C M et al 1999 Differential effects of neurotoxic destruction of descending noradrenergic pathways on acute and persistent nociceptive processing. Pain 80(1–2):57–65
Mason P 1997 Physiological identification of pontomedullary serotonergic neurons in the rat. Journal of Neurophysiology 77:1087–1098
Mason P 2001 Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. Annual Review of Neuroscience 24:737–777
Mason P, Fields H L 1989 Axonal trajectories and terminations of on- and off-cells in the cat lower brainstem. Journal of Comparative Neurology 288:185–207
Mason P, Gao K 1998 Raphe magnus serotonergic neurons tonically modulate nociceptive transmission. Pain Forum 7:143–150
Mayer D J, Price D D 1976 Central nervous system mechanisms of analgesia. Pain 2:379–404
Melzack R, Wall P D 1965 Pain mechanisms: a new theory. Science 150(699):971–979
Melzack R, Wall P D 1982 Acute pain in an emergency clinic: latency of onset and descriptor patterns related to different injuries. Pain 14:33–43
Menetrey D A, Chaouch A, Binder D et al 1982 The origin of the spinomesencephalic tract in the rat: an anatomical study using the retrograde transport of horseradish peroxidase. Journal of Comparative Neurology 206:193–207
Meng I D, Manning B H, Martin W J, Fields H L 1998 An analgesia circuit activated by cannabinoids. Nature 395:381–383
Millan M J 2002 Descending control of pain. Progress in Neurobiology 66(6):355–474
Millar J, Williams G V 1989 Effects of iontophoresis of noradrenaline and stimulation of the periaqueductal gray on single-unit activity in the rat superficial dorsal horn. Journal of Comparative Neurology 287:119–133
Miller J F, Proudfit H K 1990 Antagonism of stimulation-produced antinociception from ventrolateral pontine sites by intrathecal administration of α-adrenergic antagonists and naloxone. Brain Research 530:20–34
Miller K K, Hoffer A, Svoboda K R et al 1997 Cholecystokinin increases GABA release by inhibiting a resting K^+ conductance in hippocampal interneurons. Journal of Neuroscience 17:4994–5003
Minami M, Maekawa K, Yabuuchi K et al 1995 Double in situ hybridization study on coexistence of μ-, δ- and κ-opioid receptor mRNAs with preprotachykinin A mRNA in the rat dorsal root ganglia. Brain Research Molecular Brain Research 30(2):203–210
Mitchell J M, Lowe D, Fields H L 1998 The contribution of the rostral ventromedial medulla to the antinociceptive effects of systemic morphine in restrained and unrestrained rats. Neuroscience 87:123–133
Mitchell J M, Basbaum A I, Fields H L 2000 A locus and mechanism of action for associative morphine tolerance. Nature Neuroscience 3(1):47–53

Monconduit L, Desbois C, Villanueva L 2002 The integrative role of the rat medullary subnucleus reticularis dorsalis in nociception. European Journal of Neuroscience 16(5):937–944

Moore R Y 1981 The anatomy of central serotonin neuron systems in the rat brain. In: Jacobs B L, Gelperin A (eds) Serotonin neurotransmission and behavior. MIT Press, Cambridge, p 35–71

Morgan M M, Fields H L 1994 Pronounced changes in the activity of nociceptive modulatory neurons in the rostral ventromedial medulla in response to prolonged thermal noxious stimuli. Journal of Neurophysiology 72:1161–1170

Morgan M M, Heinricher M M, Fields H L 1994 Inhibition and facilitation of different nocifensor reflexes by spatially remote noxious thermal stimuli. Journal of Neurophysiology 72(2):1152–1160

Murphy A Z, Rizvi T A, Ennis M et al 1999 The organization of preoptic-medullary circuits in the male rat: evidence for interconnectivity of neural structures involved in reproductive behavior, antinociception and cardiovascular regulation. Neuroscience 91(3):1103–1116

Neubert M J, Kincaid W, Heinricher M M 2004 Nociceptive facilitating neurons in the rostral ventromedial medulla. Pain 110(1–2):158–165

Nuseir K, Proudfit H K 2000 Bidirectional modulation of nociception by GABA neurons in the dorsolateral pontine tegmentum that tonically inhibit spinally projecting noradrenergic A7 neurons. Neuroscience 96(4):773–783

Nuseir K, Heidenreich B A, Proudfit H K 1999 The antinociception produced by microinjection of a cholinergic agonist in the ventromedial medulla is mediated by noradrenergic neurons in the A7 catecholamine cell group. Brain Research 822(1–2):1–7

Oka T, Hori T 1999 Brain cytokines and pain. In: Watkins L R, Maier S F (eds) Cytokines and pain. Birkhauser Verlag, Basel, p 183–203

Oka T, Oka K, Hosoi M et al 1995 The opposing effects of interleukin-1β microinjected into the preoptic hypothalamus and the ventromedial hypothalamus on nociceptive behavior in rats. Brain Research 700(1–2):271–278

Oliveras J L, Martin G, Montagne J et al 1990 Single unit activity at ventromedial medulla level in the awake, freely moving rat: effects of noxious heat and light tactile stimuli onto convergent neurons. Brain Research 506:19–30

Omote K, Kawamata T, Kawamata M et al Formalin-induced nociception activates a monoaminergic descending inhibitory system. Brain Research 814(1–2):194–198

Oshita S, Yaksh T L, Chipkin R 1990 The antinociceptive effects of intrathecally administered SCH32615, an enkephalinase inhibitor, in the rat. Brain Research 515:143–148

Oyama T, Ueda M, Kuraishi Y et al 1996 Dual effect of serotonin on formalin-induced nociception in the rat spinal cord. Neuroscience Research 25(2):129–135

Pan Z Z, Fields H L 1996 Endogenous opioid-mediated inhibition of putative pain-modulating neurons in rat rostral ventromedial medulla. Neuroscience 74:855–862

Pan Z Z, Williams J T, Osborne P B 1990 Opioid actions on single nucleus raphe magnus neurons from rat and guinea-pig in vitro. Journal of Physiology 427:519–532

Pan Z Z, Tershner S A, Fields H L 1997 Cellular mechanism for anti-analgesic action of agonists of the κ-opioid receptor. Nature 389:382–385

Pan Z, Hirakawa N, Fields H L 2000 A cellular mechanism for the bidirectional pain-modulating actions of orphanin FQ/nociceptin. Neuron 26:515–522

Pavlovic Z, Cooper M, Bodnar R 1996 Opioid antagonists in the periaqueductal gray inhibit morphine and betendorphin analgesia elicited from the amygdala of rats. Brain Research 741(1–2):13–26

Pertwee R G 2001 Cannabinoid receptors and pain. Progress in Neurobiology 63(5):569–611

Petrovic P, Kalso E, Petersson K M et al 2002 Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network. Science 295(5560):1737–1740

Pittius C W, Seizinger B R, Pasi A et al 1984 Distribution and characterization of opioid peptides derived from proenkephalin A in human and rat central nervous system. Brain Research 304:127–136

Ploghaus A, Becerra L, Borras C et al 2003 Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. Trends in Cognitive Sciences 7(5):197–200

Pogatzki E M, Urban M O, Brennan T J et al 2002 Role of the rostral medial medulla in the development of primary and secondary hyperalgesia after incision in the rat. Anesthesiology 96(5):1153–1160

Porreca F, Ossipov M H, Gebhart G F 2002 Chronic pain and medullary descending facilitation. Trends in Neurosciences 25(6):319–325

Potrebic S B, Fields H L, Mason P 1994 Serotonin immunoreactivity is contained in one physiological cell class in the rat rostral ventromedial medulla. Journal of Neuroscience 14:1655–1665

Price D D, von der Gruen A, Miller J et al 1985 Potentiation of systemic morphine analgesia in humans by proglumide, a cholecystokinin antagonist. Anesthesia and Analgesia 64(8):801–806

Proudfit H K 1992 The behavioural pharmacology of the noradrenergic system. In: Guilbaud G (ed) Towards the use of noradrenergic agonists for the treatment of pain. Elsevier, Amsterdam, p 119–136

Ramirez F, Vanegas H 1989 Tooth pulp stimulation advances both medullary off-cell pause and tail flick. Neuroscience Letters 100:153–156

Ren K, Dubner R 2002 Descending modulation in persistent pain: an update. Pain 100(1–2):1–6

Rhodes D L, Liebeskind J C 1978 Analgesia from rostral brain stem stimulation in the rat. Brain Research 143:521–532

Rizvi T A, Ennis M, Behbehani M M et al 1991 Connections between the central nucleus of the amygdala and the midbrain periaqueductal gray: topography and reciprocity. Journal of Comparative Neurology 303:121–131

Rizvi T A, Murphy A Z, Ennis M et al 1996 Medial preoptic area afferents to periaqueductal gray medullo-output neurons: a combined Fos and tract tracing study. Journal of Neuroscience 16(1):333–344

Rossi G C, Pasternak G W, Bodnar R J 1994 Mu and delta opioid synergy between the periaqueductal gray and the rostro-ventral medulla. Brain Research 665:85–93

Roychowdhury S M, Fields H L 1996 Endogenous opioids acting at a medullary μ-opioid receptor contribute to the behavioral antinociception produced by GABA antagonism in the midbrain periaqueductal gray. Neuroscience 74:863–872

Sagen J, Proudfit H K 1981 Hypoalgesia induced by blockade of noradrenergic projections to the raphe magnus: reversal by blockade of noradrenergic projections to the spinal cord. Brain Research 223:391–396

Sagen J, Proudfit H K 1986 Alterations in nociception following lesions of the A5 catecholamine nucleus. Brain Research 370:93–101

Sanderson-Nydahl K, Skinner K, Julius D et al 2004 Co-localization of endomorphin-2 and substance P in primary afferent nociceptors and effects of injury: a light and electron microscopic study in the rat. European Journal of Neuroscience 19(7):1789–1799

Sawamoto N, Honda M, Okada T et al 2000 Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. Journal of Neuroscience 20(19):7438–7445

Schreff M, Schulz S, Wiborny D et al 1998 Immunofluorescent identification of endomorphin-2-containing nerve fibers and terminals in the rat brain and spinal cord. NeuroReport 9:1031–1034

Shaqura M A, Zollner C, Mousa S A et al 2004 Characterization of mu opioid receptor binding and G-protein coupling in rat hypothalamus, spinal cord, and primary afferent neurons during inflammatory pain. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 308(2):712–718

Siegel S 1976 Morphine analgesic tolerance: its situation specificity supports a Pavlovian conditioning model. Science 193(4250):323–325

Skinner K, Fields H L, Basbaum A I et al 1997 GABA-immunoreactive boutons contact identified off and on cells in the nucleus raphe magnus. Journal of Comparative Neurology 378:196–204

Smith D J, Hawranko A A, Monroe P J et al 1997 Dose-dependent pain-facilitatory and -inhibitory actions of neurotensin are revealed by SR 48692, a nonpeptide neurotensin antagonist: influence on the antinociceptive effect of morphine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 282(2):899–908

Sorkin L S, McAdoo D J, Willis W D 1993 Raphe magnus stimulation-induced antinociception in the cat is associated with release of amino acids as well as serotonin in the lumbar dorsal horn. Brain Research 618:95–108

Stone L S, Fairbanks C A, Laughlin T M et al 1997 Spinal analgesic actions of the new endogenous opioid peptides endomorphin-1 and -2. NeuroReport 8:3131–3135

Suárez-Roca H, Abdullah L, Zuniga J et al 1992 Multiphasic effect of morphine on the release of substance P from rat trigeminal nucleus slices. Brain Research 579(2):187–194

Suzuki R, Morcuende S, Webber M et al 2002 Superficial NK_1-expressing neurons control spinal excitability through activation of descending pathways. Nature Neuroscience 5(12):1319–1326

Tershner S A, Helmstetter F J 2000 Antinociception produced by mu opioid receptor activation in the amygdala is partly dependent on activation of mu opioid and neurotensin receptors in the ventral periaqueductal gray. Brain Research 865(1):17–26

Tershner S A, Mitchell J M, Fields H L 2000 Brainstem pain modulating circuitry is sexually dimorphic with respect to mu and kappa opioid receptor function. Pain 85(1–2):153–159

Todd A J, Millar J 1983 Antagonism of 5-hydroxytryptamine-evoked excitation in the superficial dorsal horn of the cat spinal cord by methysergide. Neuroscience Letters 48:167–170

Todd A J, Watt C, Spike R C et al 1996 Colocalization of GABA, glycine, and their receptors at synapses in the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 16(3):974–982

Tortorici V, Nogueira L, Salas R et al 2003 Involvement of local cholecystokinin in the tolerance induced by morphine microinjections into the periaqueductal gray of rats. Pain 102(1–2):9–16

Tracey I, Ploghaus A, Gati J S et al 2002 Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. Journal of Neuroscience 22(7):2748–2752

Urban M O, Gebhart G F 1997 Characterization of biphasic modulation of spinal nociceptive transmission by neurotensin in the rat rostral ventromedial medulla. Journal of Neurophysiology 78:1550–1562

Urban M O, Jiang M C, Gebhart G F 1996 Participation of central descending nociceptive facilitatory systems in secondary hyperalgesia produced by mustard oil. Brain Research 737:83–91

Valverde O, Ledent C, Beslot F et al 2000 Reduction of stress-induced analgesia but not of exogenous opioid effects in mice lacking CB_1 receptors. European Journal of Neuroscience 12(2):533–539

Van Bockstaele E J, Aston-Jones G, Pieribone V A et al 1991 Subregions of the periaqueductal gray topographically innervate the rostral ventral medulla in the rat. Journal of Comparative Neurology 309:305–327

Vanderah T W, Suenaga N M, Ossipov M H et al 2001 Tonic descending facilitation from the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced abnormal pain and antinociceptive tolerance. Journal of Neuroscience 21(1):279–286

Vaughan C W, McGregor I S, Christie M J 1999 Cannabinoid receptor activation inhibits GABAergic neurotransmission in rostral ventromedial medulla neurons in vitro. British Journal of Pharmacology 127(4):935–940

Vaughan C W, Connor M, Bagley E E et al 2000 Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. Molecular Pharmacology 57(2):288–295

Villaneuva L, Bourhassira D, Le Bars D 1996 The medullary subnucleus reticularis dorsalis (SRD) as a key link in both the transmission and modulation of pain signals. Pain 67:231–240
Villemure C, Bushnell M C 2002 Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? Pain 95(3):195–199
Walker J M, Huang S M 2002a Cannabinoid analgesia. Pharmacology and Therapeutics 95(2):127–135
Walker J M, Huang S M 2002b Endocannabinoids in pain modulation. Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids 66(2–3):235–242
Wall P D 1967 The laminar organisation of dorsal horn and effects of descending impulses. Journal of Physiology 188:403–423
Watkins L R, Mayer D J 1982 Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems. Science 216:1185–1192
Watkins L R, Cobelli D A, Mayer D J 1982 Classical conditioning of front paw and hind paw footshock induced analgesia (FSIA): naloxone reversibility and descending pathways. Brain Research 243:119–132
Watkins L R, Young E G, Kinscheck I B et al 1983 The neural basis of footshock analgesia: the role of specific ventral medullary nuclei. Brain Research 276:305–315
Watkins L R, Maier S F, Goehler L E 1995 Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. Pain 63:289–302
Watkins L R, Wiertelak E P, McGorry M et al 1998 Neurocircuitry of conditioned inhibition of analgesia: effects of amygdala, dorsal raphe, ventral medullary, and spinal cord lesions on antianalgesia in the rat. Behavioral Neuroscience 112:360–378
West W L, Yeomans D C, Proudfit H K 1993 The function of noradrenergic neurons in mediating antinociception induced by electrical stimulation of the locus coeruleus in two different sources of Sprague–Dawley rats. Brain Research 626:127–135
Westlund K N, Carlton S M, Zhang D et al 1990 Direct catecholaminergic innervation of primate spinothalamic tract neurons. Journal of Comparative Neurology 299:178–186
Wiertelak E P, Maier S F, Watkins L R 1992 Cholecystokinin antianalgesia: safety cues abolish morphine analgesia. Science 256:830–833
Wiertelak E P, Roemer B, Maier S F et al 1997 Comparison of the effects of nucleus tractus solitarius and ventral medial medulla lesions on illness-induced and subcutaneous formalin-induced hyperalgesias. Brain Research 748(1–2):143–150
Willcockson W S, Gerhart K D, Cargill C L et al 1983 Effects of biogenic amines on raphe-spinal tract cells. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 225:637
Willis W D Jr 1988 Anatomy and physiology of descending control of nociceptive responses of dorsal horn neurons: comprehensive review. Progress in Brain Research 77:1–29
Willis W D, Coggeshall R E 1991 Sensory mechanisms of the spinal cord, 2nd edn. Plenum Press, New York
Wolkowitz O M, Tinklenberg J R 1985 Naloxone's effects on cognitive functioning in drug-free and diazepam-treated normal humans. Psychopharmacology 85:221–223
Xu M, Kontinen V K, Kalso E 1999 Endogenous noradrenergic tone controls symptoms of allodynia in the spinal nerve ligation model of neuropathic pain. European Journal of Pharmacology 366(1):41–45
Yaksh T L 1979 Direct evidence that spinal serotonin and noradrenaline terminals mediate the spinal antinociceptive effects of morphine in the periaqueductal grey. Brain Research 160:180–185
Yaksh T L, Elde R P 1981 Factors governing release of methionine-enkephalin-like immunoreactivity from mesencephalon and spinal cord of cat in vivo. Journal of Neurophysiology 46:1056–1075
Yaksh T L, Rudy T A 1978 Narcotic analgesics: CNS sites and mechanisms of action as revealed by intracerebral injection techniques. Pain 4:299–359
Yeomans D C, Proudfit H K 1990 Projections of substance P-immunoreactive neurons located in the ventromedial medulla to the A7 noradrenergic nucleus of the rat demonstrated using retrograde tracing combined with immunocytochemistry. Brain Research 532(1–2):329–332
Yeomans D C, Proudfit H K 1992 Antinociception induced by microinjection of substance P into the A7 catecholamine cell group in the rat. Neuroscience 49:681–691
Zadina J E, Hackler L, Ge L et al 1997 A potent and selective endogenous agonist for the μ-opiate receptor. Nature 386:499–502
Zahm D S, Jensen S L, Williams E S et al 1999 Direct comparison of projections from the central amygdaloid region and nucleus accumbens shell. European Journal of Neuroscience 11(4):1119–1126
Zarrindast M R, Nikfar S, Rezayat M 1999 Cholecystokinin receptor mechanism(s) and morphine tolerance in mice. Pharmacology and Toxicology 84(1):46–50
Zeitz K P, Guy N, Malmberg A B et al 2002 The 5-HT_3 subtype of serotonin receptor contributes to nociceptive processing via a novel subset of myelinated and unmyelinated nociceptors. Journal of Neuroscience 22(3):1010–1019
Zemlan F P, Behbehani M M 1988 Nucleus cuneiformis and pain modulation: anatomy and behavioral pharmacology. Brain Research 453:89–102
Zorman G, Belcher G, Adams J E et al 1982 Lumbar intrathecal naloxone blocks analgesia produced by microstimulation of the ventromedial medulla in the rat. Brain Research 236:77–84

CAPÍTULO 8

Desarrollo de las vías y mecanismos del dolor

Mark Baccei y Maria Fitzgerald

Resumen

La transmisión del dolor en el niño no es simplemente una forma inmadura ni menos eficaz que la hallada en el adulto, sino que más bien comporta procesos de señalización que no se encuentran en el sistema nervioso maduro, y éstos son el objetivo de este capítulo. El capítulo empieza con una descripción de la aparición de la conducta refleja del dolor en el feto y en el recién nacido, seguido de una revisión de los conocimientos actuales sobre el desarrollo de los nociceptores aferentes primarios y sus conexiones centrales en la médula espinal y el cerebro. Está claro que las neuronas aferentes primarias y nociceptivas centrales se especifican pronto en la vida embrionaria, pero muchos otros aspectos del desarrollo sináptico están influidos por factores externos, como las neurotrofinas derivadas del tejido diana y la actividad nerviosa. Este capítulo explica con detalle la regulación posnatal de las interacciones neurotransmisores/receptores en las vías del dolor, dado que es básico para comprender la fisiología del dolor y el mecanismo de acción de los analgésicos en los niños inmaduros. Muchos aspectos de la transmisión sináptica, como la distribución y la composición de las subunidades de las moléculas receptoras, cambian sustancialmente en el período posnatal, con frecuencia de forma dependiente de la actividad. Por último el capítulo trata sobre la biología del desarrollo de los mecanismos de dolor crónico o persistente y los efectos a largo plazo del dolor inicial. Estas áreas importantes no son tan bien conocidas, pero están apareciendo pruebas de que la lesión precoz de tejido y del nervio tiene efectos duraderos e importantes sobre el desarrollo de las vías del dolor.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del dolor durante la infancia es un tema que ha resurgido después de haberse ignorado durante tiempo como un área de investigación activa. Antes se pensaba que la inmadurez de los sistemas nerviosos central y periférico de los lactantes significaba que los niños pequeños no sentían dolor y, por tanto, no requerían analgesia para procedimientos que serían dolorosos para los adultos. Esta creencia se confirmaba por las dificultades en la comunicación con bebés y niños que todavía no hablaban. Los últimos 10 años han visto un resurgimiento de la investigación en esta área, y ahora está ampliamente aceptado que los lactantes pueden sufrir un dolor considerable por una enfermedad, intervención o tratamiento en cuidados intensivos, y que los efectos adversos de este dolor son inmediatos, afectan a la recuperación y pueden, a largo plazo, afectar a la futura sensibilidad y conducta (Anand 2000, Fitzgerald & Howard 2003). La clave para medir y tratar de forma eficaz el dolor de lactantes y niños radica no sólo en poner en práctica las opciones disponibles de evaluación y tratamiento, sino también en conocer la biología del desarrollo del dolor (Fitzgerald & MacDermott 2005), y esto último es el objetivo de este capítulo.

Empezaremos describiendo la aparición de la conducta del dolor en el recién nacido, y seguiremos explicando el desarrollo de las vías del dolor a nivel celular. La maduración de los mecanismos de dolor crónico y los efectos a largo plazo del dolor inicial se explican al final del capítulo. Los mecanismos biológicos se relacionan con la experiencia humana, siempre que es posible.

CONDUCTA DEL DOLOR EN EL RECIÉN NACIDO

Aparición de reflejos fetales

Se ha escrito mucho sobre la posibilidad del feto de «sentir dolor», pero en pocos casos ha tenido una base científica racional. Las descripciones del patrón e inicio de la «conducta» del dolor en fetos y recién nacidos de mamíferos, realmente, aparecen con el estudio de las reacciones reflejas del sistema nervioso fetal a los estímulos sensitivos táctiles y nocivos. Estas respuestas, por sí mismas, no son una prueba de la percepción ni del «sentimiento» del dolor, sino que aportan información sobre la sensibilidad del sistema nervioso fetal y neonatal a los estímulos nociceptivos.

Las respuestas reflejas a los estímulos somáticos empiezan a los 15 días (E15) en el feto de rata, en la que la gestación dura 21,5 días. La primera área que se sensibiliza es la región perioral, seguida de las patas delanteras en el E16. Hacia E17, el área sensible se ha extendido por el cuerpo y hacia las patas traseras, alcanzando los pies y las regiones de la cola hacia E18-19. Al mismo tiempo que se inician los reflejos provocados, el feto empieza a moverse espontáneamente en ausencia de cualquier estimulación externa (Narayanan et al 1971). La ecografía en tiempo real de fetos humanos intraútero ha mostrado movimientos análogos, aunque más complejos, como el contacto mano-cara, el sobresalto y la succión, que se originan hacia las 7,5-15 semanas de gestación y continúan después de nacer (De Vries et al 1985). Los fetos humanos producen una respuesta hormonal cuando se insertan agujas en la vena intrahepática inervada a las 23 semanas (Giannakoulopoulos et al 1994), supuestamente por activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, aunque la relación entre el dolor y esta respuesta al estrés hormonal no está clara.

Maduración posnatal de la conducta del dolor

Los patrones fetales de actividad refleja aún son prominentes al nacer, pero cambian considerablemente durante el período posnatal. En la rata recién nacida, un pinchazo en la pata trasera puede provocar un «movimiento de todo el cuerpo» que incluye retorcerse y darse la vuelta, y respuestas simultáneas de las patas delanteras y traseras; pero, al madurar, la respuesta es más individualizada y se limita a un movimiento aislado de la pata o del pie. Una característica de los reflejos cutáneos en la rata, el gato y el ser humano recién nacidos es que son exagerados en comparación con el adulto (Ekholm 1967, Fitzgerald et al 1988), con umbrales más bajos y contracciones musculares más sincronizadas y prolongadas (Fig. 8.1). La estimulación cutánea repetida produce una sensibilización con movimientos generalizados de todas las extremidades. Los umbrales cutáneos son especialmente bajos en lactantes prematuros y crías de rata recién nacidas, pero aumentan con la edad posconcepcional (EPC), y los reflejos de flexión pueden produ-

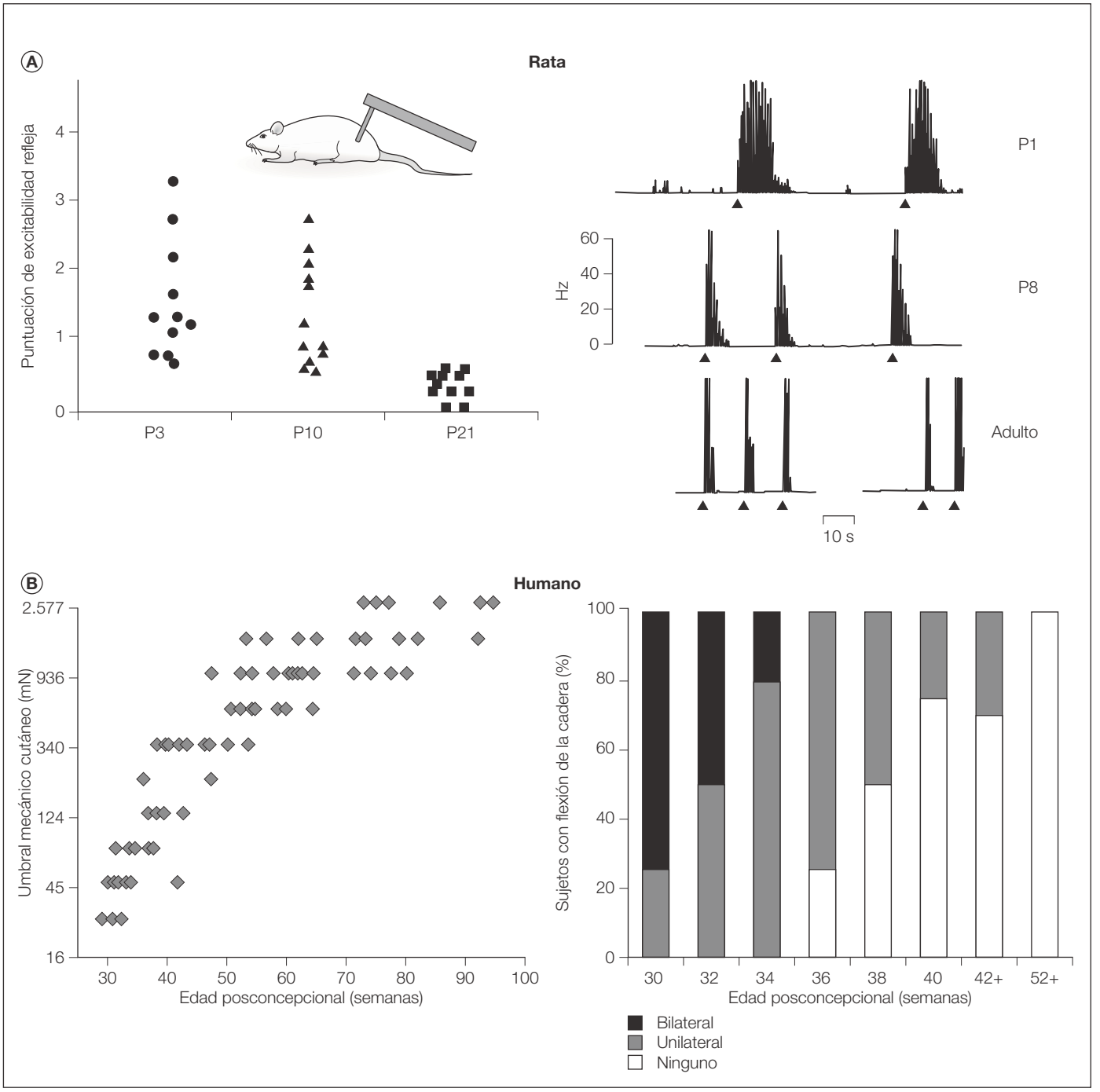


Fig. 8.1•Los reflejos de retirada de flexión a la estimulación cutánea están exagerados en la rata recién nacida (**A**) y en el ser humano (**B**). **A** Izquierda: las pruebas de sensibilidad mecánica con filamentos de Von Frey muestran un aumento de la excitabilidad refleja en fases posnatales iniciales. Derecha: los registros electromiográficos de músculos flexores de rata muestran un descenso dependiente de la edad en la actividad provocada por la estimulación cutánea mecánica (pellizcar un dedo del pie con un fórceps que ejerce una fuerza constante-flechas). **B** Los umbrales mecánicos necesarios para producir un reflejo cutáneo abdominal aumentan (izquierda), mientras que la incidencia de flexión de la cadera disminuye (derecha), a medida que avanza la edad posconcepcional en lactantes sanos. (**A** Reproducido de Fitzgerald & Gibson 1984, copyright 1984 Elsevier Ltd.; **B** reproducido de Andrews et al 2002, copyright 2002 The International Association for the Study of Pain.)

cirse por estímulos no dolorosos (p. ej., toque suave) en el recién nacido, pero no en el adulto. Las respuestas nociceptivas específicas aparecen después de nacer, coincidiendo con una depresión de la respuesta global. Además, la sensibilización causada por la estimulación repetida es mucho menos pronunciada a las 29-35 semanas (EPC) en el humano y a los 8 días de nacer (P8) en la rata (Andrews & Fitzgerald 1994). Los umbrales para la retirada por estímulos térmicos también son menores en animales más jóvenes (Falcon et al 1996), y la respuesta a la formalina tiene una sensibilidad 10 veces superior en los ratones recién nacidos en comparación con los animales destetados (Teng & Abbott 1998). Si bien la respuesta consiste predominantemente en movimientos «inespecíficos» de todo el cuerpo hasta P10, desde entonces predomina el reflejo de flexión «específico», con agitación y lamido de la pata. Es interesante mencionar que la respuesta conductual bifásica clásica a la formalina no se evidencia en la cría de rata hasta el P15 (Guy & Abbott 1992).

Estas conductas cambiantes surgen por la sincronización fina de las conexiones sinápticas reflejas nociceptivas en el período posnatal. Los campos receptivos de las neuronas del asta posterior y de los músculos flexores de las patas traseras son grandes y desorganizados al nacer. La retirada de la pata puede provocarse por estímulos aplicados a un amplia área de la piel, y no siempre es adecuada al estímulo (Fitzgerald & Jennings 1999, Schouenborg 2002). Los primeros 10 días después de nacer, las crías de rata tienen una frecuencia alta de error en el sentido de la retirada de la cola después de una estimulación nociva, que mejora gradualmente en 3 semanas (Waldenstrom et al 2003). La estimulación nociva diaria no afecta a esta maduración refleja, pero el bloqueo de la llegada de estímulos táctiles de baja intensidad desde la cola durante el período crítico impide esta sincronización posnatal, lo cual lleva a la propuesta de que durante el desarrollo normal, el estímulo táctil de baja intensidad (que se origina, principalmente, por contracción espontánea durante el sueño) es el que da forma a los circuitos nociceptivos (Petersson et al 2003, Waldenstrom et al 2003). Los reflejos de retirada abdominales y de las extremidades de lactantes prematuros muestran una ausencia análoga de la sincronización, pero se desconocen los efectos de la estimulación táctil sobre ello (Andrews & Fitzgerald 1994, 2000, Andrews et al 2002).

DESARROLLO FUNCIONAL DE LAS NEURONAS SENSITIVAS PRIMARIAS

Si bien las respuestas reflejas fetales y neonatales a la estimulación nociva proporcionan índices útiles de las conductas del dolor, se tiene un mejor conocimiento de la maduración de las vías del dolor con el estudio de las conexiones neuronales subyacentes.

Nacimiento de las neuronas sensitivas

El desarrollo de las vías del dolor empieza con las neuronas sensitivas primarias. Estas células, independientemente, son específicas de sus lugares diana centrales o periféricos, limitándose a subestirpes sensibles al tiempo que todavía migran hacia la posición e incluso antes de asignarse a los destinos neuronales o gliales (Zirlinger et al 2002). La mayoría de células del ganglio de la raíz posterior (GRP) lumbar en el roedor aparece antes de nacer, en una onda rostrocaudal desde el E12 (día embrionario 12) en adelante; el pico del nacimiento de las células A grandes se produce antes que el de las células C pequeñas (Altman & Bayer 1984, Kitao et al 1996). Cada grupo depende de diferentes factores de transcripción de la familia de las neurogeninas, y se necesita ngn1 para la mayoría de neuronas de fibras C, y ngn2 para el desarrollo de la población de fibras A grandes (Ma et al 1999). Las neuronas de fibras C también aparecen en dos ondas; las neuronas peptidérgicas se generan antes que las células no peptidérgicas (Kitao et al 1996), aunque se desconocen los factores de transcripción críticos. El número de neuronas del GRP aumenta constantemente hasta el nacimiento, seguido de una pérdida del 15% en los primeros 5 días después de nacer, que coincide con la inervación de la piel (Coggeshall et al 1994). Las cifras finales vienen determinadas por el equilibrio entre el nacimiento y la posterior muerte o supervivencia celular (Kirstein & Farinas 2002). Se sabe que los factores neurotróficos producidos por la piel y otros tejidos diana periféricos son importantes para la supervivencia de las neuronas sensitivas neonatales, a través de la señalización a nivel de las tirosina cinasas del receptor (trk) que se expresan en el GRP hacia el E11,5-13 (Snider y Silos-Santiago 1996). La mayoría (80%) de neuronas del GRP requiere activación de los receptores de trkA por el factor de crecimiento nervioso (NGF) durante el período embrionario, pero un subgrupo de estas neuronas hiporregulan la trkA durante el período posnatal inicial, y dependen del factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) a través de la expresión del receptor GDNF Ret (Molliver et al 1997).

Estudios recientes han investigado los mecanismos subyacentes de la dependencia de la supervivencia de las neuronas sensitivas sobre el soporte neurotrófico. La muerte celular después de la alteración de la señalización de NGF-trkA está ausente en ratones que carecen de BAX funcional, un homólogo propapoptósico de BCL2 (Patel et al 2000). La sobreexpresión de la pequeña proteína de shock térmico HSP27 en neuronas del GRP neonatales también aumenta la supervivencia después de la deprivación de NGF (Lewis et al 1999). Además, la interferencia con la señalización de la proteína morfogénica ósea (BMP) en la piel evita la disminución del desarrollo normal del número de células del GRP y aumenta la densidad de la inervación del tejido diana (Guha et al 2004), posiblemente por reducción de la dependencia de las neurotrofinas.

Crecimiento axonal sensitivo hacia los tejidos diana periféricos y centrales

Los axones periféricos que se originan en el GRP aparecen antes de nacer en la rata, y la inervación de la piel se produce de forma organizada en dirección proximal a distal, independientemente de los axones motores, de forma que las fibras sensitivas al nacer han alcanzado la piel más distal del pie. Las fibras A, de diámetro mayor, forman un plexo nervioso cutáneo antes que las fibras C, que se produce poco después (Jackman & Fitzgerald 2000). Mientras, las fibras de la raíz posterior dirigidas más centralmente llegan a la médula lumbar a partir del E12, pero no entran en la sustancia gris lumbar de la rata hasta el E15. Las fibras A primero van seguidas de las fibras C varios días después (Jackman & Fitzgerald 2000, Mirnics & Koerber 1995). Los axones sensitivos crecen hacia los tejidos diana periféricos y centrales con una precisión remarcable y, desde el inicio, cada GRP inerva dermatomas cutáneos característicos, y se proyecta en un patrón somatotópico exacto en el asta posterior utilizando indicios moleculares extracelulares, como la molécula que colapsa el cono de crecimiento inhibidor, la semaforina 3A (Dickson 2002). Los experimentos con injertos han demostrado que los GRP no son equiparables con tejidos diana cutáneos concretos y, si bien la piel diana periférica influye en el patrón de proyecciones del SNC, no dirige axones cutáneos a poblaciones específicas de neuronas del asta posterior (Wang & Scott 2002). Se ha registrado actividad eléctrica espontánea en neuronas del GRP fetales durante este período (Fitzgerald 1987a), que también pueden tener un papel importante en la inervación de los tejidos diana (Benn et al 2001). Una característica de la piel es que, inicialmente, está hiperinervada, y el plexo terminal sensitivo llega hasta la superficie epidérmica. Esto, posteriormente, se retira a medida que se desarrollan e inervan los órganos diana morfológicamente distintos, dejando al plexo dérmico con fibras epidérmicas ocasionales observadas en piel madura (Jackman & Fitzgerald 2000). La densidad de la inervación cutánea está influida por los niveles de neurotrofinas, independientemente de su efecto sobre la supervivencia celular (Kirstein & Farinas 2002), pero pruebas recientes indican que este patrón de inervación cutánea también está determinado por la sobrerregulación posnatal de efrina A4 epidérmica, que inhibe el crecimiento de los axones cutáneos (Moss et al 2005).

Desarrollo funcional de los nociceptores

Muchas de las características fenotípicas definitorias de las fibras C nociceptivas se detectan a una edad embrionaria precoz. Los receptores de trkA se observaron por primera vez en neuronas del GRP en E13-14, aunque el marcaje de IB4 en el GRP no se detecta hasta el E18 (Jackman & Fitzgerald 2000). La expresión de neuropéptidos como la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), que se produce principalmente en neuronas positivas a trkA, se detecta en el GRP después de inervar los tejidos diana

periféricos (aproximadamente, en el E18). Los factores derivados de tejidos diana como las neurotrofinas influyen en el fenotipo químico de estas neuronas (Hall et al 1997, 2001). A pesar de la aparición precoz de los neuropéptidos, los niveles son muy bajos al principio, y aumentan durante la vida fetal, mostrando un marcado aumento perinatal para acercarse a los niveles del adulto hacia P14. Por ejemplo, la SP, aparentemente, no se libera en cantidades suficientes de terminales periféricas de fibras C para producir una extravasación neurógena hasta el P10 (Fitzgerald & Gibson 1984), aunque la SP aplicada exógenamente puede producir una extravasación antes de esa edad (Gonzales et al 1991).

El receptor de la capsaicina TRPV1, crítico para la detección de estímulos calóricos y químicos dolorosos, se expresa en un porcentaje similar de neuronas del GRP en el P2, igual que en el adulto, y es probable que un subgrupo de estas neuronas se someta al cambio de la dependencia de NGF a GDNF (Guo et al 2001). A esta edad, muchas células del GRP también expresan el receptor $P2X_3$ dependiente del ATP (Guo et al 2001), que se ha postulado que desempeña un papel importante en la hiperalgesia calórica y mecánica después de una inflamación o una lesión nerviosa. El canal del sodio $Na_V1.8$ resistente a la tetrodotoxina (SNS/PN3) se expresa en neuronas de fibras C en desarrollo hacia el E17, y se observan niveles de adultos hacia el P7 (Benn et al 2001). Aún no se ha investigado la regulación posnatal de los canales iónicos sensibilizados por ácido (CISA) y otras moléculas de señalización específicas de los nociceptores.

Las aferencias primarias activadas por estímulos nocivos químicos, mecánicos y calóricos se detectan durante el período embrionario en el polluelo, observándose un aumento en la descarga provocada por calor con la edad. La magnitud de la descarga del potencial de acción aumentó con la aplicación de mediadores inflamatorios, sugiriendo que la sensibilización de las aferencias sensitivas puede producirse antes de nacer (Koltzenburg & Lewin 1997). En la rata embrionaria, también se han documentado las aferencias que responden al calor nocivo o al aceite de mostaza (Fitzgerald 1987a). Al nacer, los nociceptores polimodales se disparan con umbrales y frecuencias de descarga que son característicos de las fibras C maduras (Fitzgerald 1987b).

La capacidad de los nociceptores amielínicos para responder al calor nocivo depende de la exposición al NGF durante el período posnatal inicial, ya que el tratamiento con antisuero antiNGF entre P2 y P14 convierte los receptores C mecanocalóricos en un nuevo tipo de receptor de presión mecánica de umbral bajo (Lewin & Mendell 1994) y el tratamiento con NGF sistémico neonatal produce un aumento en la proporción de nociceptores C al calor y a la hiperalgesia mecánica (Lewin et al 1993). Durante las primeras 2 semanas posnatales, también se necesita la señalización de NGF para que se produzca el desarrollo fenotípico de mecanorreceptores mielínicos de umbral alto (fibras Aδ), ya que se eliminan después de una deprivación de NGF en favor de mecanorreceptores pilosos D de umbral bajo (Ritter et al 1991).

Desarrollo funcional de los mecanorreceptores

Aunque las fibras A llegan a los tejidos diana periféricos antes que las fibras C, la maduración de sus órganos diana especializados se produce en un período posnatal prolongado. Las células de Merkel, que se asocian a mecanorreceptores de adaptación lenta (SA), se inervan al nacer en la rata (English et al 1980), mientras que la inervación de los folículos pilosos no empieza en la pata trasera hasta el día 7 posnatal (28 semanas en los humanos) (Payne et al 1991), y los corpúsculos de Meissner de adaptación rápida no aparecen en la rata hasta el P8 (Zelena et al 1990). La función de los mecanorreceptores de umbral bajo es relativamente la más inmadura al nacer, con bajas frecuencias de disparo y amplitud de respuesta. Los tamaños de los campos receptivos absolutos no parecen cambiar con la edad, a pesar del crecimiento de la superficie corporal. Además, se observa un grupo de receptores «de presión» de fibras A bien definido en el feto y en el recién nacido, que disminuye de incidencia con la edad (Fitzgerald 1985a, 1987a). Se han hecho observaciones similares en la maduración posnatal de los mecanorreceptores de umbral bajo en crías de gato, aunque son más maduros al nacer que las crías de rata (Ferrington et al 1984).

Si bien el desarrollo de los nociceptores parece estar regulado en gran medida por el NGF, la maduración de los mecanorreceptores requiere la señalización en múltiples receptores trk. Las células de Merkel y sus fibras de inervación de SA dependen de receptores NT3 y trkC durante el período posnatal (Fundin et al 1997), aunque el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) puede modular su sensibilidad. La supervivencia de los receptores pilosos D parece depender de NT3 y NT4 (Koltzenburg 1999).

Desarrollo de proyecciones centrales: nociceptores

El procesamiento del dolor neonatal requiere la formación de conexiones centrales entre aferencias primarias nociceptivas y neuronas de la médula espinal. Las aferencias de la primera raíz torácica entran en el asta posterior en el E15 (Mirnics & Koerber 1995), pero las proyecciones de fibras C no se observan hasta E19 (Fitzgerald 1987c). Desde el inicio, las fibras C terminan de forma somatotópica exacta en las láminas I-II del asta posterior (Fitzgerald & Swett 1983, Ozaki & Snider 1997) e incluyen fibras que expresan sustancia P, CGRP, galanina y somatostatina, mientras que la inmunorreactividad al polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) se detecta más tarde que otros péptidos asociados con las aferencias primarias (Marti et al 1987, Senba et al 1982). Los estudios con microscopio electrónico (ME) han demostrado que el subgrupo IB4 de las terminales sinápticas de las fibras C no se observa hasta P5 (Pignatelli et al 1989), sugiriendo que estas aferencias pueden formar conexiones centrales más tarde que las fibras peptidérgicas. No está claro cuándo se produce el crecimiento de fibras C en la médula espinal del feto humano, pero no se observaron terminales aferentes en la lámina II a las 19 semanas por marcaje DiI (Konstantinidou et al 1995).

A pesar de la presencia anatómica de fibras C en el asta posterior durante el período embrionario, las pruebas apuntan a una maduración retardada de las conexiones sinápticas de las fibras C en el asta posterior superficial durante el período posnatal inicial. Los registros de unidades aisladas extracelulares *in vivo* han demostrado que, si bien la estimulación eléctrica de baja intensidad de las fibras A provoca potenciales de acción (PA), en neuronas del asta posterior superficial desde el P3, la actividad provocada por fibras C de larga latencia no se evidencia hasta el P10 (Fitzgerald 1988, Jennings & Fitzgerald 1998). Además, los registros extracelulares de la raíz anterior no consiguen demostrar una descarga de potenciales de acción después de la activación de las fibras C hasta el P10 (Fitzgerald et al 1987, Hori & Watanabe 1987), aunque es posible provocar un potencial de la raíz anterior de larga duración y sincronizado con estímulos de alta intensidad en fases posnatales iniciales. El aceite de mostaza irritante para las fibras C induce sólo un débil reflejo de flexión o la expresión de *c-fos* en neuronas del asta posterior en la primera semana posnatal, a pesar de su capacidad de excitar fibras C en la piel de rata recién nacida (Fitzgerald & Gibson 1984, Soyguder et al 1994). Sin embargo, las inyecciones de formalina inducen la expresión de c-*fos* en la médula espinal, ya en el E19 (Yi & Barr 1997).

Los trabajos recientes sugieren que el fallo de estimulación eléctrica de las fibras C para provocar PA en células del asta posterior superficial antes del P10 no se debe a una ausencia de sinapsis de fibras C funcionales durante este período. La aplicación de capsaicina aumentó la liberación de glutamato en el asta posterior superficial desde el P0, lo cual indica que las aferencias primarias nociceptivas que expresan receptores TRPV1 empiezan formando sinapsis funcionales antes de nacer,

aunque se observó un aumento significativo del efecto entre el P5 y el P10, compatible con una proliferación de llegadas de estímulos sinápticos de fibras C durante este período (Baccei et al 2003).

Desarrollo de proyecciones centrales: mecanorreceptores de umbral bajo

Las aferencias de fibras A mielínicas de gran diámetro son las primeras que crecen en el asta posterior en el E15 en ratas y a partir de las 11 semanas en los humanos (Fitzgerald 1987c, Konstantinidou et al 1995, Mirnics & Koerber 1995, Ozaki & Snider 1997). Si bien el patrón somatotrópico global de terminación se determina desde el inicio, las terminales de fibras A del asta posterior parecen someterse a una reorganización sináptica en el período posnatal. Si bien algunas tienen características de terminales de fibras A maduras al nacer, otras se extienden posteriormente hasta las láminas I y II para llegar a la superficie de la sustancia gris, una característica no observada en los adultos (Beggs et al 2002, Pattinson & Fitzgerald 2004). No está clara qué clase funcional de aferencia da lugar a estas terminales exuberantes, pero es improbable que sean aferencias de los folículos pilosos (Woodbury et al 2001), y pueden originarse a partir de receptores «de presión» de fibras A que no están tan bien definidos, observados en el recién nacido (Woodbury & Koerber 2003). A nivel de ME puede observarse que la llegada de estos estímulos (Coggeshall et al 1996) se correlaciona con la alta incidencia de respuestas monosinápticas provocadas por Aβ observadas en neuronas de sustancia gelatinosa (SG) inmaduras (Nakatsuka et al 2000, Park et al 1999), y la activación de la expresión de c-*fos* por fibras Aβ en la SG en el P3 (Jennings & Fitzgerald 1996). Además, la estimulación repetida de fibras A puede producir una sensibilización en las neuronas del asta posterior del recién nacido, que no se observa en los adultos (Jennings & Fitzgerald 1998).

La reorganización sináptica posnatal de fibras Aβ parece ser un proceso dependiente de la actividad, ya que se previene con un bloqueo crónico del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Las ratas adultas sometidas a la aplicación intratecal de dosis bajas del antagonista del receptor NMDA, MK801, desde el nacimiento muestran respuestas provocadas por fibras A en neuronas de la SG y umbrales mecánicos reducidos, mientras que la respuesta a los estímulos de fibras C y al calor nocivo no se alteran (Beggs et al 2002). Además, la reorganización parece comportar la competición entre fibras A y C, ya que las proyecciones de fibras A hacia la región persisten después de la destrucción de fibras C por tratamiento neonatal con capsaicina (Park et al 1999, Torsney et al 2000).

PROCESAMIENTO SENSITIVO EN EL ASTA POSTERIOR EN DESARROLLO

Nacimiento y maduración de neuronas del asta posterior

El conocimiento completo del procesamiento del dolor en el sistema nervioso inmaduro requiere caracterizar la ontogenia de las redes medulares del asta posterior. La médula espinal se desarrolla a lo largo de un gradiente ventrodorsal, de forma que las neuronas del asta posterior profunda nacen después de las motoneuronas, y las células de la SG son las que maduran en último lugar (Altman & Bayer 1984). En las láminas superficiales, la formación de neuronas de proyección de la lámina I supraespinales finaliza antes que la de las interneuronas de los circuitos locales y las neuronas propioespinales (Bice & Beal 1997a, 1997b).

Se necesita la expresión del gen del homeodominio *Lbx1* para la especificación correcta de las neuronas de la SG y la inervación aferente sensitiva adecuada del asta posterior (Gross et al 2002). Durante la fase inicial de la neurogénesis en la médula espinal de ratón (E10,5-11,5), se generan seis clases de interneuronas a lo largo del eje dorsoventral, y se asientan en las láminas profundas del asta posterior. Del E11,5 al E13,5, dos poblaciones de neuronas del asta posterior producidas tardíamente se encuentran en las láminas superficiales, y se distinguen por su expresión complementaria de los genes del homeodominio *Lmx1b* y *Pax2* (Caspary & Anderson 2003). El equilibrio final de neuronas gabaérgicas y glutamatérgicas en la médula espinal torácica embrionaria parece deberse a una represión activa del fenotipo gabaérgico por los genes clave del homeodominio *Tlx3* y *Tlx1*. La supresión de la función de estos genes desenmascara una población inhibidora mucho más extensa que la observada habitualmente (Cheng et al 2004; Fig. 8.2).

Propiedades electrofisiológicas características de las neuronas inmaduras del asta posterior

En muchos sentidos, las neuronas neonatales del asta posterior son más excitables que las neuronas medulares maduras. Al nacer, las células del asta posterior tienen grandes campos receptivos cutáneos periféricos que disminuyen rápidamente en las primeras 2 semanas posnatales (Fitzgerald 1985a, Torsney & Fitzgerald 2002). La excitación de neuronas del asta posterior en fases posnatales iniciales (P0-3) con frecuencia produce una descarga prolongada de potenciales de acción que disminuye con la edad (Fitzgerald 1985a). Además, la activación repetida de fibras A de umbral bajo produjo una sensibilización de neuronas del asta posterior, manifestada como un aumento progresivo del disparo de fondo, que desapareció hacia el P21 (Jennings y Fitzgerald 1998). Estos hallazgos indican que el equilibrio neto entre la excitación y la inhibición es diferente en la médula espinal inmadura y madura, e ilustra la importancia de conocer el desarrollo de las redes medulares excitadoras e inhibidoras a nivel sináptico.

Transmisión sináptica glutamatérgica excitadora en el asta posterior neonatal

Está bien establecido el papel del glutamato en las vías excitadoras relacionadas con el dolor (véase Dickenson 1997), y el desarrollo de los mecanismos del receptor de glutamato tiene una importancia fundamental en el dolor neonatal. Aquí nos centraremos en la maduración de tres receptores de glutamato, claves en el asta posterior de la médula espinal: NMDAR, AMPAR y mGluR.

NMDAR

La médula espinal del ratón recién nacido tiene una alta concentración de receptores NMDA, en comparación con animales mayores (González et al 1993). Todas las láminas del asta posterior se marcan de forma uniforme con glutamato [^{3}H]-sensible al NMDA hasta el P10-12, cuando aparecen densidades gradualmente mayores en la SG, de forma que hacia el P30, la unión se limita a la SG, igual que en el adulto. De forma similar, se ha descrito una restricción gradual de la unión de glutamato [^{3}H] a la SG en la médula espinal humana durante el período posnatal inicial (Kalb & Fox 1997), donde se ha detectado inmunorreactividad por las subunidades NR1 y NR2A-2D del NMDAR, ya a las 4,5 semanas de gestación (Akesson et al 2000).

Se sabe que los cambios en la expresión de subunidades del NMDAR se produce durante el desarrollo embrionario y posnatal, que depende de la actividad eléctrica (Audinat et al 1994). En muchas áreas del SNC, un desplazamiento posnatal, dependiente de la experiencia, de la expresión de NR2B a NR2A produce una aceleración en la velocidad de desintegración de las corrientes postsinápticas excitadoras (CPSE) de los NMDAR (Philpot et al 2001). Sin embargo, las CPSE de los NMDAR en neuronas de la SG tiene una rápida cinética de desinte-

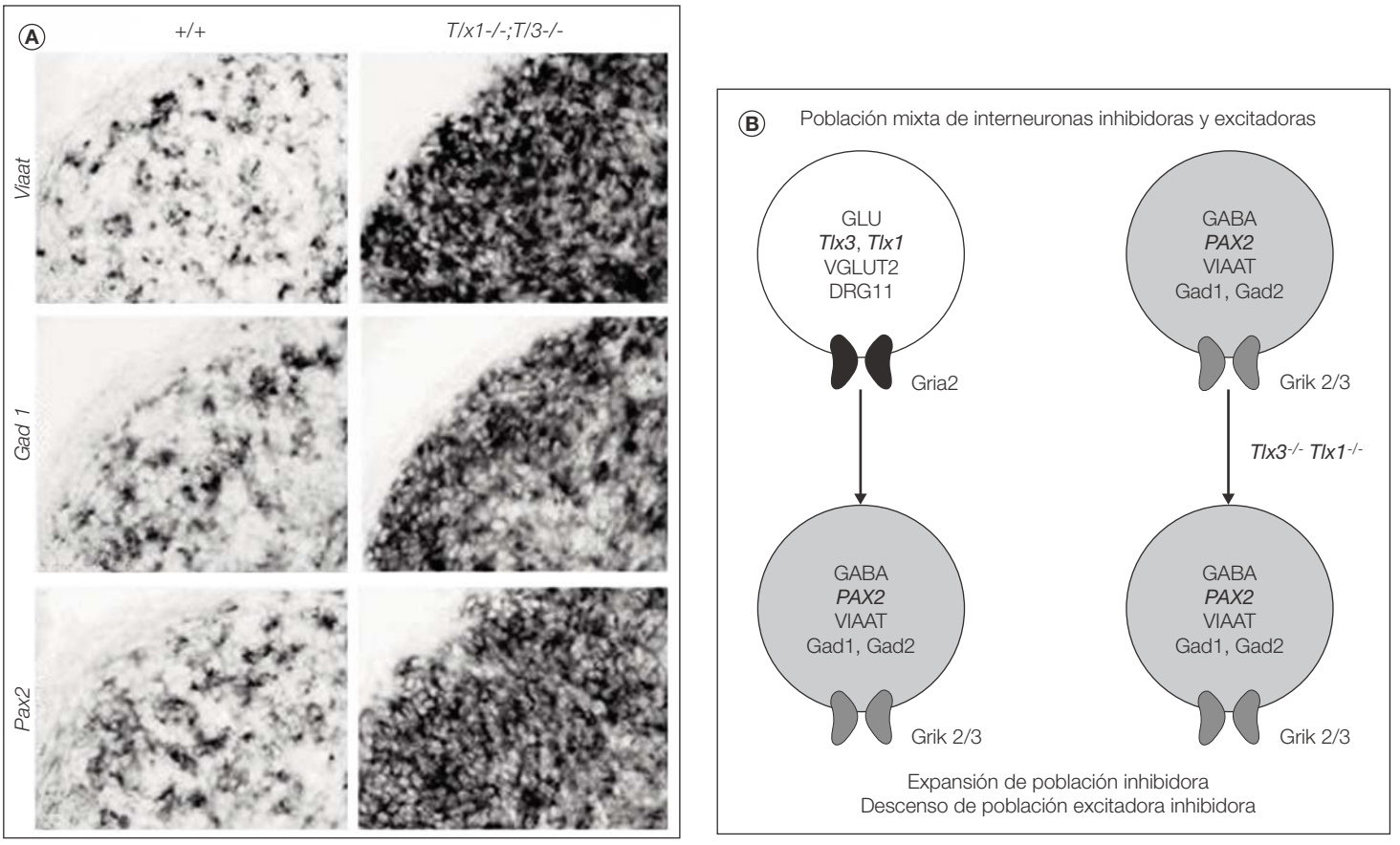


Fig. 8.2•Especificación de interneuronas inhibidoras frente excitadoras en el asta posterior. **A** Hibridaciones in situ con sondas para marcadores GABAérgicos conocidos, el transportador vesicular de aminoácidos inhibidores (VIAAT), la descarboxilasa del ácido glutámico sintetizadora de GABA (Gad1, Gad2) y el gen del homeodominio *Pax2*, en cortes transversales de asta posterior en el E16,5 de ratones genéticamente intactos o con mutaciones en *Tlx3* y *Tlx1*, que muestran una población mayor de células que expresan marcadores GABAérgicos. Los déficit funcionales de *Tlx3* y *Tlx1*, que habitualmente se expresan en neuronas glutamatérgicas, producen una expansión significativa en la expresión de marcadores GABAérgicos del asta posterior. Grik 2/3; receptor ionotrópico de cinato 2, 3. Gria 2: receptor ionotrópico de AMPA 2. **B** Esquema que ilustra la derepresión del fenotipo inhibidor que se produce en el doble mutante $Tlx3^{-/-}$ $Tlx1^{-/-}$. (Reproducido con autorización de Cheng et al 2004. Copyright 2004 Macmillan Publishers Ltd.)

gración durante el período posnatal, lo cual indica que existen niveles altos de NR2A en los NMDAR desde el nacimiento (Bardoni et al 1998). No obstante, los NMDAR en neuronas de la SG de rata pueden no poseer una nueva estequiometría de las subunidades, ya que tienen una sensibilidad inusitadamente elevada al Mg^{2+} (Green & Gibb 2001). Además, las alteraciones en la composición de las subunidades de los NMDAR pueden explicar la observación de que la afinidad de los receptores por NMDA y la entrada de calcio provocada por NMDA disminuyen con la edad posnatal en las neuronas de la SG de rata. Esta reducción se retrasa después del tratamiento con capsaicina neonatal, lo cual indica que la actividad de las fibras C regula la maduración posnatal de los receptores NMDA (Hori & Kanda 1994).

Las sinapsis que sólo tienen NMDAR («sinapsis silentes»), demostradas primero en el hipocampo (Isaac et al 1995), se encuentran en neuronas del asta posterior superficial neonatales y están hiporreguladas durante el desarrollo (Baba et al 2000, Bardoni et al 1998, Li & Zhuo 1998). Estas sinapsis NMDAR puras pueden tener una importante influencia sobre la excitabilidad celular en neuronas de la SG posnatales (Bardoni et al 2000), y podrían facilitarse por la difusión de glicina desde sinapsis inhibidoras adyacentes durante una actividad sináptica de alta frecuencia (Ahmadi et al 2003).

Igual que en la mayoría del resto de las áreas del SNC, los NMDAR tienen un papel fundamental en la generación de la plasticidad sináptica dependiente de la actividad en el asta posterior superficial. El bloqueo de los receptores NMDA medulares anula la potenciación a largo plazo (PLP) en neuronas del asta posterior, después de una estimulación de alta frecuencia de aferencias primarias de pequeño diámetro in vitro (Randic et al 1993) e in vivo (Liu & Sandkuhler 1998). La PLP en el asta posterior inmadura puede comportar la conversión de sinapsis «silentes» en funcionales por la rápida inserción de AMPAR en la membrana sináptica. Esta conversión se ha documentado en neuronas de la SG neonatales después de la exposición a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) (Li et al 1999), pero aún no está claro si puede activarse por la llegada de estímulos aferentes primarios. Los NMDAR también son esenciales para la plasticidad a corto plazo en la médula espinal neonatal, porque el bloqueo de NMDAR evitó la formación de una sumación (*wind-up*) de potencial de acción después de una estimulación repetida de fibras C *in vitro* (Thompson et al 1992). Además, se ha observado que el bloqueo crónico de NMDAR medular previene el descenso normal dependiente de la edad, del tamaño del campo receptivo del asta posterior y de la sensibilidad mecánica conductual (Beggs et al 2002).

AMPAR

El desarrollo de los AMPAR también parece regularse durante el período posnatal inicial. Las neuronas de la SG de la rata neonatal tienen niveles más altos de ARNm de las subunidades GluR1, 2 y 4 que en el adulto, aunque el cociente GluR2/GluR1, 3 y 4 es menor durante el período posnatal inicial (Jakowec et al 1995). Dado que la presencia

de GluR2 reduce la permeabilidad de Ca^{2+} de los receptores AMPA (Burnashev et al 1992), ello indica una mayor entrada de Ca^{2+} dependiente del AMPAR en neuronas medulares neonatales. Recientemente, se ha demostrado la presencia de receptores AMPA permeables al Ca^{2+} en las neuronas del asta posterior embrionarias GABAérgicas y positivas a NK1 en cultivo (Albuquerque et al 1999). Se sabe poco sobre el papel funcional de receptores AMPA inmaduros en el dolor neonatal, aunque el antagonista CNQX del AMPAR anula el disparo de las células del asta posterior a la llegada de estímulos de umbral alto y bajo en P10-14 in vitro (King & López-García 1993).

mGluR

Los receptores metabotrópicos del glutamato en la médula espinal también se regulan de forma diferente durante el desarrollo. En el asta posterior superficial de la rata recién nacida, los subtipos mGluR3 y mGluR5 muestran los niveles más altos de ARNm, que posteriormente disminuyen durante el período posnatal (Berthele et al 1999). Trabajos recientes han demostrado que, en la médula espinal de la rata inmadura, existen variantes de corte y empalme de mGluR5a y mGluR5b, y mGluR5a muestra el mayor descenso con el desarrollo (Valerio et al 1997).

Los mGluR probablemente ejercen una influencia compleja sobre la plasticidad sináptica en el asta posterior del período posnatal inicial, según el subtipo de receptor y la clase funcional de estímulos aferentes primarios. La activación de mGluR de grupo I (mGluR1 y 5) produce una depresión a largo plazo (DLP) de llegada de estímulos sinápticos de fibras Aδ al asta posterior superficial de ratas jóvenes (Chen & Sandkuhler 2000), aunque la PLP de las respuestas provocadas por fibras C en las láminas I-II después de una estimulación de alta frecuencia también depende de los mGluR del grupo I (Azkue et al 2003). Por contraste, la sumación dependiente de los NMDAR de fibras C provocada por potenciales lentos de la raíz anterior después de una estimulación repetida no se afecta por un antagonista del mGluR del grupo I en la médula espinal en el P8-12 (Thompson et al 1992). Dado que los mGluR del grupo I desempeñan claramente un papel importante en el procesamiento nociceptivo en la médula posterior madura (Karim et al 2001) y la expresión de sus subunidades se regula en el período posnatal, es necesario realizar estudios funcionales de los mGluR en ratas recién nacidas.

Transmisión sináptica peptidérgica excitadora en el asta posterior neonatal

Está bien establecida la importancia de la sustancia P y de su receptor (NK1R) en el procesamiento del dolor (De Felipe et al 1998). La densidad de receptores de sustancia P en la médula espinal en conjunto es máxima en las dos primeras 2 semanas posnatales, y disminuye seis veces entre el P11 y el P60. También se produce un desplazamiento posnatal de la distribución laminar de la expresión de NK1R, ya que las láminas superficiales tienen muy pocos receptores de la SP en el recién nacido, y la alta densidad observada en la SG del adulto no se evidencia hasta la segunda semana de vida (Kar & Quirion 1995). Las neuronas de la lámina I son notables en cuanto a que parecen expresar receptores NK1 en la médula espinal del recién nacido y del adulto (Cheunsuang et al 2002, Ikeda et al 2003). La ontogenia de la expresión de NK1R en la SG inmadura coincide con el reforzamiento de llegadas de estímulos sinápticos de fibras C durante el período posnatal inicial (Fitzgerald & Jennings 1999), y la presencia de terminales de fibras C parece necesaria para que se produzca la expresión normal de NK1R en el asta posterior del adulto (Ohtori et al 2000). Un posible mecanismo podría comportar la liberación de CGRP que, recientemente, se ha observado que aumenta los niveles de ARNm de NK1R y la unión de ^{125}I-SP en cultivos de neuronas del asta posterior neonatales (Seybold et al 2003).

La activación de receptores NK1 produce la despolarización de neuronas del asta posterior neonatales (Miletic & Randic 1981) y contribuye al potencial de raíz anterior (PRA) de duración prolongada provocado por fibras C que se observa en la médula espinal neonatal, un efecto que disminuye después del P11 (Gibbs & Kendig 1992). Los receptores NK1 también intervienen en la plasticidad sináptica en el asta posterior en desarrollo, ya que el antagonista selectivo del NK1R, L-703,606, bloquea la PLP provocada por fibras C en las neuronas de proyección de la lámina I de ratas jóvenes (Ikeda et al 2003). Los receptores NK2 y NK3, que con preferencia se unen a neurocinina A y neurocinina B, respectivamente, también se encuentran en la médula espinal de roedores recién nacidos, y los receptores NK3 desempeñan un papel más importante en la generación de PRA (Fox et al 1996, Guo et al 1998) y contribuyen a la sumación (*wind-up*) del potencial de acción en las motoneuronas (Barbieri & Nistri 2001).

Señalización inhibidora GABAérgica y glicinérgica en el asta posterior en desarrollo

Recientemente, se ha evidenciado que la regulación del desarrollo del procesamiento inhibidor es importante, si no muy importante, para comprender la maduración posnatal del SNC igual que la de los procesos excitadores. Destacaremos algunos de los nuevos hallazgos importantes en esta área, relacionados con el desarrollo del dolor. El GABA (ácido γ-aminobutírico) y la glicina, liberados predominantemente de interneuronas medulares intrínsecas, son los neurotransmisores inhibidores principales en el asta posterior superficial del adulto por activación de canales de aniones dependientes del ligando (receptores de $GABA_A$, $GABA_C$ o Gly permeables al Cl^-) o receptores de $GABA_B$ acoplados a proteína G.

Síntesis de GABA y glicina en la médula espinal en desarrollo

El GABA se sintetiza a partir del glutamato a través de dos isoformas conocidas de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65 y GAD67). Se ha detectado el ARN mensajero de las dos isoformas en la médula espinal en el E11, aumentado tres veces durante el período embrionario, antes de disminuir después del nacimiento (Somogyi et al 1995). La distribución intracelular de las diferentes isoformas también parece cambiar durante el desarrollo (Tran et al 2003). A pesar de la presencia de su enzima de síntesis, la expresión de GABA se limita a una pequeña población de células (0,5%) en el E13, y no se expresa en la sustancia gelatinosa (SG) hasta el E17-18 (Ma et al 1992). Ello puede reflejar una expresión precoz de una forma truncada, no funcional, de GAD67 ya que el inicio de la síntesis de GABA coincide con la expresión posterior de la proteína en toda su longitud (Behar et al 1993). La fracción de neuronas medulares positivas a GABA aumenta espectacularmente en el período embrionario tardío y las primeras 2 semanas después de nacer, hasta el 50%, antes de disminuir hasta, aproximadamente, el 20% hacia el P21 (Schaffner et al 1993).

La inmunorreactividad a la glicina (Gly-IR) también se observa en la médula espinal hacia el E8, coincidiendo con la presencia del transportador de la glicina GLYT2 en neuronas medulares embrionarias (Poyatos et al 1997). El patrón de expresión maduro se evidencia hacia el E12 en la mayoría de neuronas positivas a la glicina localizadas en el asta posterior profunda. Se detectaron neuronas que coexpresan glicina a todas las edades desde el E8, y el porcentaje de neuronas GABAérgicas que muestran Gly-IR se mantuvo constante durante el desarrollo (Berki et al 1995).

Activación sináptica de $GABA_AR$ y GlyR

La glicina es transportada hacia las vesículas sinápticas por el mismo transportador vesicular de aminoácidos inhibidores (VIAAT) que el GABA (Gasnier 2000). Pruebas recientes indican que GABA y glicina pueden concentrarse y liberarse de las mismas vesículas presinápticas en la médula espinal, hecho que produce corrientes postsinápticas inhibidoras miniaturas (resistentes a TTX) mixtas de $GABA_AR$-GlyR (CPSIm; Jonas et al 1998). Estas CPSIm mixtas se encuentran en neuronas inmaduras del asta posterior superficial (P8-23), pero, posteriormente, están hiporreguladas durante el desarrollo, de forma que las CPSIm en edades más avanzadas (> P30) están mediadas por GlyR o $GABA_AR$, pero no por ambos (Chery & De Koninck 1999, Keller et al 2001). Trabajos recientes muestran que las neuronas de la lámina II del recién nacido (P0-1) muestran sólo CPSIm de GABA, a pesar de poseer GlyR funcionales, como demuestra la aplicación exógena de glicina (Baccei & Fitzgerald 2004). Ello podría explicarse potencialmente por niveles muy bajos de gefirina, que se sabe es fundamental para la localización sináptica de GlyR en las neuronas medulares (Kirsch et al 1993).

Los cambios durante el desarrollo en la cinética de las CPSIm tienen implicaciones profundas en la inhibición sináptica neta de las neuronas del asta posterior en desarrollo. Entre el P8 y el P23 se produce una aceleración cuatro veces superior en la velocidad de desintegración de las CPSIm de GABA en neuronas de la lámina I-II (Keller et al 2001). La lenta cinética de desintegración de las CPSIm de GABA en neuronas de la lámina II neonatales se ha atribuido recientemente a una producción tónica de neuroesteroides 5α-reducidos en el asta posterior inmadura (Keller et al 2004).

Los $GABA_AR$/GlyR, ¿son una fuente principal de excitación en el asta posterior posnatal inicial?

Una característica importante de la activación de $GABA_AR$ en el SNC en desarrollo es que puede ser excitador, más que inhibidor, ya que las concentraciones intracelulares altas de Cl^- en las neuronas inmaduras producen un potencial inverso de los iones Cl^- (E_{Cl}) que es más positivo que el potencial de reposo y el umbral del PA. La expresión posterior del cotransportador de K^+-Cl^- KCC2 disminuye la $[Cl]_i$ en el período posnatal, lo cual produce un desplazamiento negativo del E_{Cl}, de forma que GABA y glicina pasan a ser progresivamente inhibidores (véase Ben-Ari 2002). Compatibles con las observaciones anteriores, la activación de $GABA_AR$ o GlyR en cultivos de neuronas embrionarias del asta posterior produce una despolarización de la membrana y niveles elevados de $[Ca^{2+}]$ intracelular (Reichling et al 1994, Wang et al 1994). Un trabajo reciente con preparaciones in vitro de corte de médula espinal ha confirmado que un subgrupo de neuronas del asta posterior superficial de recién nacido se despolariza en respuesta a la activación de $GABA_AR$, y la respuesta es exclusivamente hiperpolarizante hacia el P6-7 (Baccei & Fitzgerald 2004; Fig. 8.3). Sin embargo, el E_{Cl} fue constantemente más negativo que el umbral del PA en el P0-1, indicación de que las respuestas despolarizantes del GABA siguen inhibiendo el disparo de neuronas del asta posterior superficial del recién nacido (aunque de forma menos eficaz que en el adulto), a diferencia de la situación que se produce en el hipocampo, donde la activación de $GABA_AR$ proporciona más excitación a la red en desarrollo (Ben-Ari et al 1989). La excitación gabaérgica medular puede desempeñar un papel importante en la neurotransmisión durante el período embrionario, más que en el neonatal (Serafini et al 1995).

Al nacer, la activación de $GABA_AR$ puede facilitar la maduración de la red del asta posterior, a pesar de prevenir la descarga del PA en neuronas del asta posterior. Las despolarizaciones subumbrales probablemente aumentan la entrada de calcio en las neuronas del asta posterior en desarrollo, por activación de canales del calcio dependientes del voltaje de tipo N y tipo L (Reichling et al 1994), además de aliviar el bloqueo del Mg^{2+} de los NMDAR (Khazipov et al 1997). Estos aumentos en los niveles de calcio intracelular pueden ser importantes para diver-

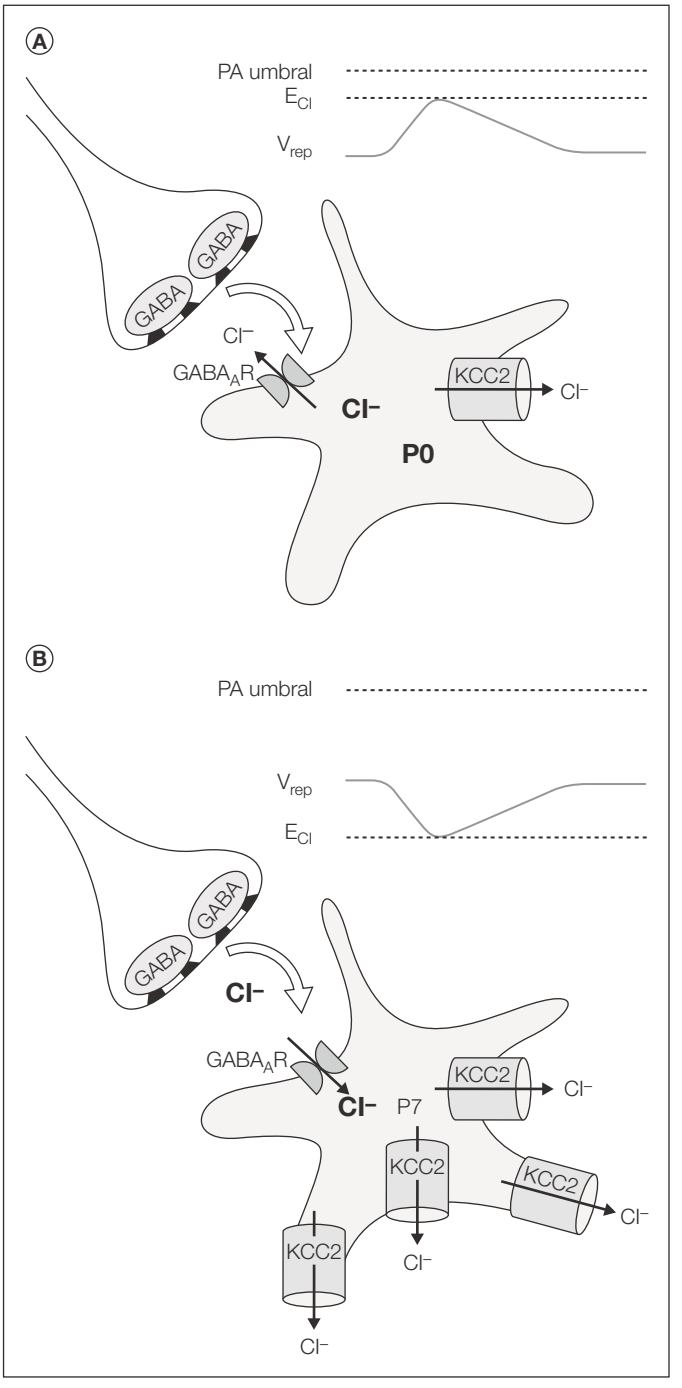


Fig. 8.3• Las despolarizaciones provocadas por $GABA_AR$ en neuronas del asta posterior superficial de rata desaparecen al final de la primera semana posnatal. **A** Los niveles bajos de expresión de KCC2 en neuronas del asta posterior del recién nacido pueden producir un potencial equilibrio para el cloro (E_{Cl}), que es positivo al potencial de membrana en reposo, pero negativo al umbral del potencial de acción (PA), lo cual explica, por tanto, las despolarizaciones subumbrales observadas en un subgrupo de neuronas después de la aplicación de GABA a esta edad. **B** Hacia el día 7 posnatal, la aplicación exógena de GABA produjo sólo una hiperpolarización de la membrana, que podría explicarse por un aumento dependiente de la edad en la expresión de KCC2 en neuronas del asta posterior, y un desplazamiento negativo posterior en E_{Cl}. (Reproducido de Baccei & Fitzgerald 2004. Copyright 2004 Society for Neuroscience.)

sos procesos en desarrollo, como la formación y remodelación de sinapsis (Wang et al 1994).

$GABA_BR$ y $GABA_CR$ en el asta posterior inmadura

Aunque las tres subunidades del $GABA_BR$ ($GABA_BR1a$, 1b y 2) se encuentran en la sustancia gris hacia el E18, sus transcritos correspondientes se regulan de forma diferente durante el desarrollo. Los niveles de ARNm de $GABA_BR1b$ aumentan (mientras que disminuyen los niveles de $GABA_BR2$) significativamente desde el P2 hasta la vida adulta, y la expresión de $GABA_BR1a$ se mantiene constante durante la maduración (Sands et al 2003). Los $GABA_BR$ presinápticos y postsinápticos son funcionales desde el nacimiento en el asta posterior neonatal, pero parecen regularse de forma diferente durante el período posnatal inicial. Si bien se produce una inhibición presináptica significativa de las CPSE provocadas por aferencias primarias por baclofeno durante las primeras 2 semanas de vida, los efectos del $GABA_BR$ postsinápticos variaron significativamente en función de la edad posnatal, con corrientes máximas externas hacia el P6-7 (Baccei & Fitzgerald 2004, Blake et al 1993).

Las subunidades ro 1 y ro 2 del $GABA_CR$ también se expresan en la médula espinal inmadura (Rozzo et al 2002). Aunque estos canales son funcionales en el recién nacido (Rozzo et al 1999), parecen tener un papel mínimo en la neurotransmisión inhibidora en condiciones normales, y sigue sin conocerse su papel en el procesamiento nociceptivo modulador espinal, si es que existe.

Señalización de opioides en el SNC en desarrollo

La farmacología en desarrollo de la analgesia opioide es especialmente importante para el tratamiento del dolor pediátrico. Estudios clínicos recientes muestran que, basándose en las evaluaciones de dolor conductual, los recién nacidos de 7 o menos días requieren menos morfina postoperatoria que los recién nacidos mayores, y que la edad es el factor más importante que afecta a las necesidades de morfina en estos pacientes (Bouwmeester et al 2003). Si bien la farmacocinética de los opioides es importante, es probable que el desarrollo de interacciones de receptores opioides en el sistema nervioso inmaduro desempeñe un papel importante para determinar la analgesia con opioides en recién nacidos.

Eficacia analgésica de los opioides en la rata recién nacida

Estudios a ciegas demuestran claramente que la potencia analgésica de la morfina en pruebas sensitivas mecánicas es significativamente mayor en los animales recién nacidos en comparación con los mayores (Nandi et al 2004), mientras que su potencia sobre los umbrales nociceptivos térmicos no varía o aumenta después de nacer, según la prueba utilizada (Marsh et al 1999a, Nandi et al 2004). La morfina y varios receptores opioides (RO) κ administrados por vía epidural o intraperitoneal producen analgesia en ratas recién nacidas después de una inyección de formalina en la pata trasera (Gupta et al 2001, McLaughlin et al 1990), mientras que los agonistas de los tres subtipos principales de RO revierten la hiperalgesia después del tratamiento con carragenina (Marsh et al 1999b). La analgesia de la codeína, que depende de su metabolismo en morfina, también está regulada por el desarrollo con una baja eficacia en el período posnatal inmediato (Williams et al 2004).

Además de los efectos centrales, pruebas recientes indican que los opioides ejercen acciones antinociceptivas periféricas en la rata recién nacida, ya que la morfina o el U50,488, agonista del RO-κ, administrados a nivel local redujeron las conductas de dolor espontáneo y la expresión de c-*fos* inducidos por formalina a partir de P10 (Barr 1999, Barr et al 2003).

Regulación de opioides y unión de receptores opioides durante el desarrollo

Los péptidos opioides derivan de múltiples familias de proteínas precursoras, localizadas en lugares espinales y supraespinales, y pueden producir efectos pronociceptivos y antinociceptivos (para revisión, véase Millan 2002). Las metencefalinas, la dinorfina (DIN) y la β-endorfina se expresan en el SNC al inicio de la vida fetal (véase Marsh et al 1997). Los estudios de hibridación in situ también han demostrado la expresión de orfanina FQ (OFQ; nociceptina) hacia el E12 en la rata, y a las 16 semanas en el feto humano (Neal et al 2001). Por contraste, la endomorfina 2 aparece de forma relativamente tardía durante el desarrollo, evidenciándose primero en el asta posterior en el P7 y aumentado hasta los niveles adultos hacia el P21 (Barr & Zadina 1999).

Los RO de alta afinidad suelen expresarse después de la aparición de sus ligandos correspondientes. La unión al RO-μ se observa hacia el E12,5 en ratones (Rius et al 1991) y a las 12 semanas de EPC en los humanos (Ray & Wadhwa 1999). Esta unión al RO-μ alcanza el máximo al inicio del período posnatal (P7) en la rata, y disminuye posteriormente durante la maduración, concentrándose en el asta posterior superficial (Rahman et al 1998). Mientras, los RO-κ aparecen en el E14,5 en la médula espinal de ratón (Rius et al 1991), y dominan la unión de los opioides en la rata durante el período embrionario (Attali et al 1990), antes de hiporregularse después de la primera semana posnatal de forma similar al RO-μ. Por contraste, la unión al RO-δ en la rata no se produce hasta el período posnatal (Rahman et al 1998). Por último, el receptor opioide-like (ORL1) se expresa en la médula espinal hacia el E12 en ratas, y hacia las 16 semanas de gestación en los humanos (Neal et al 2001), pero no existen estudios funcionales del ORL1 en la médula espinal neonatal.

En las aferencias primarias también se produce una reorganización posnatal considerable en la expresión de RO. Una mayor proporción de células de GRP de rata neonatal expresa RO-μ en comparación con animales mayores (Beland & Fitzgerald 2001a). Durante la primera semana posnatal, se expresan RO-μ funcionales en neuronas Aβ positivas a NF200, antes de quedar limitadas a células de diámetro pequeño y medio hacia el P21. Sin embargo, la proporción de células pequeñas C y Aδ sensibles a agonistas μ sigue siendo la misma durante el desarrollo posnatal (Nandi et al 2004; Fig. 8.4). Este resultado podría explicar la diferente selectividad y potencia de la morfina en pruebas conductuales mecánicas y calóricas en ratas en desarrollo, además de las observaciones clínicas mencionadas anteriormente.

Señalización de monoaminas en la médula espinal en desarrollo

Las vías monoaminérgicas descendentes modulan el procesamiento nociceptivo en la médula espinal madura (Millan 2002) y a continuación se explicará la maduración en desarrollo de esta señalización noradrenérgica y serotoninérgica.

Noradrenalina

La síntesis, liberación y metabolismo de la noradrenalina (NA) se evidenció por primera vez en el asta posterior de rata en el P4 (Commissiong 1983), y alcanza concentraciones máximas durante las primeras semanas posnatales, antes de disminuir significativamente en la vida adulta (Commissiong 1984).

Las pruebas indican que los receptores medulares α_2-adrenérgicos (RA-α_2), cuya expresión alcanza el máximo durante la segunda semana posnatal, intervienen en el componente adrenérgico de la inhibición descendente hacia el asta posterior, con especial importancia atribuida al subtipo RA-α_{2A} (véase Millan 2002). Si bien los agonistas del RA-α_2 deprimen selectivamente los potenciales de raíz anterior provocados

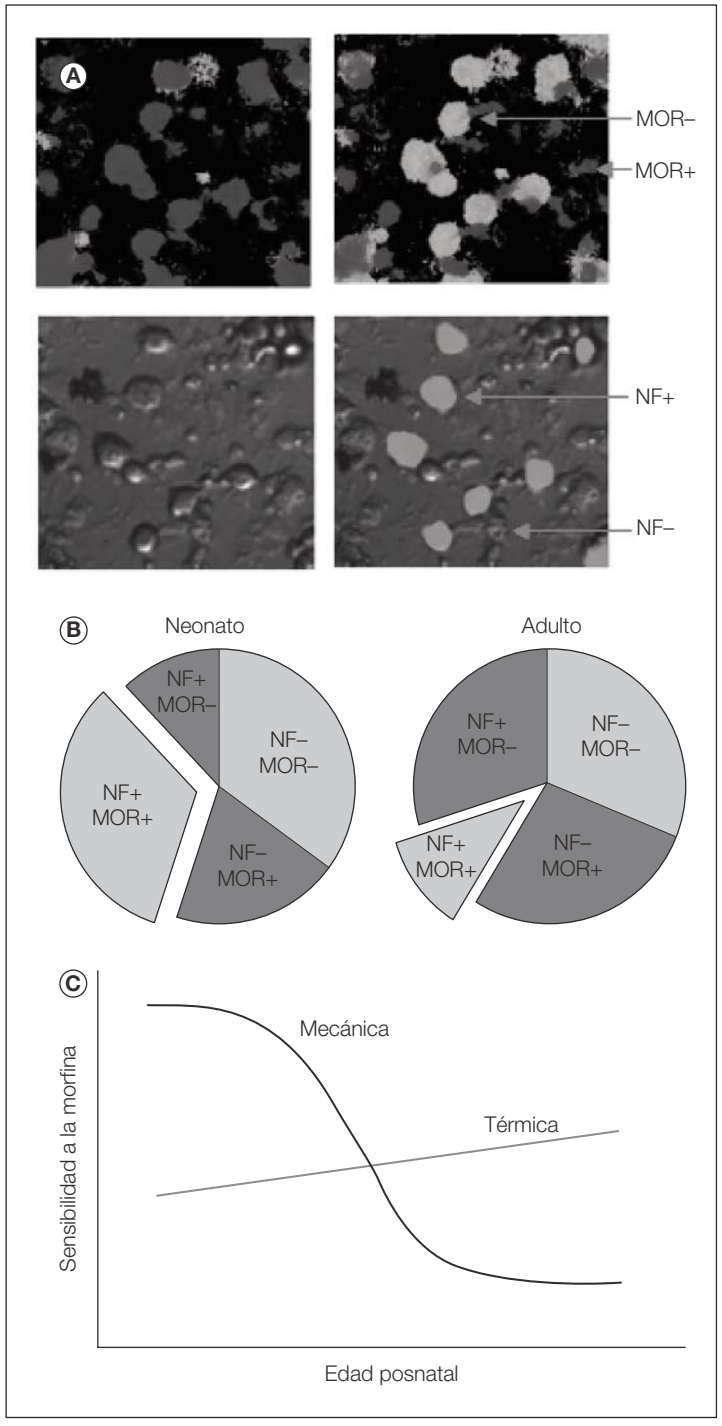


Fig. 8.4•La expresión de receptores opioides μ funcionales (MOR) está hiporregulada en las neuronas sensoriales grandes positivas a neurofilamentos durante el desarrollo posnatal. **A** Superior: neuronas del GRP lumbar de ratas recién nacidas o adultas se cultivaron y cargaron con el colorante Fura-2 sensible al calcio. La despolarización con una solución rica en K^+ produjo una entrada de Ca^{2+} y un aumento posterior de la fluorescencia. La aplicación de DAMGO, agonista de MOR, redujo el nivel de fluorescencia provocada por K^+ en un subgrupo de neuronas del GRP. Inferior: imagen fluorescente de neuronas positivas a NF200 en el mismo campo que las detectadas por inmunohistoquímica. **B** Gráficos que muestran el porcentaje de células que expresan el neurofilamento NF200 y MOR funcional en neuronas del GRP neonatal y adulto con la combinación de técnicas de imagen de inmunohistoquímica y calcio descritas anteriormente. El descenso en la expresión de MOR observado en la edad posnatal se limita al subgrupo de aferencias sensitivas mielínicas, ya que no se observó una reducción en la población NF negativa. (Reproducido de Nandi et al 2004. Copyright 2004 The International Association for the Study of Pain.) **C** La potencia analgésica de la morfina disminuye en función de la edad posnatal en pruebas conductuales de sensibilidad mecánica, pero no térmica, en la rata.

por fibras C en la médula espinal inmadura *in vitro* (Kendig et al 1991) y producen analgesia a estímulos nocivos mecánicos y calóricos en ratas neonatales, los agonistas RA-α_1, no se producen (Hughes y Barr 1988). Estudios recientes muestran que la dexmedetomidina epidural, un agonista RA-α_2 potente y selectivo, revierte la hiperalgesia inflamatoria a todas las edades posnatales en dosis que no tienen efecto sobre el procesamiento sensitivo basal. Este efecto se regula por el desarrollo, ya que la dosis necesaria para revertir la hiperalgesia es menor al inicio de la vida (Walker et al 2005).

Serotonina

Las fibras serotoninérgicas crecen desde el cordón lateral hacia el asta posterior en el E18-19 en la rata, y parecen invadir la sustancia gris al nacer (Rajaofetra et al 1989), aunque el patrón de terminación y densidad en el adulto no se alcanza hasta el P21 en la médula espinal lumbar (Bregman 1987). En la médula espinal humana también se ha descrito la aparición relativamente tardía de fibras de 5-HT durante el período perinatal (Marti et al 1987).

La médula espinal expresa diversos receptores 5-HT que se acoplan a distintas vías de señalización intracelular. Se ha observado la unión a receptores 5-HT_{1b} y 5-$HT1_c$ en la médula espinal de rata recién nacida, y su aumento con el desarrollo posnatal (Pranzatelli 1993, Pranzatelli & Galvan 1994). Estos receptores parecen funcionales, ya que los agonistas de los receptores 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b} y 5-$HT_{2/1c}$ provocan distintos cambios conductuales en ratas en el P1 (Pranzatelli 1992). Aún no se ha investigado el patrón de expresión de los receptores 5-HT_3, los únicos miembros ionotrópicos de la familia, en la médula espinal en desarrollo.

Pruebas significativas indican que los receptores 5-HT pueden regular la potencia sináptica en la médula espinal inmadura, y la naturaleza de la plasticidad depende del subtipo de receptor. En las neuronas del asta posterior superficial, la activación de receptores 5-HT_2 facilita la liberación de glutamato de forma dependiente de la PKC, mientras que los agonistas 5-HT_{1a} reducen las CPSE provocadas y miniatura en estas células (Hori et al 1996). La serotonina exógena facilita la transmisión glutamatérgica en las neuronas del asta posterior superficial por conversión de sinapsis «silentes» en funcionales por la rápida inserción de AMPAR en la membrana postsináptica (Li et al 1999). Estudios recientes de neuronas del asta posterior (AP) profunda durante el período posnatal inicial (P3-14) han demostrado que la 5-HT deprime la respuesta provocada aferente primaria en la mayoría de neuronas por activación de receptores 5-HT_{1a}, aunque la activación de receptores 5-HT_7 facilitó la llegada de estímulos sinápticos a esta región (Garraway & Hochman 2001a). Los receptores 5-HT_{1a} y 5-HT_{1b} también aumentan la incidencia de DLP en las neuronas del AP profunda después de una estimulación de alta frecuencia (Garraway y Hochman 2001b).

Aunque las llegadas de estímulos serotoninérgicos descendentes a la médula espinal madura pueden producir claramente efectos analgésicos y pronociceptivos, no está tan claro el papel de este sistema en la modulación del procesamiento sensitivo medular. Las aplicaciones intratecales de 2-metilserotonina, un agonista 5-HT_3, produjeron efectos antinociceptivos en la prueba de formalina en ratas desde el P10 (Giordano 1997). Sin embargo, la activación eléctrica de la región de la sustancia gris periacueductal (SGPA) no produce analgesia hasta el P21 (Van Praag & Frenk 1991), mientras que la estimulación del cordón dorsolateral no puede inhibir el disparo de neuronas del asta posterior hasta por lo menos P10 (Fitzgerald & Koltzenburg 1986). Esto puede deberse a niveles insuficientes de serotonina en las terminales sinápticas durante el período posnatal inicial, ya que la aplicación de D-anfetamina en dosis (2 mg/kg) que potenciarían la liberación de todas las monoaminas no altera la conducta del dolor antes del P10 (Abbott & Guy 1995).

DESARROLLO DEL PROCESAMIENTO DEL DOLOR EN REGIONES CEREBRALES SUPERIORES

Si bien proporciona información importante en cuanto a las reacciones de los lactantes a una estimulación nociva y a la adecuación de la analgesia, el estudio de las respuestas conductuales y reflejas y de sus circuitos sinápticos subyacentes de la médula espinal no puede reflejar del todo la «experiencia de dolor» real, que requiere la maduración funcional de centros cerebrales superiores. Incluso reacciones bastante complejas no afectan a la corteza, sino que se deben a interacciones complejas a nivel del tronco encefálico. Una rata sometida a descerebración a nivel mediocolicular muestra reflejos organizados al dolor, e incluso vocalización (Woolf 1984). Los lactantes humanos muestran expresiones faciales concretas asociadas a la lesión tisular, aunque por debajo de las 32 semanas, en gran parte, parecen ser de origen subcortical (Oberlander et al 2002). En otras palabras, los reflejos más intensos no necesariamente significan que el dolor percibido sea mayor. Podrían ser un reflejo de la ausencia del control inhibidor normal o influencias «apagadas» de estructuras cerebrales superiores sobre estructuras medulares. En efecto, podría discutirse si una respuesta refleja exagerada a un estímulo nocivo podría proteger y beneficiar a un organismo que no puede percibir ni organizar una respuesta más directa al dolor por inmadurez (o disfunción) cortical.

Por comparación con los componentes periféricos y medulares del procesamiento nociceptivo, se dispone de muchos menos datos sobre la maduración de las proyecciones ascendentes a regiones supraespinales que son esenciales para la percepción del dolor. En la rata, las aferencias parecen alcanzar el tálamo hacia el E19, mientras que las proyecciones talamocorticales parecen salir del tálamo hacia el E16 y forman conexiones sinápticas funcionales en la placa cortical alrededor del E18-19 (Higashi et al 2002). Al nacer, los axones talámicos se han extendido hacia las capas IV, V y VI de forma topográficamente exacta (Agmon et al 1995, Rebsam et al 2002), y muestran un patrón relacionado con la periferia en la capa IV que precede a la formación del tubo (Schlaggar & O'Leary 1994). Pruebas recientes indican que la distribución espacial de las sinapsis talámicas en las neuronas corticales (predominantemente halladas en las espinas dendríticas) se establece ya en el P11 en la corteza somatosensorial del ratón (Lev et al 2002).

La diferenciación citoarquitectónica normal en la corteza primaria somatosensorial (SI) depende de la transmisión glutamatérgica de la llegada de estímulos talamocorticales (TC) en desarrollo (Hannan et al 2001, Iwasato et al 2000). Estas sinapsis muestran una PLP en un período crítico que se parece estrechamente al período en el que una entrada de estímulos sensitivos alterados provoca una reorganización anatómica en SI (Crair y Malenka 1995). En la PLP en esta región puede intervenir la conversión dependiente de la actividad de sinapsis «silentes» en funcionales, ya que se observan sinapsis de NMDAR puras en el P2-5, pero desaparecen hacia el P8-9, junto con la capacidad de inducir una PLP (Isaac et al 1997). La modulación de la liberación de transmisores desde aferencias TC por receptores presinápticos de kainato también se limita a la primera semana posnatal (Kidd et al 2002).

En el feto humano, las principales aferencias a la corteza (como las fibras talamocorticales) crecen a través de la zona de la subplaca transitoria «en espera», y se acumulan bajo la placa cortical (PC) entre las 22 y 26 semanas de gestación. Estas fibras aferentes penetran gradualmente en la placa cortical después de las 26 semanas. A continuación, se produce un proceso prolongado de disolución de la subplaca, por crecimiento y maduración de conexiones asociativas en la corteza cerebral humana (Kostovic & Judas 2002). A las 29 semanas, se observan potenciales somatosensoriales humanos provocados por estimulación eléctrica (Klimach & Cooke 1988), si bien estudios preliminares con espectroscopia de infrarrojos durante cortes con lanceta en el talón en clínica indican que existe una respuesta del flujo sanguíneo cortical ya a las 25 semanas (R. Slater, J. Meek y M. Fitzgerald, observaciones no publicadas). Es necesario seguir investigando la maduración de las respuestas corticales al dolor.

DESARROLLO DE LOS MECANISMOS DE DOLOR CRÓNICO EN EL RECIÉN NACIDO

Actualmente, se comprende bien que la lesión tisular provoca una plasticidad significativa en la organización estructural y funcional de las redes sensoriales. Se piensa que estos cambios aumentan la excitabilidad neuronal que subyace en el dolor persistente, la hiperalgesia y la alodinia. No se tienen tantos datos sobre los efectos persistentes de la lesión tisular en la edad de lactante.

Desarrollo del dolor asociado con inflamación y lesión tisular

La lesión tisular periférica causada por cortes repetidos con lanceta en el talón de recién nacidos produce hiperalgesia, como demuestra una reducción en el umbral de los reflejos flexores cutáneos, que dura de días a semanas en presencia de la lesión (Fitzgerald et al 1988, 1989). Además, el umbral mecánico necesario para producir el reflejo cutáneo abdominal disminuye significativamente después de una intervención quirúrgica abdominal en los lactantes (Andrews & Fitzgerald 2002). En crías de rata, el tratamiento con carragenina y aceite de mostaza produce una hiperalgesia mecánica significativa en el P3 que aumenta con la edad posnatal (Howard et al 2001, Jiang & Gebhart 1998).

La hiperalgesia después de una inflamación en la rata neonatal va acompañada de cambios significativos en los componentes central y periférico del procesamiento nociceptivo. Las inyecciones de carragenina en el P1 aumentaron la expresión de CGRP en neuronas sensoriales grandes y pequeñas durante el desarrollo posnatal inmediato (Beland & Fitzgerald 2001b), y la inflamación inducida por tratamiento con adyuvante completo de Freund (ACF) aumentó la prevalencia de fibras positivas a CGRP en el asta posterior superficial en el P6-15 (Ling et al 2003). Las inyecciones de ACF en el P1 también producen una expansión aguda del campo de terminación del nervio ciático mayor en la lámina II del asta posterior (Walker et al 2003). Mientras, los registros electrofisiológicos in vivo de neuronas del asta posterior del P3 al P21 después de la inflamación periférica con carragenina han demostrado un aumento en la sensibilización provocada de las fibras A, actividad espontánea y magnitud de la respuesta en todas las edades posnatales (Torsney & Fitzgerald 2002).

Las heridas que afectan a todo el grosor de la piel en la piel hirsuta del pie de ratas neonatales producen una reducción persistente del umbral conductual al estímulo mecánico durante por lo menos 3 semanas, debido probablemente a alteraciones importantes centrales y periféricas en las conexiones sensitivas. La hiperinervación significativa de la zona de la herida por fibras mielínicas A y amielínicas C persiste hasta durante 12 semanas después de la lesión original (Reynolds & Fitzgerald 1995). La inervación aumentada de la herida y la hipersensibilidad posterior se producen independientemente de la actividad eléctrica (De Lima et al 1999) y, en su lugar, pueden depender de la liberación de factores neurotróficos de la región lesionada (Alvares et al 2005, Constantinou et al 1994) o de una hiporregulación específica del lugar de factores que, habitualmente, inhiben el crecimiento axonal en la piel (Moss et al 2005). Bastante después de haberse curado las heridas, los campos receptivos del asta posterior de la región siguen aumentados de tamaño (Torsney & Fitzgerald 2003). Estos hallazgos tienen importantes implicaciones para las consecuencias de la lesión y el traumatismo tisular en el recién nacido.

Desarrollo del dolor asociado con una lesión nerviosa

Las neuronas sensoriales en desarrollo son extremadamente vulnerables a una lesión nerviosa periférica, ya que la transección del nervio ciático mayor en la rata neonatal causa una rápida muerte celular de aproximadamente el 75% de las neuronas axotomizadas, mientras que la velocidad y el grado (30%) de muerte celular son mucho menores en el adulto. En ello parecen intervenir mecanismos apoptósicos, ya que células positivas al marcador apoptósico TUNEL aparecen en neuronas del GRP un día después de la transección nerviosa en el P0 (Oliveira et al 1997, Whiteside et al 1998), debido probablemente a la retirada del soporte neurotrófico periférico necesario para la supervivencia. En efecto, la aplicación local de BDNF o NT3 al muñón proximal de un nervio ciático mayor lesionado salva la pérdida de neuronas del GRP (Eriksson et al 1994), igual que el tratamiento con factor inhibidor de la leucemia (LIF) (Cheema et al 1994). Aunque no existen pruebas de que la lesión nerviosa periférica produzca una pérdida celular en el asta posterior inmadura, publicaciones previas no muestran una reducción del crecimiento somatodendrítico de neuronas de proyección medular después de una lesión del nervio ciático mayor en el P0 (Fitzgerald & Shortland 1988).

La lesión nerviosa neonatal va acompañada de un brote de llegadas de estímulos periféricos intactos adyacentes en la médula espinal. Por ejemplo, el territorio aferente central del nervio safeno interno se extiende hasta dos veces su tamaño normal después de la transección del nervio ciático mayor en P1. La germinación significativa, que incluye fibras que expresan sustancia P y CGRP, se observa sólo si la lesión se produce durante los primeros días posnatales (Fitzgerald 1985b, Fitzgerald et al 1990, Reynolds & Fitzgerald 1992, Shortland & Fitzgerald 1994) y va acompañada de la formación de conexiones sinápticas funcionales en regiones denervadas adyacentes de la médula espinal (Shortland & Fitzgerald 1991). Aún no están claras las consecuencias de la germinación colateral para el procesamiento nociceptivo. Podría ser un útil sistema compensador para restablecer el estímulo sensitivo de un área de la superficie corporal donde se ha perdido, pero los efectos a largo plazo de una alteración permanente en el mapa sensitivo del organismo pueden ser perjudiciales.

No se comprende bien la epidemiología del dolor neuropático en lactantes y niños. Las lesiones del plexo braquial que se producen en los lactantes durante el parto no parecen dar lugar a un dolor neuropático crónico (Anand & Birch 2002). Sin embargo, artículos recientes muestran que el dolor de miembro fantasma se produce en la mayoría de niños amputados, y está significativamente infradiagnosticado en las historias clínicas (Krane & Heller 1995).

Las lesiones nerviosas periféricas no parecen provocar una conducta de dolor neuropático en ratas neonatales, a diferencia de los pronunciados cambios conductuales observados en ratas adultas. La ligadura prieta de los nervios espinales L5-6 durante las 2 primeras semanas de vida produjo sólo una alodinia mecánica transitoria, mientras que la lesión nerviosa en el P21 provocó las conductas de dolor neuropático prolongado que caracterizan al adulto (Lee & Chung 1996). Además, la lesión del nervio ciático mayor antes del P21 no se asocia con la autonomía (automutilación) observada en adultos (Anand 1992). Un estudio de la conducta del dolor en un modelo de lesión nerviosa con nervio conservado (SNI) también indica que la alodinia mecánica se inicia después del P21 (Howard et al 2004). Los resultados anteriores indican que los mecanismos subyacentes al dolor neuropático se desarrollan durante el período posnatal, y estudios adicionales podrían ayudar a comprender el dolor crónico.

¿Producen la lesión precoz y el dolor alteraciones a largo plazo en el procesamiento del dolor en adultos?

La expresión de moléculas, receptores y canales clave asociados con la transmisión sensitiva y el dolor están muy reguladas durante el desarrollo posnatal, y ello va acompañado de una reorganización estructural y funcional de las conexiones sensitivas. Dado que gran parte de este desarrollo depende de la actividad neural, es probable que la maduración del procesamiento del dolor normal requiera patrones definidos de estímulos aferentes. Por tanto, la actividad anormal o excesiva relacionada con el dolor y la lesión al inicio de la vida tiene el potencial de causar cambios a largo plazo en el procesamiento somatosensorial y del dolor (Fitzgerald & Walker 2003). Ello es importante al considerar a los prematuros en cuidados intensivos (Anand 2000, Porter et al 1999). Un artículo canadiense calcula que los lactantes de 28-32 semanas de EPC se someten a 2-10 procedimientos agresivos al día (Johnston et al 1997), mientras que un estudio de 54 recién nacidos del Reino Unido registró más de 3.000 procedimientos agresivos durante su estancia hospitalaria (Barker & Rutter 1995).

Puede ser difícil interpretar los estudios clínicos sobre los efectos a largo plazo del dolor inicial a causa de factores que crean confusión, como la edad gestacional al nacer, la duración de la estancia en cuidados intensivos, la intensidad del estímulo y el tipo de crianza. La circuncisión neonatal se asocia con respuestas aumentadas al dolor durante la inoculación en lactantes de 4-6 meses y, se revierte parcialmente con el empleo de anestesia local (Taddio et al 1997), y las reacciones faciales de niños de 14 meses a la inoculación está influida por la exposición a procedimientos hospitalarios iniciales (Peters 2001). Trabajos recientes mostraron que adolescentes nacidos prematuramente tenían hipersensibilidad a la estimulación táctil (Buskila et al 2003). Además, los lactantes con un peso muy bajo al nacer (PMBN) tienen más probabilidades de presentar somatización (dolores gástricos, cefaleas u otras molestias no explicadas) a los 4,5 años que los lactantes nacidos a término, aunque esto se resuelve a los 8-10 años (Grunau et al 1994). En un estudio ciego de hipersensibilidad abdominal referida en lactantes con dolor visceral, la sensibilidad aumentada aún se observaba 3 meses después de la cirugía correctora (Andrews et al 2002). Sin embargo, otros estudios han descrito una sensibilidad dolorosa inalterada o incluso disminuida en niños previamente expuestos a procedimientos dolorosos repetidos (Grunau et al 1994, Oberlander et al 2000), por lo que es necesario seguir estudiando este tema. Los modelos animales diseñados para desvelar el papel de la experiencia del dolor inicial han destacado la complejidad de diseñar e interpretar estos estudios a largo plazo, en concreto para elegir un estímulo doloroso neonatal de intensidad y duración adecuadas y decidir cuándo y cómo estudiar los efectos. Las consecuencias de la lesión neonatal parecen depender, fundamentalmente, de la naturaleza del estímulo (Fitzgerald & Walker 2003). La exposición a pinchazos de aguja repetidos en la pata durante la primera semana de vida produce una hiperalgesia térmica transitoria (Anand et al 1999), pero una lesión más grave por inyecciones repetidas de formalina al 10% en patas de animales recién nacidos produce una hipoalgesia más generalizada en la vida adulta (Bhutta et al 2001). Las heridas cutáneas locales en la primera semana de vida producen un aumento prolongado en la sensibilidad mecánica conductual en el área previamente herida, acompañada de una expansión de los campos receptivos del asta posterior (Alvares et al 2000, Torsney & Fitzgerald 2003). La plasticidad a largo plazo de la médula espinal causada por inflamación de la pata trasera con ACF se confunde por el hecho de que la lesión neonatal realmente era una lesión crónica que se prolongó hasta la vida adulta (Ruda et al 2000). Una inflamación aguda, pero no obstante importante, que duró la primera semana posnatal no produjo los mismos efectos (Walker et al 2003), ni tampoco afectó a las propiedades del campo receptivo de células del asta posterior 3 semanas después (Torsney & Fitzgerald 2003).

Un reciente estudio de crías de rata sometidas a inflamación de la pata trasera en dosis bajas en diferentes edades posnatales y durante un período prolongado mostró dos claros cambios a largo plazo en la conducta del dolor:

1. La inflamación unilateral de la pata trasera produjo una reducción generalizada de la sensibilidad mecánica y térmica en todo el cuerpo, que no se evidenció hasta que el animal tuvo más de 4 semanas de vida.
2. Una reinflamación de la pata afectada indujo un aumento rápido y localizado de la hiperalgesia mecánica y calórica, que apareció durante la primera semana posnatal (Fig. 8.5).

La hipoalgesia basal de inicio tardío y la hiperalgesia inflamatoria de inicio precoz se observan sólo si el estímulo inflamatorio original se aplica en los primeros 10 días de vida, y los dos efectos duran hasta la vida adulta. La existencia de una depresión basal global y un aumento específico de respuestas al dolor con distintos tiempos de inicio pueden explicar los estudios aparentemente contradictorios de diferentes grupos en esta área (Ren et al 2004).

Parece probable que estas alteraciones a largo plazo en las conductas del dolor después de una lesión nerviosa o tisular durante la primera infancia reflejan la plasticidad subyacente en las características anatómicas, neuroquímicas y fisiológicas de vías sensitivas centrales y periféricas, pero deben realizarse más trabajos para comprender cómo las lesiones precoces modulan el procesamiento nociceptivo en el sistema nervioso maduro.

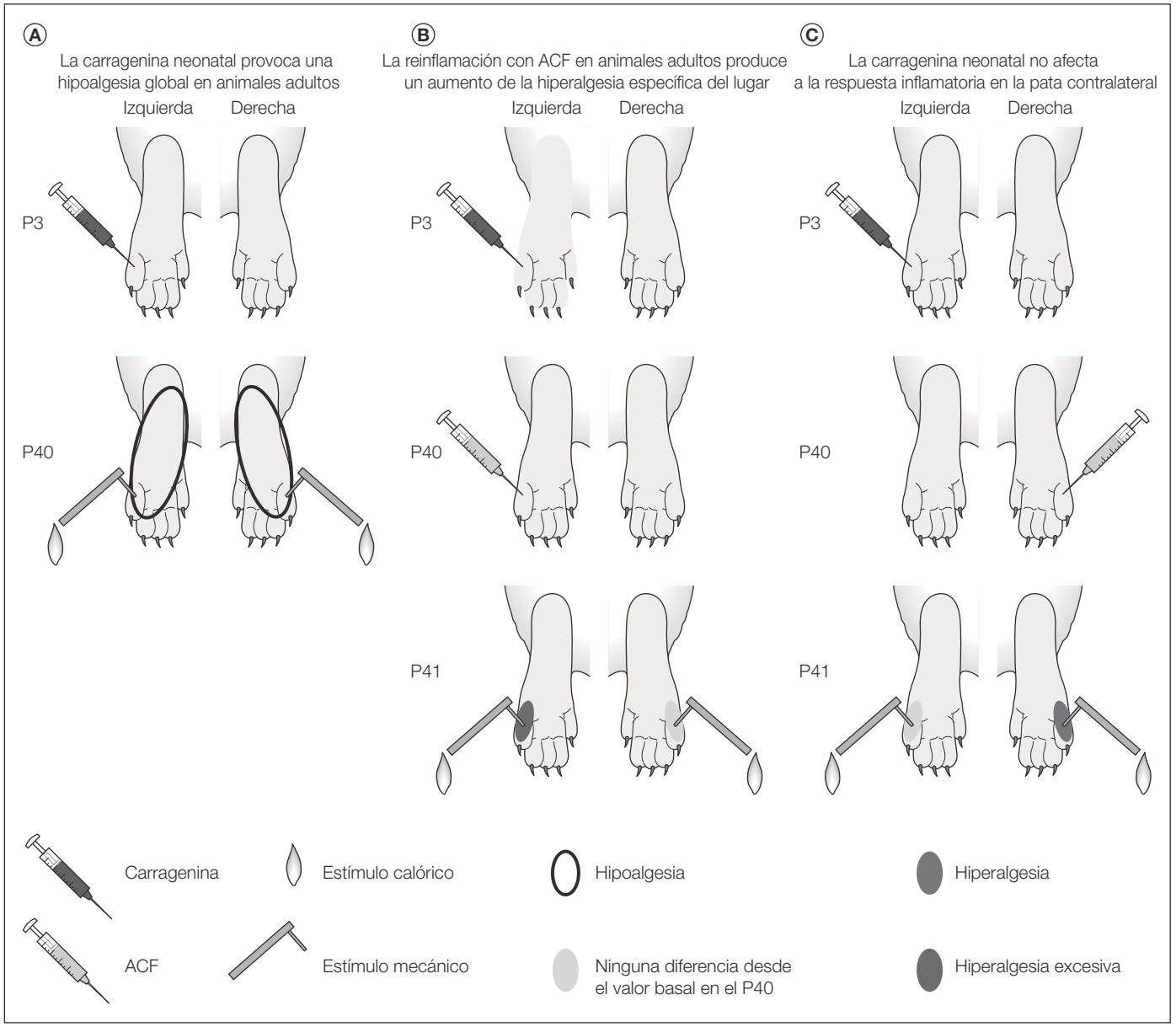


Fig. 8.5•Cambios a largo plazo en el procesamiento sensorial que se producen después de una inflamación periférica durante el período posnatal inicial. **A** La inyección de carragenina en la pata posterior izquierda en el P3 produjo un aumento global de los umbrales mecánicos y térmicos determinados en el P40. **B** Contra este fondo de hipoalgesia basal después de la inyección de carragenina en el P3, una reinflamación de la pata trasera izquierda por inyección de adyuvante completo de Freund (ACF) en el P40 produce una hiperalgesia mecánica y térmica excesiva en el P41 en comparación con ratas que no sufrieron inflamación en el P3. Esta mayor hiperalgesia era específica del lugar, ya que los umbrales medidos en la pata contralateral (derecha) no fueron significativamente diferentes de los basales previos al ACF en el P40. **C** La inflamación previa de la pata trasera izquierda en el P3 no altera la hiperalgesia inducida por inflamación debida a inyecciones de ACF en la pata trasera derecha en el P40, sugiriendo de nuevo que la localización de la segunda inflamación es fundamental para determinar el nivel de hiperalgesia mecánica y térmica. (Reproducido de Ren et al 2004. Copyright 2004 The International Association for the Study of Pain.)

Bibliografía

Abbott F V, Guy E R 1995 Effects of morphine, pentobarbital and amphetamine on formalin-induced behaviours in infant rats: sedation versus specific suppression of pain. Pain 62:303–312

Agmon A, Yang L T, Jones E G et al 1995 Topological precision in the thalamic projection to neonatal mouse barrel cortex. Journal of Neuroscience 15:549–561

Ahmadi S, Muth-Selbach U, Lauterbach A et al 2003 Facilitation of spinal NMDA receptor currents by spillover of synaptically released glycine. Science 300(5628):2094–2097

Akesson E, Kjaeldgaard A, Samuelsson E B et al 2000 Ionotropic glutamate receptor expression in human spinal cord during first trimester development. Brain Research. Developmental Brain Research 119:55–63

Albuquerque C, Lee C J, Jackson A C et al 1999 Subpopulations of GABAergic and non-GABAergic rat dorsal horn neurons express Ca^{2+}-permeable AMPA receptors. European Journal of Neuroscience 11:2758–2766

Altman J, Bayer S A 1984 The development of the rat spinal cord. Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology 85:1–164

Alvares D, Torsney C, Beland B et al 2000 Modelling the prolonged effects of neonatal pain. Progress in Brain Research 129:365–373

Alvares D, Beggs S, Moss A et al 2005 NT-3 mediates hyperinnervation in neonatally wounded skin. (submitted)

Anand K J S 2000 Pain, plasticity and premature birth: a prescription for permanent suffering? Nature Medicine 6:971–973

Anand K J, Coskun V, Thrivikraman K V et al 1999 Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. Physiology and Behavior 66:627–637

Anand P 1992 Lack of chronic pain and autotomy in young children and rats after peripheral nerve injury: the basis of a new plasticity theory of chronic pain. Journal of Neurology 239(Suppl 2):S12

Anand P, Birch R 2002 Restoration of sensory function and lack of long-term chronic pain syndromes after brachial plexus injury in human neonates. Brain 125:113–122

Andrews K, Fitzgerald M 1994 The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields and the effects of contralateral stimulation. Pain 56:95–101

Andrews K, Fitzgerald M 2000 Flexion reflex responses in biceps femoris and tibialis anterior in human neonates. Early Human Development 57(2):105–110

Andrews K, Fitzgerald M 2002 Wound sensitivity as a measure of analgesic effects following surgery in human neonates and infants. Pain 99:185–195

Andrews K A, Desai D, Dhillon H K et al 2002 Abdominal sensitivity in the first year of life: comparison of infants with and without prenatally-diagnosed unilateral hydronephrosis. Pain 100:35–46

Attali B, Saya D, Vogel Z 1990 Pre- and postnatal development of opiate receptor subtypes in rat spinal cord. Brain Research. Developmental Brain Research 53(1):97–102

Audinat E, Lambolez B, Rossier J et al 1994 Activity-dependent regulation of N-methyl-D-aspartate receptor subunit expression in rat cerebellar granule cells. European Journal of Neuroscience 6:1792–1800

Azkue J J, Liu X G, Zimmermann M et al 2003 Induction of long-term potentiation of C fibre-evoked spinal field potentials requires recruitment of group I, but not group II/III metabotropic glutamate receptors. Pain 106:373–379

Baba H, Doubell T P, Moore K A et al 2000 Silent NMDA receptor-mediated synapses are developmentally regulated in the dorsal horn of the rat spinal cord. Journal of Neurophysiology 83:955–962

Baccei M L, Fitzgerald M 2004 Development of GABAergic and glycinergic transmission in the neonatal rat dorsal horn. Journal of Neuroscience 24:4749–4757

Baccei M L, Bardoni R, Fitzgerald M 2003 Development of nociceptive synaptic inputs to the neonatal rat dorsal horn: glutamate release by capsaicin and menthol. Journal of Physiology 549:231–242

Barbieri M, Nistri A 2001 Depression of windup of spinal neurons in the neonatal rat spinal cord in vitro by an NK3 tachykinin receptor antagonist. Journal of Neurophysiology 85:1502–1511

Bardoni R, Magherini P C, MacDermott A B 1998 NMDA EPSCs at glutamatergic synapses in the spinal cord dorsal horn of the postnatal rat. Journal of Neuroscience 18:6558–6567

Bardoni R, Magherini P C, MacDermott A B 2000 Activation of NMDA receptors drives action potentials in superficial dorsal horn from neonatal rats. Neuroreport 11:1721–1727

Barker D P, Rutter N 1995 Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 72:F47–F48

Barr G A 1999 Antinociceptive effects of locally administered morphine in infant rats. Pain 81:155–161

Barr G A, Zadina J E 1999 Maturation of endomorphin-2 in the dorsal horn of the medulla and spinal cord of the rat. Neuroreport 10:3857–3860

Barr G A, Limon E, Luthmann R A et al 2003 Analgesia induced by local plantar injections of opiates in the formalin test in infant rats. Developmental Psychobiology 42:111–122

Beggs S, Torsney C, Drew L J et al 2002 The postnatal reorganization of primary afferent input and dorsal horn cell receptive fields in the rat spinal cord is an activity-dependent process. European Journal of Neuroscience 16:1249–1258

Behar T, Schaffner A, Laing P et al 1993 Many spinal cord cells transiently express low molecular weight forms of glutamic acid decarboxylase during embryonic development. Brain Research. Developmental Brain Research 72:203–218

Beland B, Fitzgerald M 2001a Mu- and delta-opioid receptors are downregulated in the largest diameter primary sensory neurons during postnatal development in rats. Pain 90:143–150

Beland B, Fitzgerald M 2001b Influence of peripheral inflammation on the postnatal maturation of primary sensory neuron phenotype in rats. Journal of Pain 2:36–45

Ben-Ari Y 2002 Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. Nature Reviews. Neuroscience 3:728–739

Ben-Ari Y, Cherubini E, Corradetti R et al 1989 Giant synaptic potentials in immature rat CA3 hippocampal neurones. Journal of Physiology 416:303–325

Benn S C, Costigan M, Tate S et al 2001 Developmental expression of the TTX-resistant voltage-gated sodium channels $Na_V1.8$ (SNS) and $Na_V1.9$ (SNS2) in primary sensory neurons. Journal of Neuroscience 21:6077–6085

Berki A C, O'Donovan M J, Antal M 1995 Developmental expression of glycine immunoreactivity and its colocalization with GABA in the embryonic chick lumbosacral spinal cord. Journal of Comparative Neurology 362:583–596

Berthele A, Boxall S J, Urban A N et al 1999 Distribution and developmental changes in metabotropic glutamate receptor messenger RNA expression in the rat lumbar spinal cord. Brain Research. Developmental Brain Research 112:39–53

Bhutta A T, Rovnaghi C, Simpson P M et al 2001 Interactions of inflammatory pain and morphine in infant rats: long-term behavioral effects. Physiology and Behavior 73:51–58

Bice T N, Beal J A 1997a Quantitative and neurogenic analysis of neurons with supraspinal projections in the superficial dorsal horn of the rat lumbar spinal cord. Journal of Comparative Neurology 388:565–574

Bice T N, Beal J A 1997b Quantitative and neurogenic analysis of the total population and subpopulations of neurons defined by axon projection in the superficial dorsal horn of the rat lumbar spinal cord. Journal of Comparative Neurology 388:550–564

Blake J F, Cao C Q, Headley P M et al 1993 Antagonism of baclofen-induced depression of whole-cell synaptic currents in spinal dorsal horn neurones by the potent $GABA_B$ antagonist CGP55845. Neuropharmacology 32:1437–1440

Bouwmeester N J, van den Anker J N, Hop W C et al 2003 Age- and therapy-related effects on morphine requirements and plasma concentrations of morphine and its metabolites in postoperative infants. British Journal of Anaesthesia 90:642–652

Bregman B S 1987 Development of serotonin immunoreactivity in the rat spinal cord and its plasticity after neonatal spinal cord lesions. Brain Research 431:245–263

Burnashev N, Monyer H, Seeburg P H et al 1992 Divalent ion permeability of AMPA receptor channels is dominated by the edited form of a single subunit. Neuron 8:189–198

Buskila D, Neumann L, Zmora E et al 2003 Pain sensitivity in prematurely born adolescents. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine 157(11):1079–1082

Caspary T, Anderson K V 2003 Patterning cell types in the dorsal spinal cord: what the mouse mutants say. Nature Reviews. Neuroscience 4:289–297

Cheema S S, Richards L, Murphy M et al 1994 Leukemia inhibitory factor prevents the death of axotomised sensory neurons in the dorsal root ganglia of the neonatal rat. Journal of Neuroscience Research 37:213–218

Chen J, Sandkuhler J 2000 Induction of homosynaptic long-term depression at spinal synapses of sensory A delta-fibers requires activation of metabotropic glutamate receptors. Neuroscience 98:141–148

Cheng L, Arata A, Mizuguchi R et al 2004 *Tlx3* and *Tlx1* are post-mitotic selector genes determining glutamatergic over GABAergic cell fates Nature Neuroscience 7:510–517

Chery N, De Koninck Y 1999 Junctional versus extrajunctional glycine and GABA(A) receptor-mediated IPSCs in identified lamina I neurons of the adult rat spinal cord. Journal of Neuroscience 19:7342–7355

Cheunsuang O, Maxwell D, Morris R 2002 Spinal lamina I neurones that express neurokinin 1 receptors: II. Electrophysiological characteristics, responses to primary afferent stimulation and effects of a selective mu-opioid receptor agonist. Neuroscience 111:423–434

Coggeshall R E, Pover C M, Fitzgerald M 1994 Dorsal root ganglion cell death and surviving cell numbers in relation to the development of sensory innervation in the rat hindlimb. Brain Research. Developmental Brain Research 82:193–212

Coggeshall R E, Jennings E A, Fitzgerald M 1996 Evidence that large myelinated primary afferent fibers make synaptic contacts in lamina II of neonatal rats. Brain Research. Developmental Brain Research 92:81–90

Commissiong J W 1983 Development of catecholaminergic nerves in the spinal cord of the rat. Brain Research 264:197–208

Commissiong J W 1984 Synthesis of catecholamines in the developing spinal cord of the rat. Journal of Neurochemistry 42:1574–1581

Constantinou J, Reynolds M L, Woolf C J et al 1994 Nerve growth factor levels in developing rat skin: upregulation following skin wounding. Neuroreport 5:2281–2284

Crair M C, Malenka R C 1995 A critical period for long-term potentiation at thalamocortical synapses. Nature 375:325–328

De Felipe C, Herrero J F, O'Brien J A et al 1998 Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. Nature 392:394–397

De Lima J, Alvares D, Hatch D J et al 1999 Sensory hyperinnervation after neonatal skin wounding: effect of bupivacaine sciatic nerve block. British Journal of Anaesthesia 83:662–664

De Vries J I, Visser G H, Prechtl H F 1985 The emergence of fetal behaviour. II. Quantitative aspects. Early Human Development 12:99–120

Dickenson A H 1997 Excitatory amino acids and pain. In: Besson J-M, Dickenson A H (eds) The pharmacology of pain. Handbook of experimental pharmacology, Vol 130. Springer-Verlag, Berlin

Dickson B J 2002 Molecular mechanisms of axon guidance. Science 298(5600):1959–1964

Ekholm J 1967 Postnatal changes in cutaneous reflexes and in the discharge pattern of cutaneous and articular sense organs. A morphological and physiological study in the cat. Acta Physiologica Scandinavica Suppl 297:1–130

English K B, Burgess P R, Kavka-Van Norman D 1980 Development of rat Merkel cells. Journal of Comparative Neurology 194:475–496

Eriksson N P, Lindsay R M, Aldskogius H 1994 BDNF and NT-3 rescue sensory but not motoneurones following axotomy in the neonate. Neuroreport 5:1445–1448

Falcon M, Guendellman D, Stolberg A et al 1996 Development of thermal nociception in rats. Pain 67(1):203–208
Ferrington D G, Hora M O, Rowe M J 1984 Functional maturation of tactile sensory fibers in the kitten. Journal of Neurophysiology 52:74–85
Fitzgerald M 1985a The post-natal development of cutaneous afferent fibre input and receptive field organization in the rat dorsal horn. Journal of Physiology 364:1–18
Fitzgerald M 1985b The sprouting of saphenous nerve terminals in the spinal cord following early postnatal sciatic nerve section in the rat. Journal of Comparative Neurology 240:407–413
Fitzgerald M 1987a Spontaneous and evoked activity of foetal primary afferents 'in vivo'. Nature 326:603–605
Fitzgerald M 1987b Cutaneous primary afferent properties in the hind limb of the neonatal rat. Journal of Physiology 383:79–92
Fitzgerald M 1987c Prenatal growth of fine-diameter primary afferents into the rat spinal cord: a transganglionic tracer study. Journal of Comparative Neurology 261:98–104
Fitzgerald M 1988 The development of activity evoked by fine diameter cutaneous fibres in the spinal cord of the newborn rat. Neuroscience Letters 86:161–166
Fitzgerald M, Gibson S 1984 The postnatal physiological and neurochemical development of peripheral sensory C fibres. Neuroscience 13:933–944
Fitzgerald M, Howard R 2003 The neurobiological basis of pediatric pain. In: Schechter N, Berde C, Yaster M (eds) Pain in children and adolescents, 2nd edn. Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, p 19–42
Fitzgerald M, Jennings E 1999 The postnatal development of spinal sensory processing. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 96:7719–7722
Fitzgerald M, Koltzenburg M 1986 The functional development of descending inhibitory pathways in the dorsolateral funiculus of the newborn rat spinal cord. Brain Research 389:261–270
Fitzgerald M, MacDermott A 2005 The development of pain systems. In: Hunt S B, Koltzenburg M (eds) The neurobiology of pain. Oxford University Press, Oxford (in press)
Fitzgerald M, Shortland P 1988 The effect of neonatal peripheral nerve section on the somadendritic growth of sensory projection cells in the rat spinal cord. Brain Research 470:129–136
Fitzgerald M, Swett J 1983 The termination pattern of sciatic nerve afferents in the substantia gelatinosa of neonatal rats. Neuroscience Letters 43:149–154
Fitzgerald M, Walker S 2003 The role of activity in developing pain pathways. In: Dostrovsky J O, Carr D B, Koltzenburg M (eds) Proceedings of the 10th World Congress on Pain. Progress in pain research and management, Vol 24. IASP Press, Seattle
Fitzgerald M, King A E, Thompson S W et al 1987 The postnatal development of the ventral root reflex in the rat; a comparative in vivo and in vitro study. Neuroscience Letters 78:41–45
Fitzgerald M, Shaw A, MacIntosh N 1988 Postnatal development of the cutaneous flexor reflex: comparative study of preterm infants and newborn rat pups. Developmental Medicine and Child Neurology 30:520–526
Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N 1989 Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. Pain 39:31–36
Fitzgerald M, Woolf C J, Shortland P 1990 Collateral sprouting of the central terminals of cutaneous primary afferent neurons in the rat spinal cord: pattern, morphology, and influence of targets. Journal of Comparative Neurology 300:370–385
Fox A J, Naeem S, Patel I A et al 1996 Receptors mediating tachykinin-evoked depolarisations of neurons in the neonatal rat spinal cord. Acta Biologica Hungarica 47:129–144
Fundin B T, Silos-Santiago I, Ernfors P et al 1997 Differential dependency of cutaneous mechanoreceptors on neurotrophins, trk receptors, and P75 LNGFR. Developmental Biology 190:94–116
Garraway S M, Hochman S 2001a Pharmacological characterization of serotonin receptor subtypes modulating primary afferent input to deep dorsal horn neurons in the neonatal rat. British Journal of Pharmacology 132:1789–1798
Garraway S M, Hochman S 2001b Serotonin increases the incidence of primary afferent-evoked long-term depression in rat deep dorsal horn neurons. Journal of Neurophysiology 85:1864–1872
Gasnier B 2000 The loading of neurotransmitters into synaptic vesicles. Biochimie 82:327–337
Giannakoulopoulos X, Sepulveda W, Kourtis P et al 1994 Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. Lancet 344(8915):77–81
Gibbs L M, Kendig J J 1992 Substance P and NMDA receptor-mediated slow potentials in neonatal rat spinal cord: age-related changes. Brain Research 595:236–241
Giordano J 1997 Antinociceptive effects of intrathecally administered 2-methylserotonin in developing rats. Brain Research. Developmental Brain Research 98:142–144
Gonzales R, Coderre T J, Sherbourne C D et al 1991 Postnatal development of neurogenic inflammation in the rat. Neuroscience Letters 127:25–27
González D L, Fuchs J L, Droge M H 1993 Distribution of NMDA receptor binding in developing mouse spinal cord. Neuroscience Letters 151:134–137
Green G M, Gibb A J 2001 Characterization of the single-channel properties of NMDA receptors in laminae I and II of the dorsal horn of neonatal rat spinal cord. European Journal of Neuroscience 14:1590–1602
Gross M K, Dottori M, Goulding M 2002 Lbx1 specifies somatosensory association interneurons in the dorsal spinal cord. Neuron 34(4):535–549
Grunau R V, Whitfield M F, Petrie J H et al 1994 Early pain experience, child and family factors, as precursors of somatization: a prospective study of extremely premature and fullterm children. Pain 56:353–359
Guha U, Gomes W A, Samanta J et al 2004 Target-derived BMP signaling limits sensory neuron number and the extent of peripheral innervation in vivo. Development 131:1175–1186
Guo J Z, Yoshioka K, Otsuka M 1998 Effects of a tachykinin NK3 receptor antagonist, SR 142801, studied in isolated neonatal rat spinal cord. Neuropeptides 32:537–542
Guo A, Simone D A, Stone L S et al 2001 Developmental shift of vanilloid receptor 1 (VR1) terminals into deeper regions of the superficial dorsal horn: correlation with a shift from TrkA to Ret expression by dorsal root ganglion neurons. European Journal of Neuroscience 14:293–304
Gupta A, Cheng J, Wang S et al 2001 Analgesic efficacy of ketorolac and morphine in neonatal rats. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 68:635–640
Guy E R, Abbott F B 1992 The behavioral response to formalin in preweanling rats. Pain 51(1):82–90
Hall A K, Ai X, Hickman G E et al 1997 The generation of neuronal heterogeneity in a rat sensory ganglion. Journal of Neuroscience 17:2775–2784
Hall A K, Dinsio K J, Cappuzzello J 2001 Skin cell induction of calcitonin gene-related peptide in embryonic sensory neurons in vitro involves activin. Developmental Biology 229:263–270
Hannan A J, Blakemore C, Katsnelson A et al 2001 PLC-beta1, activated via mGluRs, mediates activity-dependent differentiation in cerebral cortex. Nature Neuroscience 4:282–288
Higashi S, Molnar Z, Kurotani T et al 2002 Prenatal development of neural excitation in rat thalamocortical projections studied by optical recording. Neuroscience 115:1231–1246
Hori Y, Kanda K 1994 Developmental alterations in NMDA receptor-mediated $[Ca^{2+}]i$ elevation in substantia gelatinosa neurons of neonatal rat spinal cord. Brain Research. Developmental Brain Research 80:141–148
Hori Y, Watanabe S 1987 Morphine-sensitive late components of the flexion reflex in the neonatal rat. Neuroscience Letters 78:91–96
Hori Y, Endo K, Takahashi T 1996 Long-lasting synaptic facilitation induced by serotonin in superficial dorsal horn neurones of the rat spinal cord. Journal of Physiology 492:867–876
Howard R F, Hatch D J, Cole T J et al 2001 Inflammatory pain and hypersensitivity are selectively reversed by epidural bupivacaine and are developmentally regulated. Anesthesiology 95:421–427
Howard R, Mota P, Bremner L et al 2004 The delayed postnatal development of spared nerve injury (SNI) induced neuropathic pain and the activation of glial proinflammatory cytokines. (Submitted)
Hughes H E, Barr G A 1988 Analgesic effects of intrathecally applied noradrenergic compounds in the developing rat: differences due to thermal vs mechanical nociception. Brain Research 469:109–120
Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R et al 2003 Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. Science 299:1237–1240
Isaac J T, Nicoll R A, Malenka R C 1995 Evidence for silent synapses: implications for the expression of LTP. Neuron 15:427–434
Isaac J T, Crair M C, Nicoll R A et al 1997 Silent synapses during development of thalamocortical inputs. Neuron 18:269–280
Iwasato T, Datwani A, Wolf A M et al 2000 Cortex-restricted disruption of NMDAR1 impairs neuronal patterns in the barrel cortex. Nature 406:726–731
Jackman A, Fitzgerald M 2000 The development of peripheral hindlimb and central spinal cord innervation by subpopulations of dorsal root ganglion cells in the embryonic rat. Journal of Comparative Neurology 418:281–298
Jakowec M W, Yen L, Kalb R G 1995 In situ hybridization analysis of AMPA receptor subunit gene expression in the developing rat spinal cord. Neuroscience 67:909–920
Jennings E, Fitzgerald M 1996 C-fos can be induced in the neonatal rat spinal cord by both noxious and innocuous peripheral stimulation. Pain 68:301–306
Jennings E, Fitzgerald M 1998 Postnatal changes in responses of rat dorsal horn cells to afferent stimulation: a fibre-induced sensitization. Journal of Physiology 509:859–868
Jiang M C, Gebhart G F 1998 Development of mustard oil-induced hyperalgesia in rats. Pain 77:305–313
Johnston C C, Collinge J M, Henderson S J et al 1997 A cross-sectional survey of pain and pharmacological analgesia in Canadian neonatal intensive care units. Clinical Journal of Pain 13:308–312
Jonas P, Bischofberger J, Sandkuhler J 1998 Corelease of two fast neurotransmitters at a central synapse. Science 281:419–424
Kalb R G, Fox A J 1997 Synchronized overproduction of AMPA, kainate, and NMDA glutamate receptors during human spinal cord development. Journal of Comparative Neurology 384:200–210
Kar S, Quirion R 1995 Neuropeptide receptors in developing and adult rat spinal cord: an in vitro quantitative autoradiography study of calcitonin gene-related peptide, neurokinins, mu-opioid, galanin, somatostatin, neurotensin and vasoactive intestinal polypeptide receptors. Journal of Comparative Neurology 354:253–281
Karim F, Wang C C, Gereau R W 2001 Metabotropic glutamate receptor subtypes 1 and 5 are activators of extracellular signal-regulated kinase signaling required for inflammatory pain in mice. Journal of Neuroscience 21:3771–3779
Keller A F, Coull J A, Chery N et al 2001 Region-specific developmental specialization of GABA-glycine cosynapses in laminas I–II of the rat spinal dorsal horn. Journal of Neuroscience 21:7871–7880
Keller A F, Breton J D, Schlichter R et al 2004 Production of 5alpha-reduced neurosteroids is developmentally regulated and shapes GABA(A) miniature IPSCs in lamina II of the spinal cord. Journal of Neuroscience 24:907–915
Kendig J J, Savola M K, Woodley S J et al 1991 Alpha 2-adrenoceptors inhibit a nociceptive response in neonatal rat spinal cord. European Journal of Pharmacology 192:293–300
Khazipov R, Leinekugel X, Khalilov I et al 1997 Synchronization of GABAergic interneuronal network in CA3 subfield of neonatal rat hippocampal slices. Journal of Physiology 498:763–772
Kidd F L, Coumis U, Collingridge G L et al 2002 A presynaptic kainate receptor is involved in regulating the dynamic properties of thalamocortical synapses during development. Neuron 34:635–646
King A E, López-García J A 1993 Excitatory amino acid receptor-mediated neurotransmission from cutaneous afferents in rat dorsal horn in vitro. Journal of Physiology 472:443–457
Kirsch J, Wolters I, Triller A et al 1993 Gephyrin antisense oligonucleotides prevent glycine receptor clustering in spinal neurons. Nature 366:745–748

Kirstein M, Farinas I 2002 Sensing life: regulation of sensory neuron survival by neurotrophins. Cell and Molecular Life Sciences 59:1787–1802
Kitao Y, Robertson B, Kudo M et al 1996 Neurogenesis of subpopulations of rat lumbar dorsal root ganglion neurons including neurons projecting to the dorsal column nuclei. Journal of Comparative Neurology 371:249–257
Klimach V J, Cooke R W 1988 Maturation of the neonatal somatosensory evoked response in preterm infants. Developmental Medicine and Child Neurology 30:208–214
Koltzenburg M 1999 The changing sensitivity in the life of the nociceptor. Pain (Suppl 6):S93–102
Koltzenburg M, Lewin G R 1997 Receptive properties of embryonic chick sensory neurons innervating skin. Journal of Neurophysiology 78(5):2560–2568
Konstantinidou A D, Silos-Santiago I, Flaris N et al 1995 Development of the primary afferent projection in human spinal cord. Journal of Comparative Neurology 354:11–12
Kostovic I, Judas M 2002 Correlation between the sequential ingrowth of afferents and transient patterns of cortical lamination in preterm infants. Anatomical Record 267(1):1–6
Krane E J, Heller L B 1995 The prevalence of phantom sensation and pain in pediatric amputees. Journal of Pain and Symptom Management 10:21–29
Lee D H, Chung J M 1996 Neuropathic pain in neonatal rats. Neuroscience Letters 209:140–142
Lev D L, Weinfeld E, White E L 2002 Synaptic patterns of thalamocortical afferents in mouse barrels at postnatal day 11. Journal of Comparative Neurology 442:63–77
Lewin G R, Mendell L M 1994 Regulation of cutaneous C-fiber heat nociceptors by nerve growth factor in the developing rat. Journal of Neurophysiology 71:941–949
Lewin G R, Ritter A M, Mendell L M 1993 Nerve growth factor-induced hyperalgesia in the neonatal and adult rat. Journal of Neuroscience 13:2136–2148
Lewis S E, Mannion R J, White F A et al 1999 A role for HSP27 in sensory neuron survival. Journal of Neuroscience 19:8945–8953
Li P, Zhuo M 1998 Silent glutamatergic synapses and nociception in mammalian spinal cord. Nature 393:695–698
Li P, Kerchner G A, Sala C et al 1999 AMPA receptor-PDZ interactions in facilitation of spinal sensory synapses. Nature Neuroscience 2:972–977
Ling Q D, Chien C C, Wen Y R et al 2003 The pattern and distribution of calcitonin gene-related peptide (CG RP) terminals in the rat dorsal horn following neonatal peripheral inflammation. Neuroreport 14:1919–1921
Liu X G, Sandkuhler J 1998 Activation of spinal N-methyl-D-aspartate or neurokinin receptors induces long-term potentiation of spinal C-fibre-evoked potentials. Neuroscience 86:1209–1216
Ma Q, Fode C, Guillemot F et al 1999 Neurogenin1 and neurogenin2 control two distinct waves of neurogenesis in developing dorsal root ganglia. Genes and Development 13:1717–1728
Ma W, Behar T, Barker J L 1992 Transient expression of GABA immunoreactivity in the developing rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 325:271–290
Marsh D F, Hatch D J, Fitzgerald M 1997 Opioid systems and the newborn. British Journal of Anaesthesia 79:787–795
Marsh D, Dickenson A, Hatch D et al 1999a Epidural opioid analgesia in infant rats I: mechanical and heat responses. Pain 82:23–32
Marsh D, Dickenson A, Hatch D et al 1999b Epidural opioid analgesia in infant rats II: responses to carrageenan and capsaicin. Pain 82:33–38
Marti E, Gibson S J, Polak J M et al 1987 Ontogeny of peptide- and amine-containing neurones in motor, sensory, and autonomic regions of rat and human spinal cord, dorsal root ganglia, and rat skin. Journal of Comparative Neurology 266:332–359
McLaughlin C R, Lichtman A H, Fanselow M S et al 1990 Tonic nociception in neonatal rats. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 36:859–862
Miletic V, Randic M 1981 Neonatal rat spinal cord slice preparation: postsynaptic effects of neuropeptides on dorsal horn neurons. Brain Research 254:432–438
Millan M J 2002 Descending control of pain. Progress in Neurobiology 66:355–474
Mirnics K, Koerber H R 1995 Prenatal development of rat primary afferent fibers: II. Central projections. Journal of Comparative Neurology 355:601–614
Molliver D C, Wright D E, Leitner M L et al 1997 IB4-binding DRG neurons switch from NGF to GDNF dependence in early postnatal life. Neuron 19:849–861
Moss A, Alvares D, Meredith-Middleton J et al 2005 Ephrin-A4 inhibits sensory neurite outgrowth and is regulated by neonatal skin wounding. (submitted)
Nakatsuka T, Ataka T, Kumamoto E et al 2000 Alteration in synaptic inputs through C-afferent fibers to substantia gelatinosa neurons of the rat spinal dorsal horn during postnatal development. Neuroscience 99(3):549–556
Nandi R, Beacham D, Middleton J et al 2004 The functional expression of mu opioid receptors on sensory neurons is developmentally regulated; morphine analgesia is less selective in the neonate. Pain 111:38–50
Narayanan C H, Fox M V, Hamburger V 1971 Prenatal development of spontaneous and evoked activity in the rat. Behaviour 40:100–134
Neal C R Jr, Akil H, Watson S J Jr 2001 Expression of orphanin FQ and the opioid receptor-like (ORL1) receptor in the developing human and rat brain. Journal of Chemical Neuroanatomy 22:219–249
Oberlander T F, Grunau R E, Whitfield M F et al 2000 Biobehavioral pain responses in former extremely low birth weight infants at four months' corrected age. Pediatrics 105:e6
Oberlander T F, Grunau R E, Fitzgerald C et al 2002 Does parenchymal brain injury affect biobehavioral pain responses in very low birth weight infants at 32 weeks' postconceptional age? Pediatrics 110:570–576
Ohtori S, Chiba T, Takahashi K et al 2000 Neonatal capsaicin treatment decreased substance P receptor immunoreactivity in lamina III neurons of the dorsal horn. Neuroscience Research 38:147–154
Oliveira A L, Risling M, Deckner M et al 1997 Neonatal sciatic nerve transection induces TUNEL labeling of neurons in the rat spinal cord and DRG. Neuroreport 8:2837–2840
Ozaki S, Snider W D 1997 Initial trajectories of sensory axons toward laminar targets in the developing mouse spinal cord. Journal of Comparative Neurology 380:215–229
Park J S, Nakatsuka T, Nagata K et al 1999 Reorganization of the primary afferent termination in the rat spinal dorsal horn during post-natal development. Brain Research. Developmental Brain Research 113:29–36
Patel T D, Jackman A, Rice F L et al 2000 Development of sensory neurons in the absence of NGF/TrkA signaling in vivo. Neuron 25:345–357
Pattinson D, Fitzgerald M 2004 The neurobiology of infant pain: development of excitatory and inhibitory neurotransmission in the spinal dorsal horn. Regional Anesthesia and Pain Medicine 29(1):36–44
Payne J, Middleton J, Fitzgerald M 1991 The pattern and timing of cutaneous hair follicle innervation in the rat pup and human fetus. Brain Research. Developmental Brain Research 61:173–182
Peters J W 2001 Facing pain in infancy and childhood. Optima Grafische Communicatie, Rotterdam.
Petersson P, Waldenstrom A, Fahraeus C et al 2003 Spontaneous muscle twitches during sleep guide spinal self-organization. Nature 424:72–75
Philpot B D, Sekhar A K, Shouval H Z et al 2001 Visual experience and deprivation bidirectionally modify the composition and function of NMDA receptors in visual cortex. Neuron 29:157–169
Pignatelli D, Ribeiro-da-Silva A, Coimbra A 1989 Postnatal maturation of primary afferent terminations in the substantia gelatinosa of the rat spinal cord. An electron microscopic study. Brain Research 491:33–44
Porter F L, Grunau R E, Anand K J 1999 Long-term effects of pain in infants. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics 20:253–261
Poyatos I, Ponce J, Aragon C et al 1997 The glycine transporter GLYT2 is a reliable marker for glycine-immunoreactive neurons. Brain Research. Molecular Brain Research 49:63–70
Pranzatelli M R 1992 Serotonin receptor ontogeny: effects of agonists in 1-day-old rats. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 43:1273–1277
Pranzatelli M R 1993 Regional differences in the ontogeny of 5-hydroxytryptamine-1C binding sites in rat brain and spinal cord. Neuroscience Letters 149:9–11
Pranzatelli M R, Galvan I 1994 Ontogeny of [125I]iodocyanopindolol-labelled 5-hydroxytryptamine1B-binding sites in the rat CNS. Neuroscience Letters 167:166–170
Rahman W, Dashwood M R, Fitzgerald M et al 1998 Postnatal development of multiple opioid receptors in the spinal cord and development of spinal morphine analgesia. Brain Research. Developmental Brain Research 108:239–254
Rajaofetra N, Sandillon F, Geffard M et al 1989 Pre- and post-natal ontogeny of serotonergic projections to the rat spinal cord. Journal of Neuroscience Research 22:305–321
Randic M, Jiang M C, Cerne R 1993 Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 13:5228–5241
Ray S B, Wadhwa S 1999 Mu opioid receptors in developing human spinal cord. Journal of Anatomy 195:11–18
Rebsam A, Seif I, Gaspar P 2002 Refinement of thalamocortical arbors and emergence of barrel domains in the primary somatosensory cortex: a study of normal and monoamine oxidase A knock-out mice. Journal of Neuroscience 22:8541–8552
Reichling D B, Kyrozis A, Wang J et al 1994 Mechanisms of GABA and glycine depolarization-induced calcium transients in rat dorsal horn neurons. Journal of Physiology 476:411–421
Ren K, Anseloni V, Zou S P et al 2004 Characterization of basal and re-inflammation-associated long-term alteration in pain responsivity following short-lasting neonatal local inflammatory insult. Pain 110:588–596
Reynolds M L, Fitzgerald M 1992 Neonatal sciatic nerve section results in thiamine monophosphate but not substance P or calcitonin gene-related peptide depletion from the terminal field in the dorsal horn of the rat: the role of collateral sprouting. Neuroscience 51:191–202
Reynolds M L, Fitzgerald M 1995 Long-term sensory hyperinnervation following neonatal skin wounds. Journal of Comparative Neurology 358:487–498
Ritter A M, Lewin G R, Kremer N E et al 1991 Requirement for nerve growth factor in the development of myelinated nociceptors in vivo. Nature 350:500–502
Rius R A, Barg J, Bem W T et al 1991 The prenatal development profile of expression of opioid peptides and receptors in the mouse brain. Brain Research. Developmental Brain Research 58:237–241
Rozzo A, Ballerini L, Nistri A 1999 Antagonism by (1,2,5,6-tetrahydropyridine-4-yl) methylphosphinic acid of synaptic transmission in the neonatal rat spinal cord in vitro: an electrophysiological study. Neuroscience 90:1085–1092
Rozzo A, Armellin M, Franzot J et al 2002 Expression and dendritic mRNA localization of $GABA_C$ receptor rho1 and rho2 subunits in developing rat brain and spinal cord. European Journal of Neuroscience 15:1747–1758
Ruda M A, Ling Q D, Hohmann A G et al 2000 Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation. Science 289:628–631
Sands S A, Purisai M G, Chronwall B M et al 2003 Ontogeny of GABA(B) receptor subunit expression and function in the rat spinal cord. Brain Research 972:197–206
Schaffner A E, Behar T, Nadi S et al 1993 Quantitative analysis of transient GABA expression in embryonic and early postnatal rat spinal cord neurons. Brain Research. Developmental Brain Research 72:265–276
Schlaggar B L, O'Leary D D 1994 Early development of the somatotopic map and barrel patterning in rat somatosensory cortex. Journal of Comparative Neurology 346:80–96
Schouenborg J 2002 Modular organisation and spinal somatosensory imprinting. Brain Research. Brain Research Reviews 40:80–91
Senba E, Shiosaka S, Hara Y et al 1982 Ontogeny of the peptidergic system in the rat spinal cord: immunohistochemical analysis. Journal of Comparative Neurology 208:54–66
Serafini R, Valeyev A Y, Barker J L et al 1995 Depolarizing GABA-activated Cl^- channels in embryonic rat spinal and olfactory bulb cells. Journal of Physiology 488:371–386

Seybold V S, McCarson K E, Mermelstein P G et al 2003 Calcitonin gene-related peptide regulates expression of neurokinin 1 receptors by rat spinal neurons. Journal of Neuroscience 23:1816–1824

Shortland P, Fitzgerald M 1991 Functional connections formed by saphenous nerve terminal sprouts in the dorsal horn following neonatal sciatic nerve section. European Journal of Neuroscience 3:383–396

Shortland P, Fitzgerald M 1994 Neonatal sciatic nerve section results in a rearrangement of the central terminals of saphenous and axotomized sciatic nerve afferents in the dorsal horn of the spinal cord of the adult rat. European Journal of Neuroscience 6:75–83

Snider W D, Silos-Santiago I 1996 Dorsal root ganglion neurons require functional neurotrophin receptors for survival during development. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B. Biological Sciences 351:395–403

Somogyi R, Wen X, Ma W et al 1995 Developmental kinetics of GAD family mRNAs parallel neurogenesis in the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 15:2575–2591

Soyguder Z, Schmidt H H, Morris R 1994 Postnatal development of nitric oxide synthase type 1 expression in the lumbar spinal cord of the rat: a comparison with the induction of c-fos in response to peripheral application of mustard oil. Neuroscience Letters 180:188–192

Taddio A, Katz J, Ilersich A L et al 1997 Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. Lancet 349:599–603

Teng C J, Abbott F V 1998 The formalin test: a dose-response analysis at three developmental stages. Pain 76:337–347

Thompson S W, Gerber G, Sivilotti L G et al 1992 Long duration ventral root potentials in the neonatal rat spinal cord in vitro; the effects of ionotropic and metabotropic excitatory amino acid receptor antagonists. Brain Research 595:87–97

Torsney C, Fitzgerald M 2002 Age-dependent effects of peripheral inflammation on the electrophysiological properties of neonatal rat dorsal horn neurons. Journal of Neurophysiology 87:1311–1317

Torsney C, Fitzgerald M 2003 Spinal dorsal horn cell receptive field size is increased in adult rats following neonatal hindpaw skin injury. Journal of Physiology 550:255–261

Torsney C, Meredith-Middleton J, Fitzgerald M 2000 Neonatal capsaicin treatment prevents the normal postnatal withdrawal of A fibres from lamina II without affecting fos responses to innocuous peripheral stimulation. Brain Research. Developmental Brain Research 121:55–65

Tran T S, Alijani A, Phelps P E 2003 Unique developmental patterns of GABAergic neurons in rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 456:112–126

Valerio A, Rizzonelli P, Paterlini M et al 1997 mGluR5 metabotropic glutamate receptor distribution in rat and human spinal cord: a developmental study. Neuroscience Research 28:49–57

van Praag H, Frenk H 1991 The development of stimulation-produced analgesia (SPA) in the rat. Brain Research. Developmental Brain Research 64:71–76

Waldenstrom A, Thelin J, Thimansson E et al 2003 Developmental learning in a pain-related system: evidence for a cross-modality mechanism. Journal of Neuroscience 23(20):7719–7725

Walker S M, Meredith-Middleton J, Cooke-Yarborough C et al 2003 Neonatal inflammation and primary afferent terminal plasticity in the rat dorsal horn. Pain 105:185–195

Walker S M, Howard, R F, Keay, K A Fitzgerald, M 2005 Developmental age influences the effect of epidural dexmedetomidine on inflammatory hyperalgesia in the rat pup. (Submitted)

Wang G, Scott S A 2002 Development of 'normal' dermatomes and somatotopic maps by 'abnormal' populations of cutaneous neurons. Developmental Biology 251(2):424–433

Wang J, Reichling D B, Kyrozis A et al 1994 Developmental loss of GABA- and glycine-induced depolarization and Ca^{2+} transients in embryonic rat dorsal horn neurons in culture. European Journal of Neuroscience 6:1275–1280

Whiteside G, Doyle C A, Hunt S P et al 1998 Differential time course of neuronal and glial apoptosis in neonatal rat dorsal root ganglia after sciatic nerve axotomy. European Journal of Neuroscience 10:3400–3408

Williams D G, Dickenson A, Fitzgerald M et al 2004 Developmental regulation of codeine analgesia in the rat. Anesthesiology 100:92–97

Woodbury C J, Koerber H R 2003 Widespread projections from myelinated nociceptors throughout the substantia gelatinosa provide novel insights into neonatal hypersensitivity. Journal of Neuroscience 23:601–610

Woodbury C J, Ritter A M, Koerber H R 2001 Central anatomy of individual rapidly adapting low-threshold mechanoreceptors innervating the 'hairy' skin of newborn mice: early maturation of hair follicle afferents. Journal of Comparative Neurology 436(3):304–323

Woolf C J 1984 Long term alterations in the excitability of the flexion reflex produced by peripheral tissue injury in the chronic decerebrate rat. Pain 18:325–343

Yi D K, Barr G A 1997 Formalin-induced c-fos expression in the spinal cord of fetal rats. Pain 73:347–354

Zelena J, Jirmanova I, Nitatori T et al 1990 Effacement and regeneration of tactile lamellar corpuscles of rat after postnatal nerve crush. Neuroscience 39:513–522

Zirlinger M, Lo L, McMahon J et al 2002 Transient expression of the bHLH factor neurogenin-2 marks a subpopulation of neural crest cells biased for a sensory but not a neuronal fate. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 99:8084–8089

CAPÍTULO 9

Genética del dolor

Jeffrey S. Mogil y Mitchell B. Max

Resumen

El dolor se asocia con una variabilidad considerable entre individuos. Los seres humanos muestran importantes diferencias en sus umbrales y tolerancias a estímulos nocivos controlados, en la respuesta analgésica a los fármacos y en la predisposición (e intensidad) a presentar síndromes de dolor clínico. De hecho, el objetivo central de la investigación actual sobre el dolor –el dolor neuropático– puede plantearse como una cuestión de diferencias individuales: ¿por qué sólo una pequeña minoría de personas que sufren lesiones e infecciones que *pueden* producir dolor neuropático (p. ej., una lesión nerviosa traumática, ictus, herpes zóster, diabetes) desarrolla realmente dolor neuropático? Igual que en todos los fenómenos biológicos, esta variabilidad se debe a una combinación de factores ambientales y genéticos aún no determinados. Aunque es probable que los factores ambientales expliquen algo más de la variabilidad global, el estudio de los factores genéticos asociados con la variabilidad de los rasgos tiene la ventaja de que, aunque el número de genes posiblemente relacionados es grande (> 20.000), acabará pudiéndose limitar. Los avances metodológicos han reflejado la genética del dolor tratable por el estudio en animales de laboratorio y en humanos.

Este capítulo se centra en los métodos y hallazgos actuales sobre la genética del dolor, con especial atención a los métodos ascendentes y descendentes en el ratón y a los estudios de asociación genética en humanos. El éxito de estos esfuerzos promete no sólo identificar nuevas moléculas relacionadas con el dolor y progresar en nuestro conocimiento de la fisiopatología del dolor, sino que también permite hacer una predicción y un tratamiento individualizado del dolor.

GENÉTICA DEL DOLOR EN EL RATÓN

En teoría, muchos métodos genéticos son tan manejables en los humanos como en los animales de laboratorio. Por ejemplo, la identificación de genes relevantes para los rasgos por mapas de ligamiento o los estudios de asociación pueden realizarse con facilidad en los humanos. ¿Por qué, entonces, molestarse en estudiar la genética del dolor en ratas y ratones de laboratorio? Una razón es la potencia estadística y la simplicidad experimental conseguidas por cruzamientos controlados que, obviamente, sólo pueden intentarse en animales de laboratorio. Empezando con progenitores endogámicos (véase a continuación), un único grupo de reproductores abuelos puede fácilmente engendrar centenares de ratones F_2 genéticamente secretantes híbridos o retrocruzados, necesarios para obtener mapas de rasgos complejos por ligamiento. Incluso si los comparamos con esta posibilidad experimental en ratones, los árboles genealógicos humanos más grandes son de tamaño moderado y complicados (con más de dos posibles alelos en cada *locus*). Los estudios de asociación en humanos siguen siendo poco reproducibles (Lohmueller et al 2003) y el potente método del mapa de desequilibrio de ligamiento, basado en el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) de todo el genoma, sigue teniendo un coste prohibitivo (Risch 2000).

Si tenemos que utilizar animales de laboratorio para estudiar la genética del dolor, deberemos preguntarnos hasta qué punto los datos obtenidos en estos animales son relevantes para nuestra especie. No existe una razón concreta para creer que variantes en secuencias de ADN específicas frecuentes en, por ejemplo, el ratón común (*Mus musculus*), se mantengan en los humanos, habiéndose producido una divergencia entre los linajes de las dos especies hace más de 100 millones de años. Sin embargo, *existen* suficientes pruebas para esperar que los genes relacionados con el dolor en ratones también sean relevantes para el dolor en los humanos. Al completar las secuencias del genoma humano y de ratón, Mural y colaboradores (2002) realizaron un análisis detallado de los genes en el cromosoma 16 del ratón. De los 731 genes previstos, sólo 14 (1,9%) no tenían homólogos en el genoma humano. Además, a través del fenómeno evolutivo de la conservación sinténica (véase Nadeau y Reiner 1989) –la conservación del orden de los genes en grandes bloques cromosómicos de una especie a otra– por lo menos el 70% de los genes del cromosoma 16 del ratón podrían asignarse inmediatamente a regiones «sinténicas» conocidas del genoma humano (cromosomas 3, 8, 12, 16, 21 y 22). Por último, el papel evolutivo ancestral de la nocicepción sugiere que los mamíferos deberían ser bastante similares en el procesamiento genético y fisiológico de este rasgo biológico concreto. Aunque se han observado algunas diferencias importantes para el dolor y la analgesia en cepas de rata (Barrett et al 2002, Lovell et al 2000, Morgan et al 1999, Shir et al 2001, Xu et al 2001, Yoon et al 1999; véase también la Tabla 1 en Mogil 1999), el ratón ha pasado claramente a ser el sujeto de laboratorio por defecto en investigación genética. Una razón de ello es el número mucho mayor de cepas de ratón endogámicas disponibles (Beck et al 2000) en comparación con las cepas de rata endogámicas; otra razón es el mapa genético relativamente más denso en el ratón, que recientemente ha llevado a la secuenciación completa su genoma (Waterston et al 2002). Sin embargo, debería observarse que la secuencia del genoma de la rata acababa de ser completado (Gibbs et al 2004). Probablemente, la razón más importante para la procedencia del ratón en la investigación genética del dolor es la exclusiva capacidad de esta especie de crear ratones transgénicos (véase a continuación), que ha causado un gran interés por las respuestas normativas de las cepas de ratón endogámicas en las que se crean estas mutaciones.

Aproximaciones a la genética del dolor en el ratón

Existen dos problemas relacionados con la genética del dolor. Un tipo de genética del dolor plantea la cuestión: ¿qué genes son importantes para el dolor? Es, simplemente, una reconfirmación de la cuestión fundamental de la biología del dolor reduccionista, cuyo objetivo es definir los «actores» moleculares: las proteínas que desempeñan un papel en la mediación de la percepción y la modulación del dolor. Existen ventajas considerables para identificar proteínas relacionadas con el dolor por identificación de los genes que las codifican, en cuanto a que los métodos genéticos ofrecen simplicidad (existen sólo 30.000 genes, pero muchas más proteínas) y una especificidad sin par (habitualmente, secuencias de ADN o ARNm de más de 15 nucleótidos definen claramente uno y sólo un gen). El

segundo tipo de genética del dolor plantea la cuestión: de los genes relacionados con el dolor, ¿cuáles son responsables de las diferencias individuales en la sensibilidad al dolor y la analgesia, y de la diferente susceptibilidad y/o expresión de las patologías dolorosas? Esta segunda cuestión representa la genética clásica mendeliana aplicada a los rasgos del dolor.

Al responder a estas preguntas, puede adoptarse una estrategia «ascendente» (genotipo → fenotipo) o «descendente» (fenotipo → genotipo) (Fig. 9.1). En una estrategia ascendente, el objetivo es un gen concreto (identificado habitualmente a través del papel definido de su producto proteico en el dolor), y se estudia la relación entre la expresión del gen y algún fenómeno sistemas-nivel del dolor, es decir, medir o alterar la expresión de los transcritos de ARNm de genes individuales para aportar pruebas de la implicación de estos genes y, por tanto, de sus proteínas, en algún aspecto de la fisiología del dolor. En una estrategia descendente, se examinan las poblaciones que muestran distintos fenotipos sistemas-nivel (p. ej., diferentes cepas, animales con nervios lesionados frente a intactos) y se intenta encontrar los genes responsables de las diferencias. Los genes responsables producirán proteínas con un cambio o deleción de un(os) aminoácido(s) en las poblaciones a comparar, o proteínas que alternativamente se cortan y empalman para contener diferentes exones (Black 2003). En otros casos, las variantes de los genes podrían no afectar a la estructura proteica sino más bien a los niveles de expresión basal de estas proteínas.

A continuación, se describen brevemente los diversos métodos utilizados; previamente se han explicado sus correspondientes ventajas y desventajas en el estudio de la genética del dolor (Mogil & McCarson 2000).

Ratones transgénicos knockout *y otros mutantes*

De lejos, el método ascendente más habitual para la genética del dolor es la creación y el estudio de ratones transgénicos *knockout* (con genes inactivados). Son mutantes genéticamente nulos en los que un único gen se ablaciona de forma eficaz por recombinación homóloga de células progenitoras embrionarias con un vector transgénico diana (Capecchi 1989). Estos ratones *knockout* se comparan con crías de la camada genéticamente intactas y heterocigóticas, y si la «lesión» genética produce un fenotipo aberrante de dolor conductual y/o bioquímico (p. ej., sensibilidad alterada en un ensayo algesiométrico), esta demostración aporta pruebas, sujetas a ciertas salvedades (Lariviere et al 2001), de la necesidad del gen para que se produzca la expresión normal del rasgo.

Se ha estudiado la sensibilidad nociceptiva y analgésica en un gran número de ratones *knockout* (Mogil & Grisel 1998). Una reciente búsqueda en MEDLINE reveló que 50 ratones *knockout* tenían una sensibilidad diferente a estímulos térmicos solos, en comparación con los tipos genéticamente intactos (Tabla 9.1). Sin embargo, está más allá del alcance de este capítulo exponer una revisión exhaustiva de los estudios transgénicos del dolor, y los resultados obtenidos con esta técnica se encuentran en otra parte de este volumen. También debe observarse que se han estudiado y siguen estudiándose las mutaciones que se producen espontáneamente (de genes del color del pelaje y genes que causan anomalías fenotípicas evidentes) por su importancia en el dolor (Mogil et al 1996b). Además, se invierten grandes sumas de dinero en la inducción deliberada, a través de la mutagénesis química, de mutaciones puntuales aleatorias, junto con el cribado sistemático de alteraciones fenotípicas. Se ha discutido que esta estrategia podría ser más eficaz que otras para identificar genes nuevos asociados a estos complejos rasgos (Nadeau & Frankel 2000). Cuatro proyectos públicos de mutagénesis (Hrabe de Angelis et al 2000, Nolan et al 2000, Sayah et al 2000) han incluido un ensayo nociceptivo (prueba de la placa caliente) y mutantes de sensibilidad nociceptiva aparentemente obtenidos, pero aún no se ha descrito ninguno de los genes responsables.

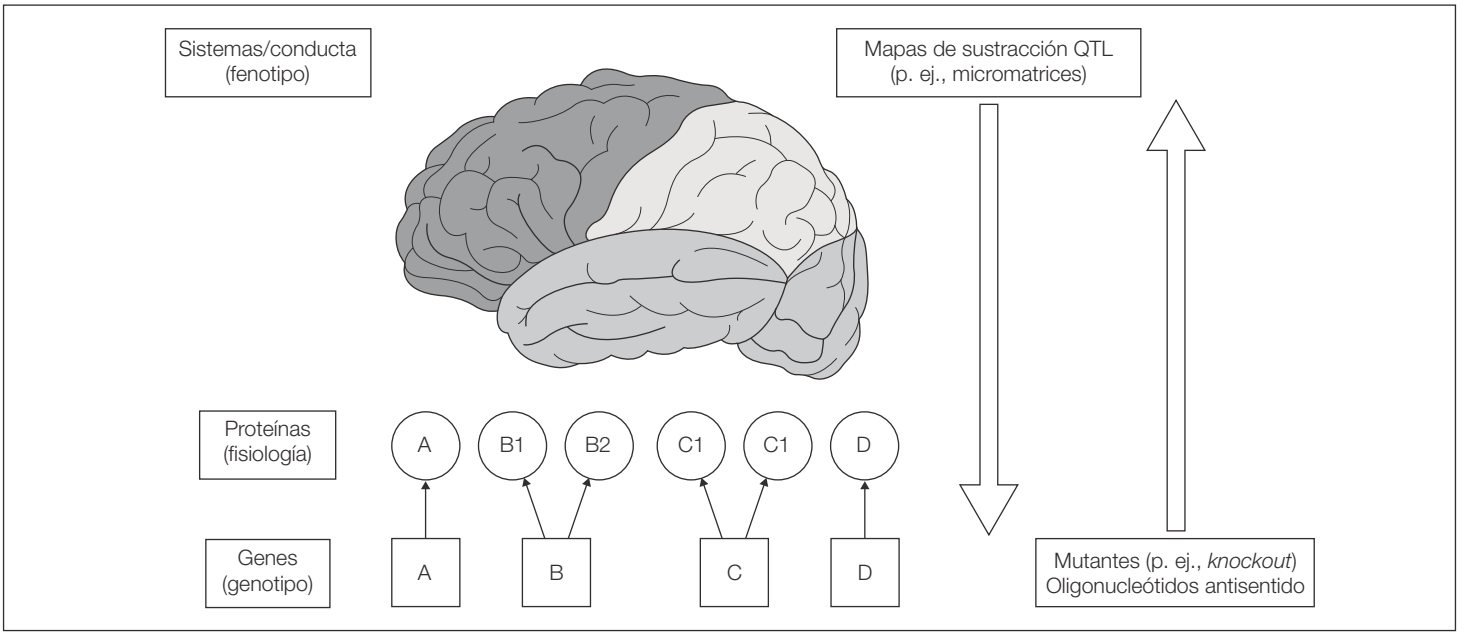


Fig. 9.1•Estrategias «ascendente» y «descendente» para la neurogenética. Los fenómenos neurales a nivel de sistemas nerviosos o conductas (representados por el cerebro) se producen por la actividad coordinada de proteínas, que interaccionan entre sí y con pequeñas moléculas y iones (es decir, fisiología). Las proteínas son producidas por genes, de forma uno a uno (como en los genes *A* y *D*) o por corte y empalme alternativo en el que un gen puede producir múltiples proteínas (como en los genes *B* y *C*). No se representan las interacciones proteína-proteína ni las interacciones proteína-gen, en las que las proteínas pueden afectar a la expresión de sus propios genes u otros. Los factores ambientales también producen cambios a nivel proteico, que pueden afectar a la expresión génica. Hasta hace poco, la biología consistía en el estudio de sólo dos de estos tres niveles. Actualmente, se puede asociar directamente el genotipo con el fenotipo, sin medir ni alterar las proteínas directamente. Pueden utilizarse dos amplias estrategias. En los métodos «ascendentes», los genes son objetivos individuales y su expresión se reduce o anula completamente para estudiar el efecto resultante sobre el fenotipo del organismo. En los métodos «descendentes» se comparan fenotipos contrastados y también se buscan los genes cuya expresión y/o secuencia también contrasta.

Tabla 9.1•Genes cuya ablación afecta a la sensibilidad nociceptiva térmica en el ratón

Clase funcional	Símbolo génico	Nombre de la proteína	Ensayo[a]	Efecto[b]	Referencia[c]
Citocinas	*Il6*	Interleucina-6	HP	↓*	Zhong et al 1999
Enzimas	*Dbh*	Dopamina-β-hidroxilasa	HP	↑	Jasmin et al 2002
	Mme	Metaloendopeptidasa de membrana	HP	↓	Saria et al 1997
	Ptgs1	Ciclooxigenasa-1	HP	↓	Ballou et al 2000
Factores de crecimiento/adhesión	*Apoe*	Apolipoproteína E	TW	↓	Fullerton et al 1998
	Bdnf	Factor neurotrófico derivado del cerebro	HP	↓	MacQueen et al 2001
	L1cam	Molécula de adhesión L1	TF	↓	Thelin et al 2003
	Ngf	Factor de crecimiento nervioso	TF	↓*	Crowley et al 1994
Canales iónicos	*Accn3*	Canal iónico sensibilizado por ácido 3	HP	↑	Chen et al 2002
	Cacnb3	Canal cálcico tipo N, β_3	HP, TF, TW	↑	Murakami et al 2002
	Cacna1b	Canal cálcico tipo N, α_{1B}	HP	↓*	Hatakeyama et al 2001
	Kcnj5	GIRK4 (Kir 3.4) canal del potasio	HP	↑	Marker et al 2002
	Kcnj6	GIRK2 (Kir 3.2) canal del potasio	HP	↑	Marker et al 2002
	Kcnj9	GIRK3 (Kir 3.3) canal del potasio	HP	↑	Marker et al 2002
	Scn10a	SNS canal del sodio, α	PW, TF	↓	Akopian et al 1999
Asociada a mielina	*Mpz*	Mielina proteína cero	PW	↓	Samsam et al 2002
	Prx	Periaxina	PW	↑	Gillespie et al 2000
Neurotransmisores	*Gal*	Galanina	PW	↑	Kerr et al 2000
	Npy	Neuropéptido Y	HP	↓*	Bannon et al 2000
	Pdyn	Dinorfina	TF	↑	Wang et al 2001
	Penk	Encefalina	HP	↑	Konig et al 1996
	Pnoc	Orfanina FQ/nociceptina	TF	↓*	Koster et al 1999
	Pomc	β-endorfina	TW	↓*	Mogil et al 2000
	Tac1	Taquicinina-A	HP, PW	↓*	Cao et al 1998
Receptores	*Adora1*	Receptor adenosina A_1	TF	↑	Johansson et al 2001
	Adora2a	Receptor adenosina A_{2a}	HP, TF	↓	Ledent et al 1997
	Adra2a	Receptor adrenérgico, α_{2A}	TW	↓*	Bailey et al 2002
	Agtr2	Receptor angiotensina II, 2	TF	↑	Sakagawa et al 2000
	Bdkrb	Receptor cinina B1	HP	↓	Pesquero et al 2000
	Cckbr	Receptor colecistocinina-2	HP	↑*	Pommier et al 2002

(Continúa)

Tabla 9.1•Genes cuya ablación afecta a la sensibilidad nociceptiva calórica en el ratón (*Cont.*)

Clase funcional	Símbolo génico	Nombre de la proteína	Ensayo[a]	Efecto[b]	Referencia[c]
Receptores	*Cnr1*	Receptor cannabinoide CB1	HP	↓*	Zimmer et al 1999
	Gabbr1	Receptor GABA-B, 1	HP, TF	↑	Schuler et al 2001
	Gabrb3	Receptor GABA-A, β3	HP, TF	↑	Ugarte et al 2000
	Galr1	Receptor de galanina, 1	HP	↑	Blakeman et al 2003
	Gria1	Receptor AMPA, 1	TF	↓	Vekovischeva et al 2001
	Grin2b	Receptor NMDA, 2B	HP, TW	↑	Wainai et al 2001
	H1hr	Receptor histamínico H1	HP, PW, TF	↓	Mobarakeh et al 2000
	Ngfr	Receptor del factor de crecimiento nervioso (p75)	HP	↓	Bergmann et al 1997
	Npy1r	Receptor del neuropéptido Y1	HP, TF	↑	Naveilhan et al 2001
	Ntrk1	Receptor NTRK1	HP	↓	Smeyne et al 1994
	Oprk	Receptor opioide κ	TW	↑*	Martin et al 2003
	Oprm	Receptor opioide μ	HP, TW	↑*	Sora et al 1997
	Tacr1	Receptor de la neurocinina 1	HP	↓*	Mansikka et al 1999
	Trpv1	TRPV1 (receptor vaniloide 1)	HP, PW, TW	↓*	Caternia et al 2000
Transducción de señal	*Arrb2*	β-arrestina 2	TW	↓	Bohn et al 2002
	Csen	DREAM	TF	↓	Cheng et al 2002
	Drg11	Proteína del homedominio apareado DRG11	HP, TF	↓	Chen et al 2001
	Gnao	Proteína G, α_o	HP	↑	Jiang et al 1998
Transportadores	*Slc6a2*	Transportador de norepinefrina	TF	↓	Bohn et al 2000
	Slc12a2	Cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$	HP	↓	Sung et al 2000

[a] HP, prueba de la placa caliente; PW, retirada de la pata (prueba de Hargreaves); TF, prueba de sacudida de la cola con calor radiante; TW, prueba de sacudida de la cola con agua caliente.
*[b] ↑, Ratones knockout (–/–) y/o heterocigotos (+/–) significativamente más sensibles a la nocicepción térmica (es decir, latencias más lentas) que los ratones genéticamente intactos (+/+); ↓, ratones knockout (–/–) y/o heterocigotos (+/–) significativamente menos sensibles a la nocicepción calórica (es decir, latencias más altas) que los ratones genéticamente intactos (+/+); *indica la existencia de, por lo menos, un manuscrito que contraindica el hallazgo indicado.*
*[c] Sólo se enumera el primer manuscrito publicado con una diferencia genotípica significativa en un ensayo de nocicepción térmica. En varios casos (incluidos todos los marcados con *), múltiples manuscritos publicados han caracterizado a estos ratones. Estas referencias no están incluidas en la bibliografía*

Inyección de oligonucleótidos antisentido o «knock-down»

En este abordaje ascendente, se sintetiza un oligonucleótido para que sea complementario (es decir, en orientación antisentido) a un transcrito de ARNm del gen de interés, y se inyecta en un tejido diana. Por un mecanismo que sigue sin demostrarse, pero que probablemente comporta un obstáculo estérico en los ribosomas y/o una degradación enzimática, el oligonucleótido antisentido impide la traducción satisfactoria del ARNm natural en la proteína (Wahlestedt 1994). La eficiencia de este bloque traduccional depende de diversos factores, pero casi siempre no es completa, de forma que esta técnica con frecuencia se conoce como «*knock-down*» del gen.

Aunque este método antisentido tiene importantes ventajas en comparación con los ratones *knockout* (Mogil & McCarson 2000), es técnicamente difícil, y apenas se ha utilizado en la investigación del dolor. Sin embargo, cuando es satisfactorio, ha demostrado de forma impresionante el papel de determinados genes en el dolor (p. ej., Joshi et al 2000, Porreca et al 1999, Young et al 1998). El uso de pequeños ARN de interferencia (siRNA) para el *knock-down* de genes, en última instancia, puede ser más útil en la investigación del dolor (Dorn et al 2004, Kurreck 2004).

Reproducción selectiva

Es el método descendente más antiguo que se ha llevado a cabo en agricultura y en la cría de animales durante miles de años. También conocida como selección artificial, la técnica aplicada científicamente comporta la reproducción en dos formas de una estirpe genéticamente

heterogénea de animales, según su respuesta a un rasgo de interés (Crabbe et al 1990). Sólo se utilizan respondedores extremos para engendrar la siguiente generación de descendencia y las líneas resultantes «altas» y «bajas» empezarán a mostrar divergencias en el fenotipo de todos los rasgos hereditarios. La gran ventaja de esta técnica es que, al final, se fijarán *todos* los genes relacionados con el rasgo en estados alélicos alternos en las dos líneas, de forma que se evidencian importantes diferencias fenotípicas. Son tres proyectos de reproducción selectiva de gran importancia en la genética del dolor.

- Las líneas de ratas HA/LA seleccionadas para una autotomía alta y baja después de una sección nerviosa (Devor & Raber 1990);
- Las líneas de ratones HA/LA seleccionadas para una analgesia alta y baja después de una prueba de natación forzada (Panocka et al 1986);
- Las líneas de ratones HAR/LAR seleccionadas para una respuesta analgésica alta y baja a levorfanol (y, en generaciones posteriores, a la morfina) (Belknap et al 1983).

Se ha aprendido mucho de estas líneas (véase Mogil et al 1996b); sin embargo, sigue siendo difícil identificar los genes fijos, y este método raramente se utiliza hoy día.

Cepas endogámicas y mapas de ligamiento

El uso de cepas endogámicas para el análisis de la genética del dolor clásico es la estrategia descendente dominante moderna. Las cepas endogámicas se producen por apareamiento repetido hermano-hermana durante por lo menos 20 generaciones, un esquema de reproducción que elimina cualquier heterocigosis genética y produce miembros individuales de la cepa isógenas (es decir, clones) a los demás, salvo por la rara aparición de nuevas mutaciones (Beck et al 2000). Muchas cepas endogámicas de ratones existentes descienden de «ratones fancy» de Europa y del Este de Asia criados a principios del siglo XX por Abbie Lathrop y William Castle y, en muchos casos, se dispone de excelentes registros genealógicos (Beck et al 2000). Una comparación de cepas endogámicas seleccionadas aleatoriamente permitió a los investigadores examinar alelos de genes relacionados con el rasgo en la población de ratones comunes a principios de 1900 (aunque véase Wade et al 2002), fijados en un estado homocigótico en cada cepa, pero supuestamente en un estado diferente en cepas que contrastaban fenotípicamente. Cepas endogámicas derivadas de estirpes de ratones japoneses genéticamente intactos (*M. m. molossinus*) pueden tener una variabilidad genética aún mayor (Koide et al 2000).

Debido a que son isógenas, las cepas endogámicas son tremendamente útiles para establecer la heredabilidad de los rasgos, dado que la variabilidad intracepas es, por definición, de origen ambiental, y la variabilidad intercepas es, muy probablemente, genética. Un examen de cepas endogámicas puede identificar las diferencias de cepas apareadas más intensas, y estas cepas respondedoras extremas son las progenitoras ideales de las poblaciones de los mapas de ligamiento.

Los mapas de ligamiento, cuando se aplican a rasgos complejos, se conocen como mapas de *locus* de rasgos cuantitativos (QTL), búsquedas de regiones genómicas que se coheredan con la variabilidad del rasgo en poblaciones genéticamente segregantes (p. ej., intercruzamientos, retrocruzamientos F_2, cepas endogámicas recombinantes) (véase Lander & Schork 1994). De forma práctica, las respuestas fenotípicas de, por ejemplo, ratones híbridos F_2 con su genotipo heredado en marcadores de ADN polimórficos, no codificantes (microsatélites o SNP) se correlacionan y, cuando se establece este «ligamiento» genético, entonces se deduce la existencia de gen(es) relacionado(s) con un rasgo en la proximidad genómica de los marcadores. A diferencia de las demás estrategias utilizadas actualmente, el mapa QLT permite identificar genes que contienen los muchos polimorfismos que son la *causa* de la diferencia de la cepa original, dado que lo que se está examinando no es la expresión génica sino la propia secuencia de ADN. La desventaja del mapa QLT es que identificar la extensa región genómica relacionada con el rasgo (es decir, el QTL) es bastante más fácil que el «clonaje posicional», identificando el gen responsable y el polimorfismo (Nadeau & Frankel 2000).

El clonaje posicional se ha intentado históricamente creando poblaciones de mapas avanzadas como cepas congénicas (Darvasi 1998), seguido de la clonación y la secuenciación. Estos esfuerzos crecientes se combinan con otras técnicas, como estudios de *knockout*/antisentido y micromatrices (véase a continuación), con objeto de facilitar un método del «candidato posicional» en el que se consideren uno a uno los genes funcionalmente importantes y expresados adecuadamente en la región relacionada. En efecto, esta multitécnica está teniendo un gran éxito (Belknap et al 2001, Korstanje & Paigen 2002).

Perfil de expresión génica con micromatrices

La estrategia descendente desarrollada más recientemente –micromatriz o perfil «gen chip»– está generando actualmente un entusiasmo considerable. La técnica, desarrollada en el laboratorio de Pat Brown en Stanford (Schena et al 1995) y puesto ampliamente a disposición por entidades comerciales como Affymetrix Inc., permite cuantificar la expresión de ARNm de forma enormemente análoga (para revisión, véase Watson & Akil 1999). Otras técnicas relacionadas, como el despliegue diferencial por PCR (Reeves et al 1995) y la secuenciación de distintivos enormemente análoga (Brenner et al 2000), permiten hacer el mismo tipo de análisis. Para realizar un experimento de perfiles, se aísla ARN total de por lo menos dos fuentes de tejido contrastadas (p. ej., ganglios de la raíz posterior [GRP] de una rata en dolor neuropático frente a GRP de una rata de control) y, después de una serie de transcripción inversa, amplificación y marcaje, las muestras se hibridizan a una matriz de nilón o de vidrio. En la versión común de Affymetrix, el «chip» de vidrio contiene oligonucleótidos sintetizados, que se corresponden con miles de transcritos de genes conocidos y desconocidos, en lugares catalogados. Las sondas fluorescentes se excitan con un láser, y se detectan con microscopio confocal de barrido; la intensidad y el color del marcaje fluorescente en cada lugar se corresponde con una abundancia absoluta y relativa (entre grupos) del ARNm del gen concreto en el tejido.

En el momento de redactar este texto, se habían publicado tres estudios sobre micromatrices, centrados directamente en el dolor; dos de ellos comparan GRP de ratas con o sin axotomía (Costigan et al 2002, Xiao et al 2002), y el tercero (Wang et al 2002) compara GRP de ratas con o sin un modelo de ligadura de nervio raquídeo (SNL) de Kim y Chung (1992). Los resultados de todas estas investigaciones (véase también Kim et al 2001, Sun et al 2002) ilustran el poder y los problemas de este método. Según la elección del umbral de significación, cada uno de estos estudios identificó 148-240 genes hiperregulados o hiporregulados significativamente por la lesión. Como aspecto positivo de este hallazgo, destaca que, previamente, se desconocía si muchos de estos genes desempeñaban un papel en el dolor neuropático, y de esta forma el potencial para desarrollar futuros fármacos es inmenso. Muchos investigadores se sorprendieron por el gran número de «hits» entre los genes relacionados con la neuroinflamación (Costigan et al 2002, Wang et al 2002), que pueden ser considerablemente heurísticos. Varias formas de análisis agrupados aplicados a los datos de las micromatrices pueden identificar grupos de genes que se corregulan (Griffin et al 2003), una tarea que es imposible con otros métodos. Sin embargo, es difícil evaluar la importancia relativa (y las relaciones causa-efecto) de estos centenares de genes, y también es muy difícil determinar cuáles de ellos están específicamente relacionados con el dolor frente a la propia lesión del nervio.

Hallazgos de la genética del dolor en animales

Como se ha mencionado anteriormente, el principal objetivo de este capítulo es revisar la genética de diferencias individuales, dado que la genética molecular del dolor se estudiará en otra parte de este volumen. Por tanto, en este apartado final se explicarán hallazgos de dos tipos:

1. Principios generales de la genética del dolor derivados, en gran medida, de la reproducción selectiva y comparaciones entre cepas endogámicas.
2. Resultados de estudios de mapas QTL relacionados con el dolor, como los avances en la identificación de los genes subyacentes a estos QTL.

¿Hasta qué punto se hereda el dolor en ratas y ratones?

La heredabilidad (h^2; véase la explicación más detallada más adelante) es el grado de varianza de rasgo por herencia genética. La heredabilidad puede calcularse (pero no de forma exacta) en animales de laboratorio utilizando paneles de cepas endogámicas o valorando la respuesta a una selección artificial (Crabbe et al 1990). La observación de una diferencia fenotípica entre dos estirpes exogámicas de ratas –de diferentes cepas, proveedores o lotes– no puede utilizarse como prueba de heredabilidad, porque las diferencias genéticas y ambientales se confunden. Un gran número de estudios que destacan diferencias entre las cepas relacionadas con el dolor han utilizado la cepa de ratón C57BL/6, sensible a la nocicepción térmica y resistente a la analgesia opioide, en comparación con la cepa DBA/2, resistente a la nocicepción y sensible a la analgesia opioide (revisado en Belknap & O'Toole 1991, Mogil et al 1996b). No obstante, estas cepas no representan los respondedores extremos entre cepas de ratones habitualmente disponibles y, en cualquier caso, las comparaciones apareadas no proporcionan mucho valor para calcular la heredabilidad.

En los únicos estudios sistemáticos de cepas endogámicas realizados hasta la fecha, se ha hallado que la heredabilidad de 22 ensayos algesiométricos comunes oscila entre $h^2 = 0{,}30$ y 0,76, con un valor medio de $h^2 = 0{,}46$ (Lariviere et al 2002, Mogil et al 1999a). Con el mismo grupo de cepas, se halló que la heredabilidad de la potencia de ocho analgésicos era ligeramente inferior, $h^2 = 0{,}12$ a 0,45, con un valor medio de $h^2 = 0{,}29$ (Wilson et al 2003a, 2003b). Se sitúan en el mismo rango que muchos rasgos biológicos complejos actualmente en estudio. Los tres estudios de reproducción selectiva existentes de importancia para el dolor (véase anteriormente) han dado unos cálculos de heredabilidad de $h^2 = 0{,}30$ para la autotomía (Raber & Devor 2002), $h^2 = 0{,}32$ para la analgesia con levorfanol (Belknap et al 1983), y h^2 0,32 para la analgesia inducida por un estrés por natación (Marek et al 1993).

Correlaciones genéticas

Una utilización interesante de las líneas seleccionadas y las cepas endogámicas es la investigación de las correlaciones genéticas (Crabbe et al 1990). Se sabe o se supone que la mayoría de los genes son pleiotrópicos, que afectan a más de un rasgo. Si la selección o probabilidad ha fijado los alelos de un gen en un estado homocigótico, esa fijación probablemente afectará a múltiples rasgos. La correlación genética se demuestra si se observa que las líneas seleccionadas para su actividad sobre un rasgo difieren entre sí o si se ve la misma distribución de respuestas fenotípicas sobre dos rasgos entre un panel de cepas endogámicas. Se han identificado y replicado algunas correlaciones genéticas muy interesantes de importancia para el dolor.

Por ejemplo, y como podía preverse, la sensibilidad de cepas endogámicas y líneas seleccionadas sobre ciertos ensayos nociceptivos se correlaciona genéticamente con la sensibilidad sobre otros ensayos nociceptivos, pero no sobre *todos*. Las cepas endogámicas de ratón sensibles a la nocicepción en la prueba de la retirada de la cola son, en general, las mismas cepas de ratones sensibles a la nocicepción en la prueba de la retirada de la pata (Hargreaves). Al contrario, un grupo de cepas muy diferentes es sensible a la nocicepción de la prueba de la formalina (Mogil et al 1999b). En nuestro análisis de 22 ensayos nociceptivos en un grupo común de 12 cepas, aportamos pruebas con análisis multifactoriales de cinco «grupos» de ensayos:

1. Nocicepción térmica.
2. Nocicepción continua a partir de estímulos químicos.
3. Hipersensibilidad mecánica.
4. Hipersensibilidad térmica.
5. Hipersensibilidad térmica dependiente de las aferencias (presenta la nocicepción continua inicial) (Lariviere et al 2002).

Dado que la variabilidad determinada en las pruebas de un grupo debería estar mediada por genes comunes, pero por diferentes genes en las pruebas de diferentes grupos, creemos que estos grupos representan «tipos» fundamentales de dolor en el ratón. Éste es un buen ejemplo de cómo un abordaje genético puede estudiar una cuestión no genética. Sin embargo, puede aplicarse la especificidad de las especies, dado que estudios similares con cepas de rata han dado resultados algo diferentes (Shir et al 2001, Xu et al 2001).

Otra correlación genética importante se encuentra entre analgesias de diferentes modalidades. Esta correlación se insinuó por hallazgos en líneas seleccionadas, por ejemplo, cuando se halló que los ratones seleccionados para una analgesia inducida por estrés alto y bajo eran respondedores altos y bajos, selectivamente, al levorfanol, a la morfina y al agonista opioide κ, U50,488 (Marek et al 1993, Mogil et al 1995). Recientemente, evaluamos la potencia analgésica de cinco analgésicos neuroquímicamente distintos en 12 cepas endogámicas: morfina, U50, 488, clonidina, epibatidina y el agonista cannabinoide, WIN55,212-2 (Wilson et al 2003b). Aunque todos estos fármacos activan mecanismos descendentes inhibidores del dolor en el sistema nervioso central, se unen a cinco lugares moleculares distintos. Por tanto, nos sorprendió descubrir un alto grado de correlación genética entre ellos (r = 0,33-0,68). Este hallazgo tiene importantes implicaciones. En primer lugar, parece que debe existir una variabilidad en la analgesia «máster» de un gen o grupo de genes, y es muy improbable que este gen esté relacionado con el lugar de unión de cada fármaco. Si fuera cierto, los intentos actuales para explicar la acción variable de los fármacos analgésicos (es decir, la farmacogenética) únicamente por investigación de los polimorfismos en el gen del sitio de unión serían incompletos. En un estudio de seguimiento, se observó una correlación genética similar entre la analgesia por ácido acetilsalicílico y por indometacina, aunque la analgesia por paracetamol parecía genéticamente distinta (Wilson et al 2003a).

Una correlación genética relacionada es la correlación observada repetidamente entre la sensibilidad nociceptiva basal y la sensibilidad posterior a la inhibición del estímulo por los analgésicos (Elmer et al 1998, Mogil et al 1996a, Wilson et al 2003b), es decir, las cepas de ratones inicialmente sensibles a la nocicepción también son resistentes a la analgesia y viceversa. Este principio funciona en diversas modalidades nociceptivas e indica que la analgesia «máster» del gen(es) mencionada anteriormente podría ser, de hecho, aquella con una acción primaria sobre la nocicepción que, posteriormente, también puede afectar a la analgesia. Elmer y colaboradores (1998) han planteado la hipótesis de que esto puede explicarse por diferencias genéticas en la intensidad del estímulo eficaz que afecta a la ocupación fraccionaria de los receptores del analgésico.

Diferencias cualitativas entre cepas

La inmensa mayoría de diferencias en las cepas documentadas de importancia para el dolor son cuantitativas. Sin embargo, en algunos

casos fascinantes, se han descubierto diferencias cualitativas entre las cepas, lo cual sugiere que diferentes genotipos podrían procesar el dolor por diferentes mecanismos. Por ejemplo, nosotros y otros autores hemos observado que la mediación de la analgesia inducida por el estrés por mecanismos opioides y no opioides depende de la cepa (Mogil & Belknap 1997, Urca et al 1985), igual que la intervención de los receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) en la analgesia por opioides κ (datos no publicados). Rady et al (1998) demostraron que la heroína produce analgesia a través de receptores μ, κ o δ, según la cepa de ratones en cuestión. Incluso existen pruebas de efectos genéticos sobre la anatomía de los neurocircuitos relacionados con el dolor, y las ratas Sprague Dawley de Harlan Sprague-Dawley Inc. muestran una inervación bilateral del asta posterior por neuronas noradrenérgicas del locus cerúleo, pero una subcepa diferente de ratas Sprague Dawley de la ahora desaparecida Sasco Inc. muestran una inervación unilateral del asta anterior (Clark & Proudfit 1992).

Estudios de mapas QTL

Hasta la fecha, siete rasgos relacionados con el dolor se han sometido a mapas QTL, tres ensayos nociceptivos (prueba de la placa caliente, prueba de la formalina, autotomía) (Mogil et al 1997a, Seltzer et al 2001, Wilson et al 2002) y tres tipos de analgésicos (morfina, analgesia inducida por estrés, U50,488, óxido nitroso) (Bergeson et al 2001, Mogil et al 2003, Quock et al 1996). Los resultados se resumen en la Tabla 9.2.

Aunque ninguno de estos QTL se ha clonado posicionalmente de manera formal, han aportado pruebas positivas para identificar el gen subyacente en cuatro casos. Para el QTL de la placa caliente específico del macho en el cromosoma 4, las pruebas farmacológicas han implicado al gen O*prd1* que codifica el receptor opioide δ (Mogil et al 1997a). El bloqueo del receptor δ con naltrindol produjo hiperalgesia en la prueba de la placa caliente de forma específica de la cepa y el sexo predicho por el propio ligamiento. Dos QTL de analgesia con morfina tienen probablemente candidatos de genes. El QTL en el cromosoma proximal 10 contiene el gen O*prm* que codifica el receptor opioide μ. Se obtuvo una correlación significativa entre la sensibilidad analgésica por morfina y la densidad de receptores μ en todo el cerebro entre 21 cepas, hecho que confirma que el O*prm* es el responsable (Belknap et al 1995). En la zona media del cromosoma 9, el QTL para la analgesia por morfina contiene el gen *Htr1b* que codifica el subtipo del receptor 1B de la serotonina. Demostramos que la diferencia en las cepas en la analgesia por morfina entre la cepa sensible a DBA/2 y resistente a C57BL/6 podía anularse por el pretratamiento con GR127935, un antagonista selectivo de la serotonina$_{1B}$; el fármaco produjo una importante reducción de la analgesia por morfina en ratones DBA/2, sin ningún efecto en C57BL/6 (Hain et al 1999).

Por último, y de forma más convincente, el QTL específico de las hembras para la analgesia inducida por estrés y la analgesia por U50,488 en el cromosoma 8 parece ser el *Mc1r*, que codifica el receptor de la melanocortina 1 (Mogil et al 2003). Después de la demostra-

Tabla 9.2•*Locus* de rasgos cuantitativos (QTL) de rasgos relacionados con el dolor

Cepas con el rasgo[a]	Pob. de los mapas[b]		Crom.	Loc. en cM[c]	LOD[d]	Gen candidato[e]	Referencia
Autotomía	B6, A	RI	15	44	3,9	—	Seltzer et al 2001
Prueba de la formalina	B6, A	F_2, C	9 10	60 70	5,2 4,3	— —	Wilson et al 2002 Wilson et al 2002
Prueba de la placa caliente	B6, D2	RI, F_2	4	71	3,8**	*Oprd1* (65)	Mogil et al 1997a
Analgesia con morfina	B6, D2	RI, F_2, C, SB	1 9* 9* 10*	10 20 42 9	4,7*** 5,2*** 4,5 7,5	*Oprk1* (6) — *Htr1b* (46) *Oprm* (8)	Bergeson et al 2001
Óxido nítroso	B6, D2	RI	2 7 16 19	6 49 19 12	n.s. n.s. n.s. n.s.		Quock et al 1996
Analgesia inducida por estrés	B6, D2	RI, F_2	8	56	6,1	*Mc1r* (68)	Mogil et al 1997b
Analgesia con U50,488 (agonista κ)	B6, D2	F_2	8	67	2,7***	*Mc1r* (68)	Mogil et al 2003

[a]A, A/J; B6, C57BL/6J; D2, DBA/2J.

[b]Poblaciones utilizadas para los mapas, por orden alfabético. C, cepas congénicas, en las que un segmento (o segmentos) cromosómicos de una cepa se reproducen sobre el fondo genético de otro; F_2, F_2 híbrido (intercruzamiento); RI, panel de cepas endogénicas recombinantes, formado por cepas reproducidas a partir de entrecruzamientos F_2; SB, reproducción asistida con marcador a corto plazo.

[c]Localización en centimorganios (cM, aproximadamente 1 millón de pares de bases) desde el extremo proximal del cromosoma de la prueba estadística máxima de ligamiento genético. Sin embargo, los intervalos de confianza del 95% en este tipo de estudio generalmente son muy grandes, de > 10 cM de promedio.

[d]Puntuación del logaritmo de probabilidades (LOD) para el ligamiento a la región genómica definida. El umbral conservador para el ligamiento «significativo» es de 4,3, pero todas las puntuaciones LOD enumeradas son significativas por análisis de permutación. n.s., no significativo, pero con una firme tendencia a ser significativo.

[e]El gen y la proteína que codifica que pueden estar bajo el QTL, confirmado por pruebas presentadas en la bibliografía citada. En paréntesis, la localización cromosómica del gen en cM.

**La existencia de estos QTL se replicó independientemente en un laboratorio diferente, con diferentes cepas progenitoras (A/J y SM/J) (Mizuo et al, International Narcotics Research Conference, Seattle, 2000).*

***Ligamiento significativo sólo en ratones macho.*

****Ligamiento significativo sólo en ratones hembra.*

ción del ligamiento, seguimos la estrategia de dos flancos para evaluar el gen candidato, investigando:

1. Las respuestas de un ratón mutante espontáneo (C57BL/6-*Mc1r*^{e}; «recesivo amarillo») que carece de receptores funcionales de melanocortina 1 (Cone et al 1996).
2. El efecto de un bloqueo farmacológico de los receptores de melanocortina 1 con un antagonista peptidérgico selectivo (Al-Obeidi et al 1990).

En ambos casos, las diferencias observadas eran específicas de las hembras (Mogil et al 2003). Seguimos para demostrar que el gen humano análogo, *MC1R*, también afecta a la analgesia por opioides κ sólo en mujeres.

En hombres y mujeres con diferentes genotipos de *MC1R* se estudió la respuesta a la inhibición del dolor térmico e isquémico con pentazocina. Todos los grupos mostraron una analgesia equipotente a la pentazocina, con excepción de las mujeres con dos nucleótidos variantes de la secuencia de consenso *MC1R*, que mostraron una analgesia significativamente más intensa (Mogil et al 2003). Creemos que ésta es la primera traducción directa de un hallazgo genético del ratón al hombre en un único estudio.

ESTUDIOS GENÉTICOS DEL DOLOR EN LOS HUMANOS

Basándose en los impresionantes resultados iniciales de los estudios genéticos del dolor en roedores, el lector debe volver a nuestra primera cuestión y preguntarse por qué es necesario realizar estudios en los humanos. Por reproducción de ratones hasta que sean homocigóticos en todos los locus, podemos ampliar los efectos de los polimorfismos sobre el fenotipo. El investigador en ratones también puede controlar rigurosamente el ambiente y el estímulo que provoca dolor. Si casi todos los genes de los humanos y de los ratones son homólogos, ¿por qué no es suficiente examinar cada gen de ratón en busca de los efectos sobre el dolor?

Los métodos conductuales y genéticos utilizados en estos estudios en roedores han revelado varios centenares de candidatos nuevos del dolor (Costigan et al 2002, Kim et al 2001, Wang et al 2002). Sin embargo, esta gran riqueza presenta nuevos problemas que los estudios humanos pueden ayudar a resolver. Primero, ¿cómo dar prioridad a estas dianas para el estudio fisiológico o para el desarrollo de nuevos fármacos que se parezcan o los antagonicen? Segundo, ¿existen ligeras diferencias en la fisiología entre el ratón y el ser humano que podrían llevar a elegir erróneamente los fármacos analgésicos diana? Supuestos analgésicos como los antagonistas del lugar del receptor NMDA de neurocinina 1 y la glicina han funcionado bien en ratas, pero han fracasado estrepitosamente en condiciones de dolor clínico, costando decenas de millones de dólares a las empresas farmacéuticas. Por último, los humanos, pero no los roedores, pueden describir fenómenos importantes, como la calidad del dolor, el dolor continuo o independiente del estímulo y las relaciones entre el dolor y el estado de ánimo.

La siguiente explicación sugerirá varias formas para que los investigadores clínicos puedan resolver algunos de estos problemas. Alrededor de la mitad de las moléculas estudiadas de forma intensa por laboratorios de genética conductual parecen tener polimorfismos genéticos comunes que afectan a la cantidad o a la actividad de la proteína. Sea cual sea la consecuencia, la denominaremos polimorfismo «funcional», que, por tanto, podría alterar el fenotipo clínico (Cravchik & Goldman 2000, Venter et al 2001). Podría ser posible dar prioridad a esta mitad de los genes en una lista de genes candidatos de dolor derivados de roedores, al estudiar los efectos de las variantes genéticas en un resultado de dolor clínico. Este estudio, algo similar a los estudios de mapas transgénicos, *knockout* y de ligamiento en animales, es mucho más económico que desarrollar un nuevo fármaco y luego llevar a cabo estudios toxicológicos y un ensayo clínico. Sin embargo, más o menos la mitad de los genes humanos con sólo raras variantes significativas funcionalmente no serán informativas a menos que se seleccione un gran número de pacientes para encontrar el subgrupo de variantes.

Algunas definiciones

Genes de enfermedad frente a genes de dolor

Si realizamos una búsqueda en PubMed o MEDLINE con las palabras «dolor», «humano» y «polimorfismo», muchos de los artículos resultantes describirán genes que causan una lesión visible que produce dolor: una hernia de disco lumbar, una arteria coronaria ocluida o un tumor. Los investigadores del dolor no están especialmente interesados en estos «genes de enfermedad» sino más bien en los genes que afectan al procesamiento del dolor, dando una lesión uniforme. Si bien esta distinción parece clara cuando se contrasta una variante del gen del colágeno que predispone a hernias de discos intervertebrales (Ala-Kokko 2002) con un polimorfismo del receptor NMDA que afecta a la transmisión del dolor del asta posterior de la médula, puede no ser evidente si los genes que codifican la hiposecreción o la hipersecreción de mediadores inflamatorios en una zona de lesión son «genes de enfermedad» o «genes de dolor».

Trastornos mendelianos frente a trastornos genéticos complejos

Muchas de las miles mutaciones relacionadas con la enfermedad son «mendelianas». Este término implica un efecto suficientemente fuerte para que una copia (dominante) o dos copias (recesivas) del gen alterado alteren el fenotipo, sin necesidad de otras mutaciones. Se han descrito muy pocos trastornos mendelianos del procesamiento del dolor. Los ejemplos mejor conocidos son las diversas neuropatías hereditarias sensitivas y autónomas (NHSA tipos I-V; Nagasako et al 2003) en las que la degeneración nerviosa periférica explica el déficit de la sensación dolorosa. En una subclase, la NHSA IV, se han identificado como causa varias mutaciones que alteran la función del receptor del factor de crecimiento nervioso TrkA (NTRK1). Otro raro trastorno mendeliano del dolor es la migraña hemipléjica familiar, en la que se han identificado varias mutaciones del gen que codifica la subunidad α_{1a} del canal del calcio dependiente del voltaje, CACNA1A (Ducros et al 2002). Deberíamos evitar llamarlo «gen del dolor», ya que la anomalía de los canales probablemente inicia la crisis, más que afectar al procesamiento del estímulo nociceptivo durante la crisis migrañosa.

Los estudios de árboles genealógicos y de pares de hermanos afectados son los métodos tradicionales para estudiar trastornos mendelianos sospechados, y se describen en la mayoría de manuales de genética. Es posible que otros trastornos mendelianos del dolor estén a la espera de ser descubiertos por un investigador del dolor que aplique un cuestionario del dolor y una sonda térmica a la clínica genética. Sin embargo, pensamos que ya se han descrito la mayoría de estos efectos importantes de genes individuales. Es más probable que los diversos aspectos del procesamiento del dolor sean «rasgos genéticos complejos», como fenotipos determinados por pequeñas contribuciones de muchos genes e interacciones genéticas-ambientales. Las contribuciones de estos genes, que con frecuencia alteran el riesgo de enfermedades comunes en un 25-300% (Lohmueller et al 2003), son tan pequeñas que raramente se evidencia su influencia en el árbol genealógico de una familia, pero son lo bastante habituales como para explicar una gran parte de toda la carga de enfermedad causada por la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Crohn, la diabetes y otros trastornos. En el resto de este capítulo se explicarán los métodos que pueden realizarse para mostrar que los trastornos del dolor son complejos rasgos genéticos, e identificar los polimorfismos genéticos responsables.

Estudios de heredabilidad en gemelos

Los gemelos monocigóticos (MC) tienen genotipos idénticos en cada uno de sus genes, mientras que los gemelos dicigóticos (DC), igual que los hermanos, tiene alrededor de la mitad de los genes en común. A mediados de la década de 1920, los genetistas empezaron a comparar la varianza de rasgos en estudios de gemelos MC frente a DC para calcular la heredabilidad (h^2), la proporción de la varianza en un rasgo que viene determinada por la herencia frente al ambiente (Spector 2000). Para los rasgos medidos en una escala continua:

$$h^2 = \frac{(V_{DZ} - V_{MZ})}{V_{DZ}}$$

donde V_{DZ} y V_{MZ} son, respectivamente, las varianzas del rasgo en gemelos DC y MC (Cavalli-Sforza & Bodmer 1971). Se utiliza un método similar para rasgos dicotómicos. Un rasgo completamente determinado por los genes tendría magnitudes idénticas en cada miembro de los pares de gemelos MC; por tanto, $V_{MZ} = 0$, $V_{DZ}/V_{DZ} = 1$ y $h^2 = 1{,}0$. Para un rasgo sin influencia genética, V_{DZ} y V_{MZ} representan una varianza totalmente ambiental. Si suponemos que los gemelos MC y DC se tratan con una uniformidad similar (una suposición cuestionable), estas varianzas son iguales, y $h^2 = 0$.

La Tabla 9.3 muestra los valores de heredabilidad de características físicas, algunas enfermedades médicas bien estudiadas y varios rasgos de dolor. Además de los datos de migraña bien reproducidos, muchos de estos rasgos de dolor se han examinado en sólo un estudio cada uno.

Tabla 9.3• Cálculos de heredabilidad a partir de estudios con gemelos monocigóticos y dicigóticos

Característica física*	Varones	Mujeres
Estatura	0,79	0,92
Peso	0,05	0,42
Anchura/longitud de la cabeza	0,90	0,70
Enfermedad	*Ambos sexos*	*Referencia*
Esquizofrenia	0,85	Tamarin 1996
Asma	0,80	Tamarin 1996
Fisura palatina	0,76	Tamarin 1996
Diabetes, inicio tardío	0,70	Tamarin 1996
Enfermedad de Alzheimer, no familiar	0,60	Ashford & Mortimer 2002
Depresión	0,45	Tamarin 1996
Cáncer de próstata	0,42	Lichtenstein et al 2000
Úlcera péptica	0,37	Tamarin 1996
Diabetes, inicio precoz	0,35	Lichtenstein et al 2000
Cáncer colorrectal	0,35	Lichtenstein et al 2000
Cáncer de mama	0,27	Lichtenstein et al 2000
Rasgo de dolor		
Síndrome del intestino irritable	0,57	Morris-Yates et al 1998
Dismenorrea	0,55	Treloar et al 1998
Dolor lumbar	0,50	Bengtsson & Thorson 1991
Migraña	0,34-0,57	Mulder et al 2003
Ciática	0,21	Heikkila et al 1989
Dolor por presión experimental	0,10	MacGregor et al 1997
Disfunción temporomandibular	mínimo	Michalowicz et al 2000

**De Osborne y de George (1959).*

Ventajas de los estudios de heredabilidad en gemelos

- *Para los rasgos que pueden evaluarse por cuestionario o teléfono, los estudios de gemelos pueden realizarse de forma rápida y fácil.* Grupos de muchos países mantienen registros de hasta 100.000 pares de gemelos cada uno (MacGregor et al 2000), y pueden fácilmente incluir a los varios miles de pares interesados que, con frecuencia, son suficientes para calcular la heredabilidad.
- *Los métodos están bien aceptados y se han afinado en 80 años.* Además de los cálculos simples de heredabilidad, los gemelos MC facilitan estudios sensibles de los efectos ambientales. En gemelos DC criados juntos, la similitud del entorno durante la infancia puede aumentar la capacidad de detectar los efectos de variantes genéticas concretas (Kendler 2001, MacGregor et al 2000).
- *Pueden compararse múltiples definiciones alternativas del fenotipo, permitiendo seleccionar el fenotipo más hereditario para estudios posteriores de búsqueda de genes.* Por ejemplo, un investigador buscó genes que afectan al riesgo de caries dental infantil, realizó un estudio en gemelos y halló que las caries que se producen de los 0 a 2 años son muy hereditarias, pero que la caries que se producen después de los 2 años tenían una influencia genética relativamente pequeña en el riesgo (T.C. Hart, comunicación personal, 2004). Estos resultados, probablemente, reflejan que la dieta –un efecto ambiental muy variable– dominaba el cuadro después de los 2 años y ocultaba la señal genética más débil.
- *Los estudios de gemelos son muy útiles para rasgos que pueden medirse en la mayoría de sujetos y no dependen de un evento externo desencadenante inhabitual.* Por ejemplo, los diseños de gemelos son adecuados para estudiar estímulos del dolor en el laboratorio o la prevalencia de por vida de los síntomas de migraña o trastornos multisomatoformes (Kroenke et al 1998), como la fibromialgia, el síndrome de intestino irritable (SII) o las cefaleas crónicas de tipo tensional, que parecen desarrollarse en muchos pacientes sin una agresión ambiental desencadenante llamativa. También podrían estudiarse estímulos de dolor similares que experimentan muchos niños, como las vacunas, y la interacción de los genes y la crianza sobre futuras conductas del dolor (Rocha et al 2003).

Desventajas de los estudios de heredabilidad del dolor en gemelos

- *Los estudios en gemelos permiten calcular la heredabilidad, pero por sí mismos no revelan los genes responsables.* En trastornos complejos en los que intervienen genes con pequeños efectos, es necesario realizar estudios de asociación (cuyo diseño óptimo

puede ser diferente). (Sin embargo, ciertamente puede obtenerse el genotipo de gemelos DC y utilizar los datos en los estudios de asociación.)

- *Los estudios de gemelos no son prácticos para estudiar fenotipos producidos sólo por una enfermedad o evento traumático infrecuente que es improbable que se produzca en los dos gemelos, como los síndromes de dolor posquirúrgico, la neuralgia postherpética o la hernia de disco con dolor de una raíz raquídea.* Considérese, por ejemplo, el estudio enumerado en la Tabla 9.3 para la ciática (Heikkila et al 1989). Se estudiaron más de 9.000 pares de gemelos con una encuesta y el examen de las historias clínicas hospitalarias. Los 269 pares en los que los dos sujetos tuvieron un diagnóstico médico de ciática en algún momento de su vida fueron suficientes para comparar la concordancia en gemelos MC y DC y calcular una heredabilidad del 20%. Sin embargo, si se utiliza el criterio riguroso del ingreso hospitalario, sólo ocho pares habían sufrido ciática los dos, dato insuficiente para establecer la comparación. Además, el recuerdo de los pacientes del ingreso hospitalario por ciática al cabo de 10-20 años con frecuencia era impreciso. El 41% de los pacientes de 60 años o más de edad con un informe de alta hospitalaria de ciática no lo recordaba en el momento de hacer la encuesta.
- *En los estudios con gemelos de trastornos de dolor clínico enumerados en la Tabla 9.3, no puede distinguirse si el componente de heredabilidad refleja los efectos genéticos sobre el desarrollo de la enfermedad estructural que produce dolor y/o sobre el procesamiento del dolor de una lesión dada.* Esto sólo puede resolverse si se puede medir la magnitud de la lesión estructural cuando se produce el dolor, que es especialmente difícil si el trastorno afecta a miembros del par de gemelos en momentos diferentes. Podría ser posible estudiar estos temas en registros de gemelos que incluyan el acceso a las historias clínicas hospitalarias y a los estudios de imagen de artrosis, degeneración medular u otros trastornos evaluados rutinariamente con métodos de diagnóstico por imagen de alta resolución.
- *Las críticas del diseño clásico MC-DC señalan que el modelo falla al suponer que los gemelos MC y los gemelos DC tienen una varianza similar en su entorno.* Debido a que los gemelos MC se parecen tanto entre sí, es probable que las personas los traten igual de muchas formas; por ejemplo, los padres con frecuencia los visten de forma idéntica. Esta inflación ambiental del término V_{DZ} aumentará falsamente el valor de h^2 en la ecuación anterior.

En resumen, concluimos que la escasa literatura sobre estudios en gemelos de trastornos de dolor humano indica un componente genético no plenamente confirmado aún. Las medidas de heredabilidad del 50% o más de varianza fenotípica para el dolor lumbar, la migraña, la dismenorrea y el SII son comparables con muchos otros trastornos médicos que se considera que deben ser investigados en su genotipado. A diferencia de los estudios en roedores descritos anteriormente, en los que las lesiones experimentales y los estímulos sensitivos eran idénticos y la expresión del dolor era la variable dependiente, la heredabilidad del dolor clínico para el dolor lumbar, la migraña, la dismenorrea y el SII puede reflejar, simplemente, una manifestación hereditaria de los cambios estructurales relacionados con la enfermedad de la columna, los vasos cerebrales o las vísceras abdominales en presencia de mecanismos uniformes de procesamiento del dolor.

Estudios de asociación: genes candidatos y búsquedas de todo el genoma

«Estudio de asociación» es un término que se refiere a un método estándar de casos y controles en individuos no relacionados, que estudia si una variante genética afecta al riesgo de un fenotipo de enfermedad, comparado con el genotipo más habitual. La Tabla 9.4 muestra el ejemplo de un estudio reciente de los genotipos del citocromo P450 2D6 (*CYP2D6*) (Stamer et al 2003) y su efecto sobre si los pacientes sometidos a cirugía abdominal respondían al tramadol intravenoso. Stamer y colaboradores plantearon la hipótesis de que los sujetos homocigóticos a alelos deficientes de *CYP2D6*, que suelen convertir el tramadol en el potente analgésico opioide (+)O-desmetiltramadol, obtendrían menos analgesia del tramadol y, con mayor probabilidad, necesitarían medicación de rescate. La Tabla 9.4 muestra que casi la mitad de estos «metabolizadores lentos» (ML) homocigóticos no respondían a los analgésicos, un dato significativamente diferente del 22% de no respondedores entre los metabolizadores rápidos (MR). Se han obtenido resultados similares con la codeína, cuya eficacia está, en gran parte, determinada por la conversión por el citocromo P450 2D6 en morfina (Poulsen et al 1998).

Tabla 9.4• Ejemplo de estudio de asociación genética: efecto del estado del citocromo P450 2D6 sobre pacientes que responden a analgesia con tramadol después de cirugía abdominal*

	Alivio del dolor postoperatorio con tramadol	
	Respondedores	No respondedores
Metabolizador lento	16 (53%)	14 (47%)
Metabolizador rápido	189 (78%)	52 (22%)

**$p < 0,05$, por prueba χ^2.*
Los porcentajes indican la proporción de pacientes en cada grupo genético –metabolizadores lentos y rápidos– que respondieron o no al tramadol.
Reproducido de Stamer et al (2003).

Además de estos estudios farmacogenéticos, los pocos estudios de asociación publicados en condiciones de dolor incluyen varios estudios sobre migraña (Sandor et al 2002) y algunos artículos sobre dolor lumbar (Solovieva et al 2004), neuralgia postherpética (Sato et al 2002), trastorno temporomandibular (Herken et al 2001), fibromialgia (Offenbaecher et al 1999), síndrome de dolor regional complejo (Van de Beek et al 2003), dismenorrea (Wu et al 2000) y dolor prostático (Shoskes et al 2002). Muchos son pequeños, afectan sólo a un polimorfismo y están a la espera de ser reproducidos.

Igual que otros tipos de estudios de casos y controles, y a diferencia de los estudios tradicionales en árboles genealógicos y de ligamiento en hermanos (Risch & Merikangas 1996), los estudios de asociación genética son lo bastante sensibles como para detectar pequeños cambios del riesgo. Sin embargo, a diferencia de los estudios de ligamiento tradicionales, en los que varios marcadores son suficientes para rastrear todo un cromosoma, en un estudio de asociación, cada *locus* estudiado sólo indica al investigador las mutaciones susceptibles de enfermedad en una parte diminuta del ADN que rodea al *locus* en cuestión.

Esto puede explicarse por la historia ancestral de genotipos comunes. Los humanos modernos descendieron de algunos individuos fundadores de África hace varios miles de años, limitando los genotipos a unos pocos patrones que se han recombinado en cada generación a un ritmo aproximado de un centimorganio por cromosoma. La recombinación tiende a producir, con alta probabilidad, puntos calientes (*hot spots*) (Wall & Pritchard 2003), dejando tramos cortos de ADN inalterados por el genoma desde las secuencias de nucleótidos fundadoras (Fig. 9.2). Los africanos occidentales conservan unos 30.000 de estos «bloques de haplotipos», de unos 10.000 bases de pares de longitud. Las poblaciones europeas y asiáticas pasaron a un «embotellamiento de población» de unos pocos fundadores que emigraron de África hace, aproximadamente, 20.000 años. Debido a que hubo menos generaciones para la recombinación, ahora estas poblaciones conservan unos 10.000 bloques

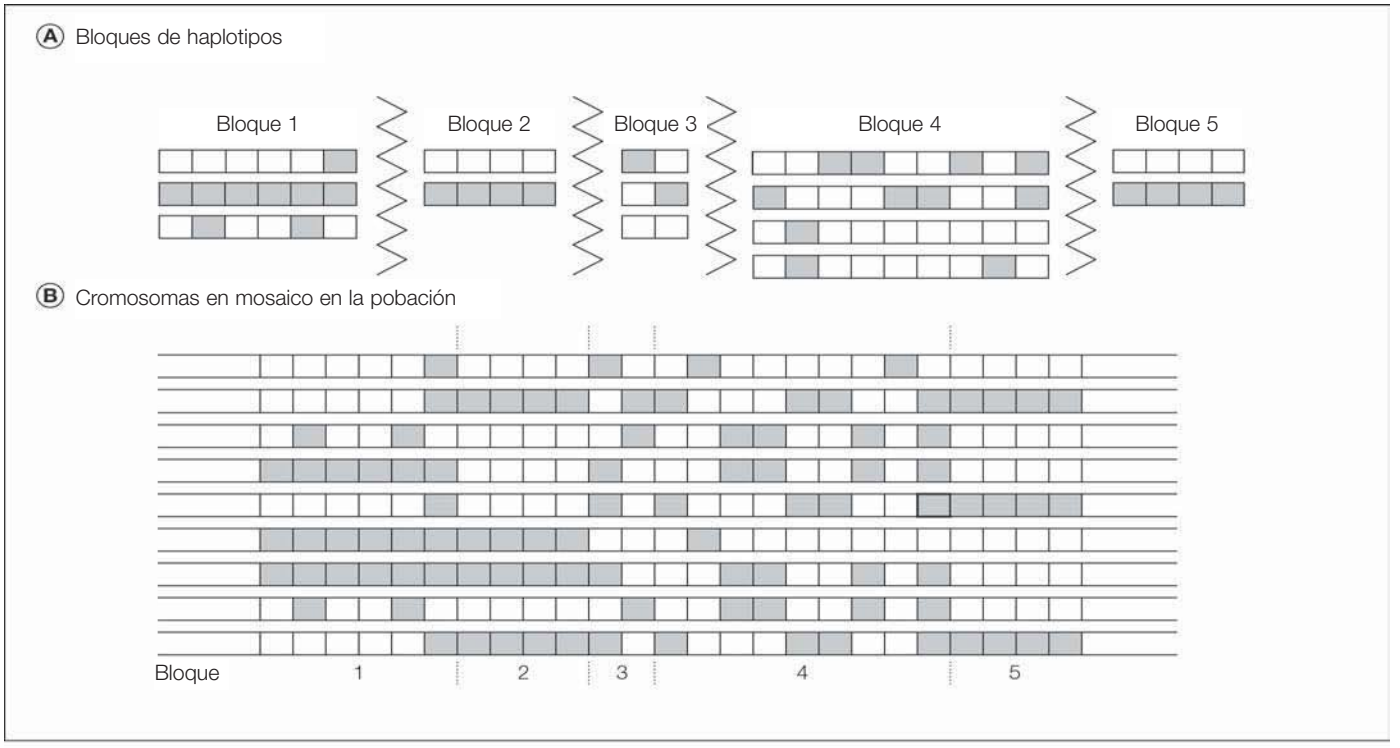


Fig. 9.2•Bloques de haplotipos. En gris y blanco se representan dos alelos alternativos o polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). La figura omite el 99% de los nucleótidos que son idénticos en casi todos los individuos. **A** Al considerar variantes comunes, el paradigma de los bloques de los haplotipos representa el genoma como una serie de segmentos cortos separados por «puntos calientes» de recombinación (líneas de zigzag en la figura). En cada bloque, existe poco o ningún signo de recombinación, sólo existe un pequeño número de haplotipos distintos en la población y no se encuentran todas las combinaciones de los diversos alelos. **B** Muchos cromosomas de la población son una disposición en mosaico de una de las variantes de cada bloque. (Adaptado de Cardon & Abecasis 2003. Copyright 2003. Elsevier Ltd.)

de haplotipos más grandes, de unos 30.000 pares de bases cada uno (Gabriel et al 2002). Poblaciones aisladas que pasaron por embotellamientos más tardíos, como residentes de Islandia, Finlandia, Cerdeña o los amish americanos, conservan bloques de haplotipos más grandes. De cada uno de estos segmentos de ADN, aproximadamente el 90% de los cromosomas individuales tienen los 2-5 haplotipos más comunes para ese segmento (Fig. 9.2).

Este reciente descubrimiento de los bloques de haplotipos conservados es una gran ayuda para los estudios de asociación. Si se obtiene el genotipo de alguno de seis polimorfismos comunes, es posible predecir con precisión todas las variantes comunes en ese bloque de haplotipo, incluidas las variantes comunes no estudiadas que pueden ser los alelos reales del riesgo de enfermedad (Gabriel et al 2002). Muchos genes candidatos constan de 1-5 bloques, que dependen en gran medida de la longitud del gen. El objetivo actual en las agencias que financian el genoma en el mundo es la preparación de un «Hap Map» junto con el desarrollo de herramientas de genotipado económicas (Gibbs et al 2003). Estos métodos utilizarán de 300.000 a 1 millón de ensayos SNP para identificar cada bloque de haplotipo en un individuo, permitiendo la búsqueda de bloques de haplotipos no sospechados que podrían asociarse con un fenotipo de enfermedad.

Pasos en la planificación de los estudios de asociación genética

Comprender los determinantes del tamaño de la muestra

Realizar estudios de genes candidatos es como jugar a la lotería. Aunque animados por los resultados en la genética del dolor en el ratón, no sabemos ciertamente si en la lotería de los genes del dolor humano hay premios mayores, es decir, si existen polimorfismos comunes con un efecto lo bastante grande sobre los fenotipos del dolor como para detectarse. Estos polimorfismos se han descubierto y replicado como factores de riesgo para algunas, pero no todas, de las principales enfermedades médicas (Lohmueller et al 2003). Suponiendo que estos premios esperan al genetista del dolor, el estudio de un gen candidato concreto tiene una probabilidad de éxito muy pequeña y, hasta que se replique, es más probable que la asociación sea una probabilidad más que un hallazgo real. Las asociaciones reales con un fenotipo probablemente se producen en una pequeña minoría de los 30.000 genes humanos, muchos de los cuales no se han estudiado nunca.

La genética del dolor puede sobrepasar a la lotería para el astuto jugador que comprende las diferencias de los dos juegos en las curvas inversión/recompensa. En la lotería, la probabilidad de ganar tiene una relación lineal con el número de billetes adquiridos. Existe una economía de escala en «comprar» centenares o miles de ensayos de genes (Camp 1997, Risch & Merikangas 1996). La Figura 9.3 muestra que, a medida que aumenta linealmente el tamaño de la muestra, puede aumentar exponencialmente el número de pruebas independientes de *locus* candidatos. Con sólo un aumento de ocho veces el tamaño de la muestra en la prueba de un solo *locus* genético, puede estudiarse cada gen o bloque de haplotipo en el genoma, corrigiendo hasta 1 millón de pruebas simultáneas con un ajuste de Bonferroni. Estas consideraciones estadísticas también son pertinentes para los estudios que utilizan un fenotipo clínico para rastrear un grupo completo de ARN mensajeros o proteínas para unas pocas moléculas cuyo cambio de cantidad o función se asocia con el dolor.

Las Figuras 9.3 y 9.4 muestran que la principal guía del tamaño de la muestra en un estudio genético es el tamaño del riesgo relativo (RR) que se desea detectar. Si el polimorfismo aumenta el riesgo del trastorno a 2,5 o más, como sucede en el polimorfismo *APOE* ϵ4 común en la enfermedad de Alzheimer o *NOD2* en la enfermedad de Crohn, varios centenares de pacientes bien estudiados pueden ser suficientes para

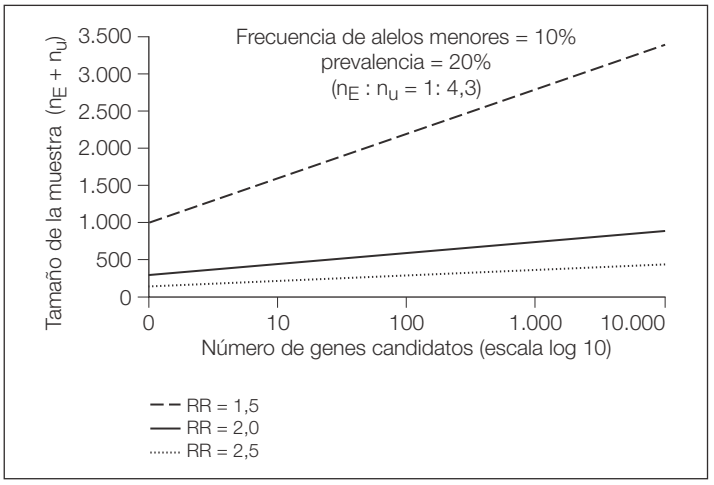


Fig. 9.3• Simples aumentos lineales en el tamaño de la muestra permiten aumentos *exponenciales* en los números de *locus* genéticos independientes que pueden estudiarse simultáneamente, dando un incentivo mayor para recoger grandes cohortes de pacientes en estudios de asociación genética. N se representa gráficamente frente al número de polimorfismos independientes estudiados en un barrido de hasta 10.000 *locus*. Se supone que la lesión o enfermedad produce una incidencia de dolor crónico = 20% en pacientes expuestos a por lo menos una copia del alelo menor, es decir, un modelo dominante; véase Belfer et al (2004) para los cálculos en modelos codominantes y recesivos. Las tres curvas se corresponden con un riesgo relativo (RR) de 1,5, 2,0 y 2,5, y la frecuencia de población de los alelos menores es del 10%. n_E, número expuesto al alelo infrecuente; n_U, número no expuesto. (Figura proporcionada por cortesía del Dr. Tianxia Wu; también en Max 2004.)

examinar un gran número de genes candidatos o incluso todo el genoma. Si el RR es menor de 1,5, como sucede en muchos polimorfismos comunes con asociaciones replicadas en enfermedades comunes (Lohmueller et al 2003), pueden necesitarse muestras con un tamaño del orden de miles. Parte de esta incertidumbre es completamente debida a la naturaleza –las variantes funcionalmente importantes en genes del dolor son comunes o no– pero, como se explicará a continuación, los valores del RR conferidos por genes candidatos pueden aumentar por la definición óptima del fenotipo y el ajuste de las covariables.

Elegir un fenotipo del dolor para estudios genéticos

Actualmente, nadie sabe qué fenotipos del dolor serán óptimos para los estudios genéticos. Las estrategias definidas a continuación probablemente deberán modificarse en varios años, según los resultados reales del primer grupo de estudios de genes candidatos del dolor humano y los avances técnicos en genotipado y bioinformática. Entre las consideraciones para elegir un fenotipo de dolor se incluyen las siguientes.

Disponibilidad de un gran número de pacientes. Como se ha explicado anteriormente, vale más un estudio de asociación con 1.000 pacientes que 10 estudios de 100 pacientes. Por tanto, escoger condiciones de dolor comunes tiene dos ventajas importantes. Si se recogen poblaciones de pacientes de origen étnico mezclado debe actuarse con precaución para evitar el «sesgo de estratificación de la población». Este tipo de sesgo puede producirse:

- Si el polimorfismo a estudiar tiene diferentes frecuencias en los principales grupos étnicos que forman la población del estudio.
- Si la prevalencia del fenotipo de interés difiere entre estos grupos étnicos (Cardon y Palmer 2003).

Ello abre la posibilidad de un falso positivo o falso negativo para la asociación. Por ejemplo, consideramos un estudio de dolor lumbar en una población formada por americanos de raza blanca acomodados, con trabajos de oficina, e inmigrantes pobres de Centroamérica con trabajos incómodos, no especializados, que tienden a producir lesiones en la espalda. Al estudiar un gen para el cabello oscuro más común en los centroamericanos, puede concluirse erróneamente que el pelo negro produce dolor de espalda. Hace 10 años, los genetistas estaban tan preocupados por esta posibilidad que desarrollaron complejos diseños para hacer frente a este sesgo. En los diseños más habituales (p. ej., prueba de desequilibrio de transmisión o PDT), se obtiene el genotipo de los padres o hermanos del sujeto, además de la del sujeto, pero esto aumenta enormemente los costes acumulados y disminuye la potencia. Sin embargo, se han producido pocos casos en los que estos sesgos hayan producido errores importantes.

Las recomendaciones actuales incluyen soluciones de alta y baja tecnología. La solución de baja tecnología consiste en analizar frecuencias de alelos y resultados en los grupos étnicos, y si no son diferentes, agrupar los resultados. La nueva solución de alta tecnología se denomina «control genómico» (Chen et al 2003); se define la etnicidad de forma más sutil que las clasificaciones convencionales al tipificar 30-100 marcadores en el genoma de los pacientes y luego se pueden corregir los sesgos en cualquier dirección.

Especificidad del tipo de dolor. Si muchos tipos de dolor comparten la mayoría de mecanismos, la genética del dolor puede estudiarse desarrollando un cuestionario de por vida que puntúe diversos eventos de dolor o recoja datos sobre el número de visitas del paciente o los días perdidos de trabajo por cualquier proceso doloroso. Será simple agrupar a los sujetos, y los diseños dobles pueden aplicarse con facilidad porque muchos sujetos sufrirán por lo menos varios eventos dolorosos durante su vida. Por otro lado, esta estrategia fallaría en lo que respecta a muchas moléculas específicas para procesar un tipo de dolor. Los genetistas coinciden en que una elección demasiado amplia del fenotipo es el error fatal más común de los estudios clínicos. Además, los estudios de ratones citados anteriormente ya han demostrado que las respuestas a entre tres y cinco clases distintas de estímulos dolorosos tienen patrones diferentes de herencia entre cepas endogámicas de ratones. Ello indica que los diferentes dolores tienen diferentes mecanismos genéticos subyacentes y que agrupar diferentes síndromes de dolor clínico puede sacrificar la potencia.

Lecciones de los ensayos clínicos con analgésicos. Los datos de ensayos aleatorios con analgésicos indican que restringiendo el grupo a un tipo relativamente uniforme de lesión o enfermedad que provoca dolor (p. ej., extracción del tercer molar, dismenorrea, artrosis, neuralgia postherpética) se obtiene una sensibilidad excelente para detectar una señal farmacológicamente específica sobre una variación de fondo. La identificación y cuantificación de la lesión que provoca dolor garantiza una población con niveles bajos de variables psicosociales de confusión y permite ajustar los resultados según la gravedad de la lesión.

Dolor en trastornos multisomatoformes. Muchos pacientes que acuden al servicio médico con múltiples molestias dolorosas no explicadas no tienen signos de una lesión estructural. Algunos investigadores han sugerido que los trastornos de dolor «multisomatoforme» como fibromialgia, SII, cefalea crónica tipo tensional, cistitis intersticial y disfunción temporomandibular comparten alteraciones nerviosas que amplifican estímulos sensitivos y aumentan el riesgo de trastornos del estado de ánimo (Kroenke & Harris 2001). El hallazgo de que los polimorfismos de la enzima degradante de las monoaminas, la catecol-O-metiltransferasa (COMT) puede alterar la intensidad del dolor experimental (Zubieta et al 2003) y el riesgo de trastorno de dolor temporomandibular (Diatchenko et al 2004), puede animar a desarrollar otros métodos genéticos para estos trastornos desconcertantes.

Disponibilidad para la evaluación en tiempo real frente a la evaluación retrospectiva. La comodidad, economía y necesidad de grandes cifras de pacientes hace atractivo reunir datos de ADN y clínicos

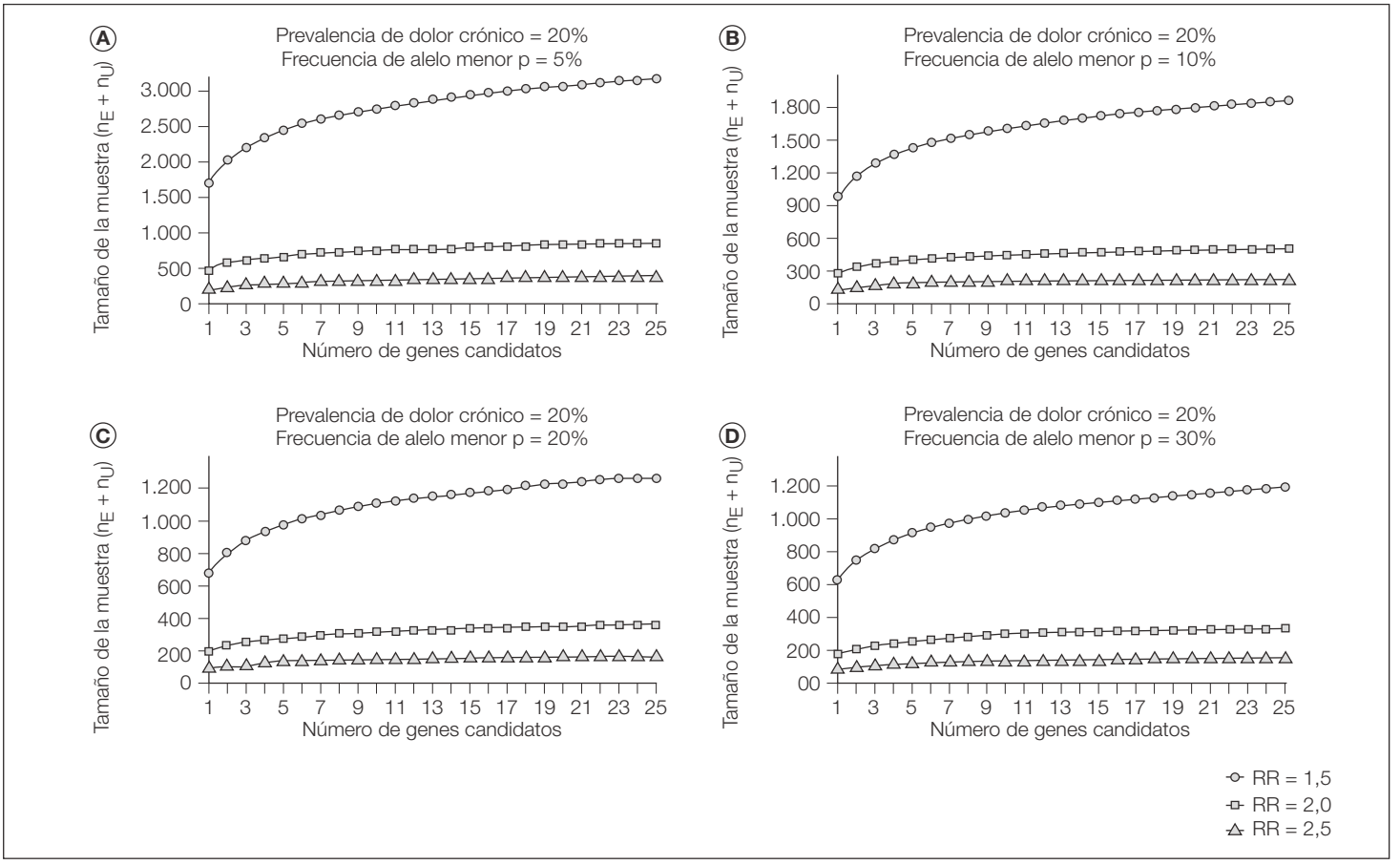


Fig. 9.4•Número necesario de sujetos para detectar la asociación entre polimorfismos candidatos y riesgo aumentado de dolor crónico frente al número de polimorfismos independientes estudiados. Se supone que la lesión o enfermedad produce una incidencia de dolor crónico = 20% en pacientes no expuestos al alelo menos común (candidato). Las tres curvas de cada panel se corresponden con un riesgo relativo (RR) de 1,5, 2,0 y 2,5, concedido por la exposición a por lo menos una copia del alelo infrecuente. Los cuatro paneles representan la frecuencia de la población del alelo menor como el 5% (**A**), 10% (**B**), 20% (**C**) y 30% (**D**). n_E, número expuesto al alelo infrecuente; n_U, número no expuesto. (Reproducido de Belfer et al 2004. Copyright 2004. Lippincott Williams and Wilkins. Este artículo también incluye tablas sobre el tamaño de la muestra cuando la prevalencia de dolor crónico es del 10 o 30%.)

de una base de datos existentes de pacientes que han sufrido una enfermedad dolorosa o lesión varias veces en el pasado. La recogida prospectiva de pacientes antes o poco después de una lesión es más difícil, pero evita los errores sustanciales de la memoria para el dolor, y permite recoger datos sobre el estado de ánimo, el sueño, el uso de analgésicos y otras covariables y condiciones comórbidas.

Conocimiento de factores pronóstico. La relación señal/ruido de cualquier efecto experimental mejora a medida que se explican otras fuentes de varianza, eliminándolas del término error general. Por tanto, se puede optimizar la potencia resolutiva de los estudios genéticos eligiendo un trastorno con factores determinantes bien estudiados (p. ej., dolor dental postoperatorio, neuralgia postherpética, ciática que persiste después de una discectomía) o caracterizando estos factores pronóstico durante el estudio genético. Esta agudización estadística del fenotipo tiende a aumentar el riesgo relativo conferido por un polimorfismo funcional, disminuyendo, por tanto, el tamaño necesario de la muestra.

Priorizar genes candidatos

En el momento de redactar este texto, el estudio de centenares o miles de genes candidatos del dolor forzará los recursos del investigador para el genotipado y la potencia estadística para hacer tantas pruebas independientes. Aunque los gastos del genotipado disminuyan 1.000 veces en los próximos años, aún querremos utilizar un proceso sistemático para seleccionar genes candidatos de prioridad alta y baja. Debería evitarse la tentación de realizar cualquier ensayo de genes candidatos disponible en laboratorios próximos. Salvo que se haya especificado de antemano una lista prioritaria de genes candidatos, otros pueden descontar asociaciones positivas con un gen candidato de interés porque, simultáneamente, se realizaron muchas pruebas.

Belfer et al (2004) describieron un método sistemático de priorización con el que elaboraron una lista de las 200 moléculas que se habían mencionado en artículos y revisiones científicos sobre mecanismos del dolor. Buscaron en la literatura para puntuar cada molécula con 0 a 3 puntos para tres características que podrían aumentar el éxito en un estudio de asociación de pacientes con dolor neuropático: relación con el procesamiento del dolor neuropático; frecuencia de una variante en el gen y solidez de las pruebas de que el polimorfismo afecta a la expresión proteica o cualquier fenotipo clínico. La Tabla 9.5 enumera los polimorfismos de candidatos con la puntuación más alta.

Este ejercicio mostró que muchas de las moléculas del procesamiento del dolor comúnmente discutidas tienen polimorfismos que afectan a la función y son lo bastante frecuentes como para examinar en cohortes de varios cientos de pacientes con dolor. Para los polimorfismos más comunes, se pueden acumular con facilidad suficientes pacientes para examinar los efectos de los homocigotos para la variante infrecuente o las interacciones entre los polimorfismos de dos genes candidatos. Por ejemplo, para una variante infrecuente con una frecuencia alélica de la población, p, del 30% (es decir, 30% de los cromosomas llevan la variante infrecuente), p^2, o el 9% de sujetos serán homocigóticos para la variante infrecuente. La

Tabla 9.5• Genes candidatos de alta prioridad para el dolor neuropático humano*

Gen	Molécula	SNP	Localización	¿Cambio de AA?	Freq (%)	Frec	Función	Dolor	TOTAL
IL6	Interleucina-6	G –174 C	Promotor	No	40	3	3	3	9
NOS1	Óxido nítrico sintasa neuronal	AAT VNTR	Intrón 20	No	48	3	3	3	9
IL1B	Interleucina-1 β	C –511 T	Promotor	No	38	3	3	3	9
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa	G –308 A	Promotor	No	20	2	3	3	8
SLC6A4	Transportador de serotonina	5HTTLPR	Promotor	No	46	3	3	2	8
GDNF	Factor neurotrófico derivado de la glía	Repetición AGG variable	3′-UTR	No	32	3	2	3	8
BDKRB2	Receptor de bradicinina 2	C –58 T	Promotor	No	50	3	2	3	8
COMT	Catecol-O-metiltransferasa	Val 158 Met	Exón 3	Sí	46	3	3	2	8
NOS2A	Óxido nítrico sintasa inducible	Repetición CTTTn variable	Promotor	No	14	2	3	3	8
PDYN	Prodinorfina	Repetición 68 bp	Promotor	No	30	3	2	3	8
OPRM1	Receptor opioide μ	Asn 40 Asp	Exón 1	Sí	13	2	3	3	8
IL10	Interleucina-10	A –1082 G	Promotor	No	46	3	2	2	7
BDKRB1	Receptor de bradicinina 1	G –699 T	Promotor	No	14	2	2	3	7
TH	Tirosina hidroxilasa	Val 81 Met o repetición de tetranucleótido en el primer intrón	Exón 3	Sí	31	3	2	2	7
RET	Protooncogén (tirosina cinasa)	Gly 691 Ser	Exón 11	Sí	15	2	2	2	7
GRIK3	Receptor de kainato (glutamato)	Ser 310 Ala	Exón 14	Sí	30	3	1	2	6
IL13	Interleucina-13	Arg 130 Gln	Exón 14	Sí	22	2	2	2	6
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro	Val 66 Met	Exón 5	Sí	23	2	1	3	6
ADRA2A	Receptor adrenérgico α_{2a}	C –1291 G	Promotor	No	23	2	1	3	6
CACNA2D2	Subunidad de canales del calcio	G 845 C	Intrón 2	No	22	2	1	3	6

**Los polimorfismos conocidos en genes que codifican aproximadamente 200 moléculas de procesamiento del dolor mencionados en artículos de revisión y resúmenes de la Society for Neuroscience fueron puntuados de 0 a 3 según una búsqueda de la bibliografía publicada relacionada con los siguientes criterios: 1) frecuencia del polimorfismo; 2) solidez de las pruebas de biología molecular o estudios de genética clínica de que el polimorfismo afecta a la función del gen, y 3) solidez de las pruebas de que la molécula interviene en el procesamiento del dolor neuropático. AA, aminoácido; AAT VNTR, repetición en tándem AAT en número variable; Frec, frecuencia; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido. 3′-UTR, región 3′ no traducida; 5HTTLPR, transportador de serotonina relacionado con la región polimórfica. En el caso de SNP sinónimos se indican los cambios de bases; en los casos de SNP no sinónimos, se mencionan los cambios de aminoácidos resultantes.*
Reproducido de Belfer et al (2004). Copyright 2004. Lippincott Williams and Wilkins.

proporción de sujetos que tienen por lo menos una copia de la variante tendrá $1 - (1 - p)^2 = 51\%$ y $(51\%)^2 = 26\%$ tendrán por lo menos una copia de la variante infrecuente de dos de estos genes candidatos.

Para este ejercicio de priorización de genes, la literatura publicada fue suficiente para recoger una corta lista de candidatos de dolor bien conocidos. Las genéticas en animales descritas anteriormente generan muchos más. Los estudios de mapas de ligamiento en modelos de dolor en ratones pueden ofrecer varios argumentos para examinar el gen en los humanos. No sólo el hallazgo animal demuestra que el gen candidato desempeña un papel en el dolor, sino que también muestra que los polimorfismos funcionales en ese gen existían en poblaciones de ratones de los que derivaban cepas endogámicas, y que varios niveles del aspecto relevante de la función del dolor no redujeron la competitividad darwiniana. Sin embargo, nos sorprendería si precisamente las mismas variantes en el mismo nucleótido, transferidas desde ancestros de ratones y hombres de hace 100 millones de años, fueran las responsables de la variación actual en los fenotipos de dolor en el ser humano y en el ratón. Como se ha visto en la historia de las poblaciones humanas, muchas variantes genéticas desaparecen cada vez que la población se reduce a unos pocos individuos que luego repueblan los nichos.

Los estudios de micromatrices en modelos animales de dolor generan centenares de nuevos candidatos de dolor que no se han mencionado previamente en la literatura científica. Puede aplicarse un algoritmo de priorización similar a estos nuevos genes candidatos con una dificultad ligeramente mayor que en el ejemplo de Belfer et al (2004). La frecuencia de polimorfismos puede hallarse con facilidad en bases de datos genómicas, pero no existe un catálogo sistemático en cuanto al impacto funcional de muchos de los millones de polimorfismos en

el genoma. Las herramientas bioinformáticas que pueden predecir el efecto de los cambios de aminoácidos en la estructura proteica e identificar secuencias reguladoras de genes pueden ayudar al investigador a adivinar el impacto funcional (Belfer et al 2004).

CONCLUSIÓN

Los métodos genéticos se han convertido en una herramienta para la disección de los mecanismos del dolor en modelos animales, y han llevado al descubrimiento de nuevas moléculas del procesamiento del dolor. El hallazgo de una importante diversidad entre cepas en las respuestas al dolor en roedores sugiere que los polimorfismos que alteran el procesamiento del dolor no eran perjudiciales para la supervivencia en poblaciones genéticamente intactas de las que se derivaban originalmente las cepas de ratón. Es probable que este equilibrio en los polimorfismos de genes del dolor exista en otros mamíferos, incluido el ser humano.

Los experimentos en animales y en humanos pueden utilizarse de forma complementaria. Los principios establecidos en la genética del dolor en animales probablemente seguirán guiando muchos aspectos de los métodos clínicos de la genética del dolor. Siempre que los estudios de dolor clínico confirmen un hallazgo animal o el descubrimiento de una nueva asociación, los modelos animales podrán utilizarse para determinar el mecanismo por el que variantes concretas afectan al procesamiento del dolor. La bien establecida disciplina de la farmacogenética ya ha resultado valiosa para individualizar los tratamientos en pacientes con dolor y ya es fácilmente adaptable a nuevas clases de fármacos y mecanismos del dolor.

Bibliografía

Ala-Kokko L 2002 Genetic risk factors for lumbar disc disease. Annals of Medicine 34:42–47

Al-Obeidi F, Hruby V J, Hadley M E et al 1990 Design, synthesis, and biological activities of a potent and selective alpha-melanotropin antagonist. International Journal of Peptide & Protein Research 35:228–234

Ashford J W, Mortimer J A 2002 Non-familial Alzheimer's disease is mainly due to genetic factors. Journal of Alzheimer's Disease 4:169–177

Barrett A C, Cook C D, Terner J M et al 2002 Sex and rat strain determine sensitivity to κ opioid-induced antinociception. Psychopharmacology 160:170–181

Beck J A, Lloyd S, Hafezparast M et al 2000 Genealogies of mouse inbred strains. Nature Genetics 24:23–25

Belfer I, Wu T, Kingman A et al 2004 Candidate gene studies of human pain mechanisms: a method for optimizing choice of polymorphisms and sample size. Anesthesiology 100:1562–1572

Belknap J K, Haltli N R, Goebel D M et al 1983 Selective breeding for high and low levels of opiate-induced analgesia in mice. Behavior Genetics 13:383–396

Belknap J K, O'Toole L A 1991 Studies of genetic differences in response to opioid drugs. In: Harris R A, Crabbe J C (eds) The genetic basis of alcohol and drug actions. Plenum Press, New York, p 225–252

Belknap J K, Mogil J S, Helms M L et al 1995 Localization to proximal Chromosome 10 of a locus influencing morphine-induced analgesia in crosses derived from C57BL/6 and DBA/2 mouse strains. Life Sciences 57:PL117–124

Belknap J K, Hitzemann R, Crabbe J C et al 2001 QTL analysis and genome-wide mutagenesis in mice: complementary genetic approaches to the dissection of complex traits. Behavior Genetics 31:5–15

Bengtsson B, Thorson J 1991 Back pain: a study of twins. Acta Geneticae et Medicae Gemmellologiae 40:83–90

Bergeson S E, Helms M L, O'Toole L A et al 2001 Quantitative trait loci influencing morphine antinociception in four mapping populations. Mammalian Genome 12:546–553

Black D L 2003 Mechanisms of alternative pre-messenger RNA splicing. Annual Review of Biochemistry 72:291–336

Brenner S, Johnson M, Bridgham J et al 2000 Gene expression analysis by massively parallel signature sequencing (MPSS) on microbead arrays. Nature Biotechnology 18:630–634

Camp N J 1997 Genomewide transmission/disequilibrium testing – consideration of the genotypic relative risks at disease loci. American Journal of Human Genetics 61:1424–1430

Capecchi M R 1989 Altering the genome by homologous recombination. Science 244:1288–1292

Cardon L R, Abecasis G R 2003 Using haplotype blocks to map human complex trait loci. Trends in Genetics 19:135–140

Cardon L R, Palmer L J 2003 Population stratification and spurious allelic association. Lancet 361:598–604

Cavalli-Sforza L L, Bodmer W F 1971 The genetics of human populations. W H Freeman, San Francisco

Chen H S, Zhu X, Zhao H et al 2003 Qualitative semi-parametric test for genetic associations in case-control designs under structured populations. Annals of Human Genetics 67:250–264

Clark F M, Proudfit H K 1992 Anatomical evidence for genetic differences in the innervation of the rat spinal cord by noradrenergic locus coeruleus neurons. Brain Research 591:44–53

Cone R D, Lu D, Koppula S et al 1996 The melanocortin receptors: agonists, antagonists, and the hormonal control of pigmentation. Recent Progress in Hormone Research 51:287–317

Costigan M, Befort K, Karchewski L et al 2002 Replicate high-density rat genome oligonucleotide microarrays reveal hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. BMC Neuroscience 3:16

Crabbe J C, Phillips T J, Kosobud A et al 1990 Estimation of genetic correlation: interpretation of experiments using selectively bred and inbred animals. Alcoholism, Clinical and Experimental Research 14:141–151

Cravchik A, Goldman D 2000 Neurochemical individuality: genetic diversity among human dopamine and serotonin receptors and transporters. Archives of General Psychiatry 57:1105–1114

Darvasi A 1998 Experimental strategies for the genetic dissection of complex traits in animal models. Nature Genetics 18:19–24

Devor M, Raber P 1990 Heritability of symptoms in an experimental model of neuropathic pain. Pain 42:51–67

Diatchenko L, Slade G D, Nackley A G et al 2005 Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. Human Molecular Genetics 14:135–143

Dorn G, Patel S, Wotherspoon G et al 2004 siRNA relieves chronic neuropathic pain. Nucleic Acids Research 32:e49.

Ducros A, Tournier-Lasserve E, Bousser M G 2002 The genetics of migraine. Lancet Neurology 1:285–293

Elmer G I, Pieper J O, Negus S S et al 1998 Genetic variance in nociception and its relationship to the potency of morphine-induced analgesia in thermal and chemical tests. Pain 75:129–140

Gabriel S B, Schaffner S F, Nguyen H et al 2002 The structure of haplotype blocks in the human genome. Science 296:2225–2229

Gibbs R A, Belmont J W, Hardenbol P et al 2003 The International HapMap Project. Nature 426:789–796

Gibbs R A, Weinstock G M, Metzker M L et al 2004 Genome sequence of the Brown Norway rat yields insight into mammalian evolution. Nature 428:493–521.

Griffin R S, Mills C D, Costigan M et al 2003 Exploiting microarrays to reveal differential gene expression in the nervous system. Genome Biology 4:105

Hain H S, Belknap J K, Mogil J S 1999 Pharmacogenetic evidence for the involvement of 5-hydroxytryptamine (serotonin)-1B receptors in the mediation of morphine antinociceptive sensitivity. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 291:444–449

Heikkila J K, Koskenvuo M, Heliovaara M et al 1989 Genetic and environmental factors in sciatica: evidence from a nationwide panel of 9365 adult twin pairs. Annals of Medicine 21:393–398

Herken H, Erdal E, Mutlu N et al 2001 Possible association of temporomandibular joint pain and dysfunction with a polymorphism in the serotonin transporter gene. American Journal of Orthodontic and Dentofacial Orthopedics 120:308–313

Hrabe de Angelis M, Flaswinkel H, Fuchs H et al 2000 Genome-wide, large-scale production of mutant mice by ENU mutagenesis. Nature 25:444–447

Joshi S K, Su X, Porreca F et al 2000 κ-Opioid receptor agonists modulate visceral nociception at a novel, peripheral site of action. Journal of Neuroscience 20:5874–5879

Kendler K S 2001 Twin studies of psychiatric illness: an update. Archives of General Psychiatry 58:1005–1014

Kim D-S, Lee S-J, Park S-Y et al 2001 Differentially expressed genes in rat dorsal root ganglia following peripheral nerve injury. NeuroReport 12:3401–3405

Kim S H, Chung J M 1992 An experimental model for peripheral neuropathic pain produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 50:355–363

Koide T, Moriwaki K, Ikeda K et al 2000 Multi-phenotype behavioral characterization of inbred strains derived from wild stocks of *Mus musculus*. Mammalian Genome 11:664–670

Korstanje R, Paigen B 2002 From QTL to gene: the harvest begins. Nature Genetics 31:235–236

Kroenke K, Harris L 2001 Symptoms research: a fertile field. Annals of Internal Medicine 134:801–802

Kroenke K, Spitzer R L, deGruy F V 3rd et al 1998 A symptom checklist to screen for somatoform disorders in primary care. Psychosomatics 39:263–272

Kurreck J 2004 Antisense and RNA interference approaches to target validation in pain research. Current Opinion in Drug Discovery and Development 7:179–187

Lander E S, Schork N J 1994 Genetic dissection of complex traits. Science 265:2037–2048

Lariviere W R, Chesler E J, Mogil J S 2001 Transgenic studies of pain and analgesia: mutation or background phenotype? Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 297:467–473

Lariviere W R, Wilson S G, Laughlin T M et al 2002 Heritability of nociception. III. Genetic relationships among commonly used assays of nociception and hypersensitivity. Pain 97:75–86

Lichtenstein P, Holm N V, Verkasalo P K et al 2000 Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. New England Journal of Medicine 343:78–85

Lohmueller K E, Pearce C L, Pike M et al 2003 Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. Nature Genetics 33:177–182

Lovell J A, Stuesse S L, Cruce W L R et al 2000 Strain differences in neuropathic hyperalgesia. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 65:141–144

MacGregor A J, Griffiths G O, Baker J et al 1997 Determinants of pressure pain threshold in adult twins: evidence that shared environmental influences predominate. Pain 73:253–257

MacGregor A J, Snieder H, Schork N J et al 2000 Twins. Novel uses to study complex traits and genetic diseases. Trends in Genetics 16:131–134
Marek P, Mogil J S, Belknap J K et al 1993 Levorphanol and swim stress-induced analgesia in selectively bred mice: evidence for genetic commonalities. Brain Research 608:353–357
Marker C L, Cintora S C, Roman M I et al 2002 Hyperalgesia and blunted morphine analgesia in G protein-gated potassium channel subunit knockout mice. Neuroreport 13: 2509–13
Max M B 2004 Assessing pain candidate gene studies. Pain 109: 1–3
Michalowicz B S, Pihlstrom B L, Hodges J S et al 2000 No heritability of temporomandibular joint signs and symptoms. Journal of Dental Research 79:1573–1578
Mogil J S 1999 The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 96:7744–7751
Mogil J S, Belknap J K 1997 Sex and genotype determine the selective activation of neurochemically-distinct mechanisms of swim stress-induced analgesia. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 56:61–66
Mogil J S, Grisel J E 1998 Transgenic studies of pain. Pain 77:107–128
Mogil J S, McCarson K E 2000 Finding pain genes: bottom-up and top-down approaches. Journal of Pain 1(Suppl 1):66–80
Mogil J S, Marek P, Flodman P et al 1995 One or two genetic loci mediate high opiate analgesia in selectively bred mice. Pain 60:125–135
Mogil J S, Kest B, Sadowski B et al 1996a Differential genetic mediation of sensitivity to morphine in genetic models of opiate antinociception: influence of nociceptive assay. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 276:532–544
Mogil J S, Sternberg W F, Marek P et al 1996b The genetics of pain and pain inhibition. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 93:3048–3055
Mogil J S, Richards S P, O'Toole L A et al 1997a Genetic sensitivity to hot-plate nociception in DBA/2J and C57BL/6J inbred mouse strains: possible sex-specific mediation by d_2-opioid receptors. Pain 70:267–277
Mogil J S, Richards S P, O'Toole L A et al 1997b Identification of a sex-specific quantitative trait locus mediating nonopioid stress-induced analgesia in female mice. Journal of Neuroscience 17:7995–8002
Mogil J S, Wilson S G, Bon K et al 1999a Heritability of nociception. I. Responses of eleven inbred mouse strains on twelve measures of nociception. Pain 80:67–82
Mogil J S, Wilson S G, Bon K et al 1999b Heritability of nociception. II. 'Types' of nociception revealed by genetic correlation analysis. Pain 80:83–93
Mogil J S, Wilson S G, Chesler E J et al 2003 The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 100:4867–4872
Morgan D, Cook C D, Picker M J 1999 Sensitivity to the discriminative stimulus and antinociceptive effects of μ-opioids: role of strain of rat, stimulus intensity, and intrinsic efficacy at the μ-opioid receptor. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 289:965–975
Morris-Yates A, Talley N J, Boyce P M et al 1998 Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. American Journal of Gastroenterology 93:1311–1317
Mulder E J, Van Baal C, Gaist D et al 2003 Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. Twin Research 6:422–431
Mural R J, Adams M D, Myers E W et al 2002 A comparison of whole-genome shotgun-derived mouse chromosome 16 and the human genome. Science 296:1661–1671
Nadeau J H, Frankel W N 2000 The roads from phenotypic variation to gene discovery: mutagenesis versus QTLs. Nature Genetics 25:381–384
Nadeau J, Reiner A H 1989 Linkage and synteny homologies in mouse and man. In: Lyon M F, Searle A G (eds) Genetic variants and strains of the laboratory mouse. Oxford University Press, Oxford, p 506–536
Nagasako E M, Oaklander A L, Dworkin R H 2003 Congenital insensitivity to pain: an update. Pain 101:213–219
Nolan P M, Peters J, Strivens M et al 2000 A systematic, genome-wide, phenotype-driven mutagenesis programme for gene function studies in the mouse. Nature 25:440–443
Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S et al 1999 Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Arthritis and Rheumatism 42:2482–2488
Osborne R H, De George F V 1959 Genetic basis of morphological variation. Harvard University Press, Cambridge, MA
Panocka I, Marek P, Sadowski B 1986 Inheritance of stress-induced analgesia in mice. Selective breeding study. Brain Research 397:152–155
Pennisi E 2004 New sequence boosts rats' research appeal. Science 303:455–458
Porreca F, Lai J, Bian D et al 1999 A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SNS and NaN/SNS2, in rat models of chronic pain. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 96:7640–7644
Poulsen L, Riishede L, Brosen K et al 1998 Codeine in post-operative pain. Study of the influence of sparteine phenotype and serum concentrations of morphine and morphine-6-glucuronide. European Journal of Clinical Pharmacology 54:451–454
Quock R M, Mueller J L, Vaughn L K et al 1996 Nitrous oxide antinociception in BXD recombinant inbred mouse strains and identification of quantitative trait loci. Brain Research 725:23–29
Raber P, Devor M 2002 Social variables affect phenotype in the neuroma model of neuropathic pain. Pain 97:139–150
Rady J J, Elmer G I, Fujimoto J M 1998 Opioid receptor selectivity of heroin given intracerebroventricularly differs in six strains of inbred mice. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 288:438–445
Reeves S A, Rubio M-P, Louis D N 1995 General method for PCR amplification and direct sequencing of mRNA differential display products. BioTechniques 18:18–20
Risch N J 2000 Searching for genetic determinants in the new millennium. Nature 405:847–856
Risch N, Merikangas K 1996 The future of genetic studies of complex human diseases. Science 273:1516–1517
Rocha E M, Prkachin K M, Beaumont S L et al 2003 Pain reactivity and somatization in kindergarten-age children. Journal of Pediatric Psychology 28:47–57
Sandor P S, Ambrosini A, Agosti R M 2002 Genetics of migraine: possible links to neurophysiological abnormalities. Headache 42:365–377
Sato M, Ohashi J, Tsuchiya N et al 2002 Association of HLA-A*3303-B*4403-DRB1*1302 haplotype, but not of TNFA promoter and NKp30 polymorphism, with postherpetic neuralgia (PHN) in the Japanese population. Genes and Immunology 3:477–481
Sayah D M, Khan A H, Gasperoni T L et al 2000 A genetic screen for novel behavioral mutations in mice. Molecular Psychiatry 5:369–377
Schena M, Shalon D, Davis R W et al 1995 Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complimentary DNA microarray. Science 270:467–470
Seltzer Z, Wu T, Max M B et al 2001 Mapping a gene for neuropathic pain-related behavior following peripheral neurectomy in the mouse. Pain 93:101–106
Shir Y, Zeltser R, Vatine J-J et al 2001 Correlation of intact sensibility and neuropathic pain-related behaviors in eight inbred and outbred rat strains and selection lines. Pain 90:75–82
Shoskes D A, Albakri Q, Thomas K et al 2002 Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response. Journal of Urology 168:331–335
Solovieva S, Leino-Arjas P, Saarela J et al 2004 Possible association of interleukin 1 gene locus polymorphisms with low back pain. Pain 109:8–19
Spector T D 2000 The history of twin and sibling-pair studies. In: Spector T D, Snieder H, MacGregor A J (eds) Advances in twin and sib-pair analysis. Oxford University Press, London, p 1–10
Stamer U M, Lehnen K, Hothker F et al 2003 Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. Pain 105:231–238
Sun H, Xu J, Della Penna K B et al 2002 Dorsal horn-enriched genes identified by DNA microarray, in situ hybridization and immunohistochemistry. BMC Neuroscience 3:11
Tamarin R H 1996 Principles of genetics, 5th edn. W C Brown, Dubuque, IA
Treloar S A, Martin N G, Heath A C 1998 Longitudinal genetic analysis of menstrual flow, pain, and limitation in a sample of Australian twins. Behavior Genetics 28:107–116
Urca G, Segev S, Sarne Y 1985 Footshock-induced analgesia: its opioid nature depends on the strain of rat. Brain Research 329:109–116
van de Beek W-J T, Roep B O, van der Slik A R et al 2003 Susceptibility loci for complex regional pain syndrome. Pain 103:93–97
Venter J C, Adams M D, Myers E W et al 2001 The sequence of the human genome. Science 291:1304–1351
Wade C M, Kulbokas E J III, Kirby A W et al 2002 The mosaic structure of variation in the laboratory mouse genome. Nature 420:574–578
Wahlestedt C 1994 Antisense oligonucleotide strategies in neuropharmacology. Trends in Pharmacological Sciences 15:42–46
Wall J D, Pritchard J K 2003 Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome. Nature Reviews. Genetics 4:587–597
Wang H, Sun H, Della Penna K B et al 2002 Chronic neuropathic pain is accompanied by global changes in gene expression and shares pathobiology with neurodegenerative diseases. Neuroscience 114:529–546
Waterston R H, Lindblad-Toh K, Birney E et al 2002 Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. Nature 420:520–562
Watson S J, Akil H 1999 Gene chips and arrays revealed: a primer on their power and their uses. Biological Psychiatry 45:533–543
Wilson S G, Chesler E J, Hain H S et al 2002 Identification of quantitative trait loci for chemical/inflammatory nociception in mice. Pain 96:385–391
Wilson S G, Bryant C D, Lariviere W R et al 2003a The heritability of antinociception II: pharmacogenetic mediation of three over-the-counter analgesics in mice. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 305:755–764
Wilson S G, Smith S B, Chesler E J et al 2003b The heritability of antinociception: common pharmacogenetic mediation of five neurochemically-distinct analgesics. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 304:547–559
Wu D, Wang X, Chen D et al 2000 Metabolic gene polymorphisms and risk of dysmenorrhea. Epidemiology 11:648–653
Xiao H-S, Huang Q-H, Zhang F-X et al 2002 Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 99:8360–8365
Xu X-J, Plesan A, Yu W et al 2001 Possible impact of genetic differences on the development of neuropathic pain-like behaviors after unilateral sciatic nerve ischemic injury in rats. Pain 89:135–145
Yoon Y W, Lee D H, Lee B H et al 1999 Different strains and substrains of rats show different levels of neuropathic pain behaviors. Experimental Brain Research 129:167–171
Young M R, Blackburn-Munro G, Dickinson T et al 1998 Antisense ablation of type I metabotropic glutamate receptor $mGluR_1$ inhibits spinal nociceptive transmission. Journal of Neuroscience 18:10180–10188
Zubieta J-K, Heitzeg M M, Smith Y R et al 2003 COMT $val^{158}met$ genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. Science 299:1240–1243

CAPÍTULO 10

Modelos animales del dolor

Charles J. Vierck Jr

Resumen

El estudio del comportamiento de los animales despiertos es un componente crítico de la investigación sobre mecanismos y dolor preclínico, y por tanto, escoger la metodología comportamental no es trivial. Se presenta lo que se asume acerca del uso de los reflejos innatos y de las respuestas operativas aprendidas para evaluar la sensibilidad nociceptiva. Se delinean los controles metodológicos y los límites para la interpretación de los resultados de las pruebas operantes y de reflejos de la nocicepción. Se dan ejemplos de comparaciones directas entre los efectos de la manipulación experimental en las pruebas operacionales y de reflejos.

El uso extenso de las pruebas de reflejos se ha basado en parte en la creencia de que el dolor se puede entender mejor y controlar más efectivamente en el ámbito de la recepción de datos durante el procesamiento. El reconocimiento de que la información nociceptiva tiene efectos centrales complejos sugiere una aproximación terapéutica simple: bloquear el acceso temprano a los sistemas que controlan las reacciones sensoriales, motivacionales, emocionales, motoras, autónomas y del despertar. Se han estudiado las respuestas reflejas con la esperanza de que los efectos experimentales de estas conductas se expresarán únicamente en el asta dorsal y revelarán influencias en las neuronas nociceptivas que se proyectan hacia el cerebro. Desafortunadamente, la excitación e inhibición de los reflejos puede expresarse a nivel del inicio de la información y/o en los estadios intermedios o finales (p. ej., asta dorsal, tronco cerebral o asta ventral) de una manera diferente de los sistemas cerebrales de proyección para la nocicepción, y diferentes reflejos se encuentran modulados separadamente. Por tanto, las estrategias experimentales, como aumentar la dosis de un fármaco hasta que un reflejo nociceptor se atenúe, no permiten concluir que éste tiene un efecto en el sensorio o que se ha influido en el dolor. Se requieren experimentos adicionales para demostrar que el efecto se encuentra restringido al estadio de ingreso de la información, y estos «controles» para la modulación no sensorial no permiten generar conclusiones acerca de qué efectos tuvo el fármaco en los componentes rostrales de los sistemas de transmisión del dolor.

Otro raciocinio para el uso de pruebas de reflejos es una suposición de que éstas ofrecen información inicial eficiente para determinar si un tratamiento dado debe continuar estudiándose. Esto funcionaría si las pruebas de los reflejos fueran confiablemente predictivas de los resultados de las pruebas operacionales en animales y/o en los informes de dolor en humanos. Se presentan varios ejemplos de entre los muchos posibles para demostrar que éste no es el caso, incluso para los circuitos de reflejos supraespinales que dependen de las conexiones espinales-tronco cerebral-espinales. Tanto falsos positivos como falsos negativos pueden resultar de las pruebas segmentarias o suprasegmentarias. Por tanto, las técnicas operantes proporcionan la aproximación más eficiente para determinar hasta qué punto los modelos animales pueden revelar los mecanismos de la codificación del dolor, o ser predictivos de la eficacia clínica.

INTRODUCCIÓN: RELACIÓN DE LA ESTRUCTURA CON LA FUNCIÓN EN EL PROCESAMIENTO NOCICEPTIVO

> El cerebro es, claramente, tan complejo que las posibilidades de poder predecir su comportamiento solamente a partir de un estudio de sus partes es demasiado remota para poderse considerar. La psicología es esencial. Lo que el organismo realmente hace, sólo podemos conocerlo observándolo. Sin embargo, la psicología sola es probable que sea estéril. Debe combinar el estudio del comportamiento con estudios paralelos del interior del cerebro. Debemos estudiar su estructura y función.
>
> (Crick 1979, p 219)

En este comentario, los métodos para «el estudio de sus partes (de las del cerebro)» incluyen la anatomía, fisiología, química, farmacología, imagenología, biología molecular, y todos los demás estudios para manipular u observar las estructuras o la actividad dentro del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, por simplicidad, la observación neuronal directa se representará en esta revisión mediante la grabación neuronal. Se dirigirá la atención al procesamiento central de la nocicepción cutánea que empieza en la médula espinal y progresa a la corteza cerebral, sin intentar incorporar información acerca de o métodos para el estudio del dolor visceral o somático, o sistemas de proyección trigeminal.

Si las sensaciones nociceptivas se sirvieran exclusivamente de una vía central aislada, las grabaciones neuronales podrían sustituirse por la evaluación comportamental del dolor, particularmente si las propiedades de las unidades componentes revelaran fielmente las características del dolor, como su localización, extensión, intensidad, duración y calidad. Sin embargo, las propiedades y proyecciones de las neuronas nociceptivas centrales son bastante diversas. Por ejemplo, muchas neuronas espinales reciben información convergente de aferencias nociceptivas y no nociceptivas. Estas células multirreceptivas o de amplio espectro dinámico responden a la activación de aferentes Aβ, Aδ y C, y a todas las formas de estimulación cutánea nociceptiva (p. ej., mecánica, térmica y química). Se ha propuesto que la magnitud de la descarga entre las células de este tipo que se proyectan rostralmente determina la intensidad del dolor y su duración (Coghill et al 1993), pero las calidades de las sensaciones que podrían soportar las células dinámicas activadas de amplia gama probablemente son limitadas. Las células que se localizan principalmente en el asta dorsal superficial (lámina I) reciben información solamente de los nociceptores, y podrían contribuir con las distinciones cualitativas de las sensaciones dolorosas (Craig 2003). Las células de la lámina I influyen en la actividad de las células de proyección nociceptiva profunda (Nakatsuka et al 2002, Todd et al 2000), y numerosas interneuronas modulan diferencialmente a las células de proyección superficial, o a las de proyección profunda. Por tanto, una población extensa de células espinales contribuyen a la intensidad del dolor y a la calidad de la experiencia dolorosa.

Una estrategia diseñada para caracterizar las sensaciones dolorosas que reciben las neuronas ha sido grabar neuronas que contribuyen o reciben información de la vía espinotalámica, que ha sido clásicamente considerada como la vía del dolor (White & Sweet 1969). Sin embargo, las terminaciones centrales de esta vía que, al final, sirven al aspecto específico del dolor son numerosas. Las regiones talámicas que se encuentran implicadas en el procesamiento nociceptivo incluyen el complejo ventrobasal, el núcleo talámico posterior, porciones del

núcleo intralaminar, el núcleo dorsomedial, y la porción posterior del núcleo ventromedial, como mínimo (Craig 2003, Vierck et al 1986). Estos núcleos talámicos se proyectan de manera diversa, y por tanto, la distribución de los códigos poblacionales para las características dolorosas se expande más allá hasta la corteza cerebral (Coghill et al 1999, Price 2000, Tommerdahl et al 1998). Además –y particularmente problemático para la estructuración del procesamiento del dolor central, mediante grabación del SNC– la información nociceptiva se distribuye ampliamente por fuera de los sistemas de proyección espinotalamocorticales (p. ej., al sistema límbico/hipotalámico y a la formación reticular del tallo cerebral) (Giesler et al 1994, Yezierski 1988).

Los patrones de convergencia y divergencia de la transmisión nociceptiva que se han revelado son tales que es difícil saber dónde tomar las muestras neuronales que se involucran en la codificación del dolor. Asimismo, es difícil saber qué neuronas, de entre la población distribuida que responde al estímulo nociceptivo, se encuentran involucradas en la codificación de cualquier experiencia dolorosa en particular. La detección y caracterización de la información nociceptiva a una estructura (p. ej., cerebelo, ganglios basales, núcleo de la columna dorsal, hipotálamo y núcleo amigdaloide) no revelan su contribución relativa a las muchas respuestas o estados funcionales dados por la información nociceptiva. La información nociceptiva produce despertares; afecta de manera única al sensorio, produce reacciones emocionales y motivacionales; inicia una variedad de reflejos somáticos y autonómicos, y produce actitudes intencionales que cooperan con las respuestas reflejas para restaurar la homeostasis (Craig 2003, Le Bars et al 2001). La necesidad de correlacionar las características celulares y los principios de la organización neuronal, en relación al comportamiento es particularmente aparente para una organización de diversos sistemas con componentes que interaccionan. Sin embargo, la metodología comportamental ha sido el vínculo débil en este esfuerzo. Una preferencia pragmática por los procesos comportamentales simples que generan datos rápidamente y minimizan la variabilidad ha dominado casi completamente el campo de la investigación del dolor. Los peligros inherentes en esta aproximación se discutirán, junto con recomendaciones para procedimientos alternativos.

Se han observado muchas reacciones comportamentales simples a la presunta información nociceptiva en investigaciones que pretenden evaluar el dolor. Estos comportamientos innatos se han descrito en otras revisiones (Bennett 2001, Hammond 1989, Le Bars et al 2001), y no se describirán en detalle (véase Tabla 10.1). Los experimentos relevantes para esta discusión han demostrado que se retienen algunas respuestas innatas después de la transección espinal (p. ej., Kauppila 1998), y pueden ser consideradas respuestas segmentarias. Otras respuestas innatas se retienen después de una transección del tronco cerebral (Berridge 1989, Matthies & Franklin 1992, Woolf 1984) y son referidas como reflejos suprasegmentarios. La observación de estos comportamientos como una prueba de sensibilidad al dolor requiere asumir una o más de las siguientes aseveraciones:

- Que las características esenciales del procesamiento del dolor se establecen dentro de la médula espinal, y se retienen a lo largo del neuroeje.
- Que la modulación del dolor (p. ej., inhibición) se puede lograr mejor en estadios tempranos del procesamiento nociceptivo.
- Que la respuesta motora a estas situaciones no se encuentra afectada por la manipulación experimental.
- Que los efectos en las neuronas espinales en el origen de los arcos reflejos segmentarios o del tronco cerebral son representativos de las neuronas espinales que envían axones al cerebro.

Estas asunciones se presentarán como posibilidades teóricas, y luego se discutirán en términos de manipulación experimental de comportamientos representativos del procesamiento espinal segmentario (respuestas de flexión y retirada), procesamiento del tallo cerebral (respuestas de guardia y vocalización), y procesamiento cerebral (escape operante o reportes de dolor por sujetos humanos).

PROCESAMIENTO SEGMENTARIO ESPINAL DE LOS COMPORTAMIENTOS INDUCIDOS POR LA INFORMACIÓN NOCICEPTIVA

Si las respuestas segmentarias espinales (p. ej., retiro de la cola o de la extremidad) deben emplearse para representar la información exterior de las neuronas de proyección nociceptiva al cerebro, entonces:

- La información aferente que induce el dolor y el reflejo nociceptivo debe ser la misma.
- Las sensaciones dolorosas y los reflejos espinales deben depender de la información proveniente de los nociceptores.
- Las funciones de estímulo-respuesta para los reflejos y las sensaciones dolorosas deberían ser comparables.
- La modulación a nivel espinal debe afectar de manera similar a los circuitos reflejos y a las neuronas nociceptivas que proyectan axones al cerebro.

Información aferente y reflejos nociceptivos

La sensación dolorosa incluye características cualitativas atribuibles a todo tipo de aferencias nociceptivas activadas, pero los reflejos de retirada, normalmente, requieren información brusca, sincronizada de aferentes mielinizados Aβ y Aδ. Los nociceptores no mielinizados contri-

Tabla 10.1 Categorización de las reacciones dolorosas como respuestas mediadas por el cerebro, por los reflejos supraespinales o por los reflejos espinales

Niveles de integración neuronal	Categorías de respuesta	Pruebas de comportamiento*
Respuestas espinal-cerebral-espinal (perdidas después de la descerebración)	Escape operativo	Aprendido, respuesta motivada que termina con el estímulo doloroso
Reflejos espinales-tronco cerebral-espinales (preservados después de la descerebración)	Lamerse, ponerse en guardia, forcejear, vocalizar, saltar, agacharse, morder y orientarse	Plataforma caliente, saltar-agacharse, vocalización y prueba de la formalina
Reflejos espinales (segmentarios) (preservados después de transección espinal)	Estiramiento y respuestas de flexión y retirada de una extremidad o la cola	Sacudimiento de la cola o la pata, inmersión de la cola o la extremidad, prueba de Hargreaves, y presión de la pata de Randall-Sellito

**Algunas de estas pruebas son adaptables a diferentes métodos de estimulación térmica (frío o calor) y/o mecánica (Von Frey,* pinprick *o presión).*

buyen a la mayoría de las sensaciones dolorosas y son particularmente relevantes en varias formas de dolor clínico crónico. En contraste, la observación de las respuestas reflejas a la información de nociceptores C requiere su grabación electromiográfica bajo condiciones especiales, y este bajo nivel de contracción muscular no contribuye a la respuesta refleja a la información mielinizada aferente que se monitoriza con la mayoría de los métodos de observación comportamental.

Sensaciones dolorosas y reflejos espinales

Las sensaciones dolorosas umbrales y supraumbrales se encuentran muy bien relacionadas con la descarga de los nociceptores inducida por una variedad de estímulos mecánicos, térmicos y químicos, como se establece en múltiples experimentos (p. ej., LaMotte & Campbell 1978). Sin embargo, los umbrales de retirada no se encuentran determinados por la activación del nociceptor. Por ejemplo, el aumento de la intensidad de la estimulación electrocutánea activa progresivamente los aferentes Aβ y luego los aferentes Aβ y Aδ, y las respuestas de retirada se producen a los niveles actuales por debajo de aquellos que inducen el dolor en los humanos o la respuesta de escape en los monos (Le Bars et al 2001, Greenspan et al 1986). Además, los reflejos de flexión o retirada a la estimulación electrocutánea aparecen con latencias fijas cortas, antes que el tiempo de reacción mínima para una respuesta operante (Fig. 10.1).

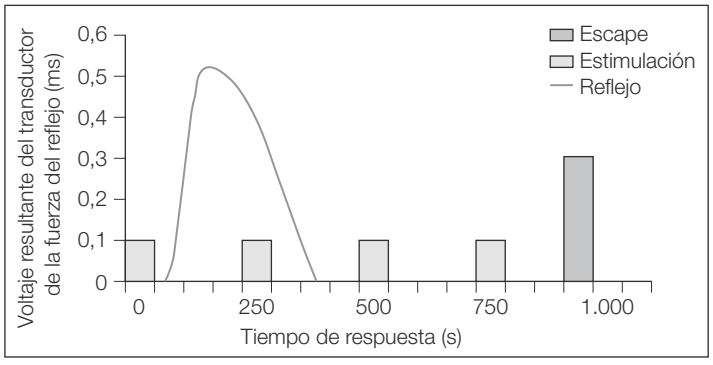


Fig. 10.1 Medida del tiempo de las respuestas operativas y reflejas al estímulo electrocutáneo de las ratas. Se aplicó una estimulación eléctrica de 0,2 mA a una pata durante 50 ms a intervalos de 250 ms (4 Hz). El primer pulso ocasionó una respuesta de flexión segmentaria vigorosa en la extremidad estimulada, con una latencia de aparición promedio de 60 ms y una latencia promedio de agotamiento de menos de 500 ms. Las latencias operativas de escape fueron confiablemente mayores que las latencias reflejas, y promediaron 900 ms (después del cuarto estímulo). Este resultado es clásico de las intensidades de estímulo que activan los nociceptores Aδ pero no producen una sensación dolorosa intensa. Incluso para intensidades fuertes por encima del umbral (no mostradas), las respuestas reflejas segmentarias se producen antes de la más mínima reacción operativa a una sensación dolorosa (datos de Vincler et al 2001).

Funciones de estímulo-respuesta para reflejos y sensaciones dolorosas

Las relaciones entre la intensidad del estímulo y la probabilidad de la respuesta, latencia, duración o amplitud revelan los principios de la codificación nociceptiva y las características de la información externa de los diferentes sistemas de nocicepción. La relación entre el estímulo supraumbral y la respuesta para la retirada de la extremidad ante un estímulo mecánico se ha evaluado muy poco en los modelos animales de laboratorio, donde los métodos de observación revelan umbrales y no permiten la cuantificación de la amplitud de la respuesta. Cuando se ha usado la estimulación eléctrica en monos y ratas, las funciones de estímulo-respuesta para las latencias y amplitudes de flexión de la extremidad y de respuesta de retirada no se corresponden (Greenspan et al 1986, Vierck & Light 1999). Además, las funciones de estímulo-respuesta para las latencias de flexión de la extremidad o de respuestas de retirada y escape al estímulo térmico difieren de manera considerable (Le Bars et al 2001, Vierck et al 2002a).

Modulación a nivel espinal

Es interesante comparar los reflejos nociceptores y no nociceptores (Schomburg 1997). Por ejemplo, las respuestas hiperactivas motoras-neuronales a la información de los husos musculares aparecen clínicamente como espasticidad, la cual puede ser el resultado de lesiones del SNC a todos los niveles, presumiblemente un resultado de la interrupción de la modulación descendente (Brown 1994). Adicionalmente, el síndrome espástico, que involucra reflejos hiperactivos de estiramiento y flexión, puede producirse como consecuencia de una lesión de la médula espinal (Dimitrijevic & Nathan 1967). Aunque no bien documentada, la hiperactividad clínicamente significativa de los reflejos segmentarios de estiramiento y/o los reflejos de flexión posteriores a una lesión del SNC en los humanos, generalmente no se asocia con el dolor central crónico, y usualmente tampoco se asocia el dolor central con la espasticidad ni con el síndrome espástico.

Usando modelos animales de laboratorio, las respuestas de estiramiento, flexión y escape pueden monitorizarse después de la manipulación de los sistemas descendentes, proporcionando comparaciones de los efectos experimentales de la información inocua y nociceptiva en un sistema eferente (neuronas motoras), con la información eferente de las neuronas receptoras de dolor de la proyección espinal. Por ejemplo, la interrupción selectiva de una columna dorsolateral de la médula espinal se ha utilizado para evaluar la pérdida de la modulación de las vías reticuloespinales descendentes. Como se había anticipado, el escape operativo al estímulo nociceptivo de la extremidad ipsolateral a una lesión espinal dorsolateral torácica se exacerba (Vierck et al 1971), así como lo hacen los reflejos extensores de la misma extremidad. (p. ej., Taylor et al 1997). Sin embargo, esta lesión se traduce en una disminución o ausencia de reflejos flexores ipsolaterales en los monos (Vierck et al 2002b), y no hay efectos en el movimiento reflejo oscilatorio de la cola de las ratas con lesiones bilaterales de la columna dorsolateral (Barton & Basbaum 1980, Hayes et al 1978). Por tanto, la exacerbación de la excitabilidad de las neuronas motoras ante la estimulación de los receptores de estiramiento muscular no se generaliza a respuestas de neuronas motoras a la información que produce reflejos de flexión. Además, las lesiones espinales dorsolaterales exacerban respuestas nociceptivas de escape mediadas por el cerebro, sin un efecto comparable en los reflejos de flexión.

La falta de apoyo experimental para la modulación global de los sistemas de información espinal no debe sorprender, dado lo que se conoce acerca de la compleja organización de la sustancia gris espinal (Fig. 10.2). Las neuronas superficiales y profundas de proyección nocirreceptiva localizadas en el asta dorsal están sujetas a recibir diferentes tipos de información de interneuronas locales y aferentes, y las neuronas motoras en el asta ventral son integradoras notables de las complejas informaciones de neuronas aferentes e interneuronas, que son sustancialmente diferentes de aquellas que influyen en las neuronas de proyección del asta dorsal. Los sistemas de modulación descendentes en las columnas dorsolateral y ventrolateral, que liberan transmisores implicados en el procesamiento de la sensación dolorosa (p. ej., noradrenalina o serotonina), producen de manera separada una serie de efectos en las neuronas de las astas dorsales y ventrales (Le Bars et al 2001, Schmidt & Jordan 2000). Por tanto, los circuitos reflejos pueden modularse separadamente de las neuronas nocirreceptivas proyectadas rostralmente, y los reflejos producidos por diferentes estímulos se

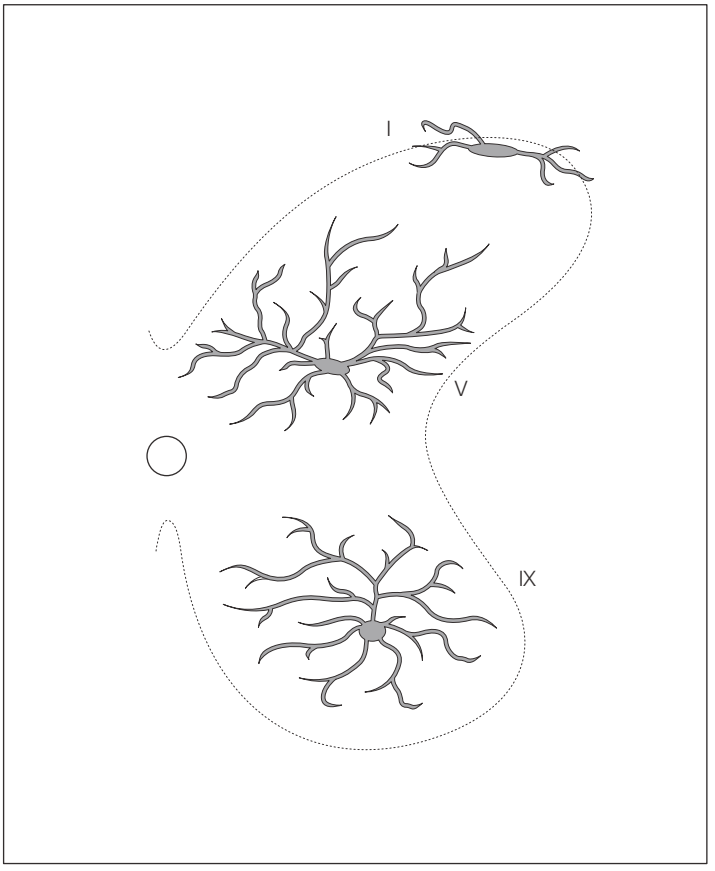


Fig. 10.2 Tres clases de neuronas espinales eferentes. Algunas células de la lámina I y V envían axones rostralmente, y las neuronas motoras de la lámina IX proporcionan la información para los reflejos espinales segmentarios. Basado en información anatómica y fisiológica sustancial que muestra que la información a estas neuronas proviene de distintos grupos de aferentes periféricos, vías descendentes e interneuronas espinales, es altamente improbable que las neuronas eferentes en la lámina I, V y IX (con distintos sitios de ubicación de sus dendritas) se encuentren idénticamente moduladas por la mayoría de las manipulaciones experimentales.

encuentran afectados de diferentes maneras por una variedad de sistemas de control motor (p. ej., durante posturas específicas y fases de actividad locomotora (Kauppila 1998, Kauppila et al 1998, Schmidt & Jordan 2000, Viala et al 1974).

COMPARACIÓN DE LAS RESPUESTAS MEDIADAS POR LA MÉDULA ESPINAL, EL TRONCO CEREBRAL Y EL CEREBRO ANTE LA ESTIMULACIÓN NOCICEPTIVA

El reconocimiento de que los reflejos de retirada se retienen después de la transección medular ha estimulado investigaciones de los comportamientos innatos que no se encuentran presentes en pacientes espinalizados. Predominantemente, estos estudios del comportamiento incluyen la determinación de la presencia de la acción de lamer, levantar la pata, ponerse en guardia, saltar, orientar o vocalizar. Parece que estos comportamientos se producen a propósito, y se presume que representan adaptaciones intencionales a sensaciones dolorosas. Lamerse la pata lesionada es una conducta compleja que remueve la pata del estímulo doloroso y enfría la piel. Parece que el saltar y moverse, representan respuestas de escape pero no son aprendidos, y determinar la orientación del estímulo puede producirse por estímulos no dolorosos. Se asume que las vocalizaciones inducidas por un estímulo doloroso pretenden comunicar socialmente la experiencia dolorosa. Se supone que el retiro prolongado de una extremidad ante un estímulo doloroso (ponerse en guardia), representa una elaboración intencional de una respuesta de flexión breve y una pequeña latencia, aunque las respuestas de retirada tardías y los espasmos flexores pueden producirse después de una transección medular (Dimitrijevic & Nathan 1967, Viala et al 1974).

Todos los comportamientos expuestos en párrafos previos se han demostrado en ratas que se mantienen con vida después de una transección del tallo cerebral (Tabla 10.1) (Berridge 1989, Matthies & Franklin 1992, Woolf 1984). Un animal descerebrado colocado en una plataforma caliente puede emitir repetidamente reflejos suprasegmentarios, pero el animal no es capaz de aprender (o recordar) que moverse hacia un lugar en particular de la plataforma eliminará el estímulo doloroso. Una respuesta de escape operante como ésta requiere aprendizaje motivado de una respuesta compleja que finaliza un estímulo lesivo. El aprendizaje motivado de una respuesta que se encuentra determinada por una situación requiere un cerebro intacto. El animal debe evaluar el significado del estímulo (p. ej., la intensidad), reconocer las contingencias ambientales específicas (como la localización y la utilidad de un elevador o de un compartimiento seguro) usando múltiples pistas sensoriales, y después, planear y ejecutar una respuesta motora que sea apropiada para dicho ambiente y que involucre secuencias complejas de movimientos de las otras extremidades, además de la estimulada. Por tanto, la comparación de los efectos experimentales de los reflejos supraespinales y de las respuestas de escape operativo responde a varias preguntas importantes:

- Para la manipulación espinal, si se afectan de manera similar las proyecciones neuronales dirigidas al tallo cerebral y al cerebro.
- Para la manipulación supraespinal, si los circuitos comunes se afectan de manera similar y los circuitos separados no se afectan de manera diferencial.

La comparación directa de la respuesta a una serie de temperaturas revela diferencias considerables entre las respuestas operativas y los reflejos supraespinales. Para todos estos estudios, los animales se colocan en una plataforma térmicamente controlada en sesiones separadas con o sin la oportunidad de escapar al estímulo térmico. Cuando la plataforma se coloca entre paredes transparentes de plexiglás se anota la aparición y duración de cada acción de lamer la pata lesionada, ponerse en guardia o saltar. Cuando la plataforma se rodea de paredes de plexiglás transparente y se proporciona una entrada a un segundo compartimiento con una plataforma termalmente neutra, se registra la aparición y la duración de la ocupación de cada plataforma (respuesta de escape). El compartimiento con la plataforma de escape se ilumina de manera brillante con relación al compartimiento donde se recibe el estímulo térmico, lo cual propone la opción de escoger entre dos estímulos adversos (luz brillante y estímulo térmico doloroso). Este conflicto es resuelto por el animal volviendo cíclicamente hacia delante y hacia atrás entre los dos compartimientos (Vierck et al 2002a).

Las diferencias entre los reflejos supraespinales y la respuesta operativa en ratas bien entrenadas son aparentes en niveles de estimulación dolorosa por encima del umbral (Vierck et al 2002a). Durante la exposición a 44 °C, las latencias a la primera respuesta de retirada son considerablemente menores que las latencias para ponerse en guardia o lamerse (Fig. 10.3). La mayoría de los animales no saltan durante ensayos de 10 minutos de estimulación a 44 °C. Las diferencias en las latencias pueden expresarse en términos de temperatura de la piel durante la estimulación con 44 °C de una extremidad, medida en animales anestesiados con un termostato subcutáneo. La temperatura de la piel se acerca rápidamente a los 40 °C, por encima del umbral térmico doloroso de la rata, y la primera respuesta de retirada se produce 35 s después (a 40,4 °C), durante una meseta de temperatura de la piel. La primera

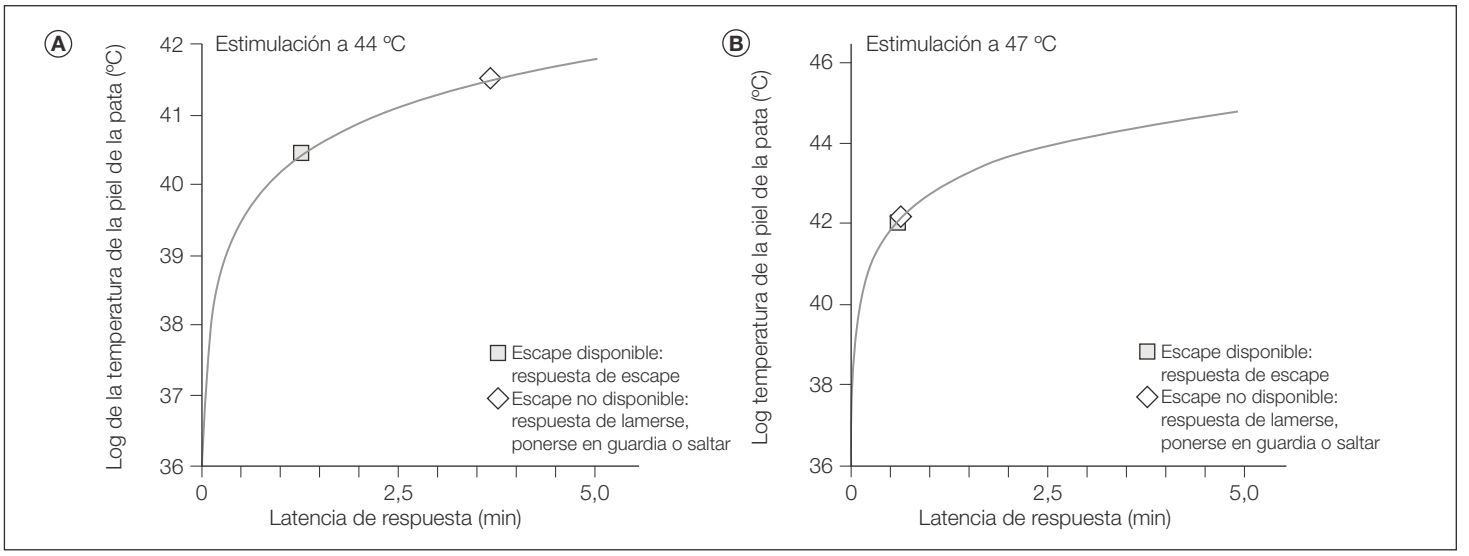


Fig. 10. 3• Trazados del log de las temperaturas de la piel de la pata y las latencias de las respuestas a la estimulación con 44 o 47 ºC, cuando la oportunidad para escapar a un compartimiento termalmente neutro estaba presente o no presente (C. Vierck, observaciones no publicadas). **A** Para una estimulación de 44 ºC, una tasa lenta de transferencia de calor que activa preferencialmente los nociceptores C, la primera respuesta de escape se produjo de manera temprana en el período de plataforma de las temperaturas (desde 40 ºC a un máximo de 41,5 ºC). La primera respuesta de lamerse, ponerse en guardia o saltar a los 44 ºC ocurrió minutos después. **B** En contraste, el primer reflejo supraespinal y la primera respuesta operativa a una mayor tasa de transferencia de calor (47 ºC) se produjo muy poco después de que la temperatura alcanzara los 42 ºC. Por tanto, el tiempo de las respuestas reflejas y operativas a niveles bajos de estímulo térmico doloroso es sustancialmente discordante, a pesar de tener «umbrales» aparentemente similares, como lo indican las temperaturas de la piel.

respuesta de ponerse en guardia o lamerse ocurre 258 o 206 s después de que la temperatura de la piel alcance 40 °C (a 41,5 °C).

Las latencias y los umbrales de respuesta para las acciones de lamerse, ponerse en guardia o retirarse ante estímulos fríos (0,3 °C) son sustancialmente diferentes. Las latencias de retirada promedian 45 s, y la acción de lamerse, ponerse en guardia y saltar promedian 263, 337 y 276 s, respectivamente. Los umbrales para las respuestas de retirada promedian los 16 °C, lo cual es consistente con los umbrales humanos para el frío doloroso (Harrison & Davis 1999, Morin & Bushnell 1998), y los umbrales para las respuestas de lamerse, ponerse en guardia y saltar se encuentran entre 3 y 5 °C.

Se han observado una serie de diferencias adicionales en la respuesta a la estimulación térmica dolorosa. Lo más notable es que las probabilidades de respuesta durante la exposición prolongada (10 min) a la estimulación con 44, 47 o 0,3 °C son altas para la retirada (96-100%), pero la ocurrencia de respuestas innatas es bastante variable, y las probabilidades pueden ser muy bajas. Por ejemplo, las respuestas de ponerse en guardia se detectan sólo en el 30, 34 y 43% de las pruebas que involucran una estimulación con 44, 47 y 0,3 °C.

Las diferencias en la sensibilidad de las respuestas reflejas y de retirada para las ratas intactas, no tratadas, a un mismo estímulo térmico, demuestran que los circuitos neuronales centrales para estas categorías de respuesta no responden de manera similar a la información dolorosa. En la estimulación con calor, es decepcionante anotar que las temperaturas umbrales para las respuestas innatas son apropiadas para la activación dolorosa (Bennett 2001, Ness & Gebhart 1986). Las latencias de respuesta y las probabilidades de las respuestas de lamerse, ponerse en guardia y saltar ante el calor, el frío o el estímulo eléctrico difieren sustancialmente, especialmente para temperaturas cercanas al umbral. Por tanto, las respuestas reflejas supraespinales no son detonadas en el momento apropiado como sustitutos para la retirada (p. ej., como adaptaciones intencionales al estímulo caliente). Además, las funciones de estímulo-respuesta para la retirada difieren de aquellas para las frecuencias, amplitudes o características espectrales de la vocalización (Cooper & Vierck 1986b), y la vocalización y las retiradas resultan afectadas de manera diferente por las lesiones de la médula espinal (Vierck & Light 2002). Una implicación de estos hallazgos es que el procesamiento del dolor difiere en estadios tempranos en sistemas neuronales que se proyectan hacia el tallo cerebral y el cerebro.

Un razonamiento importante para la evaluación de las respuestas al dolor mediadas por las vías supraespinales, en vez de la evaluación de los más frecuentemente utilizados reflejos espinales segmentarios, es que numerosos tratamientos analgésicos actúan de manera parcial o predominante a nivel del tronco cerebral y/o del cerebro. Por tanto, para la evaluación preclínica de las posibles terapias para el dolor es crucial saber si las respuestas reflejas espinales pueden sustituir los estudios de dolor mediado por el cerebro. Dos de dichos estudios, que comparan las respuestas de retirada y de lamerse o ponerse en guardia, han ilustrado claramente que éste no es el caso. El primero involucra la administración sistémica de sulfato de morfina, el prototipo de tratamiento para el dolor clínico. Durante algún tiempo, parecía que la morfina sistémica era efectiva sólo para el dolor clínico (o crónico), ya que era relativamente inefectiva para el dolor agudo producido de manera clásica experimentalmente en estudios humanos (Beecher 1956). Las demostraciones subsecuentes de que la morfina sistémica actúa preferencialmente para reducir el dolor producido por la activación fásica de los nociceptores C (Cooper et al 1986, Price et al 1985) han contradicho la noción de que sólo se alivia el dolor clínico o crónico. Estos experimentos dependieron de la noción de sujetos humanos, valorando y puntuando las segundas sensaciones dolorosas, atribuibles a la activación de nociceptores C, lo cual presenta muchas dificultades para un modelo animal (Yeomans et al 1996a). Sin embargo, los experimentos en ratas han demostrado que una tasa lenta de transferencia de calor a la piel activa de manera selectiva los nociceptores C (Yeomans et al 1996b). Además, para la estimulación de la piel sin pelo, el umbral de activación de los nociceptores C por el calor es menor que el de los nociceptores Aδ (Treede et al 1995). Por tanto, el estudio del comportamiento a una temperatura justo por encima del umbral para la retirada y la actitud de lamerse o ponerse en guardia (43-45 °C) puede usarse para comparar directamente la sensibilidad a la morfina de las respuestas, operativa e innata, a la información de los nociceptores C.

La administración sistémica de 0,5 mg/kg de morfina produce una atenuación altamente significativa de la retirada operativa a los 44 °C, elevando las latencias y reduciendo la duración de la ocupación de la plataforma (retirada). En contraste, la misma dosis a las mismas ratas exacerba las respuestas de lamerse y ponerse en guardia a 44 °C, disminuyendo las latencias y aumentando la frecuencia y duración de estas respuestas (Vierck et al 2002a). Se requieren altas dosis de morfina (> 3 mg/kg) para suprimir la respuesta operativa de reflejo segmentario y las respuestas de lamerse o ponerse en guardia ante las altas temperaturas o la estimulación eléctrica (Cooper & Vierck 1986a, Hammond 1989). Por tanto, los modelos animales de morfina para el dolor son consistentes con los experimentos humanos en términos de la supresión de los nociceptores C, y la respuesta encontrada es una consideración importante. Si la morfina sistémica hubiera sido evaluada antes en un modelo preclínico de reflejos, hubiera sido juzgada como productora de hiperalgesia (lamerse o ponerse en guardia), o considerada como incapaz de atenuar el dolor por debajo de dosis debilitantes o peligrosas (flexión o retirada).

Otra manipulación, de importancia histórica, en el campo de la investigación del dolor produce un patrón diferente de efectos reflejos y operativos que el causado por la morfina. El estrés agudo se ha usado intensamente para explorar los mecanismos de un efecto mal llamado analgesia inducida por estrés. Se ha visto repetidamente que hay una variedad de estresantes agudos que atenúan los reflejos supraespinales y segmentarios a las temperaturas altas o a los estímulos electrocutáneos que excitan los nociceptores Aδ (Bodnar et al 1980). Estos efectos se observan tempranamente después de la terminación de la experiencia que produce estrés, y se asume que forman parte de los modelos anecdóticos de informes de insensibilidad al dolor en humanos que realizan actos heroicos después de una lesión muy dolorosa bajo condiciones de estrés. Sin embargo, también hay numerosos informes anecdóticos de pacientes con dolor crónico que experimentan un aumento de dolor ante situaciones de estrés (Sternbach 1974). Una posible explicación para estos hallazgos tan distintos es que la nocicepción C, que predomina en muchas formas de dolor crónico, se encuentra aumentada por el estrés agudo.

Después de 15 minutos de exposición a un estrés agudo, se atenúan de manera significativa las respuestas de lamerse y ponerse en guardia a los 44 °C, lo cual es consistente con la literatura que involucra los efectos del estrés agudo en la respuesta de los reflejos segmentarios y suprasegmentarios (King et al 2003). En contraste, las respuestas operativas de retirada a los 44 °C se ven *aumentadas* significativamente después de las mismas condiciones de estrés restringido. El efecto operativo indica que el estrés agudo produce una forma de alodinia/hiperalgesia que no depende de una fuente de información patológica nociceptiva. Este resultado y los efectos de la morfina sistémica refuerzan la importancia de la utilización de técnicas operativas para evaluar la algesiometría clínicamente relevante, y demostrar las ventajas de examinar a los animales bajo condiciones que activan, preferencialmente, los nociceptores C.

INVESTIGACIÓN DEL DOLOR TÓNICO SEGUIDO A LA DESAFERENCIACIÓN

Esta investigación se ha concentrado en el uso de estimulación nociceptiva fásica para evaluar la sensibilidad al dolor y revelar los efectos de las manipulaciones experimentales en los sistemas de transmisión de la nocicepción. Hay ventajas considerables a esta aproximación. Las mismas condiciones de estímulos pueden utilizarse en experimentos comportamentales y en estudios que evalúan directamente las respuestas de los circuitos neuronales (como los datos neurofisiológicos). También se pueden utilizar las mismas condiciones de estímulos en estudios del dolor en humanos y en animales de laboratorio. Sin embargo, detrás de esta estrategia se asume que el dolor crónico necesariamente se asociará con alodinia/hiperalgesia para alguna forma(s) y localización(es) de estimulación intencional. Esto se debe probablemente a que el dolor crónico se encuentra asociado con la hiperactividad en los sistemas de proyección del dolor, incluso si la desaferenciación está asociada con la lesión causante (Vierck et al 2002b). A su vez, usualmente existe una zona demostrable de alodinia/hiperalgesia secundaria que rodea una región dolorosa y desaferenciada (Zeltser & Seltzer 1994). En algunos casos, la alodinia/hiperalgesia es la queja principal de un paciente con dolor (p. ej., Price et al 1992), y en otros casos la hipersensibilidad a la estimulación se asocia con sensaciones dolorosas inicialmente descritas como espontáneas (p. ej., Jensen et al 1985). Incluso cuando el dolor crónico se describe como visceral o muscular profundo, se han encontrado anormalidades de la sensibilidad dolorosa cutánea (Staud et al 2001, Verne et al 2003).

Ya que es posible que existan tipos de dolor crónico no asociado con alodinia/hiperalgesia, una pregunta importante es si los mecanismos del dolor crónico pueden entenderse evaluando y manipulando los comportamientos espontáneos en los animales de laboratorio. Usualmente, esto involucra descripciones de comportamientos de autolesión a los que se les denomina autotomías o sobreacicalamiento. Al inicio del uso de los comportamientos espontáneos para el estudio del dolor crónico que involucra la desaferenciación (p. ej., sección del nervio ciático), un tema a resolver fue si los comportamientos de autolesión se producían porque la extremidad se percibía como ajena y se encontraba anestesiada. Existe evidencia considerable que involucra una serie de manipulaciones que atenúan la autotomía (p. ej., aplicación de anestesia local en la región de lesión del nervio) (Coderre et al 1986, Seltzer et al 1991) que indica que existe alguna forma de sensación tónica que incita a la autotomía o al sobreacicalamiento. Sin embargo, una pregunta más difícil es si la sensación anormal es dolorosa. Los animales pueden dirigir su atención a una región por una disestesia no dolorosa, y la anestesia o hipoalgesia de una región desaferentada permite un comportamiento autolesivo.

Prácticamente en todos los casos de transección medular o nerviosa en humanos, se produce una sensación disestésica, y luego se desarrolla un dolor crónico sólo en una porción de estos individuos (Angrilli & Koster 2000, Beric 1997, Jensen et al 1985). Por tanto, no se puede decir en un modelo animal si un tratamiento que atenúa la autotomía o el sobreacicalamiento ha reducido el dolor, la disestesia o ambos. Se puede argumentar que esto es un problema únicamente semántico, y que una terapia que reduce la disestesia probablemente reducirá el dolor, ya que producirá una atenuación de las descargas neuronales anormales. Sin embargo, la demostración de los efectos en el escape operativo reforzaría los estudios de comportamiento autolesivo demostrando que la alodinia/hiperalgesia secundaria se ha afectado. Esto negaría la posibilidad de que el tratamiento afectara selectivamente la expresión de la autotomía, sin tener en cuenta el estímulo suministrado. En este orden de ideas, es de anotar que el comportamiento autolesivo puede observarse después de una deprivación sensorial en ambientes empobrecidos (Beckett et al 2002, Lutz et al 2003), sin evidencia de sensaciones anormales. Las ratas se albergan típicamente en ambientes altamente restringidos. Asimismo, el comportamiento autolesivo puede producirse por tratamientos farmacológicos que, generalmente, no producen dolor crónico (p. ej., Shishido et al 2000). Por tanto, la parte de información externa del comportamiento autolesivo se puede manipular de manera independiente desde un componente sensorial, como la disestesia focal o el dolor. Estas preocupaciones –que las razones para el comportamiento autolesivo o su modulación sean desconocidas– sugieren la utilización de modelos de desaferenciación incompleta, para que el estudio sensorial de alodinia/hiperalgesia secundaria sea posible.

CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS: ESTUDIOS DE REFLEJOS

Es obvio que deban incluirse controles de los efectos en los sistemas de información de los experimentos del comportamiento, con la intención de mostrar los efectos en la transmisión sensorial. Con frecuencia, estos controles no han sido apropiadamente relacionados con un presunto comportamiento nociceptivo. En algunos estudios de reflejos nociceptivos, los investigadores han observado simplemente la locomoción de los animales, y han concluido que no hay un efecto motor en su manipulación. La prueba de Rotorod es un examen más formal, frecuentemente usado para controlar los efectos motores directos de una manipulación que aumenta o reduce el reflejo nociceptivo. Sin embargo, los estudios generales de capacidad vestibular y locomotora evalúan las funciones motoras, que pueden parecer bastante normales, cuando hay cambios sustanciales en la excitabilidad de la neurona motora. Por ejemplo, semanas después de la interrupción de la sustancia blanca espinal dorsolateral, la locomoción de los animales cuadrúpedos parece normal a la observación, pero los reflejos de estiramiento ipsolaterales se encuentran aumentados y los reflejos de flexión están deprimidos (Vierck et al 2002b). Lo que se necesita en estudios de modulación segmentaria de reflejos son comparaciones directas de respuestas de neuronas de asta dorsal y neuronas motoras que responden específicamente a un estímulo nociceptivo. Dados estos requerimientos, parece que los estudios del comportamiento podrán reemplazarse por investigaciones neurofisiológicas en las que se describirán las respuestas tempranas y tardías de las neuronas que lo componen (Yeomans et al 1996b, Willer 1984, 1985).

Una ventaja presumible de los ensayos de reflejos simples de la sensación dolorosa es que no se encuentran fuertemente influenciados por variables aparentemente extrañas o variables de la experiencia. Sin embargo, debido a las potentes influencias modulatorias, los estudios de reflejos pueden verse influenciados de manera importante por el experimentador (Chesler et al 2002), la temperatura corporal (Tjolsen & Hole 1993), el estrés (King et al 2003), el aprendizaje y otros factores (Le Bars et al 2001). Los controles para el reconocimiento de estas influencias raramente se incorporan en el diseño del estudio de reflejos. Los controles específicos de los efectos sobre los reflejos supraespinales que no representan la modulación del procesamiento nociceptivo, con frecuencia requieren una consideración especial. La principal preocupación es que la expresión del reflejo supraespinal (la parte eferente del reflejo) se vea directamente afectada. Por ejemplo, las vocalizaciones de la estimulación nociceptiva son altamente sensibles a la morfina sistémica, y se deprimen con dosis bajas, incluso cuando el estímulo administrado activa los nociceptores Aδ (Cooper & Vierck 1986b). Sin embargo, para demostrar que la supresión de las vocalizaciones representa una reducción de la sensación dolorosa, es importante mostrar que las vocalizaciones, en ausencia de nocicepción, no se suprimen con la morfina.

Similar al problema de que los efectos directos en las neuronas motoras pueden estar enmascarados como una modulación del dolor a la hora de monitorizar reflejos espinales segmentarios es que la parte eferente de las vocalizaciones emitidas puede afectarse directamente por la morfina. Éste parece ser el caso. Las vocalizaciones espontáneas de monos durante la realización de una tarea agradable se ven potentemente suprimidas con bajas dosis de morfina (Fig. 10.4) (Cooper & Vierck 1986b). Aparentemente, las vocalizaciones pueden suprimirse directamente en la materia gris periacueductal, que es un sitio importante de acción de los opioides y un sitio de formación final de las vocalizaciones (Jurgens & Pratt 1979, Vivian & Miczek 1999). Por tanto, como resultado de las acciones no relacionadas con la modulación del dolor, los diferentes reflejos supraespinales se suprimen (vocalizaciones) o se aumentan (lamerse o ponerse en guardia) mediante dosis bajas de morfina sistémica.

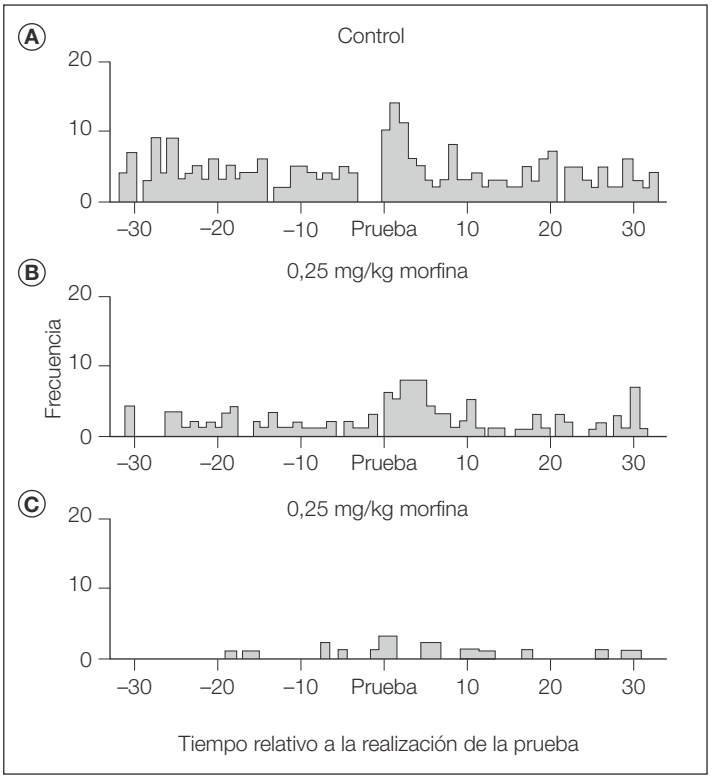


Fig. 10.4 Histogramas de promedios de frecuencia para las vocalizaciones de los monos durante la realización de una prueba que involucraba la respuesta operativa por refuerzo con alimentos, sin estímulo nociceptivo. La presentación de un tono a intervalos de 1 min señalaba la disponibilidad de refuerzo con alimentos después de tirar de una barra. **A** Durante sesiones precedidas por la inyección de solución salina, las vocalizaciones fueron emitidas frecuentemente antes y después de la aparición del tono. La inyección intramuscular de 0,25 mg/kg de morfina sistémica (**B**) antes de la sesión de prueba redujo la frecuencia de las vocalizaciones, y 0,5 mg/kg (**C**) casi eliminó las vocalizaciones (Cooper & Vierck 1986b). Por tanto, dosis bajas de morfina sistémica suprimieron directamente las vocalizaciones. Éstas en asociación con la estimulación dolorosa no debe considerarse que aporte evidencia para la analgesia opioide. (Reproducido de Cooper & Vierck 1986b, con permiso de Elsevier Science.)

Muchos estudios de la nocicepción han comparado las respuestas segmentarias y suprasegmentarias a la estimulación ipsolateral en una manipulación experimental (p. ej., lesión nerviosa), con respuestas a la estimulación contralateral. Aunque se reconoce que las lesiones unilaterales a menudo producen efectos bilaterales (Koltzenburg et al 1999), generando preocupación por los «controles» contralaterales, no está bien descrita la naturaleza de los efectos contralaterales del comportamiento. Esto es porque, usualmente, se presenta una puntuación diferencial (ipsolateral menos contralateral), en vez de comparar los reflejos ipsolaterales y contralaterales con respuestas normales del mismo lado. Debido a la naturaleza recíproca de los reflejos espinales, una expectativa es que los efectos motores ipsolaterales y contralaterales sean opuestos. Por ejemplo, las lesiones nerviosas producen déficit motores ipsolaterales que imposibilitan el soporte del peso, pasando aún más carga a la extremidad contralateral lesionada. Por tanto, si la extremidad ipsolateral se encuentra en flexión y la extremidad contralateral en extensión, no es sorprendente que los umbrales de flexión o de retirada se encuentren aumentados ipsolateralmente, con relación a la respuesta contralateral (Kauppila et al 1998). Además, algunos son intentos hechos para cuantificar los efectos motores de una lesión nerviosa, y relacionar la recuperación de estos efectos en el tiempo con la recuperación de la sensibilidad refleja hacia valores normales.

ÉTICA

Las consideraciones éticas de la investigación de dolor con animales de laboratorio se ha discutido en otro lugar (Le Bars et al 2001, Zeltser & Seltzer 1994) y no se expondrá ampliamente aquí. La principal preocupación es que ciertas manipulaciones puedan producir dolor crónico sin mejoría (retirada). Manejar esta posibilidad requiere la observación cercana de la salud de cada animal y su reactividad emocional, incluyendo pérdida de peso, interacción social, vocalizaciones, niveles de actividad y agresiones a los demás animales o al experimentador, durante cada tratamiento. Adicionalmente, los métodos experimentales de estudio deben estar diseñados para no producir niveles excesivos de dolor, y los paradigmas operantes son altamente ventajosos, porque el animal tiene control sobre la frecuencia y/o duración del estímulo doloroso.

CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS: ESTUDIOS OPERATIVOS

Como la respuesta operativa requiere un procesamiento cerebral, se necesita una serie de controles de los efectos distintos a la modulación del dolor. Los métodos de control pueden y deben estar bien relacionados con la conducta de retirada. Para esta revisión, se han descrito procedimientos que se encuentran relacionados con la función operativa presentada anteriormente, pero estos controles pueden generalizarse a otros paradigmas (p. ej., horarios con presión), y ellos ejemplifican los controles que se necesitan para cualquier estudio de retirada. En algunos casos, los procedimientos aquí descritos serían apropiados como controles de los efectos de los estudios de reflejos.

En términos de controles de los efectos motores, la locomoción es un tema para un estudio, que requiere que el animal se mueva de un compartimiento a otro. Una pregunta relacionada con este estudio operacional es si la aversión a la luz se ha visto alterada por la manipulación experimental. Ambos factores se estudian probando la retirada de la luz cuando no hay estímulo doloroso. Un aparato de dos compartimientos identifica qué sitio ocupa el animal durante los períodos de oscuridad, y luego se iluminan ambos compartimientos. Los animales aprenden que al pasar al otro compartimiento se elimina la luz. Las latencias para escapar del sitio iluminado se pueden comparar con y sin un tratamiento experimental. En otros paradigmas, el refuerzo con comida se ha utilizado para contrarrestar la retirada (Vierck et al 1989), y la motivación por la comida puede probarse sin estimulación dolorosa.

Otro control para los efectos motores generalizados es una evaluación del nivel de actividad. Los animales pueden tener capacidades locomotoras normales pero muestran niveles aumentados o disminuidos de actividad exploratoria. Por ejemplo, la activación de sistemas descendentes que inhiben los reflejos nociceptivos se ha visto asociada de manera confiable con la inmovilidad en un estudio de campo abierto de la actividad exploratoria (Morgan & Whitney 2000). En el caso de la retirada, la actividad exploratoria puede estudiarse anotando el número de cambios de compartimiento durante el estudio operante a diferentes temperaturas. Por ejemplo, durante estudios operantes a una temperatura neutra (p. ej., 36 °C) la actividad exploratoria se encuentra presente de manera temprana, y luego los animales se asientan en el compartimiento más oscuro. Una actividad o un nivel de exploración aumentados estarían presentes a esta temperatura.

Una consideración única a las pruebas operantes concierne la distinción entre las respuestas de escape y las de evitación. Por ejemplo, los animales pueden adoptar la estrategia de soportar la luz brillante sin importar la temperatura de la plataforma del compartimiento oscuro. Este hábito adquirido les evita recibir el estímulo térmico nociceptivo, lo que es contrario a la intención de la prueba. Se espera que los animales aprendan a probar el estímulo térmico en cada exposición, que se escapen al compartimiento luminoso sólo cuando el estímulo térmico llega a un nivel doloroso, y que permanezcan en la plataforma el tiempo suficiente para eliminar el dolor causado por la temperatura. Asimismo, cuando un animal adopta la estrategia de escape, se regula la ocupación de la plataforma durante la iluminación proporcionalmente a la intensidad del estímulo luminoso (Vierck et al 2002a). Por tanto, los estudios de retirada a diferentes temperaturas son cruciales, y tienen la ventaja añadida de proporcionar funciones de estímulo-respuesta para la sensibilidad térmica. Si un animal ha aprendido a evitar el estímulo térmico nociceptivo, no será aparente una función de estímulo-respuesta, y la ocupación de la plataforma a una temperatura neutra será comparable a la producida por una temperatura dolorosa.

Siempre que se utiliza el estímulo térmico para evaluar la sensibilidad nociceptiva, se deben considerar las alteraciones experimentales de la termorregulación (Tjolsen & Hole 1993, Vierck & Cooper 1984). Si un tratamiento aumenta la temperatura de la piel, entonces la retirada ante el calor aumentará, y si se disminuye la temperatura de la piel, la sensibilidad al frío se aumentará. Por tanto, se debe evaluar la temperatura de la piel. En cierto sentido, esto no es un control, porque las alteraciones de la termorregulación pueden constituir ciertos mecanismos para la alodinia/hiperalgesia térmica o para la hipoalgesia. El conocimiento de una relación o una disociación entre los cambios de la sensibilidad al dolor y las alteraciones en la termorregulación pueden ser aspectos adicionales valiosos en la búsqueda de los mecanismos de los trastornos del dolor. Otra forma de tratar con la termorregulación como un factor en el estudio del dolor es preexponer a los animales a una condición térmica estándar antes de presentar un estímulo nociceptivo. Por ejemplo, una prueba a 36 °C inmediatamente antes de una prueba a una temperatura dolorosa minimiza las diferencias individuales en la temperatura de la piel al inicio de la segunda prueba. Además, la prueba a 36 °C permite al animal adaptarse al ambiente del estudio antes de recibir el estímulo doloroso.

ESTUDIOS DE SENSIBILIDAD A LOS ESTÍMULOS DOLOROSOS CUALITATIVAMENTE DIFERENTES: PRUEBAS OPERATIVAS

Así como los distintos sistemas eferentes pueden verse afectados diferencialmente, se puede asumir que la información de diferentes categorías de aferencias con combinaciones distinguibles de transmisores péptidos y conexiones centrales únicas serán especialmente sensibles a ciertas condiciones patológicas y tratamientos. Por tanto, es aconsejable, siempre que sea posible, comparar respuestas de comportamiento a estímulos cualitativamente diferentes. Para respuestas operativas a la estimulación térmica, esto es relativamente fácil. La temperatura de la plataforma se puede variar para evaluar el mismo comportamiento de retirada en respuesta al calor o al frío, y la magnitud de frío o calor determina si se activan de manera preferente las aferencias Aδ o C. El calor ligeramente por encima del umbral (44 °C) y los niveles de calor muy por encima del umbral (> 50 °C) activan de manera preferencial las aferencias C o las Aδ junto con las C, respectivamente; y el frío a un nivel cercano al umbral (15 °C) y el frío cercano a la temperatura de congelación activan las aferencias Aδ o Aδ junto con las C, respectivamente. Una ventaja clara de los estudios operativos sobre los de reflejos en estas comparaciones es que se pueden usar las mismas duraciones de las pruebas para cada condición, ya que los animales pueden escaparse del estímulo y prevenir la lesión tisular. Sólo se pueden usar pruebas de corta duración en el estudio de las respuestas reflejas al calor intenso, lo que restringe la medición a la respuesta inicial, que es medición de retirada o de respuesta refleja, más variable y menos confiable.

La estimulación mecánica de las patas de los animales no restringidos es difícil de manejar en un paradigma operante en el que el estímulo se aplica y luego se retira, cuando se produce una respuesta de escape operativa. Esto puede lograrse restringiendo a las ratas en un columpio,

como se hace en las pruebas operativas de sensibilidad a la estimulación electrocutánea (Vierck & Light 1999, Vierck et al 1995). La restricción ofrece la oportunidad de estimular una extremidad diferente o la cola en cada prueba, y permite la comparación directa de las respuestas reflejas y operativas. Sin embargo, adaptar a los animales a la restricción y luego entrenarlos en el paradigma experimental consume mucho tiempo.

Un paradigma para la evitación o la retirada de la estimulación mecánica repetitiva, en roedores no restringidos es una alternativa (Fuchs 2000). Los animales se colocan en un aparato que consiste en dos compartimientos, uno blanco y el otro negro. La estimulación periódica mecánica se suministra a través de una malla en el suelo cuando el animal ocupa el compartimiento de paredes negras, usando filamentos con longitudes y diámetros determinados para producir una estimulación dolorosa o no dolorosa. Cuando el estímulo es doloroso, los animales aprenden a ocupar el compartimiento con paredes blancas, evitándose así la estimulación más adelante. La variación en la magnitud de la estimulación mecánica proporciona unos umbrales para el aprendizaje de conductas de evitamiento motivadas. Así, usando el aprendizaje como una variable dependiente, el evitamiento se convierte en una medida operativa de sensibilidad útil. En contraste con un paradigma de retirada –en el que se entrena a los animales para realizar actos de manera estable antes de la manipulación experimental–, un paradigma de evitamiento requiere comparaciones entre animales, y no es útil para marcar en el tiempo el curso de un efecto experimental. Sin embargo, este paradigma puede adaptarse para producir solamente respuestas de escape.

La estimulación química de los nociceptores es una herramienta valiosa, porque puede regularse para producir una activación prolongada de los nociceptores a niveles que son tolerables. Se puede usar la capsaicina o el aceite de mostaza pintados en la piel o subcutáneos, y las tasas de las sensaciones subsecuentes en humanos han proporcionado información importante acerca de la naturaleza del dolor producido. Sin embargo, como se prolonga el dolor por el calor químico, el escape no es una opción en un modelo animal. Esta dificultad se puede obviar estudiando las interacciones entre la estimulación química y la térmica. Por ejemplo, tanto las respuestas operativas como las reflejas al calor se aumentan mediante la aplicación previa de la capsaicina o del aceite de mostaza en las superficies dorsal o plantar de las patas de la rata (Fig. 10.5) (Mantyh et al 1997, Vierck et al 2003). Por tanto, la alodinia/hiperalgesia primaria y secundaria y la potenciación refleja pueden evaluarse combinando la estimulación térmica y la química.

ESTUDIOS DE SENSIBILIDAD A ESTÍMULOS DOLOROSOS CUALITATIVAMENTE DIFERENTES: PRUEBAS DE REFLEJOS

La inyección subcutánea de formalina es un método particularmente bien estudiado para la evaluación de las respuestas reflejas a los estímulos químicos. Este método no se ha utilizado en experimentos humanos porque lesiona la piel. Después de 1 hora de la inyección, aparecen dos fases distintas de lamerse y ponerse en guardia, y son diferencialmente sensibles a una serie de manipulaciones. Aunque la primera y segunda fases fueron inicialmente consideradas respuestas a la información periférica y a un período de procesamiento espinal central, respectivamente, la segunda fase parece representar un período predominante de descarga de los nociceptores C (Puig & Sorkin 1995). Por tanto, este método puede ser útil para la evaluación de los tratamientos que afectan a los aumentos de la actividad nociceptora, inducidos por lesión. Las manipulaciones centrales de las fases 1 y 2 y un período prolongado de aumento de la sensibilidad a la estimulación térmica, que dura semanas (Wu et al 2004), proporcionan oportunidades para comparar los efectos de la lesión periférica aguda y crónica en la potenciación refleja.

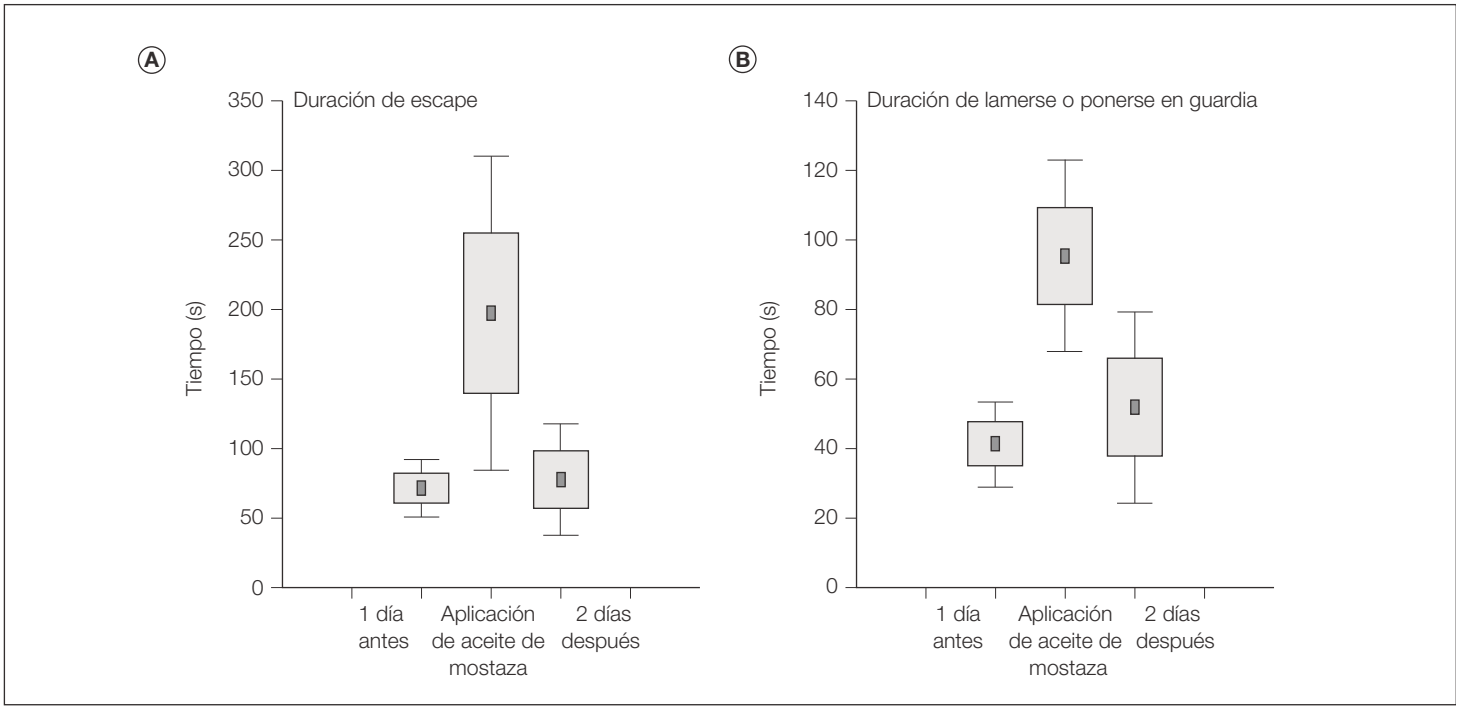


Fig. 10.5 Hiperalgesia e hiperreflexia secundaria producida por la estimulación química de los nociceptores. Se evaluaron las respuestas de escape operativo, o respuestas de lamerse o ponerse en guardia a 44 ºC , 3 horas después de la aplicación bilateral de aceite de mostaza en las superficies dorsales de las patas de las ratas, y se realizaron sesiones de control 1 día antes o 2 días después de la estimulación química. La duración del escape (**A**) y la duración del lamido o defensa (**B**) operante en ensayos de 10 minutos aumentaron significativamente con una estimulación química previa. Las cajas y esquemas proporcionan la media (cuadrados negros), ± 1 error estándar (cajas), y ± 1,96 errores estándar (barras de error). Por tanto, la aplicación previa de un estimulador químico doloroso aumenta las respuestas al calor tanto refleja como operativa. (Datos de Vierck et al 2003.)

La prueba de Hargreaves (Hargreaves et al 1988) es el método más popular para evaluar los reflejos nociceptores, y una razón para esto ha sido que es adaptable tanto a la estimulación térmica como a la mecánica. Los roedores se colocan en un sitio cerrado, con un suelo de cristal o de rejilla, y se estimula la superficie plantar de cualquier pata, con calor radiante o con un filamento de Von Frey, respectivamente. Para el calor, se mide la latencia de la retirada, y para la estimulación mecánica, se varía la fuerza aplicada por el filamento para producir un umbral de retirada. Además de las dificultades de interpretación inherentes a los estudios de reflejos, estos métodos pueden presentar sesgos de los investigadores, debido a la interacción del investigador con el animal durante la administración de cada estímulo. El experimentador espera hasta que el animal esté tranquilo, y luego mueve el estímulo mecánico o térmico a la posición de estimulación. El animal puede observar estos movimientos, anticipar la estimulación, y aprender a evitar la nocicepción retirando la extremidad antes o, con frecuencia, durante la estimulación. Por tanto, este método es sospechoso a la hora de plasmar el curso en el tiempo de un efecto experimental, como una lesión periférica o del SNC. También, cuando los experimentos de lesiones comparan respuestas ipsolaterales y contralaterales, es difícil cegar al investigador en cuanto al lado de la lesión, debido a los déficit motores. Un extenso estudio de variación genética en la respuesta nociceptiva ha demostrado que esa influencia del investigador no es una consideración ni imaginaria ni trivial, usando una prueba de retirada refleja (Chesler et al 2002). Los análisis estadísticos revelaron que el origen primario de variabilidad era el investigador.

SEMÁNTICA

El uso continuado y la proliferación de las pruebas reflejas de nocicepción han sido ayudados de manera importante por una referencia casi universal a los efectos revelados mediante estos métodos en términos de modulación del dolor, más que en modulación de reflejos. Basado en las consideraciones que aquí se resumen, hacer referencia a los efectos reflejos en términos relevantes de dolor, como alodinia, hiperalgesia, hipoalgesia o analgesia, es inapropiado. Además, cuando un resultado es referido como modulación refleja, será útil aclarar si es un reflejo segmentario o suprasegmentario.

CONCLUSIONES

La preocupación sobre la validez de las pruebas de reflejos de nocicepción no es nueva (Le Bars et al 2001, Schomburg 1997, Vierck & Cooper 1984, Vierck et al 1989, 1990), pero la enumeración de los inconvenientes de estas técnicas ha tenido poco impacto en los diseños de investigación del comportamiento. Posiblemente ha habido la percepción de que no existían alternativas viables, o que el tiempo requerido para entrenar a los animales en una función operativa era agotador. Sin embargo, hay ventajas importantes en la estructuración del proceso de aprendizaje mediante entrenamiento operativo. Es posible que el comportamiento de un animal durante la conducción de cualquier prueba de reflejos, que involucra ensayos repetitivos, cambie al saber que no es reconocido ni controlado. Adicionalmente, el entrenamiento operativo permite la adaptación al régimen de pruebas y de manejo, y minimiza las influencias del estrés que, seguramente, son potentes en los experimentos de reflejos, que involucran restricciones y estímulos dolorosos en animales relativamente ingenuos y sin posibilidades de escape (Le Bars et al 2001). Otras ventajas de las pruebas de escape operativo son:

- Proporcionan información importante más allá de las latencias iniciales y de los umbrales.
- La sensibilidad operativa se corresponde mucho mejor con la sensibilidad dolorosa de los observadores humanos.
- Los animales controlan los estímulos, quitando de la fórmula el sesgo del investigador.
- Se puede aplicar la estimulación por encima del umbral, porque los animales pueden escaparse.
- Se pueden evaluar tratamientos cerebrales directos.
- Se pueden evaluar los efectos cerebrales de la manipulación del tronco cerebral, la médula espinal o el sistema periférico.

Debe reconocerse que las pruebas operativas se pueden automatizar de manera más efectiva que las pruebas reflejas, para las cuales la automatización se limita a las latencias, el estímulo es controlado por el investigador, y el comportamiento es medido subjetivamente por el investigador.

Los méritos relativos de las pruebas de nocicepción reflejas y operativas pueden establecerse sólo mediante comparaciones directas en modelos tanto animales como humanos. Dichos experimentos se aprovechan del conocimiento disponible de la modulación refleja, y pueden construir una película realista del control funcional integrativo en los sistemas neuronales que reciben información dolorosa. En algunos casos, las interacciones entre los circuitos reflejos y los sistemas de transmisión del dolor serán críticos para el entendimiento y el control del dolor clínico. Por ejemplo, el dolor de los espasmos musculares es un ejemplo de interacción patológica entre sistemas reflejos y sensoriales. De manera similar, las interacciones desadaptativas entre los reflejos autónomos y la transmisión del dolor pueden ser aparentes después de una lesión de los nervios periféricos.

Bibliografía

Angrilli A, Koster U 2000 Psychophysiological stress responses in amputees with and without phantom limb pain. Physiology and Behavior 68:699–706

Barton C, Basbaum A F H 1980 Dissociation of supraspinal and spinal actions of morphine: a quantitative evaluation. Brain Research 188:487–498

Beckett C, Bredenkamp D, Castle J et al 2003 Behavior patterns associated with institutional deprivation: a study of children adopted from Romania. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics 23:297–303

Beecher H 1956 Limiting factors in experimental pain. Journal of Chronic Diseases 4:11–21

Bennett G 2001 Animal models of pain. In: Kruger L (ed) Methods in pain research. CRC Press, Boca Raton, p 67–92

Beric A 1997 Post-spinal cord injury pain states. Pain 72:295–298

Berridge K C 1989 Progressive degradation of serial grooming chains by descending decerebration. Behavioural Brain Research 33:241–253

Bodnar R J, Kelly D D, Brutus M et al 1980 Stress-induced analgesia: neural and hormonal determinants. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 4:87–100

Brown P 1994 Pathophysiology of spasticity. Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 57:773–777

Chesler E, Wilson S, Lariviere W et al 2002 Influences of laboratory environment on behavior. Nature Neuroscience 5:1101–1102

Coderre T, Grines R, Melzack R 1986 Deafferentation and chronic pain in animals: an evaluation of evidence suggesting autotomy is related to pain. Pain 26:61–84

Coghill R C, Mayer D J, Price D D 1993 Wide dynamic range but not nociceptive-specific neurons encode multidimensional features of prolonged repetitive heat pain. Journal of Neurophysiology 69:703–716

Coghill R, Sang C, Maisog J et al 1999 Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. Journal of Neurophysiology 82:1934–1943

Cooper B Y, Vierck C J Jr 1986a Measurement of pain and morphine hyperalgesia in monkeys. Pain 26:361–392

Cooper B Y, Vierck C J Jr 1986b Vocalizations as measures of pain in monkeys. Pain 26:393–408

Cooper B Y, Vierck C J Jr, Yeomans D C 1986 Selective reduction of second pain sensations by systemic morphine in humans. Pain 24:93–116

Craig A 2003 A new view of pain as a homeostatic emotion. Trends in Neurosciences 26:303–307

Crick F 1979 Thinking about the brain. Scientific American 241:219–232

Dimitrijevic M R, Nathan P W 1967 Studies of spasticity in man. Brain 90:1–29

Fuchs P N 2000 Beyond reflexive measures to examine higher order pain processing in rats. Pain Research and Management 5:215–219

Giesler G J Jr, Katter J T, Dado R J. Direct spinal pathways to the limbic system for nociceptive information. Trends in Neurosciences 17:244–250

Greenspan J D, Vierck C J Jr, Ritz L A 1986 Sensitivity to painful and non-painful electrocutaneous stimuli in monkeys: effects of anterolateral chordotomy. Journal of Neuroscience 6:380–390

Hammond D L 1989 Inference of pain and its modulation from simple behaviors. In: Chapman C R, Loeser J D (eds) Issues in pain measurement. Raven Press, New York, p 69–92
Hargreaves K, Dubner R, Brown F et al 1988 A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. Pain 32:77–88
Harrison J L, Davis K D 1999 Cold-evoked pain varies with skin type and cooling rate: a psychophysical study in humans. Pain 83:123–135
Hayes R L, Price D D, Bennett G L et al 1978 Differential effects of spinal cord lesions on narcotic and non-narcotic suppression of nociceptive reflexes: further evidence for the physiologic multiplicity of pain modulation. Brain Research 155:91–101
Jensen T S, Krebs B, Nielsen J et al 1985 Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. Pain 21:267–278
Jurgens U, Pratt R 1979 On the neural control of mammalian vocalization. Trends in Neurosciences 4:135–137
Kauppila T 1998 Influence of spinalization on spinal withdrawal reflex responses varies depending on the submodality of the test stimulus and the experimental pathophysiological condition in the rat. Brain Research 797:234–242
Kauppila T, Kontinen V K, Pertovaara A 1998 Weight bearing of the limb as a confounding factor in assessment of mechanical allodynia in the rat. Pain 74:55–59
King C, Devine D, Vierck C et al 2003 Differential effects of stress on escape and reflex responses to nociceptive thermal stimuli in the rat. Brain Research 987:214–222
Koltzenburg P, Wall P D, McMahon S B 1999 Does the right side know what the left is doing? Trends in Neurosciences 22:122–127
LaMotte R H, Campbell J N 1978 Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgments of thermal pain. Journal of Neurophysiology 41:509–528
Le Bars D, Gozauiu M, Cadden S 2001 Animal models of nociception. Pharmacology Reviews 53:597–652
Lutz C, Well A, Novak M 2003 Stereotypic and self-injurious behavior in rhesus macaques: a survey and retrospective analysis of environmental and early experience. American Journal of Primatology 60:1–15
Mantyh P, Rogers S, Honore P et al 1997 Inhibition of hyperalgesia by ablation of lamina I spinal neurons expressing the substance P receptor. Science 278:275–279
Matthies B K, Franklin K B J 1992 Formalin pain is expressed in decerebrate rats but not attenuated by morphine. Pain 51:199–206
Morgan M M, Whitney P K 2000 Immobility accompanies the antinociception mediated by the rostral ventromedial medulla of the rat. Brain Research 872:276–281
Morin C, Bushnell M C 1998 Temporal and qualitative properties of cold pain and heat pain: a psychophysical study. Pain 74:67–73
Nakatsuka T, Furue H, Yoshimura M et al 2002 Activation of central terminal vanilloid receptor-1 receptors and αβ-methylene-ATP-sensitive P2X receptors reveals a converged synaptic activity onto the deep dorsal horn neurons of the spinal cord. Journal of Neuroscience 22:1228–1237
Ness T, Gebhart G 1986 Centrifugal modulation of the rat tail flick reflex evoked by graded noxious heating. Brain Research 386:41–52
Price D D 2000 Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. Science 288:1769–1772
Price D D, Von der Gruen A, Miller J et al 1985 A psychophysical analysis of morphine analgesia. Pain 22:261–269
Price D D, Long S, Huitt C 1992 Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy. Pain 49:163–173
Puig S, Sorkin L S 1995 Formalin-evoked activity in identified primary afferent fibers: systemic lidocaine suppresses phase-2 activity. Pain 64:345–355
Schmidt B J, Jordan L M 2000 The role of serotonin in reflex modulation and locomotor rhythm production in the mammalian spinal cord. Brain Research Bulletin 53:689–710
Schomburg E D 1997 Restrictions on the interpretation of spinal reflex modulation in pain and analgesia research. Pain Forum 6:101–109
Seltzer Z, Beilin B, Ginzburg R et al 1991 The role of injury discharge in the induction of neuropathic pain behavior in rats. Pain 46:327–336
Shishido T, Watanabe Y, Kato K et al 2000 Effects of dopamine, NMDA, opiate, and serotonin-related agents on acute methamphetamine-induced self-injurious behavior in mice. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior 66:579–583
Staud R, Vierck C J, Cannon R L et al 2001 Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. Pain 91:165–175
Sternbach R 1974 Pain patients. Academic Press, New York
Taylor J S, Friedman R F, Munson J B et al 1997 Stretch hyperreflexia of triceps surae muscles in the conscious cat after dorsolateral spinal lesions. Journal of Neuroscience 17:5004–5015
Tjolsen A, Hole K 1993 The tail-flick latency is influenced by skin temperature. APS Journal 2:107–111
Todd A J, McGill M M, Shehab S A S 2000 Neurokinin 1 receptor expression by neurons in laminae I, III and IV of the rat spinal dorsal horn that project to the brainstem. European Journal of Neuroscience 12:689–700
Tommerdahl M, Delemos K A, Favorov O V et al 1998 Response of anterior parietal cortex to different modes of same-site skin stimulation. Journal of Neurophysiology 80:3272–3283
Treede R-D, Meyer R A, Raja S N et al 1995 Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. Journal of Physiology 483:747–758
Verne G, Himes N, Robinson M et al 2003 Central representation of visceral and cutaneous hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. Pain 103:99–110
Viala D, Valin A, Buser P 1974 Relationship between the 'late reflex discharge' and locomotor movements in acute spinal cats and rabbits treated with DOPA. Archives Italiennes de Biologie 112:299–306
Vierck C J Jr, Cooper B Y 1984 Guidelines for assessing pain reactions and pain modulation in laboratory animal subjects. In: Kruger L, Liebeskind J (eds) Neural mechanisms of pain. Raven Press, New York, p 305–322
Vierck C J, Light A 1999 Effects of combined hemotoxic and anterolateral spinal lesions on nociceptive sensitivity. Pain 82:1–11
Vierck C, Light A 2002 Assessment of pain sensitivity in dermatomes caudal to spinal cord injury in rats. In: Yezierski R, Burchiel K (eds) Spinal cord injury pain: assessment, mechanisms, management. IASP Press, Seattle, p 137–153
Vierck C J Jr, Hamilton D M, Thornby J I 1971 Pain reactivity of monkeys after lesions to the dorsal and lateral columns of the spinal cord. Experimental Brain Research 13:140–158
Vierck C J Jr, Greenspan J D, Ritz L A et al 1986 The spinal pathways contributing to the ascending conduction and the descending modulation of pain sensations and reactions. In: Yaksh T L (ed) Spinal systems of afferent processing. Plenum Press, New York, p 275–329
Vierck C Jr, Cooper B Y, Ritz L A et al 1989 Inference of pain sensitivity from complex behaviors in laboratory animals. In: Chapman C R, Loeser J D (eds) Issues in pain measurement. Raven Press, New York, 93–115
Vierck CJ Jr, Greenspan J D, Ritz L A 1990 Long term changes in purposive and reflexive responses to nociceptive stimulation in monkeys following anterolateral chordotomy. Journal of Neuroscience 10:2077–2095
Vierck C J Jr, Lee C L, Willcockson H H et al 1995 Effects of anterolateral spinal lesions on escape responses of rats to hindpaw stimulation. Somatosensory and Motor Research 12:163–174
Vierck C J, Acosta-Rua A, Nelligan R et al 2002a Low dose systemic morphine attenuates operant escape but facilitates innate reflex responses to thermal stimulation. Journal of Pain 3:309–319
Vierck C, Cannon R, Stevens K et al 2002b Mechanisms of increased pain sensitivity within dermatomes remote from an injured segment of the spinal cord. In: Yezierski R, Burchiel K (eds) Spinal cord injury pain: assessment, mechanisms, management. IASP Press, Seattle, p 155–173
Vierck C Jr, Kline R IV, Wiley R 2003 Intrathecal substance P–saporin attenuates operant escape from nociceptive thermal stimuli. Neuroscience 119:223–232
Vincler M, Maixner W, Vierck C J Jr et al 2001 Effects of systemic morphine on escape latency and a hindlimb reflex response in the rat. Journal of Pain 2:83–90
Vivian J A, Miczek K A 1999 Interactions between social stress and morphine in the periaqueductal gray: effects on affective vocal and reflexive pain responses in rats. Psychopharmacology 146:153–161
White J C, Sweet W H 1969 Pain and the neurosurgeon: a forty-year experience. CC Thomas, Springfield
Willer J-C 1984 Nociceptive flexion reflex as a physiological correlate of pain sensation in humans. In: Bromm B (ed) Pain measurement in man. Elsevier, Amsterdam, p 87–110
Willer J-C 1985 Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. Brain Research 331:105–114
Woolf C J 1984 Long term alterations in the excitability of the flexion reflex produced by peripheral tissue injury in the chronic decerebrate rat. Pain 18:325–343
Wu Y, Wilcockson H H, Maixner W et al 2004 Suramin inhibits spinal cord microglia activation and long-term hyperalgesia induced by formalin injection. Journal of Pain 5:48–55
Yeomans D C, Cooper B Y, Vierck C J Jr 1996a Effects of systemic morphine on responses of primates to first or second pain sensation. Pain 66:253–263
Yeomans D C, Pirec V, Proudfit H K 1996b Nociceptive responses to high and low rates of noxious cutaneous heating are mediated by different nociceptors in the rat: behavioral evidence. Pain 68:141–150
Yezierski R P 1988 Spinomesencephalic tract projections from the lumbosacral spinal cord of the rat, cat and monkey. Journal of Comparative Neurology 267:131–146
Zeltser R, Seltzer Z 1994 A practical guide for the use of animal models in the study of neuropathic pain. Progress in Pain Research and Management 3:295–338

CAPÍTULO 11

Sistemas de proyección ascendente

Johnathan O. Dostrovsky y A.D. Craig

Resumen

Las vías ascendentes que envían la actividad relacionada con el dolor al cerebro en los humanos incluyen el tracto espinotalámico lateral y las proyecciones espinobulbares indirectas mediante sitios homeostáticos del tronco cerebral. Varias áreas en el tálamo envían actividades relacionadas con el dolor a la corteza, incluyendo la parte posterior del núcleo medianoventral o centromediano (VMpo) y la parte ventral caudal del núcleo mediodorsal (MDvc), así como el núcleo ventral posterior (VP) y otros sitios adicionales. Se describen estas vías y otras que contribuyen a la constelación de actividad del cerebro anterior y que se involucran en la sensación dolorosa del ser humano.

INTRODUCCIÓN

Este capítulo resume nuestro conocimiento actual de las vías ascendentes desde la médula espinal hasta el cerebro, que son relevantes para la nocicepción y el dolor. Se describen las células de origen en la médula espinal y sus proyecciones diana en el encéfalo y el tálamo. También se encuentra disponible la información sobre los sustratos espinales y corticales en los Capítulos 4 y 6. Asimismo, se describe la actividad craneofacial especializada en el sistema trigeminal. Nos centramos en los datos sobre humanos y primates no humanos, pero mencionaremos brevemente la evidencia comparativa en otros animales.

VÍAS NOCICEPTIVAS ASCENDENTES

El estímulo y las condiciones del tejido que causan dolor activan las neuronas espinales nociceptivas que se proyectan en las vías ascendentes. La asociación del dolor con estas vías se basa en propiedades anatómicas y funcionales, así como en correlaciones con los efectos de la estimulación o el bloqueo en animales y en pacientes humanos. Las vías ascendentes particulares desde la médula espinal al encéfalo y al tálamo son importantes. Las proyecciones espinales a otros lugares (p. ej., cerebelo, núcleo reticular lateral, oliva inferior o tectum) se encuentran principalmente involucradas en la integración sensitivomotora. Las vías ascendentes que son importantes para el dolor incluyen:

1. Proyecciones directas al tálamo (p. ej., tracto espinotalámico, TST).
2. Proyecciones directas a regiones de control homeostático en el bulbo raquídeo y el encéfalo (proyecciones espinomedular y espinobulbar).
3. Proyecciones directas posibles al hipotálamo y al cerebro ventral (tracto espinohipotalámico, TSH).

También existen vías indirectas al cerebro anterior a través del encéfalo, particularmente el sistema postsináptico de la columna dorsal (CDPS) y la vía espinocervicotalámica (SCT). Vías similares a éstas también se originan del núcleo sensitivo trigeminal en el bulbo raquídeo que representa las estructuras faciales.

Las características funcionales y anatómicas de estas vías ascendentes se describen a continuación, es decir, la conectividad y las características fisiológicas de las células de origen, las localizaciones de sus axones ascendentes, y la distribución de sus terminaciones. Se pueden consultar otras revisiones para encontrar más referencias en la literatura (Craig 2003a, Craig & Dostrovsky 1999, Fields 1987, Lenz & Dougherty 1997, Willis 1985).

Proyección espinotalámica

La proyección espinotalámica directa (y la trigeminotalámica) es la vía asociada más de cerca con el dolor, la temperatura y la sensación de prurito. Se ha sabido, desde hace más de 100 años, que las lesiones de esta vía (a niveles espinal, bulbar, mesencefálico o talámico) resultan clínicamente en la pérdida contralateral de estas sensaciones, o sea, en analgesia (o hipoalgesia) y termoanestesia (Craig et al 2002, White & Sweet 1969). Actualmente, se encuentra disponible una cantidad considerable de información acerca de esta vía, que es consistente con aquella asociación clásica.

Células de origen

Las células del TST se han identificado en varios mamíferos usando trazadores anatómicos que marcan los cuerpos de las células neuronales mediante transporte retrógrado desde el tálamo (Craig 2003a, Craig & Dostrovsky 1999). Se obtuvo evidencia comparable en los humanos mediante el estudio de las células espinales cromatolíticas en los materiales de autopsia subsecuentes a cordotomías en pacientes terminales (Kuru 1949). El TST no es una vía monolítica; se origina en tres regiones distintas de la materia gris espinal (Fig. 11.1):

1. La capa más superficial del asta dorsal, llamada la zona marginal, o lámina I;
2. El acta dorsal profunda, o láminas IV-V;
3. La zona intermedia y el asta medioventral, o láminas VII-VIII.

Aunque existen diferencias menores entre especies, en los primates casi la mitad de las células del TST se localiza en la lámina I, cerca de un cuarto se localiza en las láminas IV-V, y el cuarto restante, en las láminas VII-VIII. Aproximadamente el 85-90% de las células del TST se encuentran en el lado contralalteral, con 10-15% en el lado ipsolateral. Existen, aproximadamente, 10.000 células del TST que se proyectan al tálamo desde un lado. Las células del TST son más numerosas en las prolongaciones cervical y lumbosacra. Otra gran población de células del TST se distribuye ampliamente de manera bilateral a través de los segmentos C1-2.

Cada una de las tres poblaciones principales de neuronas del TST se encuentra dominada por la información aferente procedente de la diferente constelación de fibras aferentes primarias. Así, estas poblaciones de células del TST muestran distintos patrones de actividad funcional. Esta evidencia se basa en registros con microelectrodos de células únicas del TST, identificadas mediante activación antidrómica desde sus terminaciones axonales en el tálamo.

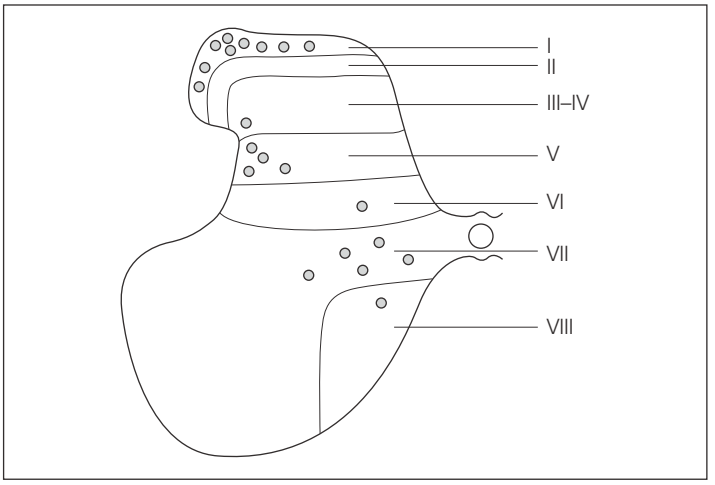


Fig. 11.1 Diagrama esquemático que resume las localizaciones de las tres concentraciones principales de células del TST en mamíferos, es decir, la zona marginal (lámina I), el cuello del asta dorsal (láminas IV-V) y la zona intermedia y asta anterior (láminas VII-VIII).

Células del TST de la lámina I

Las células de la lámina I, que son neuronas de tamaño medio en la capa más superficial del asta dorsal, que se arborizan longitudinalmente en el plano horizontal, reciben información de fibras aferentes primarias de pequeño diámetro (Aδ y C), que inervan todos los tejidos del cuerpo, incluyendo la piel, el músculo, las articulaciones y las vísceras (y también las estructuras trigeminales especializadas). La función fundamental de la lámina I parece ser la distribución de la actividad homeostática aferente selectiva, según la modalidad, relacionada con el estado fisiológico de los tejidos del organismo, que incluye la actividad específica relacionada con el dolor, la temperatura y la sensación de prurito. Basándose en la estimulación cutánea, se reconocen tres clases principales de células del TST de la lámina I selectivas según modalidad (Craig 2003a):

1. Las células nociceptivas específicas (NS), dominadas por la información de las fibras Aδ monosinápticas, tienen campos receptivos pequeños y responden a estímulos nocivos mecanicos o térmicos o a ambos, pero no a un estímulo inocuo.
2. Las células nociceptivas polimodales (HPC), dominadas por la información de las fibras C monosinápticas, responden al calor nocivo, a la punción y al frío nocivo. Estas dos clases de células de la lámina I se asocian con el dolor cortante (las primeras) y el dolor urente (las segundas), respectivamente. Estas células nociceptivas también pueden recibir información convergente de los músculos, articulaciones y vísceras, pero hay células de la lámina I NS y HPC que también responden selectivamente a dicha información.
3. Las células del TST de la lámina I termorreceptivas específicas se excitan mediante el enfriamiento inocuo, y se inhiben por el calentamiento de la piel (células FRÍAS), o viceversa (células CALIENTES) (Dostrovsky & Craig 1996).

Adicionalmente, existen células selectivas de histamina (prurito) y células selectivas al aceite de mostaza (Andrew & Craig 2001), y células selectivamente sensitivas a la estimulación táctil de las fibras C de bajo umbral (Light 1992). Las células de la lámina I de las tres clases principales tienen morfologías somatodendríticas distintivas: las células NS son neuronas fusiformes (con axones desmielinizados), las células HPC son neuronas multipolares, y las células FRÍAS son neuronas piramidales. Cada una de estas tres clases constituye, aproximadamente, un tercio de la población de las células de la lámina I del TST.

Células de las láminas IV-V

Las células de las láminas IV-V, que son neuronas grandes localizadas en el cuello del asta dorsal que tienen dendritas radiadas dorsal y mediolateralmente, reciben información primariamente de fibras de gran diametro (Aβ), de la piel. Muchas reciben información monosináptica de las fibras nociceptivas Aδ e información polisináptica de las fibras C de la piel, músculo o vísceras. Aunque algunas células del TST de las láminas IV-V responden predominantemente a estímulos mecánicos cutáneos de bajo umbral (BU) o no nocivos, como peinarse el pelo o la presión graduada, otras responden predominantemente a estímulos nocivos de alto umbral (AU), como un pinchazo, el calor o la presión profunda, aunque la mayoría son lo que se llama células nociceptivas de «amplio rango dinámico» (WDR) porque responden tanto a los estímulos de umbrales bajos como altos (Price 1988, Willis 1985).

Las neuronas individuales pueden tener un cambio gradual desde un rango inocuo hasta uno nocivo, o pueden reflejar mal la intensidad del estímulo; sin embargo, como una población, estas células del TST reflejan la «intensa trayectoria» de la estimulación somática, y sirven aparentemente como integradores acumulativos de todo el espectro del flujo de aferentes somáticos hacia el asta dorsal (Wall 1973). Las células que reciben información de las fibras C (polisinápticas) pueden responder a la activación repetitiva de las fibras C con una sumación (*wind-up*) de descargas, es decir, rápidamente suben hasta un nivel de meseta sostenido, si la estimulación se administra a una tasa mayor de 0,3 Hz. Las células del TST de la lámina V reciben a menudo información convergente profunda y visceral, y la mayoría tiene grandes campos receptivos excitatorios e inhibitorios. Se organizan según el músculo, más que según la porción somática durante su desarrollo mediante patrones inducidos por el movimiento de la actividad aferente primaria, y están íntimamente involucradas con la actividad motora refleja (Schouenborg et al 1995). Las células de la lámina I también pueden influir en la actividad de las células de la lámina V (Khasabov et al 2002, McMahon & Wall 1988).

Células de las láminas VII-VIII

Las células de las láminas VII-VIII, que son neuronas muy grandes de la zona intermedia que tienen dendritas ampliamente radiadas (Meyers & Snow 1982), generalmente reciben información convergente de fuentes de gran diámetro de la piel y de partes profundas (músculo y articulaciones), y también de otros lugares (polisinápticos). Estas células tan complejas responden al estímulo inocuo o nocivo dentro de regiones somáticas grandes, bilaterales o ampliamente separadas. Pueden tener campos inhibitorios muy grandes, y pueden excitarse o inhibirse mediante diversas formas de estimulación somática, como las aferencias propioceptivas o viscerales (Giesler et al 1981). Se cree que estas células informan de niveles más altos con relación al estado integrativo de los grupos de interneuronas espinales que son importantes para la locomoción. Las células de la zona más medial de la zona intermedia, cerca del canal central (lámina X) también reciben información de las células viscerales de pequeño diámetro.

Organización de los axones ascendentes del TST

Los axones de las células TST generalemente cruzan en las comisuras espinales ventrales y dorsales para alcanzar la sustancia blanca de la médula espinal contralateral, dentro de uno o dos segmentos rostrales a las células de origen. Los axones TST ascendentes se encuentran concentrados en dos localizaciones: en la mitad del funículo lateral (el tracto espinotalámico lateral clásico), y la mitad del funículo anterior (ventral) (el clásico tracto espinotalámico anterior) (Craig et al 2002). Estas ramas se observaron por primera vez histológicamente usando la tinción de plata en las fibras degeneradas en autopsias humanas y mate-

rial de monos después de hemisecciones medulares. El informe de Kuru (1949) de que el TST lateral se origina predominantemente a partir de las células de la lámina I, y que el TST anterior se origina de las células más profundas de las láminas V y VII, se ha confirmado mediante observaciones recientes. El TST lateral puede observarse con tinción inmunohistoquímica para la calbindina (una particular proteína que liga calcio), que marca las células de la lámina I, así como sus terminaciones en el tálamo. Hay una variabilidad individual considerable en la localización exacta y la extensión del TST lateral.

El TST lateral se organiza somatotópicamente. Las fibras que unen el TST lateral en cada segmento extienden lateralmente los axones que ascienden de niveles más caudales, con el resultado de que los axones provenientes de regiones caudales del organismo tienden a localizarse más lateralmente (superficialmente) en la sustancia blanca, mientras que aquellos de regiones rostrales del cuerpo se localizan más medialmente (más cerca de la linea media). En la unión espinobulbar, las ramas del TST laterales y anteriores coalescen en el aspecto ventrolateral del bulbo raquídeo. Los axones trigeminotalámicos se unen al aspecto medial del TST a este nivel. En el extremo caudal de la protuberancia el TST cambia hacia la región dorsal, y asciende por el aspecto lateral de la región parabraquial (el pedúnculo cerebeloso superior), y luego ocupa una posición ventrolateral al brazo del colículo inferior, en la porción lateral del mesencéfalo. Los axones ascendentes del TST muestran una organización topográfica débil mientras ascienden en esta posición hacia el tálamo.

Lugares de proyección del TST

Basándose en experimentos de trazado anterógrados en primates y en las tinciones con plata de las degeneraciones secundarias a cordotomías en humanos, se sabe que el TST termina en seis regiones distintas del tálamo, que se representan en la Figura 11.2 (Craig 2003a, Craig & Dostrovsky 1999). Usando la nomenclatura común al cerebro del primate, éstos son:

1. La porción posterior del núcleo medioventral o centromediano (VMpo).
2. El núcleo ventral posterior (VPL, VPM y VPI).
3. El núcleo ventral lateral (VL).
4. El núcleo central lateral (CL).
5. El núcleo parafascicular (Pf).
6. La porción caudal ventral del núcleo mediodorsal (MDvc).

Estas regiones se denominan de manera similar en los humanos, pero los atlas varían significativamente (Jones 1985, 1990). En los humanos, el núcleo VPM y el VPL se han llamado las porciones internas y externas del núcleo ventral caudal (Vc), y el VPI se ha llamado la porción parvicelular del núcleo ventral caudal (Vcpc). El recientemente reconocido núcleo VMpo (Blomqvist et al 2000), localizado en el aspecto posterior-inferior del VP (o Vc) del tálamo, se incluyó previamente en el VP caudal, el Vc portal o el complejo posterior.

Porción posterior del núcleo mediano ventral (VMpo). Las terminaciones más densas del TST se observan en el VMpo, localizado inmediatamente posterior e inferior al VP, y se continúan rostralmente con la porción basal del VM (VMb). El VMpo sirve como un núcleo de relevo talamocortical para las células del TST de la lámina I (Craig 2003a). Es el objetivo primario de proyección de las células de la lámina I del TST en el primate, y las células del TST de la lámina I son, esencialmente, la fuente exclusiva de su información ascendente. Esta proyección se organiza topográficamente de posterior a anterior, con la información lumbar más posterior y la información cervical y trigeminal sucesivamente más anterior.

La proyección del TST de la lámina I se encuentra localizada junto a un denso campo de fibras terminales inmunorreactivas a la calbindina,

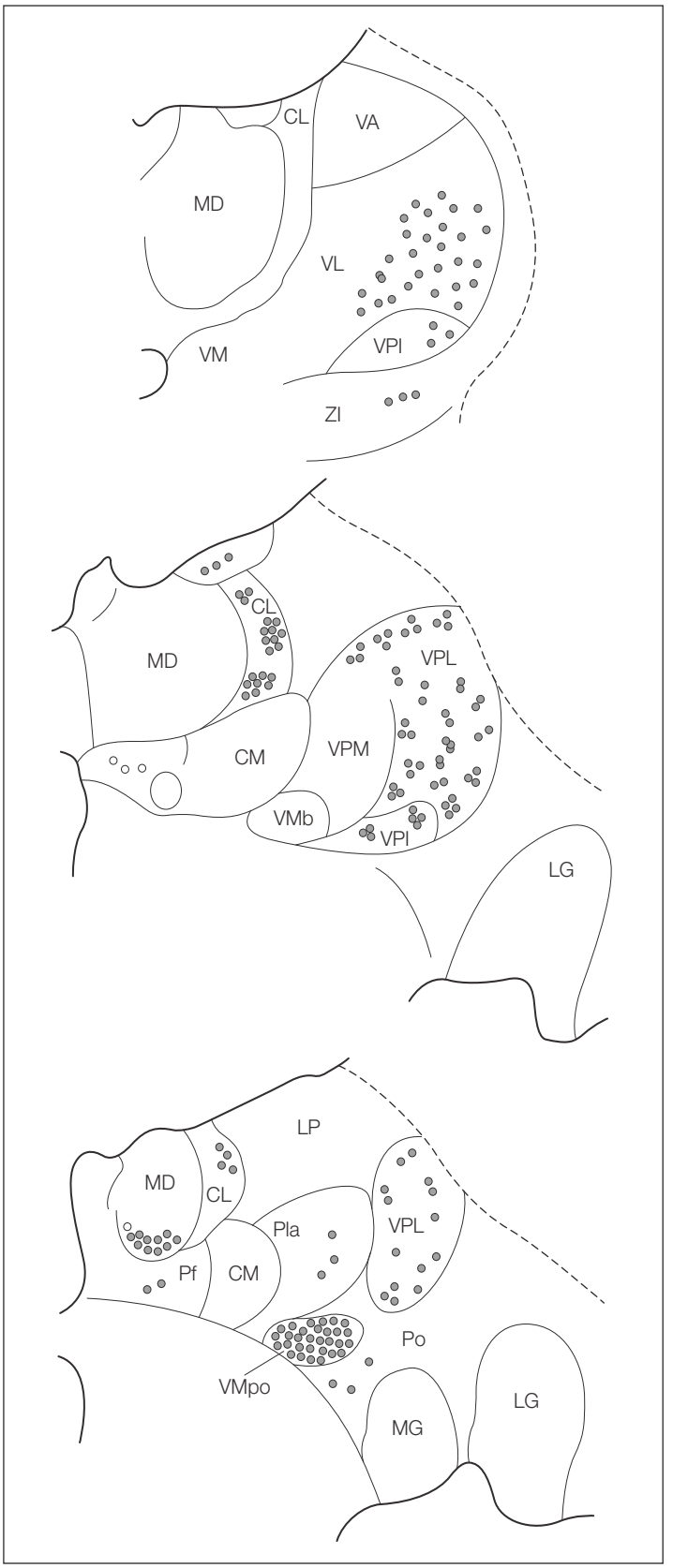


Fig. 11.2 Diagrama esquemático que resume la distribución y la densidad relativa de las terminaciones del TST en el mono macaco a tres niveles frontales, desde caudal hasta rostral. Abreviaturas de los núcleos talámicos: CL, central lateral; CM, central medial; LG, geniculado lateral; LP, lateral posterior; MD, mediodorsal; MG, geniculado medial; Pf, parafascicular; Pla, pulvinar anterior; Po, posterior; VA, ventral anterior; VL, ventral lateral; VM, ventral medial; VMb, parte basal del ventral medial; VMpo, parte posterior del ventral medial; VPI, ventral lateral inferior; VPL, ventral posterior lateral; VPM, ventral posterior medial; ZI, zona incierta.

reflejando la fuerte inmunorreactividad a la calbindina de las células de la lámina I y de los axones laterales del TST (aunque no con todos los anticuerpos). Esta característica se utilizó para verificar la identificación citoarquitectónica del VMpo en el tálamo humano (Blomqvist et al 2000) y su correspondencia con la zona de terminaciones densas del TST demostrada en pacientes humanos con cordotomía.

El núcleo VMpo es rudimentario en los no primates y sólo se encuentra bien desarrollado en los humanos. Al nivel ultraestructural, las terminaciones del TST de la lámina I glutamatérgica en el VMpo forma múltiples contactos, encontrando arreglos triádicos, con dendritas de células de relevo y dendritas presinápticas GABAérgicas; esto proporciona la base para la seguridad sináptica superior y para la fidelidad temporal. El VMpo se proyecta topográficamente hacia el margen dorsal de la corteza insular posterior enterrada entre el surco lateral. Junto con la vía paralela para la actividad parasimpática aferente visceral (es decir, información vagal y gustatoria) por vía VMb, la proyección del VMpo a la corteza insular constituye una representación sensitiva interoceptiva de la condición psicológica del cuerpo. Este punto de vista es consistente con el punto de vista general de la ínsula como una corteza sensitiva límbica asociada con la actividad autónoma. Dentro de esta proyección se encuentran representaciones distintas y altamente resueltas de varias «sensaciones» del cuerpo, incluyendo el dolor, la temperatura, el prurito, las sensaciones musculares y viscerales, y el tacto sensual (fibras C).

Núcleo ventral posterior. Los racimos pronunciados de las terminaciones del TST («archipiélago») que se encuentran dentro del núcleo VP fueron históricamente las primeras terminaciones del TST descritas claramente en material humano. Estos racimos son particularmente densos a lo largo del borde rostral del VP con el VL, y a lo largo de su borde caudal con el grupo pulvinar y posterior (Stepniewska et al 2002). Éstos se encuentran concentrados cerca de la lámina fibrosa mayor que subdivide el VP, y se encuentran topográficamente organizados en paralelo con la organización somatotópica precisa de la representación lemniscal mecanorreceptiva en el VP, de manera que las células trigeminotalámicas se proyectan al VPM, las células cervicales del TST se proyectan al VPL medial, y las células lumbares del TST se proyectan al VPL lateral.

Las terminaciones del TST en el VP se originan, primariamente, de células de las láminas IV-V. Estas terminaciones se hallan alrededor de neuronas del VP cuyos cuerpos son inmunopositivos para la calbindina, mientras que la información lemniscal (del núcleo de la columna dorsal y del núcleo principal trigeminal) se encuentra asociada con las células VP que son inmunorreactivas a la parvalbúmina (Rausell & Jones 1991). El significado biológico de esta distinción no se conoce, pero destaca la posibilidad de que estas informaciones se procesen de manera diferente. También se ha informado de que las terminaciones del TST en el VP difieren de las terminaciones lemniscales en que no forman tríadas ultraestructurales con dendritas presinápticas GABAérgicas (Ralston & Ralston 1994), y que las neuronas que contactan se proyectan hacia las capas superficiales en vez de hacia las capas medias de la corteza sensitivomotora (Rausell & Jones 1991). Los axones del TST que terminan en el VP pueden tener una terminal colateral en CL (Giesler et al 1981). Adicionalmente, el núcleo VPI, una región de escasas células ventral a los VPL y VPM, recibe información del TST que se origina de las células del TST de la lámina I y las láminas IV-V. Este núcleo también recibe información vestibular, y se proyecta a la región de las cortezas retroinsular (vestibular) y somatosensorial secundaria en el surco lateral. Un punto de vista ya conocido es que la información del TST al VP desempeña cierto papel en el dolor, aunque el reconocimiento reciente del VMpo y otros hallazgos sugieren la interpretación alternativa de que tiene un papel en la integración sensitivomotora (véase más adelante).

Núcleo ventral lateral (VL). Existe información aferente moderadamente densa del TST al VL, rostral al VP, solapándose a las proyecciones cerebelotalámicas (Stepniewska et al 2002), que probablemente se origina de las células del TST de las láminas V y VII. Proporcionan las bases para algunas respuestas somatosensitivas en esta región (Mackel et al 1992). El VL se proyecta a la corteza motora, y este componente del TST, ciertamente, se asocia con la actividad sensitivomotora.

Núcleo central lateral (CL). Existe información aferente densa del TST a porciones del CL, particularmente en su aspecto caudal. Esta proyección, que también viene de las células del TST de las láminas V y VII (Craig & Dostrovsky 1999, Giesler et al 1981), no parece tener una topografía simple; más bien, los racimos de células individuales dentro del CL reciben información del TST desde diferentes porciones de la médula espinal. El CL también recibe información aferente densa del cerebelo, la sustancia negra, el tectum, el globus pallidus, el tegmento mesencefálico y la corteza motora. La mayoría de las células en esta porción del tálamo intralaminar se proyecta a los ganglios basales, pero otras se proyectan a capas superficiales y profundas de las cortezas motora y parietal posterior (Jones 1985). Este componente del TST puede estar involucrado en el control de la orientación y la atención, así como en la función motriz.

Núcleo parafascicular (Pf). Existe una leve proyección del TST al núcleo Pf que se origina de las células de las láminas I y V. En algún momento se creyó que el centro mediano (CM) vecino recibía información aferente del TST, pero la evidencia actual indica que no lo hace. Las conexiones del Pf y el CM están generalmente relacionadas con la función motriz (ganglios basales, sustancia negra y corteza motora; Sadikot et al 1992).

Núcleo mediodorsal (MD). Existe una proyección moderadamente densa del TST a la porción ventral caudal del núcleo mediodorsal (MDvc). Tiene una topografía anteroposterior, con la información del trigémino localizada más posteriormente (Ganchrow 1978). Esta proyección del TST se origina de las células de la lámina I (Albe-Fessard et al 1975). Las células del MDvc se proyectan al área 24c de la corteza al fondo del surco cingular (corteza motriz límbica), más que al área de la corteza orbitofrontal y prefrontal donde se proyecta el resto del MD (Craig 2003a, Ray & Price 1993). Este componente del TST es importante para el aspecto afectivo-motivacional del dolor (véase más adelante).

Diferencias de especie. Se han encontrado varias diferencias filogenéticas importantes en las terminaciones del TST. Estas diferencias deben estar relacionadas con condiciones de comportamiento y evolución (véase Craig 2003a), pero también proporcionan pistas acerca del papel funcional de diferentes proyecciones.

En el gato, las terminaciones más grandes del TST en el tálamo somatosensitivo se observan a lo largo del aspecto ventral del VMb, VPI y VPL. En contraste con los primates, sólo hay una débil proyección del TST a la lámina V, y casi ninguna terminación del TST se encuentran dentro del VP. En la rata, por otro lado, hay muchas células del TST en la lámina V, y las terminaciones del TST se encuentran a lo largo del VP, probablemente reflejando el amplio solapamiento de las cortezas somatosensitivas y motoras en los roedores. La información de la lámina I al VMb ventral en el gato parece constituir un homólogo primordial del VMpo primario, porque es importante para la sensación térmica discriminatoria (Norrsell & Craig 1999) y se proyecta a la corteza insular (Clascá et al 1997). En el gato y en la rata, la lámina I se proyecta al núcleo talámico medial submedius (Sm), el cual se origina en su desarrollo del pronúcleo del MD; esto constituye una diferencia filogenética importante con las proyecciones de la lámina I al MDvc del primate, debido a que el Sm se proyecta a la corteza orbitaria ven-

tral lateral en vez de a la corteza del cíngulo. La información espinal al cíngulo anterior pasa a través del VP ventral (gato; Musil & Olson 1988) o indirectamente vía información del PB al tálamo medial (gato y rata), en vez de a través del MDvc (Devinsky et al 1995). En la rata, la información al Sm se origina a partir de las células trigeminales en la unión de los subnúcleos caudal e interpolar, así como de las células de la lámina I trigeminales y cervicales, y otras células de la médula espinal (Yoshida et al 1992).

Proyecciones espinobulbares

Las proyecciones espinales al encéfalo son importantes para la integración de la actividad nociceptiva con procesos que sirven a la homeostasis y al estado del comportamiento. También hay vías que, indirectamente, envían la actividad nociceptiva al cerebro anterior después de su integración en el encéfalo. Adicionalmente, la información aferente espinal al encéfalo influye la modulación de la actividad espinal y del cerebro anterior, lo cual puede afectar a la experiencia dolorosa.

Células de origen

Los estudios de marcación retrógrados indican que las células espinobulbares tienen una distribución similar a la de las células del TST, es decir, láminas I, V y VII en el mono, el gato y la rata (Wiberg et al 1987). Se han descrito categorías de respuesta similares para las células del TST y las espinobulbares (Ammons 1987, Wilson et al 2002, Yezierski & Schwartz 1986). Estas similitudes sugieren que las proyecciones espinobulbares y del TST pueden originarse a partir de las mismas células. Sin embargo, la identificación de las células espinales que se proyectan al encéfalo por marcación retrógrada o por activación antidrómica ha sido técnicamente confusa por las fibras que pasan del TST y ascienden a través del encéfalo, que pueden causar una activación o marcación falsas. La evidencia reciente basada en marcaciones retrógradas dobles indica que las neuronas espinomedulares y del TST se encuentran íntimamente solapadas, pero distribuidas en poblaciones casi completamente separadas (Andrew et al 2003). Esto significa que pueden existir distintos tipos fisiológicos de células que diferencian estas dos poblaciones (cf. Wilson et al 2002), lo que implica que el sistema nervioso, potencialmente, podría ejercer un control diferencial sobre la actividad de las proyecciones espinales ascendentes que conducen información ascendente similar a estrías supraespinales con distintas funciones. Mientras que la información aferente espinal al tálamo es contralateral, las proyecciones espinales al bulbo raquídeo son bilaterales, y aquellas a la protuberancia y al mesencéfalo tienen una dominancia contralateral.

Terminaciones espinobulbares

La evidencia anatómica indica que las proyecciones espinobulbares ascendentes terminan en cuatro áreas principales del encéfalo, como lo indica la Figura 11.3 (Craig 2003a, Wiberg et al 1987):

1. Las regiones de los grupos de células de catecolaminas (A1-A7).
2. El núcleo parabraquial (PB).
3. La sustancia gris periacueductal (SGPA).
4. La formación reticular del encéfalo.

Las células de la lámina I se proyectan a las tres primeras áreas, pero no a la formación reticular. Las células espinales de las láminas V y VII se proyectan, principalmente, a la formación reticular, al núcleo reticular lateral y al tectum, con proyecciones relativamente menores al PB, al bulbo ventrolateral y a la región de la SGPA (Andrew et al 2003, Yezierski 1988).

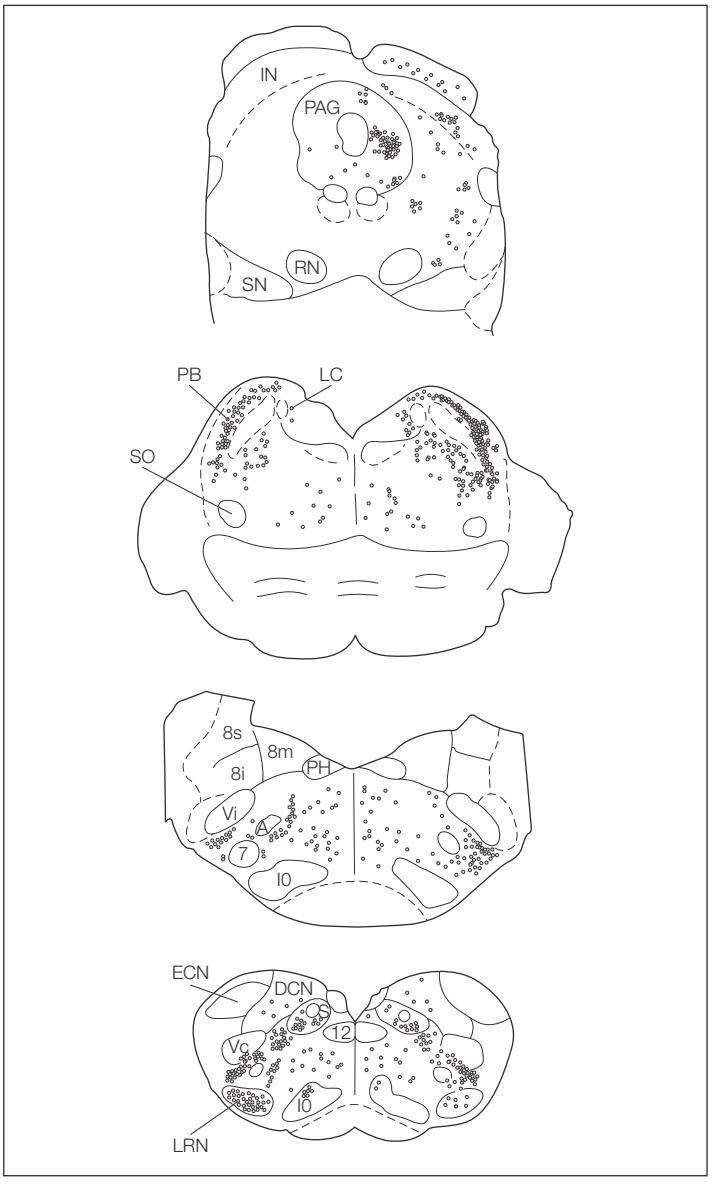


Fig. 11.3• Diagrama esquemático que resume la distribución y densidad relativa de las terminaciones espinobulbares en el mono macaco en cuatro niveles transversales, de caudal a rostral. Abreviaturas de los núcleos del encéfalo: A, ambiguo; DCN, núcleo de la columna dorsal; ECN, cuneiforme externo; IN, intercolicular; IO, oliva inferior; LC, locus cerúleo; LRN, reticular lateral; PB, parabraquial; PH, *núcleo praepositus* o accesorio del hipogloso; RN, núcleo rojo; S, complejo solitario; SGPA, sustancia gris periacueductal; SN, sustancia negra; SO, oliva superior; Vc, núcleo caudal trigémino; Vi, núcleo trigeminal interpolar; 7, facial; 8i, vestibular inferior; 8m, vestibular medial; 8s, vestibular superior; 12, hipogloso.

Grupos de células catecolamínicas. Existe información aferente espinal moderadamente densa en las regiones del encéfalo que contienen los grupos de células catecolamínicas, es decir, el bulbo ventrolateral (A1, C1, A5), el núcleo del tracto solitario (A2), el locus cerúleo (A6) y la región subcerulear y de Kölliker-Füse en la protuberancia dorsolateral (A7). Éstas son las áreas de integración para las funciones homeostáticas y cardiorrespiratorias que contienen neuronas bulboespinales preautónomas que llevan el flujo simpático (Loewy y Spyer 1990). Las proyecciones espinales del bulbo ventrolateral activan los arcos reflejos somatoautónomos espino-bulbo-espinales (Sato & Schmidt 1973), así como los mecanismos moduladores descendentes (incluyendo los pronociceptivos y los antinociceptivos). Las terminaciones de la lámina I en el

bulbo ventrolateral caudal son especialmente densas alrededor de las células del grupo A1; la proyección A1 al hipotálamo es la responsable de la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de vasopresina en respuesta al estímulo traumático y nocivo. La información aferente espinal al complejo solitario proporciona una vía ascendente para la actividad nociceptiva visceral. Las proyecciones de la lámina I a los grupos A6 y A7 en la protuberancia dorsolateral influencian las células bulboespinales noradrenérgicas y encefalinérgicas que modulan la actividad espinal nociceptiva y autónoma espinal (Basbaum & Fields 1978, Hermanson & Blomqvist 1997, Westlund et al 1984).

Núcleo parabraquial (PB). Existe información aferente espinal densa concentrada en la parte lateral del PB, y hay escasa información en las partes medial y dorsal que se solapan con la información de aferentes viscerales del núcleo solitario (Burton et al 1979, Craig 2003a). La proyección se encuentra topográficamente organizada de manera débil (Fiel & Herbert 1991). La información aferente espinal al PB se origina, primariamente, de las neuronas de la lámina I, con una débil contribución de las células de las láminas IV- VI. Los hallazgos en ratas indican que el PB tiene numerosas interconexiones con las células de la formación reticular del encéfalo (incluyendo el grupo de celulas catecolamínicas) apropiadas para su papel en la integración homeostática y autónoma (Chamberlin & Saper 1992).

El PB se proyecta al hipotálamo, a la amígdala, al tálamo intralaminar y, en su línea media, a una porción del tálamo ventrobasal (VMb, o VPMpc) que sirve como un relevo hacia la corteza insular para la actividad sensitiva general y especial visceral (gustatoria) (Bernard et al 1993). Las neuronas nociceptivas del PB que se proyectan a la amígdala o al hipotálamo tienen características de respuesta similares a las neuronas de la lámina I (Bernard & Besson 1990). La información aferente de la lámina I al PB proporciona, por tanto, un sustrato para la integración de la actividad nociceptiva con actividad aferente general visceral (homeostática), así como un relevo indirecto a las regiones de control autónomo, neuroendocrino y emocional del cerebro anterior.

Sustancia gris periacueductal (SGPA). La información aferente espinal moderadamente densa tiene lugar en la región lateral y ventrolateral (caudal) de la SGPA y en el tegmento adyacente. Se origina primariamente, pero no exclusivamente, de la lámina I. Se organiza topográficamente en la SGPA lateral, pero no en la ventrolateral, con una secuencia rostrocaudal (trigeminal, cervical, lumbar) (Wiberg et al 1987). La SGPA ventrolateral también recibe información aferente bilateral desde las células de las láminas VII-VIII en C1-2. La SGPA es una área mesencefálica mayor para el control de la homeostasis y de la información motora límbica, que tienen proyecciones tanto ascendentes como descendentes. La estimulación de diferentes porciones de la SGPA puede provocar comportamientos aversivos, cambios cardiovasculares, y modulación antinociceptiva (opiatérgica o no opiatérgica), paralelamente a la topografía de la información aferente espinal y trigeminal, y de una manera dependiente del contexto apropiada para los diferentes estados del comportamiento (Depaulis et al 1992). La información aferente espinal de la SGPA puede integrarse con la modulación antinociceptiva descendente de la médula espinal mediante proyecciones de la SGPA al núcleo rostral ventromedial (rafe magno), la protuberancia dorsolateral y el bulbo ventrolateral (Basbaum & Fields 1978, Fields 1987). De manera notable, las porciones de la SGPA que reciben información espinal aferente también tienen proyecciones ascendentes al hipotálamo y al tálamo medial (Mantyh 1983).

Formación reticular. La información aferente espinal dispersa en la formación reticular se observó con las técnicas de degeneración temprana con plata, pero esta proyección no ha sido examinada con métodos más modernos. Se han registrado neuronas nociceptivas en la formación reticular. Muchas neuronas en el encéfalo rostral se proyectan al tálamo, lo que ha sugerido que algunas convergen indirectamente la actividad espinal nociceptiva al cerebro anterior. Una vía llamada vía «espinoreticulotalámica» se postuló como una vía alternativa multisináptica para la actividad relacionada con el dolor, que podría servir a los aspectos motivacionales y excitacionales del dolor (Melzack & Casey 1968). Sin embargo, las neuronas reticulares del encéfalo que se proyectan al cerebro anterior no parecen recibir información espinal aferente (Blomqvist & Berkley 1992); más bien, las proyecciones espinales al PB y a la SGPA proporcionan las principales rutas indirectas para que la información aferente espinal llegue al cerebro anterior a través del encéfalo.

Una porción de la formación reticular dorsomedial del bulbo raquídeo (subnúcleo reticular dorsal) recibe la información aferente espinal de las células de las láminas I y V, y contiene neuronas con respuestas nociceptivas de varios campos receptivos; sin embargo, estas células se proyectan nuevamente al asta dorsal o rostralmente al tálamo ventromedial y, por tanto, a la capa 1 de toda la corteza frontal en la rata (Bernard et al 1990, Villanueva et al 1998). Se ha propuesto un papel modulador de estas células en las conductas dolorosas.

Vía espinohipotalámica

La evidencia de marcación retrógrada en la rata indica la presencia de un tracto espinohipotalámico (TSH) que se origina bilateralmente desde células de las láminas I, V, VII y X a lo largo de toda la longitud de la médula (Dado et al 1994). También existe información espinal expandida a otras regiones del cerebro anterior, como al núcleo acumbens, el núcleo septal y el pálido. Estudios extensos de mapeo antidrómico indican que los axones TSH a menudo tienen un curso tortuoso hacia en diencéfalo contralateral, se decusan en el quiasma óptico y luego descienden ipsolateralmente a través del hipotálamo e incluso hasta el encéfalo. Muchos de éstos son axones TST que tienen una rama colateral que se extiende en la porción anterior y lateral del hipotálamo (Burstein et al 1996). Se ha propuesto que el TSH es la vía general de los mamíferos; sin embargo, las terminaciones actuales no se han identificado mediante marcación anterógrada (lo que sugiere que son sólo fibras pasajeras), solamente se encuentran parcialmente representadas en el gato, y se ha encontrado muy poca evidencia de dichas proyecciones en el mono. De todas maneras, si existe una terminación TSH significativa en los primates, podría tener implicaciones potencialmente importantes para los aspectos autónomos, neuroendocrinos y emocionales del dolor.

Otras vías indirectas

Se han identificado dos vías adicionales hacia el cerebro, que se encuentran potencialmente relacionadas con el dolor: el sistema de la columna dorsal postsináptica (CDPS) y la vía espinocervicotalámica (SCT). Ambas se originan de células de segundo orden en el asta dorsal espinal, principalmente en las láminas IV-VI y X. Los axones del CDPS ascienden en las columnas dorsales profundas o el funículo superficial dorsolateral, y terminan en las porciones ventral y rostral del núcleo de la columna dorsal (DCN: núcleo grácil y cuneato). Estas porciones del DCN contienen interneuronas GABAérgicas, y también neuronas que se proyectan hacia regiones motoras del encéfalo, en vez de al tálamo somatosensitivo (Berkley et al 1986). De esta manera, esta vía puede involucrar interneuronas inhibitorias que reducen la actividad en las células de relevo mecanorreceptoras y que envían dicha información a otras áreas sensoriomotoras.

Las células SCT se proyectan vía el funículo dorsolateral al núcleo cervical lateral en C1-2, el cual se proyecta al VP del tálamo vía el lemnisco medio (Boivie 1983). Esta vía es grande en los carnívoros (gato,

mapache), pero pequeña en los primates. La actividad en el SCT se encuentra dominada por mecanorreceptores de bajo umbral, pero las neuronas nociceptivas se han registrado en ambas vías. La evidencia reciente indica que el CDPS puede suministrar la actividad nociceptiva visceral a las neuronas del DCN que se proyectan hacia el tálamo en la rata, y estudios correlacionados han estudiado esta posibilidad en el mono y en los humanos (Al-Chaer et al 1998, pero véase Villanueva & Nathan 2000). Sin embargo, el patrón de sitios corticales activados durante el dolor visceral en los humanos es inconsistente con esta hipótesis (p. ej., Strigo et al 2003).

Complejo trigeminal del encéfalo y nocicepción

La región craneofacial contiene varias estructuras especializadas (la pulpa dental, la vasculatura cerebral, la mucosa nasal y la córnea) en las que el dolor es la sensación primaria y un motivo de consulta clínica frecuente. Las fibras aferentes craneofaciales terminan en el complejo trigeminal encefálico, que consiste en un núcleo sensitivo principal y los subnúcleos del tracto espinal (oral, interpolar y caudal). La región más caudal, el subnúcleo caudal, se refiere con frecuencia como el asta dorsal medular, ya que es, esencialmente, una continuación rostral del asta dorsal espinal cervical. Recibe información aferente trigeminal primaria de pequeño diámetro, y las neuronas nociceptivas en sus capas superficiales y profundas tienen propiedades y proyecciones similares a las neuronas espinales descritas anteriormente en las láminas I y V (Hutchinson et al 1997, Sessle 1987).

Las lesiones clínicas de las fibras ascendentes del trigémino y del núcleo caudal a nivel del obex (tractotomía trigeminal; síndrome de Wallenberg) reducen el dolor orofacial y la sensación térmica. Las neuronas nociceptivas en el núcleo caudal que reciben información de tejidos especializados no cutáneos (articulación temporomandibular, mucosa nasal, córnea, pulpa dentaria y vasculatura cerebral), generalmente, también tienen campos receptivos cutáneos, que proporcionan una posible base para el dolor frecuentemente referido e irradiado desde estas estructuras (Broton et al 1988, Meng et al 1997, Strassman et al 1986).

El subnúcleo trigeminal más rostral también puede activarse mediante información nociceptiva orofacial. Después de una tractotomía trigeminal a nivel del obex, puede haber una sensación de dolor residual desde las regiones intraorales y periorales (Young 1982). Las lesiones del subnúcleo oral pueden interferir con el comportamiento ante el dolor en animales, y las neuronas nociceptivas que se han registrado en estos subnúcleos responden a la estimulación de la pulpa dentaria, el músculo o la estimulación de la dura (Davis & Dostrovsky 1988).

FUNCIÓN DE LOS AXONES DEL TRACTO ANTEROLATERAL

Los investigadores clínicos concluyeron que los haces ascendentes de las fibras del TST (el TST lateral y el TST anterior) se encuentran asociados con funciones diferentes («dolor y temperatura» frente a «tacto burdo y movimiento»), basándose en los efectos de pequeñas lesiones realizadas en la materia blanca espinal, en algunos casos, en pacientes despiertos con dolor bajo anestesia local (Craig et al 2002, Kuru 1949). Los hallazgos clínicos más actuales han verificado que las lesiones por cordotomía en el medio del funículo lateral (a nivel del canal central) producen una pérdida del dolor contralateral, la temperatura, el prurito y el tacto fino, que comienza dentro de los dos segmentos caudales a la lesión (Fig. 11.4). Hallazgos similares se han obtenido en monos. Esto corresponde con la localización de algunas fibras ascendentes de la lámina I del TST (Craig et al 2002), y debido a que los mismos síntomas se pueden reproducir interrumpiendo estas fibras a nivel bulbar y talámico, esto apoya la conclusión de que desempeñan un papel crítico

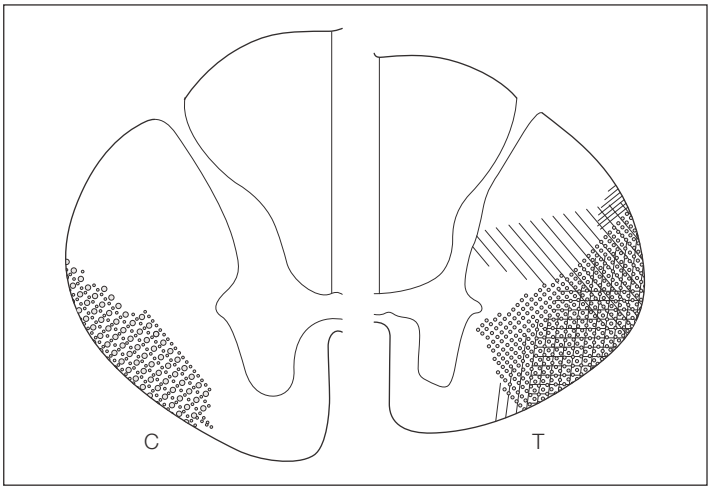


Fig. 11.4 Diagrama que resume las localizaciones de las incisiones de las cordotomías que produjeron una anestesia densa en una región limitada del cuerpo en una muestra de pacientes con dolor. Izquierda, cordón cervical; derecha, cordón torácico, Cada caso de cordotomía tiene la lesión ilustrada con un trazado distinto. (Reproducido con permiso de Nathan & Smith 1979. Copyright 1979. Lippincott Williams y Willkins.)

en estas sensaciones. Además, las sensaciones dolorosas o térmicas (calor, frío) pueden reproducirse directamente mediante la estimulación eléctrica de estas fibras ascendentes durante la cordotomía percutánea o la tractotomía espinotalámica, y sólo permanece intacto el dolor, la temperatura y el tacto burdo si se secciona la totalidad de la médula espinal, excepto el cuadrante anterolateral.

No obstante, la experiencia acumulada llevó a los neurocirujanos a concluir que las cordotomías deben realizarse a través de la totalidad del cuadrante anterolateral, y sólo en pacientes con cáncer terminal, ya que incluso si son inicialmente exitosas, el dolor puede reaparecer o, aún peor, se puede desarrollar un síndrome de dolor central, condición que se describe más adelante (Pagni 1998, White & Sweet 1969). El éxito variable en la localización de las lesiones fue, seguramente, una causa importante de la variabilidad en los resultados, pero la variación anatómica individual en la localización de las fibras laterales del TST también se detectó mediante la observación clínica, y dicha variabilidad se ha documentado recientemente en humanos (Craig et al 2002). También se ha postulado que la representación neurológica del dolor debe ser redundante y plástica, y que otras vías pueden tener un papel sustancial en el dolor además del TST lateral (Melzack & Casey 1968).

En particular, muchos investigadores han desarrollado el punto de vista de que las células WDR de la lámina V que se proyectan principalmente en el TST anterior deben tener un papel importante en el dolor, como se propone en la «teoría del control de la compuerta» (Wall 1973). Algunas de estas neuronas tienen respuestas graduales a estímulos mecánicos inocuos y nocivos, calor nocivo, frío nocivo, y estímulos viscerales o musculares nocivos. Sus respuestas generalmente aumentan (*wind-up*) con la estimulación nociva intensa (usando capsaicina intradérmica o estimulación repetitiva de las fibras C) y luego muestran una sensibilización al estímulo inocuo de una manera que se asemeja al aumento del dolor, la hiperalgesia y la alodinia experimentada por humanos después de dichos estímulos. Sus propiedades de descarga se correlacionan bien con la velocidad de respuesta comportamental de monos despiertos y bien entrenados ante el estímulo incremental con calor nocivo aplicado en la cara (Maixner et al 1989).

Un estudio único que utilizó una estimulación eléctrica de dos pulsos en las fibras anterolaterales durante la cordotomía percutánea informó que el dolor humano se correlacionaba con las propiedades de conducción axonal de los axones de la célula WDR de la lámina V del

TST en monos (Mayer et al 1975). Otro estudio aseguró que sólo las células WDR de la lámina V muestran respuestas mantenidas a los estímulos dolorosos tónicos, similares a la sensación humana, mientras que las células superficiales del NS muestran una adaptación, similar a las respuestas de los nociceptores de fibras C. No obstante, varias publicaciones confunden estas interpretaciones (Craig 2003a).

Hallazgos recientes apoyan el punto de vista de que las células de la lámina I del TST tienen un papel crítico en la representación de varias sensaciones distintas del cuerpo, incluyendo el dolor punzante, el dolor urente, el frío, el calor, el prurito, las sensaciones viscerales y musculares, el tacto fino, y demás (Craig 2003a). Los axones de la lámina I del TST ascienden en el TST lateral, donde las cordotomías clínicas reducen dichas sensaciones, y se proyectan a las regiones talamocorticales que se encuentran específicamente asociadas con estas sensaciones (véase más adelante). Las células de la lámina I del TST específicamente termorreceptivas y selectivas a la histamina son las únicas células ascendentes que se corresponden con las sensaciones de frío, calor, y prurito. En contraste con la modalidad ambigua de células WDR de la lámina V, las células de la lámina I proporcionan distintos canales sensitivos para las cualitativamente diferentes sensaciones dolorosas de la piel (es decir, primero, dolor punzante, y segundo, dolor urente), del músculo y de otros tejidos. En contraste con las células de WDR, las células selectivas de modalidad de la lámina I proporcionan una explicación clara para el hecho de que el tacto inocuo normalmente no produce dolor. Las células HPC de la lámina I explican de forma única el dolor urente sordo creado por un pinchazo, por calentamiento o por enfriamiento (pero no por tacto) durante un bloqueo del nervio periférico de una fibra de conducción de tipo A. Su actividad también explica la quemazón y el dolor helado desenmascarado por la sensación de una quemadura térmica (Craig & Bushnell 1994), que se producen por estímulos inocuos fríos y calientes que no activan las células WDR de la lámina V.

Finalmente, la evidencia reciente indica que la actividad de las células de la lámina I del TST explica el efecto de aumento y la reaparición del dolor urente que aparece psicofísicamente por el modelo de contacto repetido al calor, mientras que las células WDR de la lámina V del TST no lo hacen (Craig 2003b, Craig & Andrew 2002). Esta disociación puede significar que los humanos informan del dolor cuando las células HPC se encuentran activas y las células de WDR no lo están; asimismo, no informan del dolor cuando las células de WDR se encuentra activas y las células HPC no lo están. Las células de WDR de la lámina V son más conocidas por su sensibilización, lo cual parece corresponder con la alodinia clínica y la hiperalgesia, aunque las células NS y HPC de la lámina I también pueden sensibilizarse a los estímulos inocuos mecánicos y fríos mediante la estimulación nociva repetida (Craig & Kniffki 1985).

A la luz de estos hallazgos, una sugerencia alternativa para el papel de las células de WDR de la lámina V es que sirven como integradores acumulativos de toda la actividad somática aferente para el propósito de la integración sensitivomotora (Perl 1984b). Esta idea se encuentra apoyada por su organización musculotópica en el asta dorsal (Schouenborg et al 1995), su intercalación en la vía de los reflejos flexores, sus proyecciones al cerebelo y a las regiones motoras del tálamo medial y lateral, y su papel en la inhibición de las células mecanorreceptoras en el DCN. Este punto de vista también es consistente con la inhibición de la actividad mecanosensitiva, por el calor nocivo, en el área cortical 3b, donde las células WDR de la lámina V se proyectan a las capas superficiales por la vía del VP (Tommerdahl et al 1996), lo que contrasta directamente con la activación simultánea del área 3a, donde finaliza una vía de la lámina I (véase más adelante). Su papel potencial en el dolor neuropático (Price 1988, Wall 1973, Willis 1985) no ha sido apoyado por los estudios recientes, que asocian directamente la actividad de la lámina I con la alodinia y la hiperalgesia en los modelos de comportamiento ante el dolor en ratas (Bester et al 2000, Gorman et al 2001, Nichols et al 1999). No obstante, los potenciales efectos centrales de las células WDR de la lámina V del TST en la excitación y la motivación necesitan estudios ulteriores, porque, a pesar de su naturaleza de modalidad ambigua, su fuerte activación durante el estímulo nocivo debe tener algun efecto en el procesamiento supraespinal que puede influenciar en la experiencia dolorosa.

La visión más prudente es que la actividad de todas las vías ascendentes se encuentra integrada en el cerebro anterior en el contexto de condiciones actuales y experiencias pasadas, de manera que se pueden generar todos los aspectos de las sensaciones dolorosas. La eliminación de una porción de este sistema o de una vía en particular, como una lesión parcial en la periferia, la médula espinal o el cerebro anterior, puede causar un desequilibrio con efectos variables en la sensación integrada. Por ejemplo, puede resultar un dolor en ausencia de un estímulo objetivo, como el dolor fantasma o el dolor central (véase más adelante). Por tanto, hay que destacar la complejidad inherente de las interconexiones espinales y supraespinales que deben estar involucradas en la experiencia humana del dolor, y que aún deben aclararse.

TÁLAMO Y DOLOR

Evidencia comparativa en primates

Se resume aquí brevemente la evidencia anatómica y fisiológica en monos, de las regiones talámicas que se encuentran involucradas en el dolor (Fig. 11.5). Estas regiones talámicas reciben proyecciones del TST, y otras también reciben información de otras vías. La evidencia proveniente de otros animales se menciona brevemente. La evidencia de los estudios en el tálamo humano se resume subsecuentemente.

VMpo

El tálamo posterior se consideró inicialmente como indiferenciado, pero las observaciones modernas en monos y humanos han documentado un núcleo determinado, el VMpo (la parte posterior del núcleo medioventral), que sirve como un relevo específico de la lámina I del TST talamocortical para las sensaciones corporales que incluyen dolor, temperatura, prurito y demás (Craig 2003a, Craig et al 1994). Es rudimentario o no existe en los no primates, y es pequeño en los monos (algunos investigadores tienen dificultades para encontrarlo), pero se encuentra muy aumentado en los humanos. Las neuronas del VMpo tienen pequeños campos receptivos que se encuentran topográficamente organizados rostrocaudalmente, en correspondencia con la organización anatómica de las terminaciones de la lámina I densa del TST en el VMpo. Éstos evidencian propiedades de respuesta selectiva similares a las células de la lámina I del TST (o sea, NS, HPC, células FRÍAS, etc.; Fig. 11.6) y están segregados en mapas separados según estas clases. Los registros de unidades simples del VMpo obtenidas de monos despiertos demostraron correlaciones fuertes con la detección comportamental del enfriamiento y el estímulo térmico aplicado a la cara, y la desactivación con lidocaína de esta región redujo selectivamente dichas respuestas de comportamiento (Bushnell et al 1993); estas áreas de registro fueron desafortunadamente confundidas al principio como VPM (Craig, observaciones no publicadas).

El VMpo se proyecta topográficamente hacia el margen dorsal de la ínsula posterior, donde las observaciones de las imágenes preliminares de resonancia magnética (RM) en monos muestran una fuerte activación por los estímulos nocivos (Craig 2003a). Esta corteza interoceptiva (así llamada por estar funcionalmente relacionada con la homeostasis, en vez de con el movimiento esquelético) se organiza rostrocaudalmente, de manera distinta de la topografía mediolateral de los campos corticales exteroceptivos (mecanorreceptivos) SII/PV (somatosensorial

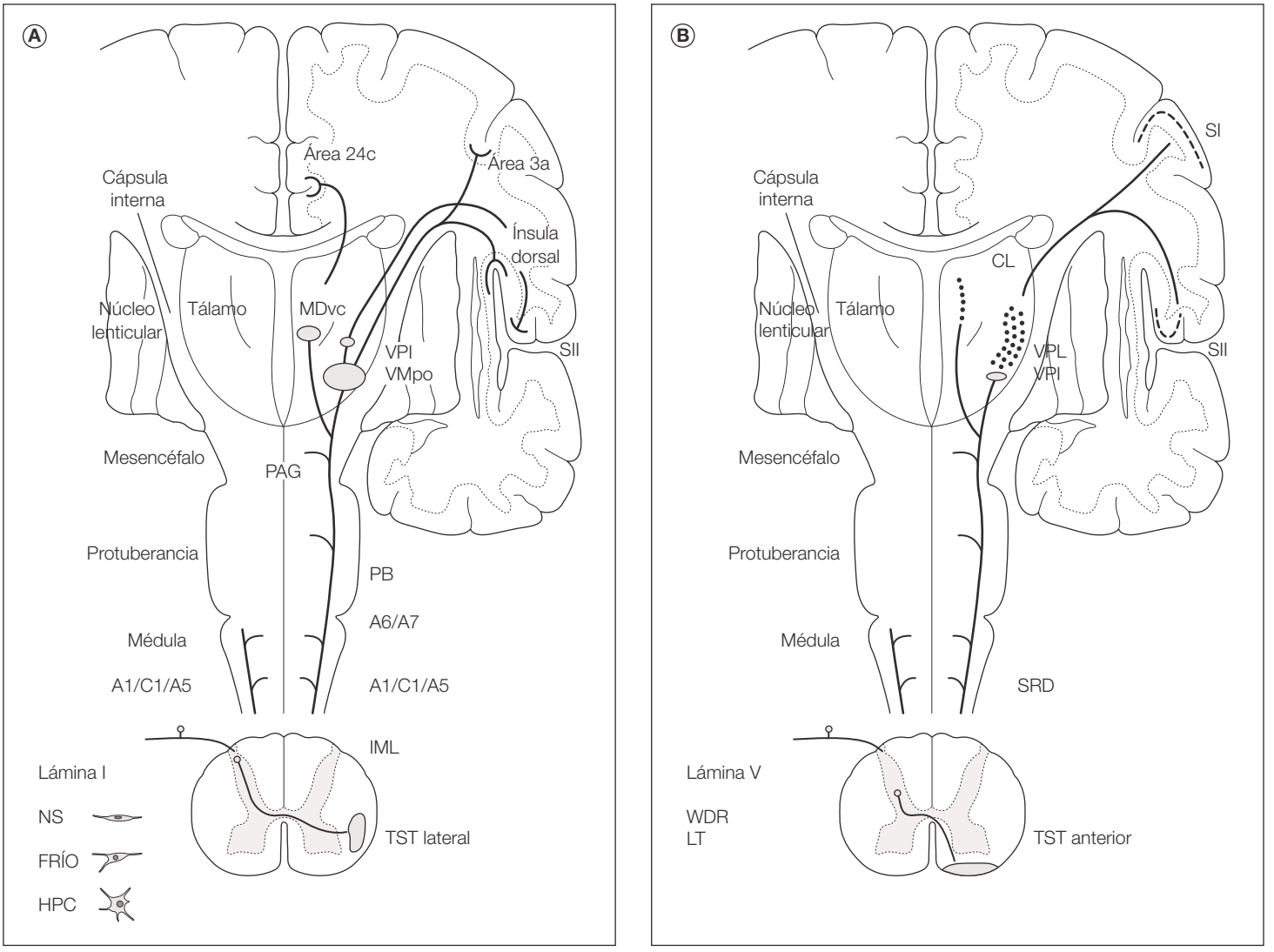


Fig. 11.5•A Diagrama esquemático que resume las proyecciones ascendentes de las células de la lámina I en el mono macaco. Se encuentran indicadas tres clases de células de la lámina I (frío, HPC y NS). Sus axones se decusan y ascienden en el TST lateral. Las terminaciones se encuentran en el encéfalo, en el bulbo ventrolateral (A1/C1/A5), la protuberancia dorsolateral (A6/A7), el núcleo parabraquial (PB), y la sustancia gris periacueductal (SGPA). En el tálamo, las terminaciones del TST en la lámina I se hallan en la parte posterior del núcleo medioventral (VMpo), el núcleo ventral lateral inferior (VPI) y la parte ventral caudal del nucleo medial dorsal (MDvc), cuyas proyecciones corticales se muestran. **B** Diagrama esquemático que resume las proyecciones ascendentes de las células de las láminas IV-V en el mono macaco. Los axones de las células de bajo umbral (BU) y de amplio rango dinámico (WDR) se decusan y ascienden en el TST anterior. Las terminaciones se encuentran en el encéfalo en el subnúcleo reticular dorsal (SRD) y en otros lugares, probablemente incluyendo el núcleo reticular. En el tálamo, las terminaciones del TST en las láminas IV-V se encuentran en el núcleo ventral posterior inferior (VPI), en el núcleo ventral posterior lateral (VPL), en VL y en el núcleo central lateral (CL).

segundo y parietal ventral) en el opérculo parietal adyacente. El VMpo también proporciona una proyección coronal al área 3a en el fondo del surco central.

En el gato, la evidencia comparativa indica la existencia de células nociceptivas en un complejo posterior (Po) menos diferenciado, que tienen campos receptivos muy grandes e información visceral convergente (Poggio & Mountcastle 1960). La porción del Po dorsal al Vp en el gato difiere en que se proyecta al área 5a (Jones 1985), pero tambien contiene algunas células nociceptivas. En la rata, el Po también contiene neuronas que responden a estímulos nocivos, posiblemente mediadas por información descendente de la corteza somatosensitiva. En el gato (y quizás en la rata), una estrecha región a lo largo del aspecto ventral del VMb contiene neuronas nociceptivas y viscerceptivas, y se proyecta a la corteza insular; esto puede ser un homólogo rudimentario del VMpo del primate (Clascá et al 1997, Norrsell & Craig 1999). La información de la lámina I del TST se ha descrito en esta región en el gato, pero sólo escasamente en la rata.

VP

Los núcleos ventrales posteriores son los principales núcleos somatosensitivos talámicos. Ellos proporcionan una representación somatotópica de los mecanorreceptores cutáneos del DCN y del núcleo trigémino principal a la corteza somatosensitiva principal (SI), en las áreas 3b y 1. Una región dorsal y anterior adyacente (VPS) proporciona la actividad propioceptiva (aferentes musculares y articulares) a las áreas 3a y 2 (Jones 1990, Kaas et al 1984). Una región ventralmente adyacente (VPI) da información a la segunda región cortical somatosensitiva (SII/PV) y a la corteza retroinsular (vestibular).

Durante mucho tiempo, se ha sostenido que el VP debe estar involucrado en la sensación dolorosa porque recibe información del TST (en primates, aunque no en carnívoros) y porque los aspectos sensitivos del dolor (localización, intensidad y discriminación) se creía que requerían un compromiso del sistema somatosensitivo discriminativo (Melzack & Casey 1968). Apoyando este punto de vista, existen neu-

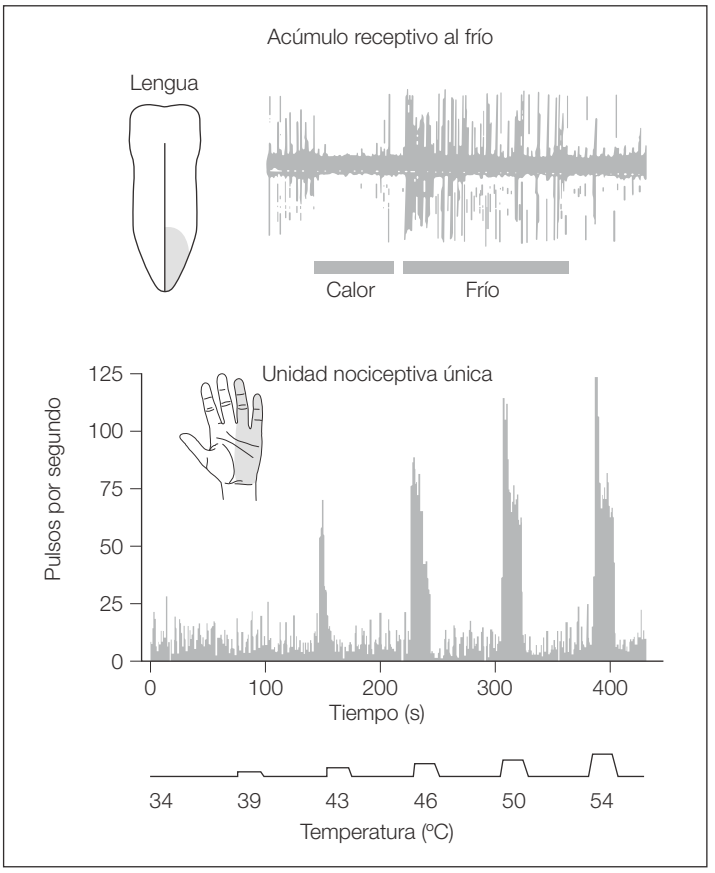


Fig. 11.6 Ejemplos de respuestas de las neuronas en la parte posterior del núcleo medioventral (VMpo) del mono. Las neuronas termorreceptivas específicas agrupadas (arriba) tenían actividad que fue inhibida con calor radiante, y que se excitaron con el enfriamiento (aplicación de cubos de hielo húmedos) y no por otro estímulo procedente del campo receptivo en la lengua contralateral. El histograma (abajo) evidencia las respuestas graduadas de una única neurona nociceptiva a los impulsos de calor nocivo aplicado en el campo receptivo en el lado cubital de la mano contralateral. (Reproducido con permiso de Craig et al 1994.)

ronas nociceptivas entre las numerosas neuronas mecanorreceptivas en los VP de los monos, que representan cerca del 10% de las neuronas del VP (Treede et al 1999, Willis 1985). Casi todas son neuronas de WDR. Sus campos receptivos de moderados a extensos (a menudo, la mitad o más de la cara o brazo) se encuentran registrados, grosso modo, en la somatotopía del VP. Se encuentran concentrados en el aspecto posterior del VP, cerca de la lámina fibrosa mayor, de manera consistente con la concentración de terminaciones del TST en el lugar. Unas pocas células de WDR en los VP han sido activadas antidrómicamente desde las áreas 3b y 1; sin embargo, los datos anatómicos sugieren que se proyectan hacia las capas más superficiales (consistente con una función modulatoria), en contraste con la proyección de la capa media de la mayoría de las células de relevo del VP (Shi et al 1993). Los estímulos nocivos viscerales activan algunas células de WDR de los VP, pero también activan células mecanorreceptoras de bajo umbral de los VP, sin importar la somatotopía (Al-Chaer et al 1998). Tanto las células WDR como las NS se encuentran en el VPI, donde puede haber una representación topográfica del cuerpo distinta, pero el VPI también recibe la información vestibular (Guldin & Grusser 1998).

En otras especies, la distribución de las neuronas nociceptivas en la región del VP difiere marcadamente. En el gato, no hay células esencialmente nociceptivas dentro del propio VP. En cambio, se encuentran en los aspectos dorsal y ventral del VP, incluyendo particularmente el VPI y el aspecto ventral del VMb, donde se encuentran las terminaciones del TST (véase anteriormente). Esto incluye tanto células NS como WDR. Se encuentran topográficamente organizadas mediolateralmente, en paralelo (pero no registradas) con la somatotopía del VP adyacente. Algunas reciben información convergente de la piel, músculo, pulpa dental, vísceras o vasculatura craneal (Davis & Dostrovsky 1988), y algunas se proyectan a la corteza somatosensorial (área 3a o la región SII) o la corteza anterior del cíngulo (véase Craig & Dostrovsky 2001). En la rata, las células nociceptivas (NS y WDR) se encuentran a través el VP, entremezcladas (y en registro topográfico) con neuronas mecanorreceptoras de bajo umbral. Generalmente, tienen, a menudo de manera bilateral, grandes campos receptivos, y algunos reciben información visceral convergente. En ratas con artritis o neuropatías inducidas experimentalmente, hay un aumento en el número de células de WDR talamocorticales.

MD

La información de la lámina I del TST topográficamente organizada termina en la parte ventral caudal del núcleo mediodorsal (MDvc), que se proyecta a la corteza anterior del cíngulo. Los registros en monos anestesiados indican que el MDvc contiene una discreta concentración de neuronas NS con grandes, y a veces bilaterales, campos receptivos (Craig 2003a). Su actividad puede inhibirse mediante estímulos térmicos inocuos (calor, frío), de manera consistente con un papel en la inhibición del dolor inducida por el frío, y en la sensación de quemadura térmica del dolor (véase más adelante). Se registraron las respuestas nociceptivas en el tálamo medial de monos despiertos, que fueron aumentadas por la atención y disminuidas por el enfriamiento, y aunque las neuronas fueron adscritas al CM, Pf y CL, probablemente incluyeron células MDvc (Fig. 11.7) (Bushnell & Duncan 1989).

En el gato y en la rata, hay información espinal indirecta al tálamo medial por la vía del PB, pero también existe una proyección del TST prominente al núcleo submedio (Sm). El Sm se encuentra relacionado en su desarrollo con el MD, pero se proyecta hacia la corteza orbitaria ventrolateral en vez de al cíngulo anterior. Las neuronas nociceptivas se han encontrado en el Sm de gatos y ratas (Kawakita et al 1993), algunas con respuestas a tejidos profundos. En la rata artrítica, muchas células Sm responden a los movimientos inocuos de las articulaciones. En el gato, tanto las células de la lámina I nociceptiva como de la termorreceptiva se proyectan hacia el Sm (Craig & Dostrovsky 2001); esta convergencia puede ser la base de la inhibición del procesamiento nociceptivo, inducida por el frío, similar al MDvc del primate. Los estudios de lesión y estimulación indican que el Sm y la corteza orbitaria ventrolateral (VLO) se encuentran involucrados en la activación de los controles antinociceptivos descendentes por la vía de la VLO (algunas veces llamada ínsula agranular rostral) y la SGPA (Zhang et al 1998). Adicionalmente, varios estudios han sugerido que la habénula (adyacente al MD) puede estar involucrada en la modulación del dolor (Cohen & Melzack 1993), y podría estar relacionada con sus conexiones límbicas y su documentado papel en los comportamientos homeostáticos.

Núcleo intralaminar

En monos, gatos y ratas, las respuestas a estímulos nocivos eléctricos, mecánicos o térmicos se han documentado a través del tálamo intralaminar, particularmente en el CL y Pf. La mayoría de estas células tienen campos receptivos grandes; se ha observado la presencia de células con respuestas graduales al calor nocivo. Estas células podrían estar relacionadas con la atención; muchas neuronas intralaminares se descargan con los movimientos oculares, consistentemente con la información ascendente del cerebelo y del colículo superior, y un papel postulado en la orientación (véase Jones 1985).

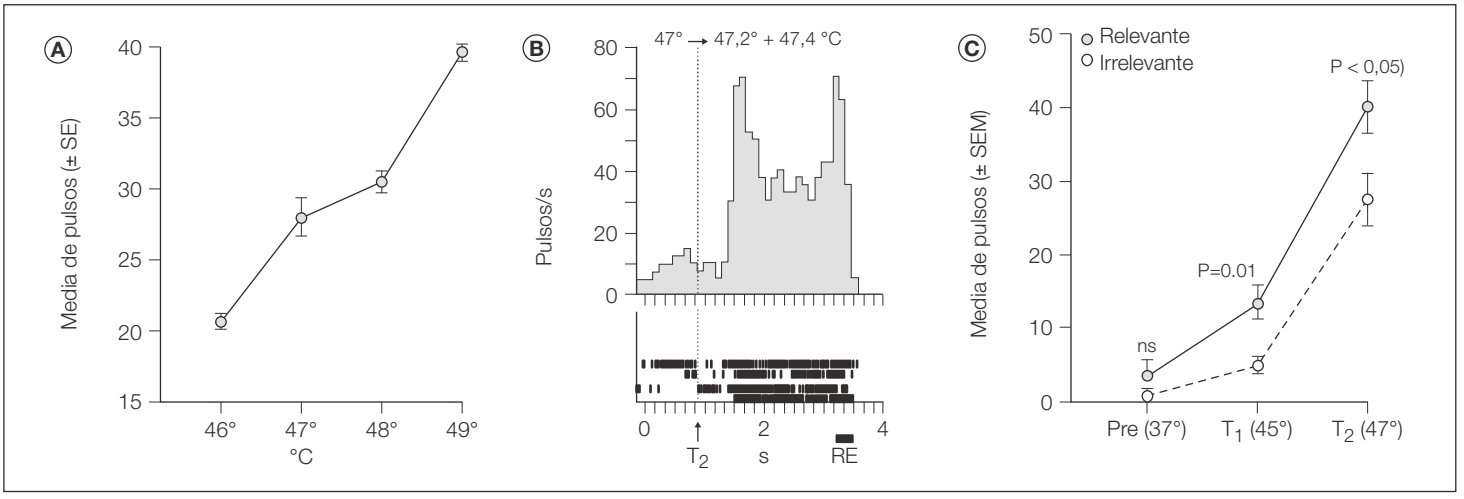


Fig. 11.7• Respuestas de una neurona en el tálamo posteromedial de un momo despierto, al estímulo térmico nocivo en la cara. **A** Tasa media de disparos según las temperaturas en aumento. **B** Histograma periestímulo con su rastreo de puntos, que evidencia el aumento de los disparos a medida que aumenta la temperatura de 47 a 47,2 o 47,4 ºC. En este ejemplo en particular el mono no respondió hasta el final del ensayo (RE, liberación del botón). **C** La neurona respondió más intensamente durante una prueba en la que el mono era recompensado por detectar un estímulo de 47 ºC (T_2; línea continua, n = 10), comparado con una prueba en la que el mono era recompensado por ignorar el estímulo térmico y por esperar un cambio más tardío en un estímulo visual (línea discontinua, n = 5). (Reproducido de Bushnell & Duncan 1989. Copyright 1989, con permiso de Springer Verlag.)

Otras estructuras

Amígdala Las neuronas nociceptivas se han identificado en el núcleo central de la amígdala de la rata; estos estudios apoyan la eficacia de las neuronas nociceptivas del PB que se proyectan allí (Bernard et al 1993), aunque la amígdala también recibe información del tálamo posterior de la rata. El aumento del metabolismo de la glucosa en la amígdala se observó en un modelo de dolor neuropático en la rata. La amígdala puede ser significativa para los efectos analgésicos de la morfina sistémica y para la antinocicepción descendente condicionada por el miedo (Helmstetter et al 1993). Sin embargo, las lesiones de la amígdala en primates causan deficiencias en la memoria y, clínicamente, no se ha informado de efectos en la sensibilidad al dolor.

Ganglios basales Se han encontrado neuronas nociceptivas en estas estructuras sensitivomotoras en la rata (Chudler et al 1993), pero no en el gato ni en el primate. Las respuestas nociceptivas, sensibles a la morfina sistémica, también se han obtenido en la sustancia negra. Las lesiones clínicas de los ganglios basales y las enfermedades que afectan a estas estructuras (p. ej., enfermedad de Parkinson o de Huntington) pueden tener algún efecto en la percepción del dolor.

Hipotálamo Las neuronas nociceptivas no han sido bien estudiadas en el hipotálamo, pero se han encontrado en las ratas células que responden a la estimulación visceral o de la pulpa dental. En los humanos, se han usado para aliviar el dolor, tanto la estimulación como la lesión de la SGPA que involucra el hipotálamo posterior (Gybels & Sweet 1989).

Evidencia directa en los humanos

La oportunidad única de la cirugía esterotáxica para registrar y estimular el tálamo del paciente despierto ha proporcionado algunos hallazgos muy interesantes y la validación de algunos estudios en primates relacionados con la función del tálamo en el dolor. Desafortunadamente, las limitaciones inherentes de estos estudios (límites de tiempo, consideraciones éticas, y falta de confirmación histológica) limita la interpretación de los hallazgos. Los estudios intentaron responder a las siguientes preguntas:

1. ¿Dónde pueden encontrarse neuronas nociceptivas y termoceptivas?
2. ¿Cuáles son sus propiedades?
3. ¿Cuáles son las consecuencias en la percepción de la microestimulación de las regiones que contienen estas neuronas?
4. ¿Dónde pueden provocarse las sensaciones dolorosas y de temperatura estimulando el tálamo, y cuáles son las calidades de estas sensaciones?
5. ¿Hay alteraciones en las características de los disparos neuronales, los campos receptivos y las sensaciones evocadas por la estimulación en los pacientes con dolor crónico?

Esta sección resume brevemente los hallazgos pertinentes a estas preguntas.

Neuronas nociceptivas en el tálamo lateral

La existencia de neuronas nociceptivas en el VP (a menudo llamado Vc en los humanos) y en las regiones adyacentes ha sido informada por Lenz y colaboradores (para revisar, véase Lenz & Dougherty 1997). En adición a las células mecanorreceptoras lemniscales en el VP, se encontraron neuronas que respondían a estímulos mecánicos de alta y baja intensidad (neuronas de WDR); algunas de estas también respondían a estímulos térmicos nocivos (Lee et al 1999). Estas neuronas se localizaron de manera primaria en la porción posteroinferior del VP. De manera interesante, en el área adjunta posteroinferior, que incluye el VMpo (Blomqvist et al 2000), se identificaron neuronas NS que respondían al calor nocivo, y ninguna de las neuronas de esta área respondía al estímulo táctil inocuo. Por tanto, las neuronas NS sólo se encontraron en la región posteroinferior, mientras que sólo se encontraron neuronas mecanorreceptoras y de WDR en el VP.

Dolor inducido por la estimulación

Uno de los aspectos únicos de los estudios electrofisiológicos en pacientes humanos es la posibilidad de preguntar al paciente sobre las sensaciones evocadas por el estímulo eléctrico al cerebro. La estimulación eléctrica del VP y de las regiones adyacentes del tálamo, usualmente, provoca una parestesia inocua. Sin embargo, varios estudios anteriores documentaron que la estimulación en el área posteroinferior del VP produce sensaciones dolorosas en algunos pacientes (Hassler &

Riechert 1959, Tasker 1984). Estudios recientes han examinado los efectos de la estimulación en mayor detalle (Davis et al 1996, Dostrovsky et al 2000, Lenz & Dougherty 1997). Éstos muestran que el dolor y las sensaciones térmicas inocuas pueden provocarse desde una región en el borde posteroinferior del VP y extendiéndose varios milímetros hacia la región posterior, inferior y medial (Figs. 11.8 y 11.9).

La incidencia del dolor provocado como sensación térmica es mucho más alta en el área posteroinferior que dentro del VP (excepto en pacientes con dolor postinfarto; véase más adelante). Al contrario que las sensaciones parestésicas (hormigueo, zumbidos y «descargas eléctricas») provocadas en el VP, las sensaciones dolorosas térmicas usualmente son informadas como bastante naturales. Siempre se perciben en el lado contralateral del cuerpo, y los campos proyectados pueden ser bastante pequeños. Las sensaciones dolorosas con frecuencia se describen como dolor urente. En algunos casos, se han descrito sensaciones dolorosas referidas a lugares viscerales y profundos. Lenz y colaboradores informaron de que la microestimulación del VP (en los sitios donde se encontraron neuronas de WDR que respondían a estímulos mecánicos nocivos) raramente resultaba en dolor, mientras que en las áreas posteriores del VP, donde la microestimulación evocaba el dolor, había una alta posibilidad de encontrar neuronas nociceptivas (véase Lenz & Dougherty 1997). La confirmación histológica de esta estimulación no se obtuvo en estos pacientes, pero parece posible que la región localizada fisiológicamente posteroinferior al VP, corresponda anatómicamente con el VMpo.

Neuronas frías inocuas y sensaciones

Las células que responden al estímulo térmico inocuo también tienen una gran importancia y relevancia, dada la conocida asociación de las vías del dolor y de la temperatura. Las neuronas específicas de enfriamiento sólo se encuentran en la lámina I de del asta dorsal espinal y trigeminal, y se ha demostrado que se proyectan al VMpo en el mono (Dostrovsky & Craig 1996). En estudios en animales, las neuronas de enfriamiento en el tálamo sólo se han descrito en el VMpo (mono) y en el VPM medial (gato). Las neuronas específicas de enfriamiento en el tálamo humano (Fig. 11.10) se localizaron en la región medial y posteroinferior del VP que, posiblemente, corresponde al VMpo humano (Davis et al 1999). Fue de particular interés, el hallazgo de que la estimulación en estos lugares provocaba sensaciones de enfriamiento que se graduaban según la intensidad del estímulo, y que eran referidas a las mismas regiones cutáneas que los campos receptivos de las neuronas específicas de enfriamiento encontradas en el lugar. La estimulación en esta región posteroinferior también puede produ-

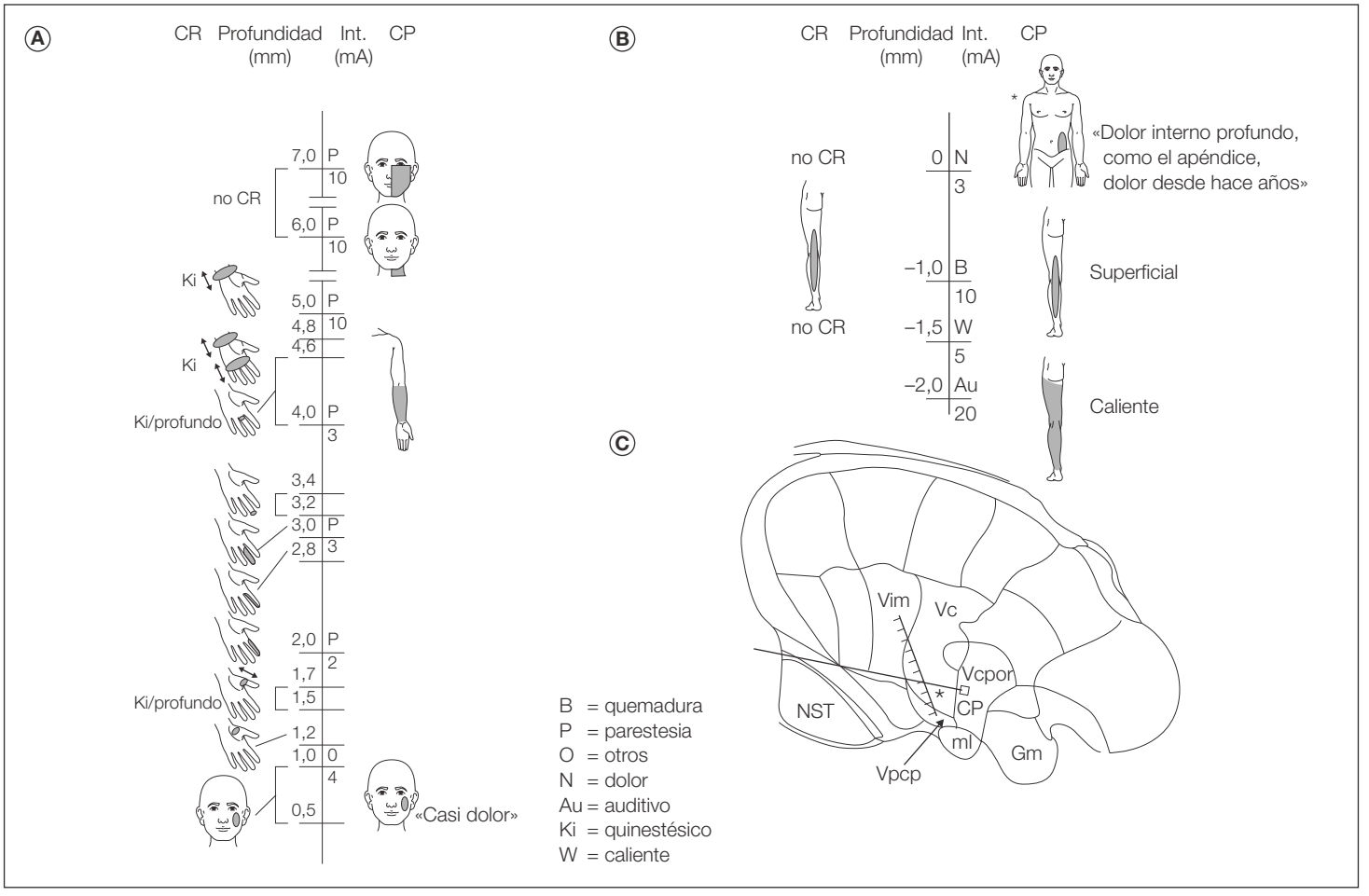


Fig. 11.8 Reconstrucción de los datos obtenidos durante una trayectoria de un electrodo a través del tálamo lateral en un paciente con temblor esencial. Los campos receptivos (CR) de neuronas encontradas durante la penetración se muestran a la izquierda de la línea vertical. La intensidad del estímulo (Int.), las sensaciones evocadas y los campos proyectados (CP) se muestran a la derecha de la línea vertical. La descripción del paciente de ciertas sensaciones provocadas se indican entre comillas. La barra sombreada indica la presunta región tactil del núcleo caudado ventral (Vc) basado en las respuestas neuronales al estímulo táctil. El esquema interno muestra el mapa talámico determinado por las comisuras anterior y posterior, y la presunta localización de la trayectoria basándose en coordenadas esterotáxicas. El asterisco indica el sitio donde la estimulación evocó una respuesta visceral dolorosa. Gm, núcleo geniculado medial; NST, núcleo subtalámico; ml, lemnisco medio; PC, comisura posterior; Vcpc, núcleo parvocelular ventrocaudal; Vcpor, Vc portal; Vim, núcleo ventral intermedio. (Reproducido de Davis et al 1995.)

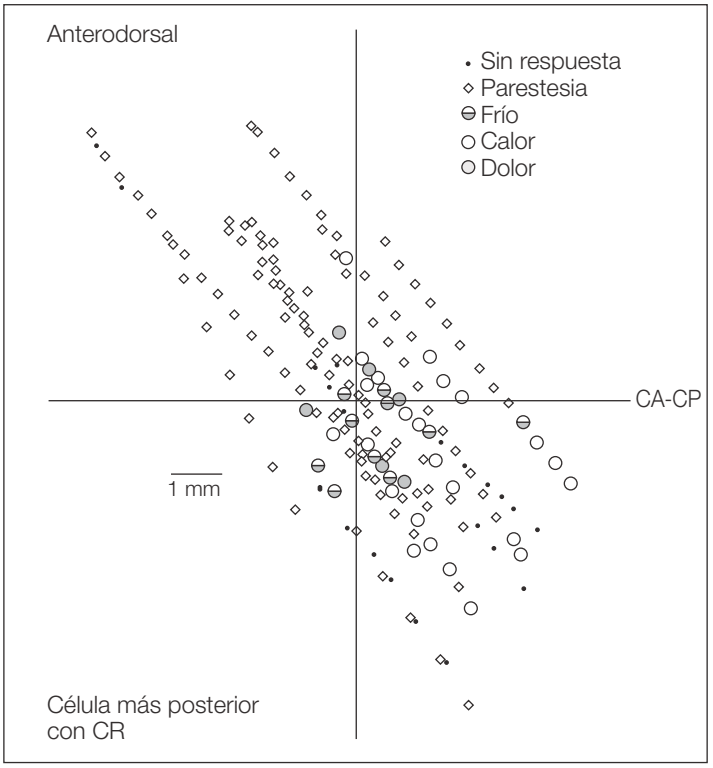


Fig. 11.9 Localización en el tálamo de los pacientes humanos despiertos de las áreas en las que se evocaron sensaciones parestésicas o térmicas. La calidad de las sensaciones provocadas es como se enumera en el cuadro. Las áreas se muestran en una reconstrucción sagital relacionada con la línea de la comisura anterior-comisura posterior (CA-CP, línea horizontal) y una línea vertical definida como la localización anteroposterior de la célula más posterior que responde a la estimulación somatosensitiva inocua. Por tanto, la región localizada posteriormente a la línea vertical es la región posterior-inferior, que, presumiblemente, corresponde a la parte posterior del núcleo medioventral (VMpo). (Usado con permiso de Davis et al 1999. The American Physiological Society.)

cir dolor (véase anteriormente) y, como lo demuestran Lenz y colaboradores (véase Lenz & Dougherty 1997), esta región también contiene neuronas específicas para la nocicepción.

Tálamo medial

Se sabe mucho menos sobre la función del tálamo medial en el dolor humano, principalmente por el hecho de que existen pocas oportunidades para registrar y estimular esta región durante la cirugía estereotáxica funcional. Existen varios informes de la existencia de respuestas nociceptivas en el tálamo medial. Sin embargo, es difícil evaluar estos hallazgos ya que los autores proporcionaron muy pocos detalles, y los estudios más recientes fracasaron en el intento de reproducir estos hallazgos (véase Lenz & Dougherty 1997, para referencias). Algunos estudios informaron de que la estimulación del aspecto posterior del tálamo medial puede producir dolor (Jeanmonod et al 1994), pero en la mayoría de casos se usaron electrodos con puntas grandes e intensidades altas, así que la estimulación extendida mediante la corriente esparcida es un factor de confusión. Los estudios más recientes tampoco lograron reproducir estos hallazgos.

Actividad talámica a ráfagas

Varios grupos informaron de la existencia de neuronas talámicas en pacientes con dolor crónico, que disparaban con un patrón a ráfagas similar a la actividad en ráfagas de bajo umbral mediada por calcio informada durante el sueño en estudios en animales. Aunque dicha actividad es común en el tálamo medial, también se encuentra en el tálamo lateral, incluyendo el VP. Se ha propuesto que estos disparos pueden ser el resultado de y/o la causa de dolor crónico (Lenz & Dougherty 1997). Sin embargo, la estimulación de áreas con esta actividad en ráfagas no evoca de manera fidedigna el dolor en pacientes humanos despiertos, y se pueden encontrar disparos parecidos, en regiones similares, en pacientes sin dolor. Por tanto, no está claro el papel de dicha actividad en la mediación del dolor neuropático central.

Observaciones fisiológicas en pacientes que clínicamente tienen dolor

Existe evidencia de plasticidad en el sistema somatosensitivo en pacientes con dolor por una desaferenciación como resultado de una amputación o de la lesión de la médula espinal. En particular, la representación mecanorreceptiva talámica de las regiones intactas se puede aumentar dentro de las regiones talámicas del VP que ha sido desaferenciado. La estimulación de dichas regiones produce con frecuencia sensaciones provenientes del miembro fantasma o de la región corporal desaferentada. Aunque dicha estimulación usualmente no resulta dolorosa, este tipo de reorganización (plasticidad) proporciona una posible base para los mecanismos relacionados con el dolor crónico en estos pacientes (Davis et al 1998).

El registro y la estimulación en pacientes con dolor central postinfarto indican que la probabilidad de provocar el dolor mediante estimulación eléctrica se encuentra muy aumentada, en particular para la estimulación en el VP, en áreas donde las neuronas responden a estímulos táctiles. En la región posterior e inferior también existe un aumento de las áreas en las que se puede provocar el dolor. Es interesante destacar que esto ocurre en conjunción con el correspondiente descenso de áreas donde la estimulación produce un estímulo térmico inocuo. Estos hallazgos sugieren que hay alteraciones en el procesamiento de la información somatosensitiva en estos pacientes, que conllevan al aumento de dolor. En contraste, en algunos pacientes la estimulación eléctrica del VP a través de electrodos implantables puede ser altamente efectivo en el alivio de la desaferenciación y de otras condiciones de dolor (Siegfried 1987).

Efectos de las lesiones

Los infartos o las lesiones quirúrgicas de la región posteroinferior que contiene al VMpo en los humanos pueden producir analgesia y termoanestesia (Hassler & Riechert 1959, Head & Holmes 1911, Tasker 1984). Sin embargo, en cerca de la mitad de estos casos, se desarrolla un síndrome de dolor central, en el que aparece un dolor urente y disestesias referidas a los tejidos profundos de la región analgésica, como se menciona más adelante (Pagni 1998).

Se han realizado lesiones neuroquirúrgicas en el tálamo medial con la intención de aliviar el aspecto emocional del dolor crónico. Algunas de estas lesiones fueron grandes y pudieron involucrar tanto al VMpo como al MDvc (Jeanmonod et al 1994, Lenz & Dougherty 1997), pero se desconoce si esto puede explicar el éxito variable de dichas lesiones. Se ha informado de que las lesiones del tálamo medial no producen un síndrome de dolor talámico.

REVISIÓN DE LOS SISTEMAS ESPINOTALAMOCORTICALES Y DEL DOLOR

El papel crítico del tálamo en la sensación dolorosa fue descrito por primera vez por Head & Holmes (1911) en sus análisis de pacientes con síndrome de dolor talámico. Conocido hoy día como dolor central (Craig 2003a, Pagni 1998), este síndrome se caracteriza por dolor per-

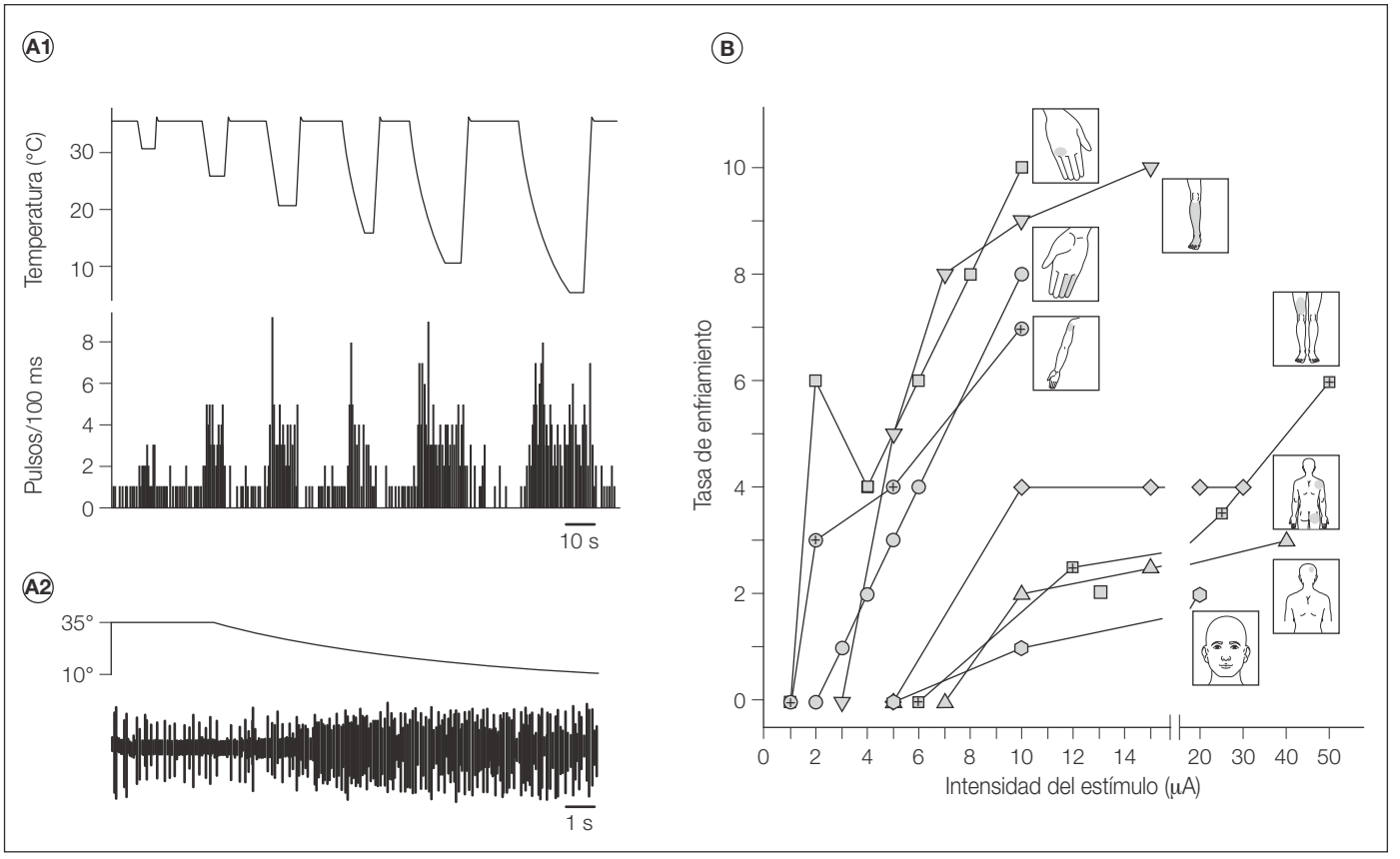


Fig. 11.10•A1 Respuestas de una sola neurona en la presunta parte posterior de la región medioventral (VMpo) de un paciente humano respondiendo a un estímulo de enfriamiento aplicado a un campo receptivo en el quinto dedo. El trazado superior muestra la temperatura del electrodo a medida que aumenta el enfriamiento. El trazado inferior es el histograma de la respuesta graduada de los disparos de la neurona al aumento gradual del enfriamiento. **A2** Segmento de trazado burdo de los registros neuronales de A1 que muestra una respuesta a la primera parte del enfriamiento. **B** Sensación de frío provocada mediante estimulación talámica. Se obtuvieron en ocho pacientes escalas verbales (escala de 0-10) de las sensaciones de enfriamiento inocuas provocadas mediante intensidades umbrales y supraumbrales de la microestimulación talámica. Las figuras adyacentes a cada línea muestran la localización de la sensación de estimulación talámica a nivel umbral. (Reproducido de Davis et al 1999.)

sistente, con frecuencia descrito como urente, que se encuentra referido a una parte del cuerpo en la que, paradójicamente, puede haber pérdida de la sensibilidad dolorosa cutánea (analgesia) y, casi siempre, termoanestesia o disfunción termosensorial. Head & Holmes creyeron que una lesión del tálamo posterolateral destruía un sustrato sensorial específico para el dolor y la temperatura, y que la consecuente pérdida del dolor discriminativo liberaba (desinhibía) el aspecto emocional del dolor (adscrito al tálamo medial). Sugirieron que la corteza somatosensitiva sólo tenía un papel modulador en el dolor, sabiendo que las lesiones de la corteza somatosensitiva raramente producen analgesia (White & Sweet 1969), y especularon sobre las vías alternativas que podían explicar la exacerbación del dolor que informaban sus pacientes ante los estímulos mecánicos débiles (alodinia) o el frío.

Sus observaciones originaron la noción aún vigente de que el tálamo lateral se encuentra involucrado en el dolor discriminativo, y el tálamo medial en los aspectos motivacionales del dolor (Melzack & Casey 1968). Su informe también llevó a la mala interpretación de que la sensación dolorosa se origina en el tálamo, mientras que hoy día sabemos que el tálamo se encuentra íntimamente interconectado con la corteza cerebral y que no se puede considerar de manera aislada.

La anatomía funcional de las vías ascendentes del dolor, como se ha resumido antes, indica que el dolor se encuentra asociado con múltiples vías; la actividad en múltiples regiones del cerebro deben, por tanto, integrarse con la experiencia pasada y el contexto presenta para obtener, como resultado, la experiencia dolorosa multidimensional completa. Aunque algunas neuronas y vías en particular pueden contribuir de manera predominante a uno u otro aspecto de la experiencia dolorosa, la constelación de la actividad a través de la totalidad del cerebro es la que constituye la base de la experiencia dolorosa consciente. Las áreas involucradas incluyen, de manera predecible, las vías y regiones descritas anteriormente y, potencialmente, muchas otras áreas del cerebro humano.

Los estudios radiológicos funcionales modernos que usan la tomografía por emisión de positrones (PET) y la RM en los humanos han identificado varias áreas del cerebro anterior, las cuales se discuten en detalle en el Capítulo 6. Los estímulos nocivos calientes y fríos activan cuatro áreas corticales principales (véase Craig 2003a):

- La región de la corteza sensitivomotora a nivel del surco central (usualmente refierido como «SI»).
- La región parietoinsular cerca del opérculo lateral (usualmente, referido como «SII»).
- La ínsula anterior.
- El cíngulo anterior.

Adicionalmente, a menudo se ha informado de la activación de regiones subcorticales, como la SGPA, el hipotálamo, la amígdala, el hipocampo y el cerebelo. Todas estas regiones reciben actividad nociceptiva ascendente, como se describió anteriormente.

Particularmente, la diana de la proyección cortical del núcleo de relevo del dolor talámico específico y la temperatura, VMpo, en la corteza insular dorsal posterior (usualmente, mal identificada como «SII») se

encuentra fuertemente activada en todos los estudios de imagen de la sensación dolorosa y la temperatura (Bingel et al 2003, Craig 2003a, Iannetti et al 2003). Es la primera área activada en estudios del dolor evocado mediante láser. Esto es consistente con el concepto de que esta vía espinotalamocortical de la lámina I funciona como una representación interoceptiva de la condición fisiológica del cuerpo, que incluye sensaciones dolorosas específicas, temperatura, prurito, tacto fino y demás (Craig 2003a). Clínicamente, las lesiones de la corteza parietoinsular o por debajo de la cápsula interna producen hipoalgesia y termoanestesia (Schmahmann & Liefer 1992). La estimulación eléctrica de esta región causa sensaciones dolorosas discretas en pacientes humanos despiertos, similar a la estimulación en la región del VMpo (Frot & Mauguiere 2003). La localización profunda de la corteza insular implica que no sería lesionada por las heridas superficiales de la cabeza, por lo que la documentación clínica de los efectos de dichas heridas no fue posible hasta que estuvo disponible la tecnología de imágenes. De manera notable, esta región se encuentra representada en la ínsula anterior derecha (no dominante), lo que proporciona un sustrato de la apreciación subjetiva de las sensaciones del cuerpo (Craig 2003a), y las lesiones de la ínsula anterior están asociadas con la asimbolia del dolor.

Se ha observado la activación de la región «SI» en cerca de la mitad de todos los estudios de imágenes del dolor (Bushnell et al 1999, Craig 2003a). Las células nociceptivas de WDR de VP se proyectan aparentemente hacia las capas supragranulares de las áreas 3b y 1 en la corteza SI, y se han encontrado células similares en monos en estas áreas (Treede et al 1999). Por ello, se cree que dichas células son las responsables de la activación funcional del «SI» en las imágenes. Sin embargo, la evidencia óptica en imágenes en el mono indica que el calor nocivo activa el área 3a y, de hecho, inhibe la actividad mecánica evocada en las áreas 3b y 1 (Tommerdahl et al 1996). Los hallazgos fisiológicos que documentan grupos de neuronas nociceptivas específicas apoyan el punto de vista de que la activación del área 3a por estímulos nocivos es la responsable de la activación adscrita al «SI» en estudios humanos (Craig 2003a). Las lesiones del área 3a cuentan como una de las escasas observaciones clínicas de reducción de la sensación dolorosa después de lesiones corticales superficiales (Perl 1984a). Es probable que esta evidencia refleje la proyección al área 3a desde el VMpo, pero la identificación de esta zona de activación como un área 3a en estudios funcionales de imagen, se ha encontrado por debajo de la resolución de los estudios de PET y de RM, hasta el momento.

La proyección MDvc al área 24c en el fondo del surco cingular anterior es, probablemente, una fuente de activación que se encuentra en casi todas las imágenes y los estudios del dolor con potenciales provocados con láser, en humanos. La activación de la corteza anterior del cíngulo (ACC) se encuentra especialmente asociada con la sensación urente, el dolor helado producido por la sensación dolorosa de una quemadura térmica (basado en estímulos fríos y calientes espacialmente entrelazados), que depende de la activación de las células HPC de la lámina I del TST (Craig et al 2003a, Craig & Bushnell 1994). La activación del ACC también está fuertemente correlacionada con la modulación hipnótica del afecto del dolor (disconfort) (Rainville et al 1997). Algunas neuronas nociceptivas se han encontrado en la corteza anterior del cíngulo en humanos (Hutchinson et al 1999). Clínicamente, las lesiones del cíngulo anterior pueden tener efectos significativos, pero variables, en el afecto del dolor; sin embargo, la localización de dichas lesiones no se ha controlado adecuadamente, lo cual es un factor significativo, ya que la morfología de la corteza del cíngulo en humanos es altamente variable. Por tanto, las principales áreas corticales que muestran activación ante una sensación dolorosa en las imágenes funcionales, la estimulación con láser y el estudio de las lesiones se corresponden ampliamente con las proyecciones espinotalamocorticales de la lámina I descritas anteriormente. Los múltiples lugares activados mediante esta vía probablemente se encuentran relacionados con los diferente papeles que desempeñan estas regiones corticales en el dolor, es decir, la activación de la corteza insular interoceptiva puede engendrar las distintas calidades sensoriales del dolor y sus funciones de control homeostático, la activación del área 3a en la corteza sensitivomotora puede estar relacionada con los aspectos motores somáticos de la sensación dolorosa (y, a lo mejor, con la localización), y la activación del ACC puede producir el aspecto afectivo motivacional del dolor. Sin embargo, estas áreas se encuentran interrelacionadas con áreas subcorticales (p. ej., amígdala, hipotálamo, SGPA y estriado ventral) que reciben información ascendente indirecta, y que también están involucrados en la experiencia dolorosa. Descubrir las interrelaciones de estas áreas es un reto crucial para el entendimiento del procesamiento de dolor en el cerebro.

La importancia de estas interrelaciones se enfatiza por el fenómeno del síndrome de dolor central (talámico). El dolor central esta correlacionado con las lesiones que interrumpen la vía de la lámina I ascendente-TST lateral-espinotalamocortical, mediante el VMpo hasta la ínsula dorsal posterior (Craig 2003a, Pagni 1998, Schmahmann & Liefer 1992). Las lesiones de esta vía pueden producir analgesia, pero en cerca de la mitad de estos casos, esta disrupción resulta en la aparición (inmediata o después de un período variable) de dolor persistente en la región desaferenciada. Esto proviene de un desequilibrio en las distintas regiones del cerebro anterior que están involucradas en la sensación dolorosa, debido a la disrupción de sus interacciones a niveles corticales y subcorticales. Una de estas interacciones es el efecto inhibitorio de la integración termosensorial (y termorreguladora) del dolor, como la inhibición del dolor inducida por el enfriamiento. Se ha propuesto que la interrupción de esta interacción puede ser una causa posible de dolor central, basado en las similitudes con la sensación dolorosa de quemadura térmica, en la cual una reducción de la actividad específica de enfriamiento desenmascara la quemadura activada por el frío dada por la vía nociceptiva polimodal (HPC) de la lámina I. Esto podría explicar la observación clínica de que, en el dolor central, la sensación persistente de quemadura se encuentra a menudo enfocada en una región en la cual hay una pérdida demostrable de la sensibilidad térmica. La demostración reciente de la ausencia de la sensación de quemadura térmica en un paciente con dolor central apoya esta hipótesis (Morin et al 2002). Los estudios futuros sobre las interacciones de los diferentes lugares de actividad dolorosa del cerebro y sus múltiples vías ascendentes activadas por estímulos nocivos iluminarán la compleja representación del dolor en el cerebro.

Bibliografía

Al-Chaer E D, Feng Y, Willis W D 1998 A role for the dorsal column in nociceptive visceral input into the thalamus of primates. Journal of Neurophysiology 79:3143–3150

Albe-Fessard D, Boivie J, Grant G et al 1975 Labelling of cells in the medulla oblongata of the monkey after injections of horseradish peroxidase in the thalamus. Neuroscience Letters 1:75–80

Ammons W S 1987 Characteristics of spinoreticular and spinothalamic neurons with renal input. Journal of Neurophysiology 58:480–495

Andrew D, Craig A D 2001 Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. Nature Neuroscience 4:72–77

Andrew D, Krout K, Craig A D 2003 Differentiation of lamina I spinomedullary and spinothalamic neurons in the cat. Journal of Comparative Neurology 458:257–271

Basbaum A I, Fields H L 1978 Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. Annals of Neurology 4:451–462

Berkley K J, Budell R J, Blomqvist A et al 1986 Output systems of the dorsal column nuclei in the cat. Brain Research Bulletin 11:199–225

Bernard J F, Besson J M 1990 The spino(trigemino) pontoamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. Journal of Neurophysiology 63:473–490

Bernard J F, Villanueva L, Carroué J et al 1990 Efferent projections from the subnucleus reticularis dorsalis (SRD): a *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin study in the rat. Neuroscience Letters 116–262

Bernard J F, Alden M, Besson J-M 1993 The organization of the efferent projections from the pontine parabrachial area to the amygdaloid complex: a *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin (PHA-L) study in the rat. Journal of Comparative Neurology 29:201–229

Bester H, Beggs S, Woolf C J 2000 Changes in tactile stimuli-induced behavior and c-Fos expression in the superficial dorsal horn and in parabrachial nuclei after sciatic nerve crush. Journal of Comparative Neurology 428:45–61

Bingel U, Quante M, Knab R et al 2003 Single trial fMRI reveals significant contralateral bias in responses to laser pain within thalamus and somatosensory cortices. Neuroimage 18:740–748

Blomqvist A, Berkley K J 1992 A re-examination of the spino-reticulo-diencephalic pathway in the cat. Brain Research 579:17–31

Blomqvist A, Zhang E-T, Craig A D 2000 Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the VMpo nucleus, in the human thalamus. Brain 123:601–619

Boivie J 1983 Anatomic and physiologic features of the spino-cervico-thalamic pathway. In: Macchi G, Rustioni A, Spreafico R (eds) Somatosensory integration in the thalamus. Elsevier, Amsterdam, p 63–106

Broton J G, Hu J W, Sessle B J 1988 Effects of temporomandibular joint stimulation on nociceptive and nonnociceptive neurons of the cat's trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn). Journal of Neurophysiology 59:1575–1589

Burstein R, Falkowsky O, Borsook D et al 1996 Distinct lateral and medial projections of the spinohypothalamic tract of the rat. Journal of Comparative Neurology 373:549–574

Burton H, Craig A D Jr, Poulos D A et al 1979 Efferent projections from temperature sensitive recording loci within the marginal zone of the nucleus caudalis of the spinal trigeminal complex in the cat. Journal of Comparative Neurology 183:753–788

Bushnell M C, Duncan G H 1989 Sensory and affective aspects of pain perception: is medial thalamus restricted to emotional issues? Experimental Brain Research 78:415–418

Bushnell M C, Duncan G H, Tremblay N 1993 Thalamic VPM nucleus in the behaving monkey. I. Multimodal and discriminative properties of thermosensitive neurons. Journal of Neurophysiology 69:739–752

Bushnell M C, Duncan G H, Hofbauer R K et al 1999 Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? Proceedings of the National Academy of Sciences USA 96:7705–7709

Chamberlin N L, Saper C B 1992 Topographic organization of cardiovascular responses to electrical and glutamate microstimulation of the parabrachial nucleus in the rat. Journal of Comparative Neurology 326:245–262

Chudler E H, Sugiyama K, Dong W K 1993 Nociceptive responses in the neostriatum and globus pallidus of the anesthetized rat. Journal of Neurophysiology 69:1890–1903

Clascá F, Llamas A, Reinoso-Suárez F 1997 Insular cortex and neighboring fields in the cat: a redefinition based on cortical microarchitecture and connections with the thalamus. Journal of Comparative Neurology 384:456–482

Cohen S R, Melzack R 1993 The habenula and pain: repeated electrical stimulation produces prolonged analgesia but lesions have no effect on formalin pain or morphine analgesia. Behavioural Brain Research 54:171–178

Craig A D 2003a Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. Annual Review of Neuroscience 26:1–30

Craig A D 2003b Comparison of laminae I and V STT neurons in the monkey with human second pain sensation. Society for Neuroscience Abstract online 260.13

Craig A D, Andrew D 2002 Responses of spinothalamic lamina I neurons to repeated brief contact heat stimulation in the cat. Journal of Neurophysiology 87:1902–1914

Craig A D, Bushnell M C 1994 The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. Science 265:252–255

Craig A D, Dostrovsky J O 1999 Medulla and thalamus. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain, 4th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 183–214

Craig A D, Dostrovsky J O 2001 Differences in the projection targets of thermoreceptive and nociceptive lamina I trigeminothalamic and spinothalamic neurons in the cat. Journal of Neurophysiology 86:856–870

Craig A D Jr, Kniffki K-D 1985 Spinothalamic lumbosacral lamina I cells responsive to skin and muscle stimulation in the cat. Journal of Physiology (London) 365:197–221

Craig A D, Bushnell M C, Zhang E-T et al 1994 A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. Nature 372:770–773

Craig A D, Zhang E T, Blomqvist A 2002 Association of spinothalamic lamina I neurons and their ascending axons with calbindin-immunoreactivity in monkey and human. Pain 97:105–115

Dado R J, Katter J T, Giesler G J Jr 1994 Spinothalamic and spinohypothalamic tract neurons in the cervical enlargement of rats. I. Locations of antidromically identified axons in the thalamus and hypothalamus. Journal of Neurophysiology 71:959–980

Davis K D, Dostrovsky J O 1988 Responses of feline trigeminal spinal tract nucleus neurons to stimulation of the middle meningeal artery and sagittal sinus. Journal of Neurophysiology 59:648–666

Davis K D, Tasker R R, Kiss Z H T et al 1995 Visceral pain evoked by thalamic microstimulation in humans. NeuroReport 6:369–374

Davis K D, Kiss Z H T, Tasker R R et al 1996 Thalamic stimulation-evoked sensations in chronic pain patients and in nonpain (movement disorder) patients. Journal of Neurophysiology 75:1026–1037

Davis K D, Kiss Z H T, Luo L et al 1998 Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. Nature 391:385–387

Davis K D, Lozano A M, Manduch M et al 1999 Thalamic relay site for cold perception in humans. Journal of Neurophysiology 81:1970–1973

Depaulis A, Keay K A, Bandler R 1992 Longitudinal neuronal organization of defensive reactions in the midbrain periaqueductal gray region of the rat. Experimental Brain Research 90:307–318

Devinsky O, Morrell M J, Vogt B A 1995 Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. Brain 118:279–306

Dostrovsky J O, Craig A D 1996 Cooling-specific spinothalamic neurons in the monkey. Journal of Neurophysiology 76:3656–3665

Dostrovsky J O, Manduch M, Davis K D et al 2000 Thalamic stimulation-evoked pain and temperature sites in pain and non-pain patients. In: Devor M, Rowbotham M C, Wiesenfeld-Hallin Z (eds) Proceedings of the 9th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle, p 419–425

Feil K, Herbert H 1995 Topographic organization of spinal and trigeminal somatosensory pathways to the rat parabrachial and Kölliker–Fuse nuclei. Journal of Comparative Neurology 353:506–528

Fields H L 1987 Pain. McGraw-Hill, New York

Frot M, Mauguiere F 2003 Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. Brain 126:438–450

Ganchrow D 1978 Intratrigeminal and thalamic projections of nucleus caudalis in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*): a degeneration and autoradiographic study. Journal of Comparative Neurology 178:281–312

Giesler G J Jr, Yezierski R P, Gerhart K D et al 1981 Spinothalamic tract neurons that project to medial and/or lateral thalamic nuclei: evidence for a physiologically novel population of spinal cord neurons. Journal of Neurophysiology 46:1285–1308

Gorman A L, Yu C G, Ruenes G R et al 2001 Conditions affecting the onset, severity and progression of a spontaneous pain-like behavior following excitotoxic spinal cord injury. Journal of Pain 2:229–240

Guldin W O, Grusser O J 1998 Is there a vestibular cortex? Trends in Neuroscience 21:254–259

Gybels J M, Sweet W H 1989 Neurosurgical treatment of persistent pain. Physiological and pathological mechanisms of human pain. Pain and headache, Vol 11. Karger, Basel

Hassler R, Riechert T 1959 Klinische und anatomische Befunde bei stereotaktischen Schmerzoperationen im thalamus. Archives of Psychiatry 200:93–122

Head H, Holmes G 1911 Sensory disturbances from cerebral lesions. Brain 34:102–254

Helmstetter F J, Bellgowan P S, Tershner S A 1993 Inhibition of the tail flick reflex following microinjection of morphine into the amygdala. NeuroReport 4:471–474

Hermanson O, Blomqvist A 1997 Subnuclear localization of FOS-like immunoreactivity in the parabrachial nucleus after orofacial nociceptive stimulation of the awake rat. Journal of Comparative Neurology 387:114–123

Hutchison W D, Tsoukatos J, Dostrovsky J O 1997 Quantitative analysis of orofacial thermoreceptive neurons in the superficial medullary dorsal horn of the rat. Journal of Neurophysiology 77:3252–3266

Hutchison W D, Davis K D, Lozano A M et al 1999 Pain-related neurons in the human cingulate cortex. Nature Neuroscience 2:403–405

Iannetti G D, Truini A, Romaniello A et al 2003 Evidence of a specific spinal pathway for the sense of warmth in humans. Journal of Neurophysiology 89:562–570

Jeanmonod D, Magnin M, Morel A 1994 A thalamic concept of neurogenic pain. In: Gebhart G F, Hammond D L, Jensen T S (eds) Proceedings of the 7th Congress on Pain. IASP Press, Seattle, p 767–787

Jones E G 1985 The thalamus. Plenum, New York

Jones E G 1990 Correlation and revised nomenclature of ventral nuclei in the thalamus of human and monkey. Stereotactic and Functional Neurosurgery 54–55:1–20

Kaas J H, Nelson R J, Sur M et al 1984 The somatotopic organization of the ventroposterior thalamus of the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*. Journal of Comparative Neurology 226:111–140

Kawakita K, Dostrovsky J O, Tang J S et al 1993 Responses of neurons in the rat thalamic nucleus submedius to cutaneous, muscle and visceral nociceptive stimuli. Pain 55:327–338

Khasabov S G, Rogers S D, Ghilardi J R et al 2002 Spinal neurons that possess the substance P receptor are required for the development of central sensitization. Journal of Neuroscience 22:9086–9098

Kuru M 1949 The sensory paths in the spinal cord and brain stem of man. Sogensya, Tokyo

Lee J I, Dougherty P M, Antezana D et al 1999 Responses of neurons in the region of human thalamic principal somatic sensory nucleus to mechanical and thermal stimuli graded into the painful range. Journal of Comparative Neurology 410:541–555

Lenz F A, Dougherty P M 1997 Pain processing in the human thalamus. In: Steriade M, Jones E G, McCormick D A (eds) Thalamus, Vol II, Experimental and clinical aspects. Elsevier, Amsterdam, p 617–652

Lenz F A, Seike M, Richardson R T et al 1993 Thermal and pain sensations evoked by microstimulation in the area of human ventrocaudal nucleus. Journal of Neurophysiology 70:200–212

Light A R 1992 The initial processing of pain and its descending control: spinal and trigeminal systems. Karger, Basel

Loewy A D, Spyer K M 1990 Central regulation of autonomic functions. Oxford University Press, New York

Mackel R, Iriki A, Brink E E 1992 Spinal input to thalamic VL neurons: evidence for direct spinothalamic effects. Journal of Neurophysiology 67:132–144

Maixner W, Dubner R, Kenshalo D R Jr et al 1989 Responses of monkey medullary dorsal horn neurons during the detection of noxious heat stimuli. Journal of Neurophysiology 62:437–449

Mantyh P W 1983 Connections of midbrain periaqueductal gray in the monkey. I: Ascending efferent projections. Journal of Neurophysiology 49:567–581

Mayer D J, Price D D, Becker D P 1975 Neurophysiological characterization of the anterolateral spinal cord neurons contributing to pain perception in man. Pain 1:51–58

McMahon S B, Wall P D 1988 Descending excitation and inhibition of spinal cord lamina I projection neurons. Journal of Neurophysiology 59:1204–1219

Melzack R, Casey K L 1968 Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In: Kenshalo D R (ed) The skin senses. Thomas, Springfield, p 423–443

Meng I D, Hu J W, Benetti A P et al 1997 Encoding of corneal input in two distinct regions of the spinal trigeminal nucleus in the rat: cutaneous receptive field properties, responses to thermal and chemical stimulation, modulation by diffuse noxious inhibitory controls, and projections to the parabrachial area. Journal of Neurophysiology 77:43–56

Meyers D E R, Snow P J 1982 The morphology of physiologically identified deep spinothalamic tract cells in the lumbar spinal cord of the cat. Journal of Physiology (London) 329:372–388

Morin C, Bushnell M C, Luskin M B et al 2002 Disruption of thermal perception in a multiple sclerosis patient with central pain. Clinical Journal of Pain 18:191–195

Musil S Y, Olson C R 1988 Organization of cortical and subcortical projections to anterior cingulate cortex in the cat. Journal of Comparative Neurology 272:203–218

Nathan P W, Smith M C 1979 Clinico-anatomical correlation in anterolateral cordotomy. In: Bonica J J (ed) Advances in pain research and therapy, Vol 3. Raven Press, New York, p 921–926

Nichols M L, Allen B J, Rogers S D et al 1999 Transmission of chronic nociception by spinal neurons expressing the substance P receptor. Science 286:1558–1561

Norrsell U, Craig A D 1999 Behavioral thermosensitivity after lesions of thalamic target areas of a thermosensory spinothalamic pathway in the cat. Journal of Neurophysiology 82:611–625

Pagni C A 1998 Central pain: a neurosurgical challenge. Ediziona Minerva Medica, Turin

Perl E R 1984a Pain and nociception. In: Darian-Smith I (ed) Handbook of physiology, Section 1, The nervous system, Vol III, Sensory processes. American Physiological Society, Bethesda, p 915–975

Perl E R 1984b Why are selectively responsive and multireceptive neurons both present in somatosensory pathways? In: Ottoson D (ed) Somatosensory mechanisms. Plenum, New York, p 141–161

Poggio G F, Mountcastle V B 1960 A study of the functional contributions of the lemniscal and spinothalamic systems to somatic sensibility. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 106:266–316

Price D D 1988 Psychological and neural mechanisms of pain. Raven Press, New York

Rainville P, Duncan G H, Price D D et al 1997 Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. Science 277:968–971

Ralston H J III, Ralston D D 1994 Medial lemniscal and spinal projections to the macaque thalamus: an electron microscopic study of differing GABAergic circuitry serving thalamic somatosensory mechanisms. Journal of Neuroscience 14:2485–2502

Rausell E, Jones E G 1991 Chemically distinct compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys relay principal and spinal trigeminal pathways to different layers of the somatosensory cortex. Journal of Neuroscience 11:226–237

Ray J P, Price J L 1993 The organization of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. Journal of Comparative Neurology 337:1–31

Sadikot A F, Parent A, François C 1992 Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a PHA-L study of subcortical projections. Journal of Comparative Neurology 315:137–159

Sato A, Schmidt R F 1973 Somatosympathetic reflexes: afferent fibers, central pathways, discharge characteristics. Physiological Reviews 53:916–947

Schmahmann J D, Leifer D 1992 Parietal pseudothalamic pain syndrome: clinical features and anatomic correlates. Archives of Neurology 49:1032–1037

Schouenborg J, Weng H R, Kalliomäki J et al 1995 A survey of spinal dorsal horn neurones encoding the spatial organization of withdrawal reflexes in the rat. Experimental Brain Research 106:19–27

Sessle B J 1987 The neurobiology of facial and dental pain: present knowledge, future directions. Journal of Dental Research 66:962–981

Shi T, Stevens R T, Tessier J et al 1993 Spinothalamocortical inputs nonpreferentially innervate the superficial and deep cortical layers of SI. Neuroscience Letters 160:209–213

Siegfried J 1987 Stimulation of thalamic nuclei in human: sensory and therapeutical aspects. In: Besson J-M, Guilbaud G, Peschanski M (eds) Thalamus and pain. Excerpta Medica, Amsterdam, p 271–278

Stepniewska I, Sakai S T, Qi H X et al 2002 Somatosensory input to the ventrolateral thalamic region in the macaque monkey: a potential substrate for parkinsonian tremor. Journal of Comparative Neurology 455:378–395

Strassman A, Mason P, Moskowitz M et al 1986 Response of brainstem trigeminal neurons to electrical stimulation of the dura. Brain Research 379:242–250

Strigo I A, Duncan G H, Boivin M et al 2003 Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain. Journal of Neurophysiology 89:3294–3303

Tasker R R 1984 Stereotaxic surgery. In: Wall PD, Melzack R (eds) Textbook of pain. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 639–655

Tommerdahl M, Delemos K A, Vierck C J Jr et al 1996 Anterior parietal cortical response to tactile and skin-heating stimuli applied to the same skin site. Journal of Neurophysiology 75:2662–2670

Treede R D, Kenshalo D R, Gracely R H et al 1999 The cortical representation of pain. Pain 79:105–111

Villanueva L, Nathan P W 2000 Multiple pain pathways. In: Devor M, Rowbotham M C, Wiesenfeld-Hallin Z (eds) Proceedings of the 9th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle, p 371–386

Villanueva L, Desbois C, Le Bars D et al 1998 Organization of diencephalic projections from the medullary subnucleus reticularis dorsalis and the adjacent cuneate nucleus: A retrograde and anterograde tracer study in the rat. Journal of Comparative Neurology 390:133–160

Wall P D 1973 Dorsal horn electrophysiology. In: Iggo A (ed) Handbook of sensory physiology – somatosensory system. Springer-Verlag, Berlin

Westlund K N, Bowker R M, Ziegler M G et al 1984 Origins and terminations of descending noradrenergic projections to the spinal cord of monkey. Brain Research 292:1–16

White J C, Sweet W H 1969 Pain and the neurosurgeon: a forty-year experience. Thomas, Springfield

Wiberg M, Westman J, Blomqvist A 1987 Somatosensory projection to the mesencephalon: an anatomical study in the monkey. Journal of Comparative Neurology 264:92–117

Willis W D 1985 The pain system. Karger, Basel

Wilson L B, Andrew D, Craig A D 2002 Activation of spinobulbar lamina I neurons by static muscle contraction. Journal of Neurophysiology 87:1641–1645

Yezierski R P 1988 Spinomesencephalic tract: projections from the lumbosacral spinal cord of the rat, cat, and monkey. Journal of Comparative Neurology 267:131–146

Yezierski R P, Schwartz R H 1986 Response and receptive-field properties of spinomesencephalic tract cells in the cat. Journal of Neurophysiology 55:76–96

Yoshida A, Dostrovsky J O, Chiang C Y 1992 The afferent and efferent connections of the nucleus submedius in the rat. Journal of Comparative Neurology 324:115–133

Young R F 1982 Effect of trigeminal tractotomy on dental sensation in humans. Journal of Neurosurgery 56:812–818

Zhang S, Tang J S, Yuan B et al 1998 Inhibitory effects of glutamate-induced activation of thalamic nucleus submedius are mediated by ventrolateral orbital cortex and periaqueductal gray in rats. European Journal of Pain 2:153–163

CAPÍTULO 12

Interacciones autonómo-endocrinas e inmunitarias en el dolor agudo y crónico

Wilfrid Jänig y Jon D. Levine

Resumen

El dolor es una señal de alarma no sólo para la lesión nerviosa o tisular focal sino también como un indicador de enfermedad sistémica. Los signos generados por los sistemas autónomo, endocrino y autoinmunitario, coordinados a través de los circuitos del sistema nervioso central (SNC), producen cambios que son percibidos como dolor, y la falta de regulación de estas vías de señales bidireccionales puede contribuir a generalizar los síndromes dolorosos y los síntomas de la enfermedad. Este capítulo resume la comunicación bidireccional entre los circuitos del SNC y los sistemas autónomo, endocrino e inmunitario que se encuentran involucrados en las defensas del huésped, lo cual también contribuye al aumento de la sensación dolorosa. Estas interacciones son:

- La señalización desde el sistema inmunitario al SNC a través de diferentes ramas subdiafragmáticas del nervio vago, para inducir los síntomas de la enfermedad.
- Las interacciones entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso periférico que puede contribuir a la generación de dolor inflamatorio y neuropático.
- La modulación del sistema inmunitario y la respuesta inflamatoria a través de circuitos del SNC que controlan la producción y liberación de mediadores hormonales neuroendocrinos en el eje de estrés simpaticoadrenérgico.
- La confluencia de los componentes sensoriales nociceptivos y eferentes simpáticos del sistema nervioso periférico en el contexto de una inflamación y lesión nerviosa, produciendo dolor mantenido por el simpático.
- La regulación del umbral nociceptivo basal y los estados hiperalgésicos mediante cambios crónicos a largo plazo, en la función neuroendocrina.

Este sistema integrado proporciona un modelo mediante el cual se empieza a comprender la fisiopatología de los síndromes dolorosos que hoy se conocen vagamente.

INTRODUCCIÓN

El organismo tiene múltiples mecanismos protectores para afrontar el continuo reto establecido por los estímulos dolorosos y de estrés que se originan en el mundo exterior. Estos mecanismos son las interacciones bidireccionales entre el sistema inmunitario, el sistema nociceptivo, el sistema nervioso autónomo (de manera notable el sistema nervioso simpático), el sistema neuroendocrino y los circuitos del SNC; este último orquesta sus interacciones. Estos mecanismos protectores permiten al organismo funcionar en un ambiente dinámico, agresivo y frecuentemente peligroso. La vida en un ambiente tan hostil no es posible sin el sistema inmunitario y el sistema nociceptivo periférico, ambos monitorizando continuamente los eventos potencialmente tóxicos y lesivos para los tejidos, o sin los sistemas de defensa organizados centralmente. Los ejemplos obvios son los seres humanos que carecen de neuronas nociceptoras periféricas o que tienen suprimida la inmunidad.

Los mecanismos de protección se adaptan continuamente a la situación a la cual se encuentra expuesto el organismo. Funcionan tanto en los cambios rápidos (segundos a horas) como en los lentos (días a meses). El conocimiento de este funcionamiento conlleva a mejores estrategias terapéuticas en el tratamiento de las diversas enfermedades, incluyendo el dolor crónico. Esta aproximación requiere un conocimiento detallado de cómo funcionan estos mecanismos en condiciones agudas y crónicas específicas (estrés y dolor).

La integración de los mecanismos protectores nerviosos, endocrinos e inmunitarios para la protección del organismo se produce en el cerebro (tronco cerebral, hipotálamo, sistema límbico y neocorteza). La percepción de las sensaciones, la sensación de las emociones y las respuestas autónomas, endocrinas y somatomotoras están coordinadas, y por tanto son «lecturas» paralelas de las representaciones centrales. Las representaciones centrales, en cambio, obtienen continuamente señales nerviosas aferentes, hormonales e inmunitarias que proporcionan información acerca del estado de los diferentes tejidos (Fig. 12.1). Estas representaciones centrales actúan retrógradamente en los tejidos periféricos, el sistema inmunitario, y las neuronas nociceptivas aferentes primarias a través del sistema endocrino y del sistema nervioso autónomo. Los circuitos centrales también son el origen de las respuestas a la enfermedad, que incluyen sentimientos de aversión, dolor e hiperalgesia. Esta integración central se encuentra relacionada o es idéntica a los procesos de integración que involucran a los sistemas neuroendocrino, inmunitario y nervioso, y que se producen durante agresiones ambientales tales como las infecciones virales y bacterianas (Arkins et al 2001, Miller et al 2001).

Normalmente, el funcionamiento de los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario se estudian de manera separada, incluso cuando los científicos tratan con los mismos temas desde una perspectiva distinta. Por tanto, el dolor, visto desde la perspectiva general de la protección del organismo, es un evento complejo. Esto, probablemente, se ve reflejado en muchos fenómenos clínicos, la mayoría de los cuales no se comprenden (p. ej., síntomas de enfermedad y síndromes de dolor generalizados). Nos centraremos en los siguientes aspectos específicos de las interacciones nerviosas, endocrinas e inmunitarias, y en su papel en el dolor.

- La comunicación bilateral entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario en la protección del organismo.
- Las señales producidas desde el sistema inmunitario en la generación de las respuestas a la enfermedad.
- Las señales producidas desde el sistema inmunitario en la generación del dolor inflamatorio y neuropático.
- La modulación del sistema inmunitario por el sistema nervioso simpático.
- El papel del sistema nervioso simpático en la generación del dolor.
- La modulación neuroendocrina de los estados de hiperalgesia.

COMUNICACIÓN BIDIRECCIONAL ENTRE EL CEREBRO Y EL ORGANISMO EN LA PROTECCIÓN TISULAR

El cerebro y el cuerpo están conectados bidireccionalmente a través de varias vías nerviosas y no nerviosas (Fig. 12.2). Los canales aferentes emiten continuamente señales sobre el estado de los tejidos corporales,

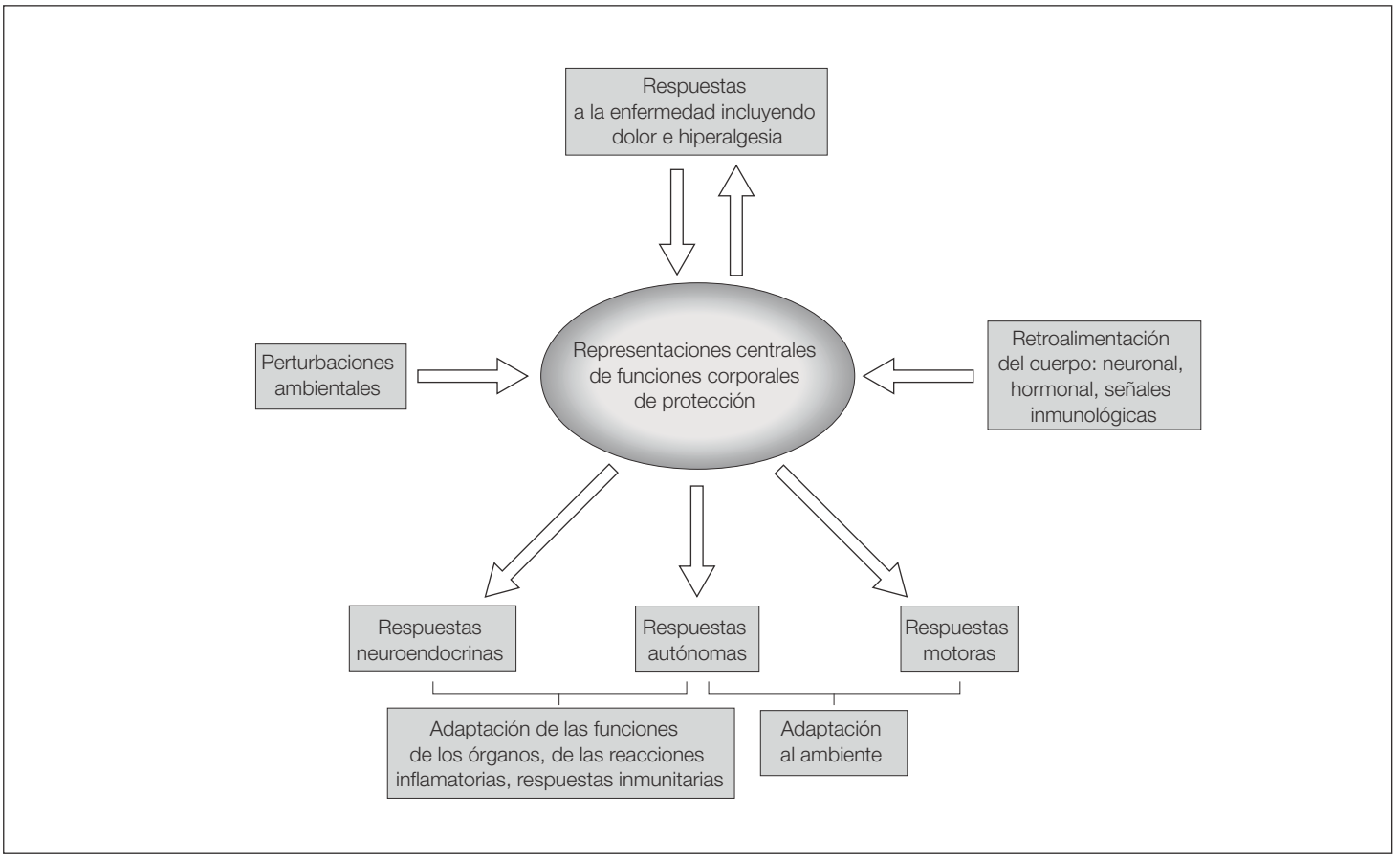


Fig. 12.1 Mecanismos de protección: llegada de la información, representaciones centrales y salida de la información. La activación de los circuitos centrales produce respuestas neuroendocrinas, autónomas, somatomotoras y de enfermedad, así como dolor e hiperalgesia (como componente de la respuesta a la enfermedad). La retroalimentación aferente de los tejidos orgánicos es nerviosa y hormonal, y se encuentra mediada por citocinas del sistema inmunitario. Los circuitos centrales se encuentran adaptados, por el cerebro anterior, a las situaciones ambientales. (Modificado de Jänig & Häbler 2000b.)

y los envían al cerebro, el cual integra dicha información e inicia señales eferentes neurales y hormonales, que conforman las respuestas de protección del organismo.

Señales aferentes del cuerpo al cerebro

La actividad de los impulsos en las neuronas aferentes primarias, con función nociceptiva, desde todos los lugares del cuerpo –superficie (piel), somático profundo y visceral– converge continuamente en el cerebro. Esta transmisión de los impulsos, basada en el sistema nervioso, es rápida. Las neuronas aferentes primarias recogen la información nociceptiva de los órganos somáticos y viscerales. Los nociceptores tienen axones no mielinizados o mielinizados de pequeño diámetro, y numéricamente son el grupo más grande de neuronas aferentes primarias. Cada órgano del cuerpo está inervado por varias clases funcionales de neuronas nociceptoras aferentes, aunque se discute la forma en la cual los eventos nocivos viscerales se codifican a través de neuronas aferentes viscerales medulares (Cervero 1994, Cervero & Jänig 1992, Gebhart 1996, Jänig 1996, Jänig & Häbler 2002, Jänig & Koltzenburg 1993). Los aferentes vagales que inervan la sección gastroduodenal del tracto gastrointestinal, y que se estimulan mediante la aplicación de ácido en la mucosa están involucrados en las reacciones de protección del dolor, pero probablemente no en la percepción consciente del dolor (Holzer 2002, 2003). Las señales aferentes también pueden ser hormonales, ejerciendo su influencia en el SNC a través de la acción en sus respectivos receptores (p. ej., corticosterona, colecistocinina, progesterona y leptina).

Las señales de los procesos inflamatorios que involucran al sistema inmunitario pueden actuar a nivel del hipotálamo, a través de los órganos circunventriculares. Estas señales consisten en las citocinas proinflamatorias interleucina (IL) -1 e IL-6, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). En el tracto gastrointestinal los microorganismos, los antígenos y las sustancias tóxicas activan las células relacionadas con el tejido linfoide asociado a la víscera hueca. El estado de este sistema de defensa celular se envía al cerebro, mediante citocinas proinflamatorias o a través de neuronas vagales aferentes.

El cerebro, concretamente el hipotálamo, recibe continuamente señales físicas y químicas desde la periferia, las cuales son importantes en las reacciones homeostáticas corporales (p. ej., en el control de la temperatura corporal central, la osmolalidad del líquido extracelular y la concentración de glucosa en el líquido extracelular).

Señales eferentes del cerebro a los tejidos corporales

La actividad coordinada en las neuronas motoras somáticas genera el comportamiento protector apropiado. Las señales nerviosas que tienen como objetivo los tejidos del organismo se generan en las vías eferentes simpáticas y parasimpáticas. Estas vías se distinguen del tejido diana y, por tanto, también tienen distintas funciones (Jänig 2005, Jänig y Häbler 1999, Jänig y McLachlan 1992, 1999). Esto se aplica a las funciones clásicas de las neuronas autónomas y, probablemente, también a funciones relacionadas con reacciones corporales protectoras (p. ej., regulación de la función inmunitaria por el sistema nervioso simpático: véase más adelante y Jänig y Häbler 2000a). Las señales endocrinas se

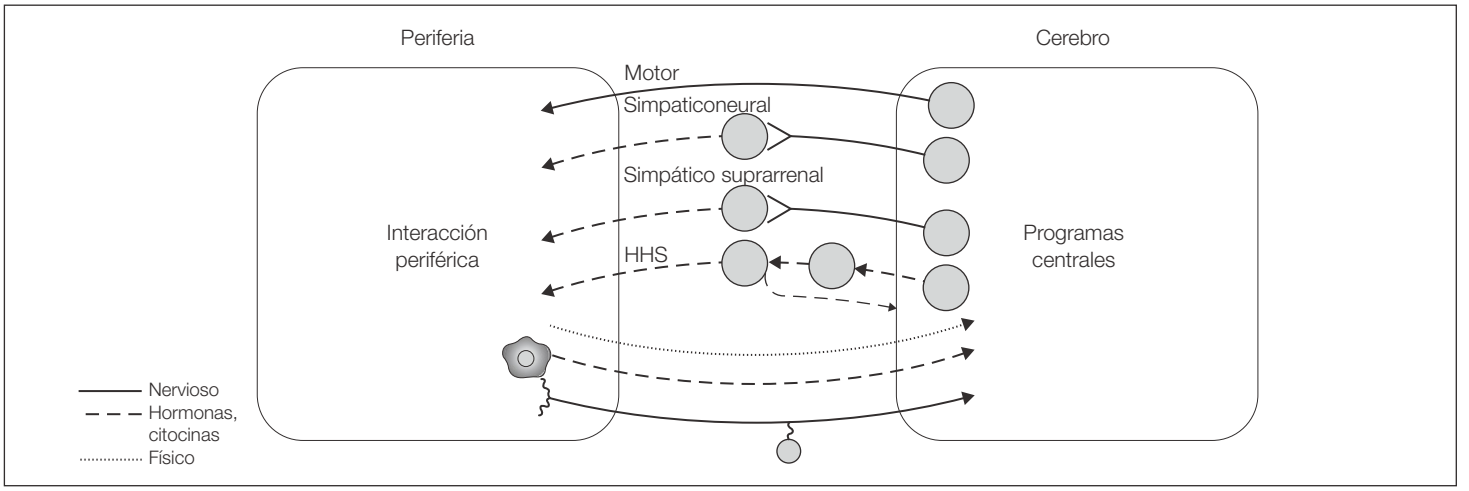


Fig. 12.2 Comunicación recíproca entre la periferia y el cerebro en la protección del organismo. La comunicación eferente se produce a través del sistema motor (motor), los sistemas simpaticoneurales, el sistema simpático suprarrenal (neuroendocrino), y el sistema hipotalamo-hipofisiario-suprarrenal (HHS). Las señales aferentes son nerviosas (neuronas aferentes primarias), hormonales de los sistemas neuroendocrinos, por citocinas del sistema inmunitario, y físicas (osmolalidad, temperatura corporal central, concentración de glucosa, etc.).

generan en el sistema hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal y en el sistema simpático suprarrenal (médula suprarrenal).

Circuitos centrales involucrados en la protección corporal

Los reflejos protectores se programan a nivel de la médula espinal posterior. La regulaciones elementales homeostáticas relacionadas con el sistema cardiovascular, la respiración o el tracto gastrointestinal están representadas en el tronco cerebral bajo. Las regulaciones homeostáticas complejas están representadas en el tronco cerebral alto y el hipotálamo. Estos mecanismos de regulación incluyen componentes endocrinos, autónomos y motores (Bandler & Shipley 1994).

La regulación homeostática de las funciones corporales se adapta a los estados internos de los tejidos y a las perturbaciones ambientales. Este proceso de adaptación, a veces, se denomina allostasis (Cuadro 12.1; McEwen 2001).

Los circuitos de control central incluyen sistemas nerviosos que controlan intensamente la transmisión del impulso doloroso en la médula espinal. Estos sistemas endógenos de control neuronal están representados a nivel del tronco cerebral (sustancia gris periacueductal; tegmento pontino dorsolateral, incluyendo área A5; médula ventromedial; núcleo caudal del rafe), y se encuentran bajo la influencia del cerebro anterior (corteza y sistema límbico). Ellos pueden atenuar o aumentar la transmisión del impulso nociceptivo, produciendo analgesia o hiperalgesia, respectivamente, y se encuentran estrechamente relacionados con otros sistemas de control, como la regulación de la temperatura corporal, la regulación de las funciones sexuales y la regulación de las conductas de defensa (Mason 2001).

Los canales de comunicación aferentes y eferentes, así como los controles centrales involucrados en la protección del cuerpo actúan tanto en períodos cortos (segundos a horas) como en períodos largos (días a meses). Ellos son los responsables de generar respuestas que permiten al organismo manejar las situaciones de estrés tanto internas como externas. Trabajan continuamente en condiciones biológicas normales, y son esenciales para la supervivencia del organismo. Sin embargo, una vez que estas regulaciones alostáticas son llevadas al extremo o no son limitadas, pueden convertirse en deletéreas para el organismo. Estas enfermedades sistémicas no se pueden reducir a alteraciones específicas en células puntuales (neuronas y células del sistema inmunitario), partes de células (receptores de membrana o vías de señalización intracelular) o subestructuras moleculares (cambios moleculares de canales iónicos), aunque los cambios específicos celulares o subcelulares siempre son partes integrales de las enfermedades sistémicas.

CITOCINAS QUE GENERAN DOLOR E HIPERALGESIA

La comunicación del sistema inmunitario con el sistema nervioso periférico y el SNC, y con los sistemas endocrinos está mediada por citocinas. Estas moléculas pueden sintetizarse y liberarse desde todas las células, activadas por cualquier forma de estímulos que pongan en peligro la integridad de los tejidos. Las células del sistema inmunitario se especializan, particularmente, en el uso de citocinas como moléculas señalizadoras de manera paracrina y autocrina. La comunicación entre el sistema inmunitario periférico y las neuronas centrales se realiza a través de los órganos circunventriculares (p. ej., el órgano vasculoso de

Cuadro 12.1 Homeostasia y alostasia

El mantenimiento de parámetros fisiológicos tales como la concentración de iones, la glucosa sanguínea, los gases arteriales sanguíneos, la temperatura corporal central, etc., en un rango estrecho se llama homeostasia. La regulación homeostática involucra los sistemas autónomo, endocrino y respiratorio. El concepto de homeostasia fue formulado por Walter B. Cannon (1929), basado en la idea, formulada por Claude Bernard en el siglo XIX, de la constancia del medio interno del cuerpo. El proceso de mantener la estabilidad en el medio interno de la matriz líquida durante los cambios en el organismo y en el ambiente requiere sistemas que tienen un amplio rango de actividad, como el sistema cardiovascular, el sistema termorregulador, el sistema metabólico (tracto gastrointestinal y sistema endocrino como la insulina, el glucagón, la leptina y el eje tiroideo), y el sistema inmunitario.

La adaptación de los parámetros del medio interno en respuesta a los estímulos internos y ambientales (ejercicio, hambre, temperatura, carga y agresión física) se describen con el concepto de alostasia. Este tipo de regulación adaptativa se pone en marcha rápidamente durante las perturbaciones internas o ambientales, y luego se apaga cuando ya no se necesita. Las respuestas alostáticas mantenidas por períodos prolongados resultan en el agotamiento del mecanismo en cuestión, incluyendo las neuronas. Esto se llama carga alostática. Las consecuencias de la carga alostática pueden llevar a varios tipos de enfermedad, como la hipertensión, el infarto de miocardio, la obesidad, la diabetes, la ateroesclerosis y el síndrome metabólico (McEwen 1998, 2001).

la lámina terminal en el hipotálamo o el área postrema en el tronco cerebral bajo) o a través de neuronas aferentes primarias (aferencias vagales abdominales, véase más adelante). Las citocinas se encuentran involucradas principalmente en la generación de respuestas del huésped a la enfermedad, la infección o las lesiones tisulares, como la inflamación. No es extraño que las citocinas se encuentren involucradas en múltiples funciones, ya que existe una amplia variedad de estímulos y condiciones que sufren una agresión a los tejidos, siendo el común denominador la detección de la lesión tisular y, por tanto, de la amenaza al organismo. La síntesis y liberación de citocinas en respuesta al estímulo patógeno es rápida, y se produce en minutos; la vida media de las citocinas liberadas en la sangre también se encuentra en el orden de minutos. Después, las citocinas ya no se expresan, y no están involucradas en la regulación de la homeostasia subyacente. Esto distingue a las citocinas de las hormonas, que se expresan constantemente, se liberan continuamente, y están involucradas en la regulación clásica de la homeostasia (Dinarello 1999).

Las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF-α desempeñan un papel en el dolor y la hiperalgesia. Aquí se resume el papel de estas citocinas liberadas por células inflamatorias en los tejidos periféricos (como macrófagos, leucocitos, células de Schwann, células endoteliales y otras) en la generación de dolor e hiperalgesia. La función de las citocinas proinflamatorias liberadas por la glía (microglía y astrocitos) en la médula posterior, activadas por patógenos (bacterias y virus), liberadas por aferencias nociceptivas, o por otras sustancias liberadas por neuronas (p. ej., óxido nítrico y prostaglandinas), no se tratará en este capítulo, pero se discute en Watkins & Maier (2000, 2002) y Watkins et al (2003).

Respuestas a la enfermedad, incluyendo hiperalgesia, mediada por aferencias vagales

En las ratas, cuando se inyectan intraperitonealmente agentes inductores de enfermedad, como la endotoxina bacteriana de la pared celular o lipopolisacárido (LPS), se produce hiperalgesia (Fig. 12.3). Este efecto está mediado por la actividad a nivel de las aferencias vagales subdiafragmáticas, especialmente los aferentes que se encuentran en la rama hepática. Se ha sugerido que los LPS activan los macrófagos hepáticos (células de Kupffer), que liberan IL-1β y TNF-α. Éstos, a su vez, activan las aferencias vagales que inervan el hígado. Inyectados intraperitonealmente, la IL-1β y el TNF-α generan hiperalgesia, que desaparece con la vagotomía (Maier & Watkins 1998, Watkins & Maier 2000, Watkins et al 1995). Estos resultados sugieren que las aferencias vagales, que probablemente inervan el hígado, se activan mediante citocinas proinflamatorias (IL-1β y TNF-α). Estas citocinas son liberadas por los macrófagos activados (células de Kupffer), las células dendríticas y los leucocitos. Los aferentes vagales envían las señales de estos eventos al cerebro, resultando en un comportamiento relacionado con el dolor. Las citocinas proinflamatorias o activan las aferencias vagales directamente o se unen específicamente a células glómicas en los paraganglios abdominales que se encuentran inervados por aferencias vagales; las aferencias vagales activadas transmiten la señal de los eventos periféricos al cerebro, produciendo hiperalgesia.

La primera fase (rápida) de la respuesta febril que se genera en la rata y en la cobaya por una inyección intravenosa de LPS también está mediada por aferencias vagales que, posiblemente, inervan el hígado (Blatteis & Sehic 1994). El componente rápido de la fiebre generado por los LPS se logra abolir selectivamente mediante la sección de la rama hepática del nervio vago abdominal (Romanovsky 2000). La activación de aferencias vagales por los LPS conlleva la activación de neuronas en el núcleo del tracto solitario y, posteriormente, de neuronas noradrenérgicas en las áreas A1 y A2 del tronco cerebral que se proyectan al hipotálamo.

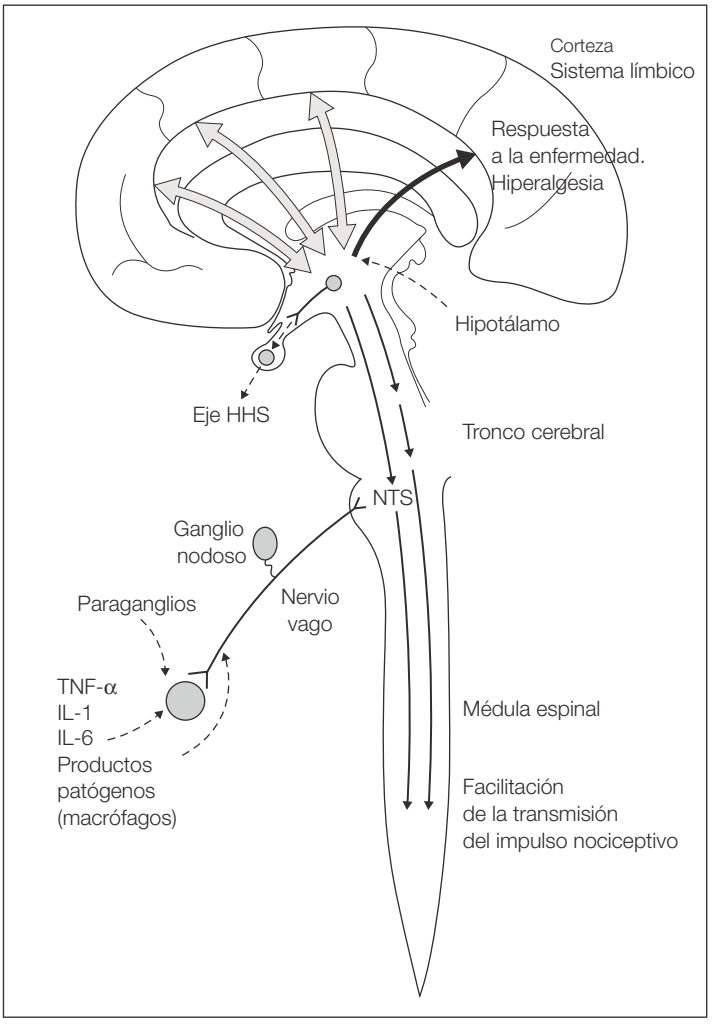


Fig. 12.3 Las respuestas a la enfermedad (incluyendo hiperalgesia y dolor) se desencadenan por estímulos patogénicos en las vísceras. Los patógenos (virus, bacterias y otros) activan las células inmunitarias fagocíticas (macrófagos, células de Kupffer en el hígado). Estas células inmunitarias activadas liberan citocinas proinflamatorias: interleucina (IL)-1, IL-6, y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). Las citocinas activan los aferentes vagales proyectándose a través de la rama hepática del nervio vago abdominal (probablemente a través de los paraganglios, pero quizá también independientemente de los paraganglios). La estimulación de los aferentes vagales activa las neuronas de segundo orden en el núcleo del tracto solitario (NTS) en la médula oblongata. Esto lleva a la activación de vías que crean respuestas a la enfermedad, que incluyen hiperalgesia y dolor. Las respuestas a la enfermedad se producen por activación del núcleo paraventricular del hipotálamo y por estructuras del sistema límbico (p. ej., el hipocampo). Especialmente el dolor y la hiperalgesia se generan por la facilitación de la transmisión del impulso nociceptivo en la médula espinal (y, probablemente, en otros lugares). Esta facilitación está mediada por vías descendentes del NTS (a través del núcleo del rafe mayor) y, probablemente, desde el hipotálamo. HHS, eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal. (Modificado con permiso de Goehler et al 2000.)

El comportamiento doloroso mediado por aferencias vagales, activadas por la inyección intraperitoneal de LPS o de las citocinas proinflamatorias, forma parte de un comportamiento general de la enfermedad caracterizado por varias respuestas protectoras a la enfermedad –por ejemplo: inmovilidad, interacción social disminuida, disminución de la ingesta de alimentos, formación de aversión al gusto de nuevos alimentos, disminución de la digestión, pérdida de peso (anorexia), fiebre, aumento del sueño, cambio en las funciones endocrinas (activación del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal), y malestar (Maier y Watkins 1998)–, y se correlaciona con marcadas alteraciones de la función cerebral. Por ejemplo, la

aversión a la comida y la anorexia se generan en ratas mediante la inyección intraperitoneal de TNF-α y mediante la implantación subcutánea de células tumorales de Leydig LTW(m). Ambas respuestas a la enfermedad se atenúan o desaparecen mediante la vagotomía subdiafragmática (Bernstein 1996; véase también Bret-Dibat et al 1995). Se ha demostrado que las endotoxinas o las citocinas proinflamatorias (IL-1β y TNF-α) inyectadas intraperitonealmente activan las células de los ganglionos nodosos (Gaykema et al 1998) y, posteriormente, varias áreas cerebrales en los roedores (como lo indica el marcador de actividad neuronal, Fos, en neuronas del núcleo del tracto solitario, núcleo parabraquial, y los nucleos hipotalámicos supraópticos y paraventriculares); asimismo, inducen la producción de IL-1β ARNm en la hipófisis, el hipotálamo y el hipocampo. Estos cambios no se producen o se encuentran significativamente atenuados en los animales vagotomizados a nivel subdiafragmático (Ericsson et al 1994, Laye et al 1995; para una discusión crítica, véase Dantzer et al 1998, 2000, Sawchenko et al 1996).

Watkins, Mayer y sus colaboradores han desarrollado la tesis general de que las aferencias abdominales vagales que se proyectan a través de la rama hepática del nervio vago abdominal forman una interfase neural importante entre el sistema inmunitario y el cerebro. La activación de estas aferencias mediante señales del sistema inmunitario (citocinas proinflamatorias IL-1β, TNF-α e IL-6) generan, a través de diferentes centros en el tronco cerebral y el hipotálamo, respuestas a la enfermedad, siendo uno de los componentes del dolor y la hiperalgesia. Los mecanismos subyacentes de estas respuestas a la enfermedad se han discutido anteriormente (Goehler et al 2000, Maier & Watkins 1998, Watkins & Maier 1999, 2000). La fisiología de las aferencias vagales que se relacionan con la comunicación con el sistema inmunitario –el cual opera como un sistema sensorial difuso para la detección de constituyentes químicos asociados con microorganismos infecciosos y sus toxinas– y con el cerebro aún se encuentra en estudio.

Citocinas y dolor inflamatorio

Basados en experimentos del comportamiento realizados en ratas (estudiando la hiperalgesia mecánica y térmica), se ha demostrado que la lesión tisular, la inyección de la endotoxina de la pared celular bacteriana LPS, o la inyección de carageno (un polisacárido de una planta) estimulan la inflamación tisular y producen una sensibilización de los nociceptores (Fig. 12.4). Las intervenciones farmacológicas sistemáticas usando bloqueantes o inhibidores de varios mediadores demuestra que las citocinas proinflamatorias TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-8 pueden estar involucradas en este proceso de sensibilización y, por tanto, en la generación de hiperalgesia (Poole et al 1999, Sachs et al 2002, Woolf et al 1996, 1997). Las vías putativas involucradas se muestran en la Figura 12.5. Los estímulos patógenos llevan a la activación de las células residentes, y a la liberación del mediador inflamatorio bradiquinina (un octapéptido sintetizado a partir de las α_2-globulinas del plasma por las calicreínas circulantes plasmáticas) y de otros mediadores. Los mediadores inflamatorios y el estímulo patógeno en sí activan a los macrófagos, los monocitos y a otras células relacionadas con la inmunidad. Estas células liberan TNF-α, que genera una sensibilización de los nociceptores mediante dos posibles vías.

1. Induce la producción de IL-6 e IL-1β por las células inmunitarias, mientras que la IL-6 aumenta la producción de IL-1β. Estas interleucinas estimulan la ciclooxigenasa-2 (Cox-2) y la producción de prostaglandinas E_2 e I_2 (PGE_2, PGI_2), que reaccionan con las terminaciones nociceptoras a través de receptores de prostaglandinas tipo E.
2. Induce la liberación de IL-8 desde las células endoteliales y los macrófagos. La IL-8 reacciona con las terminales simpáticas, que se supone son las mediadoras de la sensibilización de las terminales aferentes nociceptoras, mediante la liberación de noradrenalina, que actúa a través de los receptores adrenérgicos β_2.

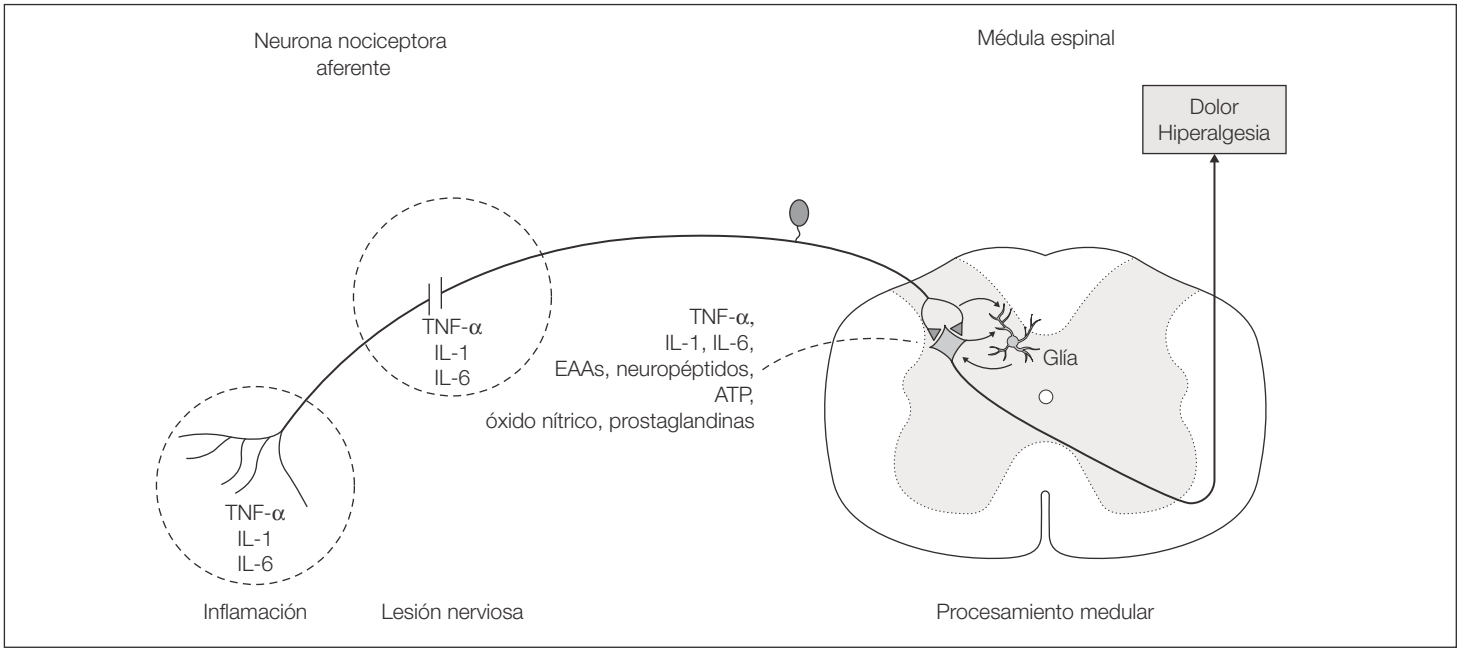


Fig 12.4 Papel de las citocinas proinflamatorias en la generación del dolor y la hiperalgesia, mediante la activación y la sensibilización de neuronas nociceptivas aferentes durante una inflamación tisular o un traumatismo con lesión nerviosa. Las citocinas inflamatorias –interleucina (IL)-1, IL-6, y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α)– se liberan por los macrófagos y otras células inmunitarias, y llevan a la activación y sensibilización de las aferencias nociceptivas (véase Fig. 12.5), así como a cambios transcripcionales en las neuronas aferentes (no descritas aquí). En la médula espinal, la activación de las neuronas primarias aferentes y neuronas de segundo orden produce la activación de las células gliales (microglía y astroglía) mediante la liberación de aminoácidos excitatorios (EAAs) como el glutamato y los neuropéptidos (NP). Las células gliales activadas a cambio sintetizan y liberan citocinas proinflamatorias, óxido nítrico (NO), prostaglandinas (PG), trifosfato de adenosina (ATP) y otros compuestos, que aumentan la transmisión del impulso doloroso. Algunos pasos en este esquema son hipotéticos, y deben verificarse experimentalmente usando experimentos neurofisiológicos (véase discusión de Watkins & Maier 2000, 2002; Watkins et al 2003).

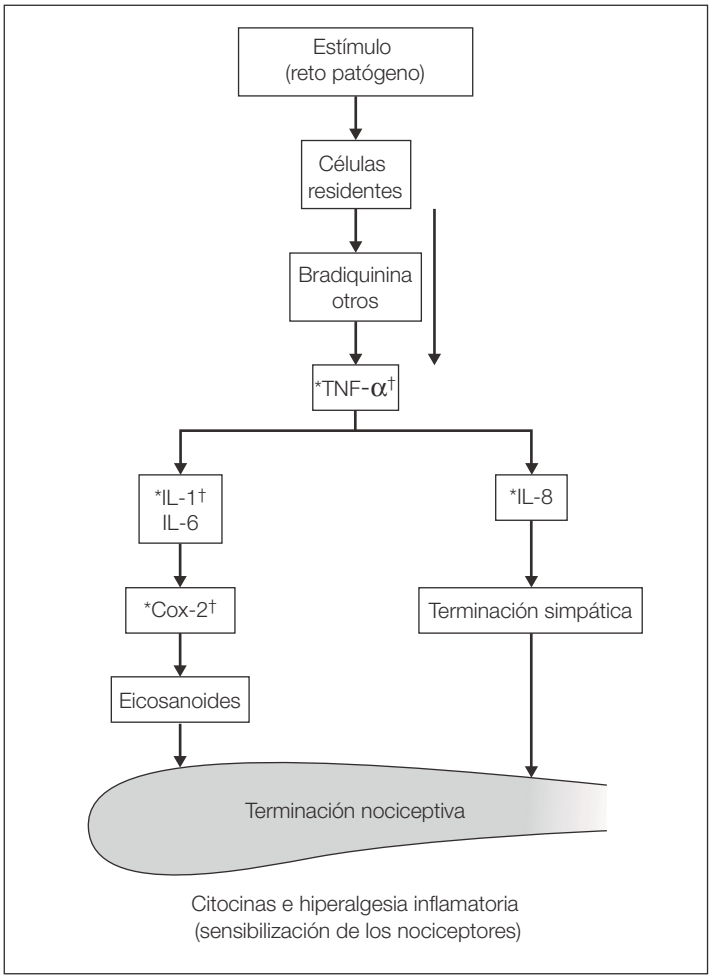


Fig. 12.5 Papel de las citocinas en la sensibilización de los nociceptores durante la inflamación y los mecanismos subyacentes que llevan a la hiperalgesia. Los estímulos patogénicos activan las células residentes y producen la liberación de mediadores inflamatorios (como la bradiquinina). Las citocinas proinflamatorias se sintetizan y liberan por los macrófagos y otras células inmunitarias o relacionadas con el sistema inmunitario. Se postula que los nociceptores se sensibilizan por dos vías que involucran a las citocinas. Primero, el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α) induce la síntesis y liberación de IL-1 e IL-6, que, a su vez, inducen la liberación de eicosanoides (prostaglandina E_2 e I_2) a través de la activación de la ciclooxigenasa 2 (Cox-2). Segundo, el TNF-α induce la síntesis y liberación de IL-8. La IL-8 activa las terminales simpáticas que sensibilizan los nociceptores vía receptores adrenérgicos β_2. Los glucocorticoides inhiben la síntesis de las citocinas y la activación de la Cox -2 (indicado con asteriscos). Las citocinas antiinflamatorias (como la IL-4 y la IL-10), que también se sintetizan y liberan por células inmunitarias, inhiben la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias (indicado con †). Este esquema es enteramente dependiente de los experimentos conductuales y de las intervenciones farmacológicas. Los diferentes pasos requerirán ser verificados experimentalmente mediante experimentos neurofisiológicos. (Modificado de Poole et al 1999.)

Estas dos vías periféricas, que involucran a las citocinas, por las cuales se pueden sensibilizar las aferencias nociceptoras, se encuentran bajo control inhibitorio de los glucocorticoides circulantes (indicado con asteriscos en la Fig. 12.5) y de otras interleucinas antiinflamatorias (p. ej., IL-4 e IL-10, indicadas por signos de obelisco en la Fig. 12.5).

Es importante destacar que estos mecanismos se han deducido basándose en experimentos sobre comportamientos, y que todavía faltan pruebas de dicha interacción mediante el estudio de la actividad de los nociceptores con, por ejemplo, técnicas electrofisiológicas.

Citocinas y dolor neuropático

La lesión traumática de un nervio puede producir dolor. Los mecanismos subyacentes se relacionan con los cambios morfológicos, bioquímicos y fisiológicos de las neuronas aferentes primarias y centrales. Un componente periférico importante en la generación del dolor neuropático que se desarrolla después de un traumatismo nervioso es la inflamación periférica. El traumatismo nervioso se sigue de la activación de los macrófagos residentes, otras células fagocíticas, células de Schwann y fibroblastos. Las células residentes liberan citocinas inflamatorias (p. ej., TNF-α, IL-1 e IL-6). Esto lleva a la atracción endoneural de células inmunitarias no residentes y a la amplificación del proceso inflamatorio intraneural. Se cree que las citocinas proinflamatorias liberadas intraneuralmente son un componente importante en la generación de impulsos ectópicos por parte de las fibras nerviosas aferentes lesionadas y, por tanto, en la generación del dolor neuropático. Los mecanismos subyacentes por los cuales las interleucinas contribuyen a la generación de impulsos ectópicos todavía es un área importante que requiere estudio en un futuro (Myers et al 1999, Watkins & Maier 2000, 2002).

MODULACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO POR EL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

El hipotálamo puede influir en el sistema inmunitario a través del sistema nervioso simpático y, por tanto, controlar los mecanismos de protección del organismo a nivel celular (véase Adler et al 1991, Besedovsky & Del Rey 1995, Hori et al 1995, Madden & Felten 1995, Madden et al 1995). Los parámetros de los tejidos inmunitarios potencialmente controlados incluyen la proliferación, circulación y tráfico de linfocitos; la actividad funcional de las células linfoides (p. ej., la actividad de las células *natural killer*) y la producción de citocinas, la hemopoyesis de la médula ósea, la inmunidad de la mucosa; y el desarrollo de los timocitos (para detalles de los mecanismos potenciales, véase Elenkov et al 2000). Los mecanismos de esta influencia aún se encuentran sin resolver (Ader & Cohen 1993, Besedovsky & Del Rey 1995, Saphier 1993). En vista de la especificidad funcional de las vías simpáticas (Jänig 2005, Jänig & Häbler 1999, Jänig & McLachlan 1999), una pregunta clave sin contestar es: ¿existe un subsistema simpático específico que comunica las señales del cerebro con el sistema inmunitario, o es esta comunicación eferente una función general del sistema simpático? En otras palabras, ¿tiene el sistema inmunitario una vía simpática distinta de las demás vías simpáticas funcionales?

Varias observaciones apoyan la idea de que existe un canal importante de comunicación eferente del cerebro al sistema inmunitario a través del sistema nervioso simpático, y que este canal es funcionalmente distinto de todos los demás sistemas simpáticos (como los sistemas vasoconstrictores) y se encuentra bajo el control del hipotálamo.

En primer lugar, los tejidos linfoides primarios y secundarios se encuentran inervados por neuronas simpáticas noradrenérgicas posganglionares. Las varicosidades de las terminales simpáticas pueden encontrarse en estrecha proximidad con los linfocitos T y los macrófagos (véase Adler et al 1991, Bulloch 2001, Madden et al 1995), como se ha descrito en otras células diana simpáticas.

En segundo lugar, la inervación simpática del bazo del gato es numéricamente, en relación con el peso del órgano, tres veces la inervación simpática de los riñones (Baron & Jänig 1988). Los estudios fisiológicos demuestran que muchas neuronas simpáticas que inervan el bazo tienen otras funciones además de la inervación del riñón (la regulación de los vasos sanguíneos, la liberación de renina, el transporte tubular del sodio; DiBona & Kopp 1997; véase Jänig & Häbler 2000a). Estas funciones pueden estar relacionadas con el sistema inmunitario.

En tercer lugar, los estudios funcionales realizados en el bazo de roedores han demostrado lo siguiente (para revisar, véase Hori et al 1995 y sus referencias bibliográficas).

- La simpatectomía quirúrgica y química altera las respuestas inmunitarias esplénicas (p. ej., aumento de la citotoxicidad de las células *natural killer*, respuestas de proliferación linfocitaria a la estimulación por mitógenos, y producción de IL-1β).
- La estimulación del nervio esplénico reduce las respuestas inmunitarias esplénicas.
- La lesión o estimulación de diferentes lugares del hipotálamo, o la microinyección de citocinas a distintos niveles hipotalámicos, activa la respuesta inmunitaria esplénica. Estos cambios no se encuentran después de la denervación del bazo.
- La actividad del nervio esplénico resulta afectada por estas manipulaciones centrales, y los cambios en la actividad neural se correlacionan con los cambios de las respuestas inmunitarias esplénicas. Por ejemplo, la actividad de las neuronas simpáticas del bazo producida por intervenciones a nivel hipotalámico (en particular, a nivel del núcleo ventromedial) se correlaciona con la supresión de la citotoxicidad de las células *natural killer* a nivel del bazo. Esta supresión se encuentra mediada por receptores adrenérgicos-β en células *natural killer* (Katafuchi et al 1993, Okamoto et al 1996). Basados en este hallazgo, se ha postulado la existencia de un sistema neural hipotálamo-simpático que controla el sistema inmunitario (Hori et al 1995).

Finalmente, en la piel, las neuronas simpáticas posganglionares pueden inervar y modular –además de los vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas y músculos piloerectores– el sistema inmunitario de la piel (Bos & Kapsenberg 1986, Edelson & Fink 1985, Williams & Kupper 1996).

Teóricamente, deberían poder caracterizarse las neuronas simpáticas que inervan los tejidos linfoides usando estímulos adecuados para producir respuestas inmunitarias, y asignar a estas neuronas simpáticas, marcadores funcionales característicos (para revisión y referencias, véase Hori et al 1995). Esta idea lleva a dos posibles hipótesis alternativas que deben comprobarse:

1. Las neuronas de las vías simpáticas son funcionalemente específicas para los tejidos inmunitarios, y pueden ser caracterizadas mediante distintos patrones reflejos encontrados en estas neuronas ante estímulos que se relacionan con el sistema inmunitario y, por tanto, con la defensa del organismo.
2. Una hipótesis alternativa es que, más o menos, todas las vías simpáticas noradrenérgicas tienen, además de sus funciones relacionadas con el órgano diana específico, una función general que se relaciona con la defensa y protección de los tejidos. La verificación de esta hipótesis proporcionaría un argumento unificador del concepto de Cannon acerca de la función general del sistema nervioso simpático (Cannon 1939) y el concepto de la diferenciación funcional del sistema nervioso simpático (Jänig 2005).

EL DOLOR Y EL ACOPLAMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO Y LAS AFERENCIAS SIMPÁTICAS

El sistema nervioso simpático se encuentra involucrado en varias reacciones corporales de protección que se encuentran asociadas con el dolor (Bandler & Shipley 1994, Jänig 1995, Jänig & Häbler 1995, 2000a), pero no en la generación del dolor por activación o sensibilización de las neuronas aferentes (Jänig & Koltzenburg 1991, Jänig et al 1996). Sin embargo, en ciertas situaciones patológicas este sistema también puede estar involucrado en la generación de dolor. Estas situaciones se han definido mediante investigaciones cuantitativas realizadas en pacientes con dolor dependiente del sistema nervioso simpático. Basándose en estos datos cuantitativos, se han desarrollado hipótesis para evaluar experimentalmente los mecanismos del sistema nervioso simpático en la generación del dolor. Se han discutido críticamente los modelos animales reducidos y comportamentales (in vivo e in vitro) que estudian el acoplamiento del sistema simpático y del sistema sensorial (Jänig & Baron 2001, Jänig & Häbler 2000b).

Acoplamiento simpático-sensorial dependiente de la actividad de las neuronas simpáticas

El dolor dependiente de la actividad de las neuronas simpáticas es referido como dolor mantenido por el simpático (Harden et al 2001, Jänig & Stanton- Hicks 1996, Stanton-Hicks et al 1995). El dolor mantenido por el simpático incluye el dolor espontáneo y el dolor evocado por estímulos mecánicos y por frío. Puede estar presente en los síndromes dolorosos complejos I y II, y en otros síndromes dolorosos neuropáticos (Stanton-Hicks et al 1995). La idea de que el sistema nervioso simpático eferente está involucrado en el dolor se basa en una larga historia de observaciones clínicas que se han documentado en la literatura (Baron et al 1996, Bonica 1990, Harden et al 2001, White & Sweet 1969). Existen investigaciones experimentales cuantitativas realizadas recientemente que son representativas de estas observaciones en pacientes con dolor mantenido por el simpático (Ali et al 2001, Baron et al 2002, Price et al 1998, Torebjörk et al 1995). Estas investigaciones demuestran lo siguiente.

- La activación fisiológica de las neuronas simpáticas (p. ej., neuronas vasoconstrictoras cutáneas mediante enfriamiento central) puede aumentar el dolor.
- El bloqueo de la actividad simpática puede aliviar el dolor.
- La adrenalina inyectada intracutánea después de un bloqueo simpático (p. ej., pacientes con síndromes dolorosos regionales complejos con dolor mantenido por el simpático) puede reavivar el dolor en un área de la piel que era dolorosa antes del bloqueo simpático, pero no en un área control asintomática.

La interpretación de estos datos es que los nociceptores se estimulan y, posiblemente, se sensibilizan mediante la noradrenalina liberada por las fibras simpáticas. La noradrenalina actúa en receptores adrenérgicos, en nociceptores y/o su efecto excitatorio se genera indirectamente, por ejemplo, a través de cambios en el flujo sanguíneo tisular. La actividad mantenida por el simpático en las neuronas nociceptivas aferentes primarias puede generar un estado de sensibilización central o hiperexcitabilidad que lleva al dolor espontáneo y al dolor evocado secundariamente (alodinia mecánica y por frío; Jänig & Baron 2001, 2002, 2003). Este acoplamiento puede ocurrir no sólo en la piel sino también en los tejidos somáticos profundos (Baron et al 2002).

El acoplamiento entre neuronas simpáticas posganglionares y neuronas aferentes primarias que se encuentra en el dolor mantenido por el simpático se produce de varias maneras (Fig. 12.6):

- Puede ocurrir después de un traumatismo con lesión nerviosa en el sitio de la lesión, a lo largo del nervio, y en el ganglio de la raíz posterior. La activación aferente se encuentra mediada por la noradrenalina liberada por los axones posganglionares, actuando en los receptores adrenérgicos α expresados por las neuronas aferentes.
- También puede producirse indirectamente, por cambios en el micromedio de las neuronas aferentes primarias lesionadas (p. ej., mediante cambios en el flujo sanguíneo).
- Después de un traumatismo sin lesión nerviosa (p. ej., en síndromes dolorosos regionales complejos tipo I), la actividad simpática puede influenciar indirectamente a las neuronas aferentes primarias a través del lecho vascular o del sistema inmunitario (Fig. 12.5).

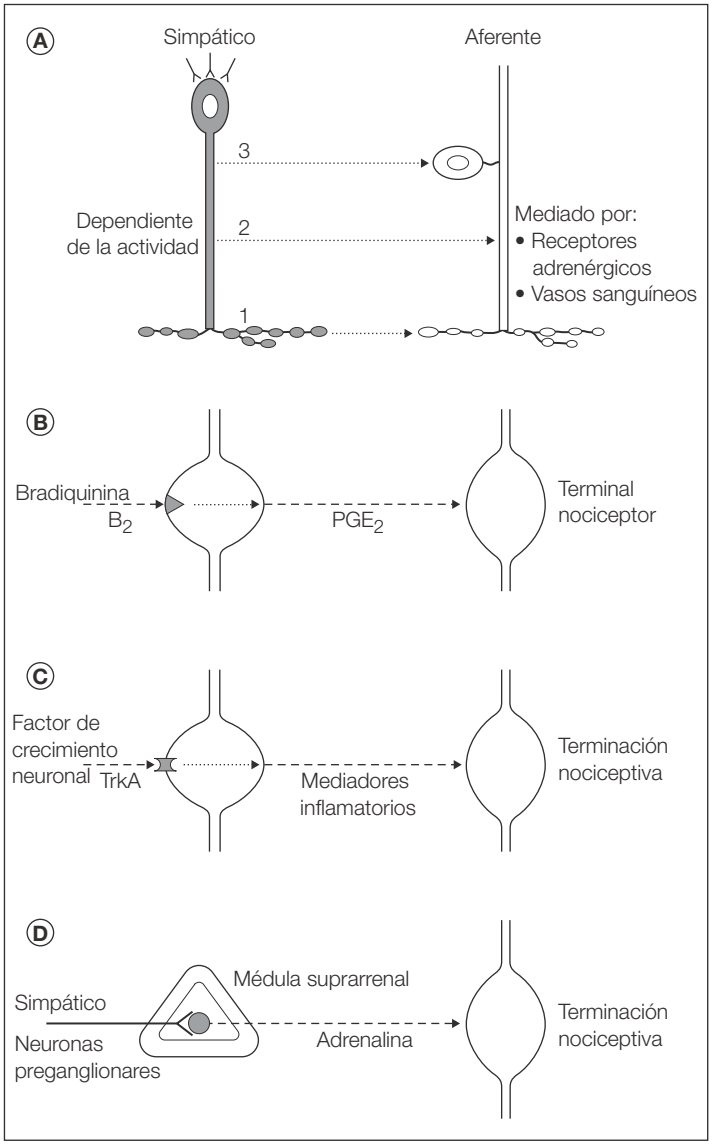


Fig. 12.6 Hipótesis sobre el acoplamiento simpático y de la neurona aferente primaria, después de una lesión nerviosa periférica (**A**) o durante una inflamación (**B-D**). **A** Estos tipos de acoplamiento dependen de la actividad de las neuronas simpáticas y de la expresión de receptores adrenérgicos funcionales por las neuronas aferentes o de la mediación indirecta, a través de los vasos sanguíneos (flujo sanguíneo). Puede producirse en la periferia (1), en la raíz del ganglio posterior (3) o, posiblemente, también en el nervio lesionado (2). **B** El mediador inflamatorio bradiquinina actúa en los receptores β_2 en la membrana de las varicosidades simpáticas, o en células anteriores a estas varicosidades, induciendo la liberación de prostaglandina E_2 (PGE_2) y la sensibilización de los nociceptores. Esta forma de acoplamiento probablemente no depende de la actividad de las neuronas simpáticas. **C** La liberación del factor de crecimiento nervioso (NGF) durante una inflamación experimental reacciona con su receptor de alta afinidad, TrkA, en la membrana de las varicosidades simpáticas, induciendo la liberación de un mediador inflamatorio y sensibilizando los nociceptores. Este efecto probablemente no es dependiente de la actividad de las neuronas simpáticas. **D** La activación de la médula suprarrenal por neuronas preganglionares simpáticas produce la liberación de adrenalina, lo que genera la sensibilización de los nociceptores. (Reproducido de Jänig y Häbler 2000b, con permiso de Elsevier.)

Los experimentos que apoyan estas ideas generales se han desarrollado en modelos humanos, en animales utilizando modelos conductuales y en modelos reducidos in vivo e in vitro (Harden et al 2001, Jänig 1999, Jänig & Baron 2001, 2002, 2003, Jänig & Häbler 2000b, Jänig et al 1996).

Función de las neuronas simpáticas en el dolor y la hiperalgesia durante la inflamación

A partir de experimentos en los que se utilizaron modelos animales, se ha desarrollado la hipótesis de que el sistema nervioso simpático también puede estar involucrado en la generación del dolor durante la inflamación. Estas hipótesis todavía no están directamente vinculadas a observaciones clínicas. Los mecanismos hipotéticos por los que el sistema nervioso simpático puede estar involucrado en el dolor inflamatorio son diferentes de los que producen el dolor después de un traumatismo con lesión nerviosa (dolor neuropático). Los signos conductuales de hiperalgesia producidos mediante la estimulación mecánica o térmica se conocen de forma genérica como hiperalgesia (mecánica o térmica).

Hiperalgesia producida por el mediador inflamatorio bradiquinina

En ratas, el umbral de retirada de la pata al estímulo mecánico disminuye mediante la inyección intracutánea de bradiquinina de forma dependiente de la dosis (Fig 12.7). La bradiquinina reacciona con receptores β_2 y produce la liberación de una prostaglandina que sensibiliza los nociceptores a los estímulos mecánicos; la sensibilización se bloquea mediante la indometacina, un inhibidor de la ciclooxigenasa (Khasar et al 1995, 1998a). Después de una simpatectomía quirúrgica, la hiperalgesia mecánica que sigue a la inyección de bradiquinina intracutánea desaparece. Sin embargo, no cambia después de la descentrali-

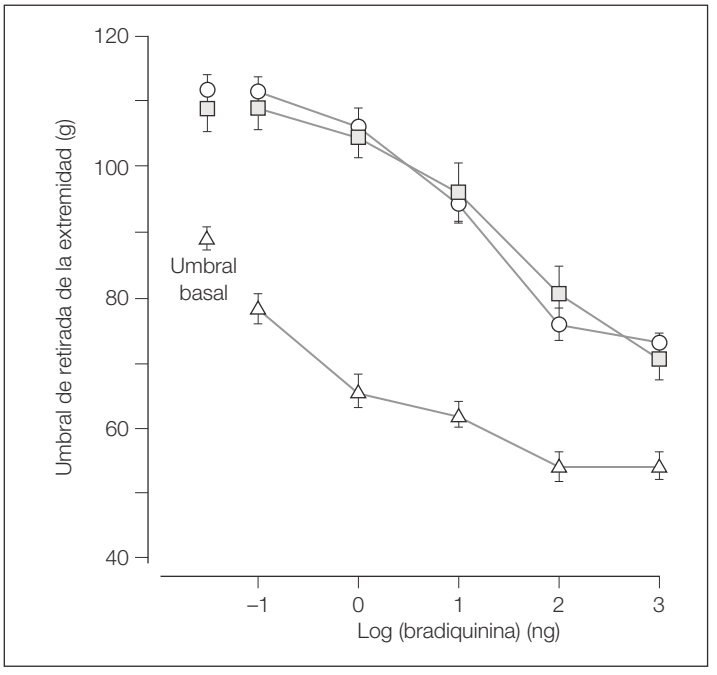


Fig. 12.7 El descenso del umbral de retirada de la pata ante la estimulación mecánica del dorso de la pata de la rata, inducido por bradiquinina (hiperalgesia mecánica conductual inducida por bradiquinina), en ratas controles (círculos, n = 26), vagotomizadas (triángulos, n = 16) y SHAM- vagotomizadas (cuadrados, n = 18). Se realizaron los experimentos 7 días después de la vagotomía subdiafragmática. El estudio post-hoc muestra diferencias significativas en respuesta a la bradiquinina, entre las ratas vagotomizadas y las sanas ($p < 0,05$) así como entre las vagotomizadas y SHAM-vagotomizadas ($p < 0,05$). Los nociceptores mecanosensibles cutáneos en el dorso de la pata son estimulados por una fuerza mecánica que aumenta linealmente. El umbral se define como la fuerza mínima media (g) (± SEM) con la cual la rata retira su pata. La escala ordinal expresa los umbrales de retirada de la extremidad en gramos. La escala de la abscisa es el logaritmo de la dosis de bradiquinina (en ng) inyectada en un volumen de 2,5 µg de suero fisiológico en la dermis de la piel. (Datos de Khasar et al 1998a.)

zación del tronco simpático lumbar (dejando intactas las neuronas posganglionares del ganglio paravertebral). Se ha establecido como hipótesis que los nociceptores cutáneos se sensibilizan a la estimulación mecánica mediante una prostaglandina, posiblemente la PGE_2, que se libera desde las terminales simpáticas o desde otras células en asociación con las terminales simpáticas de la piel. Esta nueva función de inervación simpática de la piel es independiente de su actividad, e independiente de la liberación de noradrenalina (Khasar et al 1998a).

Hiperalgesia generada por el factor de crecimiento nervioso (NGF)

La inyección sistémica de NGF se sigue de una hiperalgesia mecánica y térmica transitoria en ratas (Lewin et al 1993, 1994) y en humanos (Petty et al 1994). Durante la inflamación experimental (p. ej., evocada por el coadyuvante de Freund en la pata de la rata), el NGF aumenta en el tejido inflamado, de manera paralela con la hiperalgesia térmica y mecánica (Donnerer et al 1992, Woolf et al 1994). Ambas se previenen con anticuerpos anti-NGF (Lewin et al 1994, Woolf et al 1994). Los mecanismos responsables son la sensibilización de los nociceptores a través de receptores del NGF de alta afinidad (receptores TrkA), y una inducción de una síntesis aumentada del péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la sustancia P en los cuerpos de las células aferentes a través del NGF captado por los terminales aferentes y transportado a los cuerpos celulares. La sensibilización de los nociceptores inducida por el NGF también parece estar mediada indirectamente por los terminales simpáticos posganglionares. El calor y la hiperalgesia mecánica generados por la inyección local de NGF en la piel se previene o reduce significativamente después de la simpatectomía química o quirúrgica (Andreev et al 1995, Woolf et al 1996). Estos experimentos sugieren que el NGF liberado durante la inflamación por las células inflamatorias actúa en las terminales simpáticas a través de receptors TrkA de alta afinidad, induciendo la liberación de mediadores propioceptivos y la subsecuente sensibilización de los nociceptores a los estímulos térmicos y mecánicos (McMahon 1996, Poole & Woolf 1999, Woolf 1996).

MODULACIÓN NEUROENDOCRINA DE LA HIPERALGESIA

Recientemente se ha descrito un nuevo mecanismo para la regulación de la hiperalgesia mecánica que involucra la liberación de adrenalina por el sistema simpático adrenal y los circuitos centrales que regulan la actividad en las neuronas preganglionares que inervan la médula suprarrenal y que dependen de la actividad en los aferentes vagales.

El aumento de la hiperalgesia mecánica después de la vagotomía subdiafragmática depende del sistema simpaticoadrenal

Si se mantiene la inhibición de las vías nociceptivas en el nódulo posterior mediante la actividad continua en los aferentes vagales, mediada por el tronco cerebral bajo (Randich & Gebhart 1992), cabría esperar que la vagotomía subdiafragmática disminuyera el umbral basal a la estimulación mecánica en la rata, y también que aumentara la hiperalgesia mecánica.

El umbral basal de retirada de la pata disminuye significativamente después de una vagotomía subdiafragmática. La inyección intradérmica de bradiquinina produce un descenso dependiente de la dosis en el umbral nociceptivo mecánico (es decir, genera una conducta hiperalgésica mecánica) en ratas sanas, y en ratas 7 días después de haber sido intervenidas de una vagotomía subdiafragmática (círculos y cuadrados, respectivamente, en la Fig 12.7). Esta hiperalgesia aumenta significativamente 7 días después de la vagotomía subdiafragmática (triángulos en la Fig. 12.7). Hay tres características importantes del efecto de la vagotomía en los umbrales mecánicos basales y en el descenso de la retirada de la pata ante el estímulo mecánico, inducido por bradiquinina.

En primer lugar, el gran aumento de la hiperalgesia mecánica inducida por bradiquinina también se produce cuando sólo se interrumpen las ramas vagales celíacas del nervio vago abdominal, pero no cuando se interrumpen las ramas gástrica o hepática. Por tanto, los aferentes vagales involucrados se proyectan a través de las ramas celíacas del nervio vago abdominal, que inervan el intestino delgado y la parte proximal del intestino grueso, y no a través de las ramas hepáticas o gástricas (Khasar et al 1998a). Sorprendentemente, el umbral basal de retirada de la extremidad ante el estímulo mecánico no disminuye cuando se interrumpen únicamente las ramas celíacas del vago (Khasar et al 1998a).

En segundo lugar, tanto los cambios inducidos por la vagotomía (la disminución del umbral basal de retirada de la extremidad y la hiperalgesia inducida por bradiquinina) tardan cerca de 2 semanas en alcanzar el máximo, y luego permanecen estables durante por lo menos 5 semanas (Khasar et al 1998a,b).

Finalmente, la vagotomía subdiafragmática no tiene un efecto significativo en la hiperalgesia mecánica cutánea producida por la inyección intradérmica de PGE_2 (que se supone que actúa directamente para sensibilizar los nociceptores) (Khasar et al 1998a).

Por tanto, el efecto de la vagotomía no es un efecto general de todos los aferentes vagales abdominales, y no se puede explicar enteramente por una desaparición inmediata de la inhibición del sistema nociceptivo central (p. ej., actuando en el asta posterior medular), como se predijo mediante experimentos previos (Foreman 1999, Randich & Gebhart 1992).

La resección bilateral o denervación de la médula suprarrenal (cortando los axones simpáticos preganglionares que inervan la médula suprarrenal) genera tanto un pequeño aumento en el umbral basal de retirada de la extremidad como una atenuación de la hiperalgesia mecánica inducida por la bradiquinina, en comparación con los animales control (Fig. 12.8). Bajo esta condición de inactivación de la médula suprarrenal, la vagotomía subdiafragmática produce una pequeña, pero significativa, disminución del umbral de retirada de la extremidad, que puede ser enteramente explicada por la supresión de la inhibición central de la transmisión del impulso nociceptivo que se produce probablemente a nivel del asta superior de la médula (comparar los cuadrado llenos y vacíos en la Fig. 12.8), y no por los grandes cambios observados en animales con la médula suprarrenal intacta. El cambio de umbral basal en animales con una médula suprarrenal denervada no es significativo (Khasar et al 1998b).

Curso lento de la hiperalgesia mecánica dependiente de adrenalina

Si el umbral basal de retirada mecánica de la extremidad y la hiperalgesia con bradiquinina están relacionados con la liberación de adrenalina desde la médula suprarrenal –la cual es dependiente de la actividad de los axones preganglionares simpáticos que inervan la médula suprarrenal– se debería esperar que estos cambios revirtieran después de la extracción o denervación de ambas médulas suprarrenales, que la adrenalina administrada crónicamente simulara sus efectos, y que un bloqueo crónico de sus receptores adrenérgicos previniera o atenuara los efectos de la vagotomía.

El estudio del umbral de retirada de la extremidad de grupos de ratas durante más de 5 semanas, ante la inyección intradérmica de 1 ng de bradiquinina (una dosis que no disminuye el umbral de estimulación mecánica en las ratas sanas con nervios vagos intactos; véase Figs 12.7 y 12.8) reveló que el umbral de retirada de la extremidad (umbral basal y umbral de retirada con 1 ng de bradiquinina) disminuye lentamente después de la vagotomía. Llega a sus valores más bajos después de 7-14

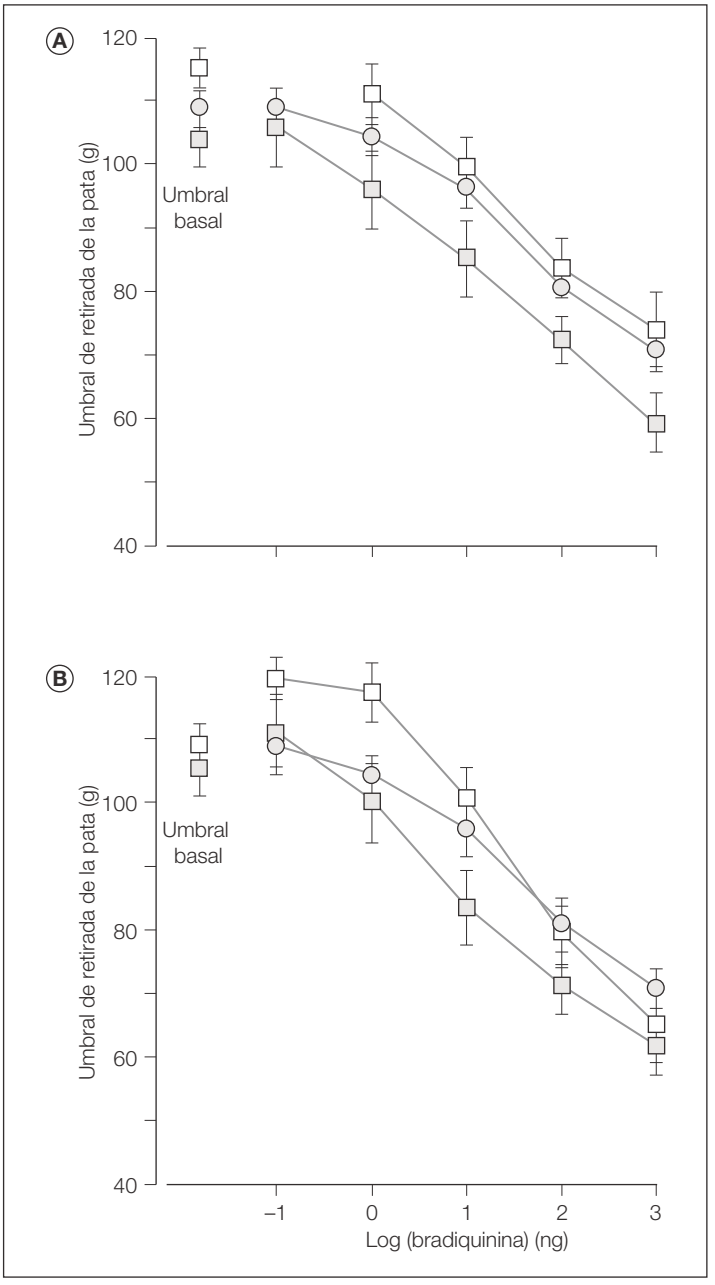


Fig. 12.8 Papel de la médula suprarrenal en la hiperalgesia inducida por bradiquinina, y su incremento después de la vagotomía subdiafragmática. **A** Valor basal y disminución de la media ± SEM del umbral de retirada de la pata a la estimulación mecánica del dorso de la pata de la rata, inducido por bradiquinina (hiperalgesia mecánica inducida por bradiquinina) en ratas con vagotomía-SHAM (círculos grises, n = 18), en ratas con resección de la médula suprarrenal (cuadrados blancos, n = 12) y en ratas sin médula suprarrenal y vagotomizadas (cuadrados grises, n = 12). Los experimentos se realizaron 5 semanas después de la extracción de la médula, y 7 días después de la vagotomía adicional. **B** Los datos de los experimentos en los que la médula suprarrenal se encuentra denervada: ratas con médula adrenal denervada (cuadrados blancos, n = 6), y ratas vagotomizadas con médulas suprarrenales denervadas (cuadrados grises, n = 10), (ratas vagotomizadas-SHAM, círculos grises.). Los experimentos se realizaron 7 días después de la vagotomía. Los umbrales de retirada de la pata de las ratas vagotomizadas que no tenían médula suprarrenal o estaba denervada son significativamente más altos que los de las ratas que sólo tenían vagotomía (véanse triángulos vacíos en la Fig. 12.7; $p < 0,05$). Los umbrales de retirada de la pata de las ratas medulectomizadas o denervadas son significativamente mayores que los de las ratas que tenían una vagotomía adicional ($p < 0,05$; comparar cuadrados blancos y grises). Los datos de las ratas con vagotomía-SHAM en A y B son los mismos, así como en la Figura 12.7. SDV, vagotomía subdiafragmática. (Modificado de Khasar et al 1998b.)

días y permanece disminuido durante por lo menos 5 semanas (triángulos vacíos en la Fig. 12.9). La pérdida del efecto de la vagotomía después de la denervación adicional de la médula suprarrenal (14 días después de la vagotomía) tiene un curso en el tiempo similarmente lento (triángulos llenos en la Fig. 12.9). El estudio repetido de ratas control vagotomizadas en el mismo período no revela un descenso en el umbral de retirada de la extremidad producido por 1 ng de bradiquinina (círculos llenos en la Fig. 12.9).

La administración crónica de adrenalina (usando una bomba osmótica implantada subcutáneamente para producir los niveles plasmáticos de adrenalina vistos en la médula suprarrenal intacta de las ratas) genera el mismo efecto que la vagotomía: el umbral de retirada de la extremidad inducido por bradiquinina ante el estímulo mecánico disminuye significativamente. Este descenso se retrasa, y llega a su máximo efecto 14 días después del inicio de la infusión de adrenalina. Después del bloqueo crónico de los receptores adrenérgicos β_2, el descenso del umbral de retirada de la extremidad inducido por bradiquinina después de la vagotomía se atenúa de manera significativa. Los niveles plasmáticos de adrenalina después de la vagotomía aumentan significativamente a los 3, 7 y 14 días después de la vagotomía subdiafragmática, comparados con animales totalmente vagotomizados (Khasar et al 2003).

Aferentes vagales e hiperalgesia: una interpretación

Dos mecanismos contribuyen al descenso del umbral de retirada de la extremidad basal a la estimulación mecánica y al aumento del descenso del umbral de retirada de la extremidad generado por la inyección subcutánea de bradiquinina después de la vagotomía.

Primero, la inhibición central de la transmisión del impulso nociceptivo (que, probablemente, se produce en el asta dorsal), que habitualmente se mantiene por la actividad espontánea de los aferentes vagales desaparece después de la vagotomía (Fig. 12.10) y resulta en un aumento pequeño pero significativo de la conducta nociceptiva al estímulo mecánico (véase Fig. 12.8). Este aumento está de acuerdo con la idea de que la nocicepción y el dolor se encuentran bajo control central inhibitorio desde los dominios viscerales mantenidos por la actividad en los aferentes vagales (Foreman 1999, Randich & Gebhart 1992).

Segundo, las vagotomías llevan a la activación de neuronas preganglionares simpáticas que inervan la médula suprarrenal (Fig 12.10), probablemente mediante la supresión de la inhibición central que actúa en esta vía simpática; por tanto, producen un aumento de la liberación de adrenalina desde la médula suprarrenal y un nivel de adrenalina aumentado en el plasma. La interrupción de estos axones preganglionares simpáticos que inervan la médula suprarrenal (Fig. 12.10) detiene la liberación de adrenalina, y por tanto, previene o revierte el descenso del umbral basal de retirada al estímulo mecánico de la pata y el aumento de la disminución del umbral de retirada de la pata, inducido por bradiquinina, ante la estimulación mecánica. Este nuevo hallazgo implica que la sensibilidad de los nociceptores a la estimulación mecánica se encuentra bajo el control del sistema simpático suprarrenal, y la sensibilidad del nociceptor puede regularse difusamente a lo largo del organismo a través de esta vía neuroendocrina.

El segundo mecanismo tiene varias implicaciones:

- Las aferencias vagales que se encuentran involucradas en la modulación de la conducta hiperalgésica a través del sistema simpático suprarrenal se proyectan a través de las ramas celíacas del nervio vago abdominal y suplen al intestino delgado y grueso, pero probablemente no al estómago ni al hígado. Estos aferentes vagales son sensibles a

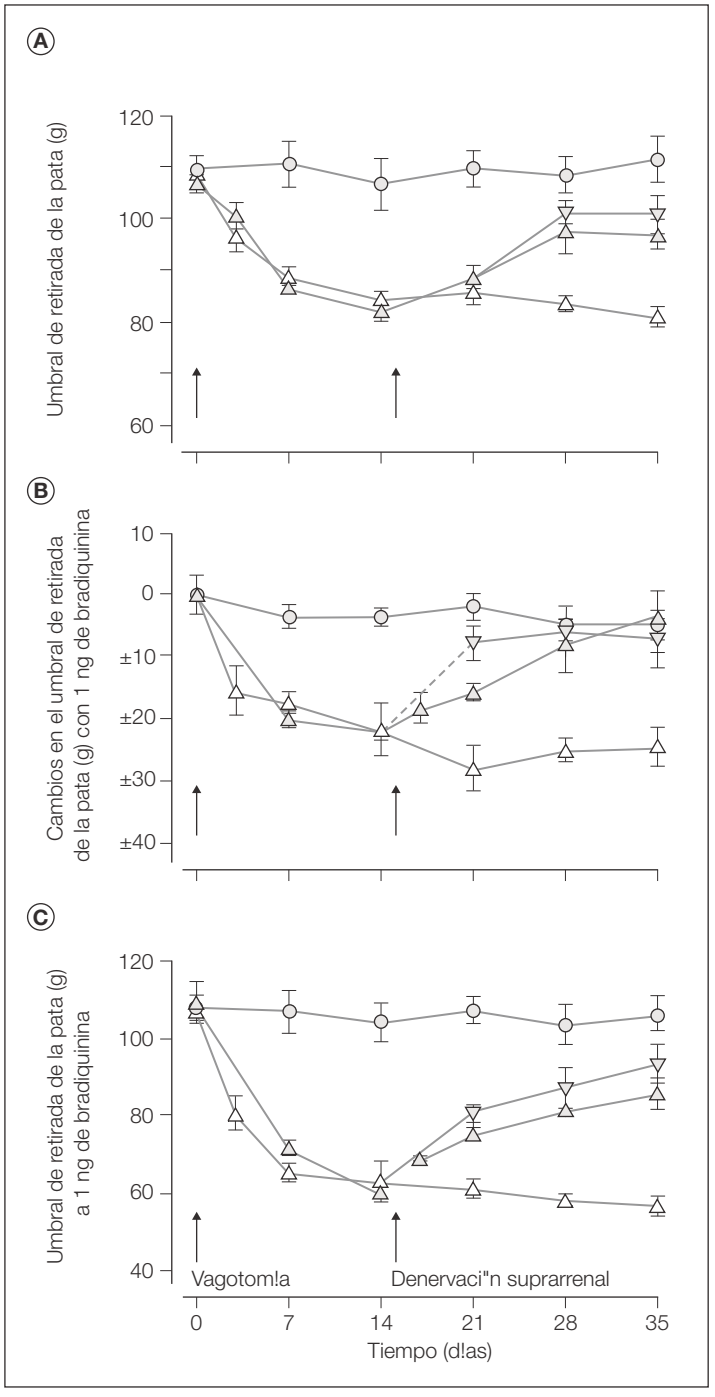


Fig. 12.9• Aumento a largo plazo de la hiperalgesia mecánica inducida por bradiquinina e inducción de hiperalgesia después de vagotomía, y su desaparición después de la denervación de la médula suprarrenal. Umbral basal de retirada de la pata (**A**), diferencia entre umbral basal de retirada de la pata y umbral de retirada de la pata en respuesta a la inyección intradérmica de 1 ng de bradiquinina (**B**), y cambio total del umbral de retirada de la pata en respuesta a la inyección intradérmica de 1 ng de bradiquinina (**C**) en ratas antes y 7-35 días después de la vagotomía SHAM (círculos grises, n = 8), y en ratas que están primero vagotomizadas y cuya médula suprarrenal se denerva 14 días después de la vagotomía; las mediciones se toman 35 días después de la cirugía inicial. El último grupo de animales se compone de dos subgrupos: ratas que se estudian después de la vagotomía y después de una denervación adicional de la médula suprarrenal (triángulos normales grises, n = 6), y ratas que sólo se evalúan después de la denervación de la médula suprarrenal (triángulos grises invertidos, n = 4). La escala ordinal es el umbral expresado en gramos. Los datos de las ratas con vagotomía son significativamente diferentes 7 días después de la vagotomía ($p < 0,01$). Los datos de las ratas con vagotomía-SHAM y las vagotomizadas con médula suprarrenal denervada no son significativamente diferentes en los días 28 y 35 ($p > 0,05$). SDV, vagotomía subdiafragmática. (Modificado de Khasar et al 1998b.)

la capsaicina, mientras que la mayoría de los aferentes que inervan el estómago o el hígado no lo son (Berthoud & Neuhuber 2000, Berthoud et al 1997). Estos aferentes vagales pueden detectar eventos tóxicos y otros a nivel de la línea de defensa interna del organismo (el tracto gastrointestinal y su tejido linfoide asociado).

- La inflamación experimental en la articulación de la rodilla de la rata (extravasación de plasma inducida por la bradiquinina) se encuentra bajo un control inhibitorio similar del sistema simpático suprarrenal (Miao et al 2000, 2001). Esta inhibición se encuentra acentuada (sistema simpático suprarrenal activado) cuando las ramas celíacas del nervio vago abdominal se interrumpen (o se reseca la parte superior del intestino delgado), pero no cuando se interrumpen las ramas gástricas (Miao et al 1997, 2003b), lo que sugiere que esto es parte de un sistema general de defensa.
- Los aferentes vagales involucrados en la modulación de los reflejos de sensibilidad de los nociceptores a través del sistema simpático suprarrenal son diferentes de los que generan las conductas de hiperalgesia como componentes de las respuestas a la enfermedad (véase «Dolor generado por citocinas e hiperalgesia»). Los primeros se proyectan a través de las ramas celíacas vagales e inervan principalmente el intestino delgado, mientras que los segundos se proyectan a través de las ramas hepáticas del vago e inervan, principalmente, el hígado.
- Los cambios después de una vagotomía se producen por la interrupción de los aferentes vagales. Esto indica que los aferentes vagales involucrados deben ser tónicamente activos.
- Para explicar el curso lento de los cambios del umbral de retirada de la pata, la adrenalina obviamente tiene que actuar durante un largo período para inducir cambios en el micromedio de los terminales nociceptores, lo que, a su vez, lleva a su sensibilización (véase Khasar et al 2003). Es probable que no actúe directamente en los nociceptores sino en otras células –posiblemente, células del sistema inmunitario, como los macrófagos, mastocitos y queratinocitos– que, entonces, liberan sustancias que generan la sensibilización; esto en particular es debido a que la conducta hiperalgésica mecánica inducida por PGE_2 no cambia después de la vagotomía (Khasar et al 1998a).
- El cambio, en la sensibilidad de una población de nociceptores cutáneos generado por la adrenalina, la cual se encuentra regulada por el cerebro, sería un nuevo mecanismo de sensibilización. Este nuevo mecanismo de sensibilización de la población de nociceptores, mediante liberación de adrenalina, por el sistema simpático suprarrenal sería distinto de los mecanismos que llevan a la activación y/o sensibilización de nociceptores mediante un acoplamiento simpático-aferente en condiciones fisiopatológicas (Jänig 1999, Jänig & Baron 2003, Jänig & Häbler 2000b, Jänig et al 1996; véase «Dolor y acoplamiento del sistema nervioso simpático y aferentes simpáticos»).
- Las vías centrales en la activación de las neuronas simpáticas preganglionares que inervan la médula suprarrenal después de la vagotomía subdiafragmática son desconocidas. Las investigaciones experimentales realizadas en ratas demuestran que las neuronas preganglionares simpáticas, que inervan las células de la médula suprarrenal, que liberan adrenalina, se encuentran conectadas a distintos circuitos neuronales en el tronco cerebral. Estos circuitos difieren de los que están conectados a las neuronas preganglionares que inervan las células de la médula suprarrenal y que liberan noradrenalina, y de los

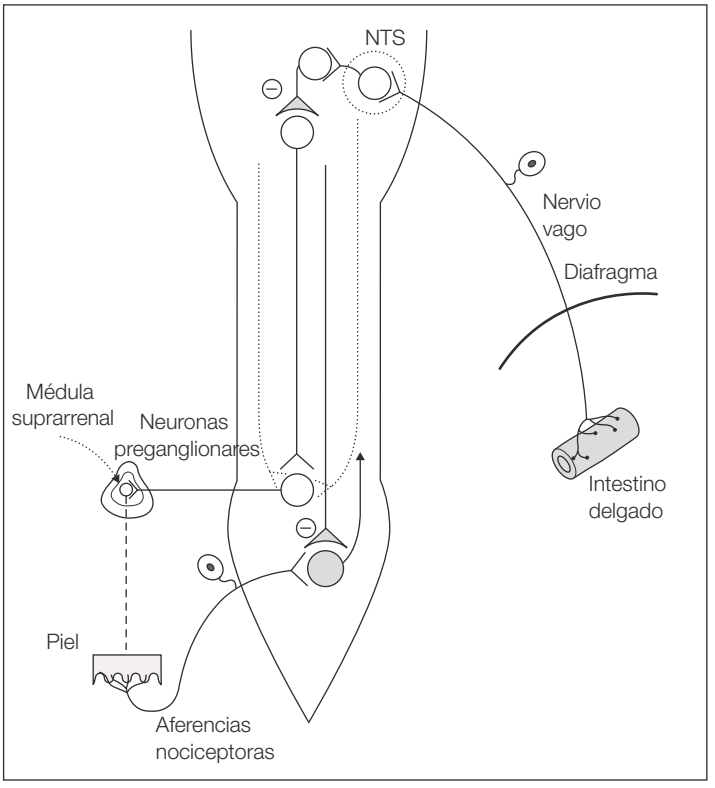


Fig. 12.10•Los circuitos nerviosos propuestos en la médula espinal y el tronco cerebral que modulan la sensibilidad nociceptora a través del sistema simpático suprarrenal (médula suprarrenal). La sensibilidad de los nociceptores cutáneos al estímulo mecánico se encuentra modulada por la adrenalina de la médula suprarrenal. La activación de la médula suprarrenal aumenta la sensibilidad de los nociceptores. La actividad de las neuronas preganglionares que inervan la médula suprarrenal depende de la actividad de las aferencias vagales del intestino delgado, que tiene una influencia inhibitoria en las vías centrales hacia estas neuronas preganglionares. Por tanto, la interrupción de las aferencias vagales conlleva a la activación de la médula suprarrenal. Se ha postulado que estos circuitos neuronales (reflejos) en el tronco cerebral se encuentran bajo el control del tronco cerebral superior, el hipotálamo y cerebro anterior. Líneas punteadas finas: axones de las neuronas premotoras simpáticas en el tronco cerebral, que se proyectan a través del funículo dorsolateral de la médula espinal a las neuronas preganglionares de la médula suprarrenal. Véase texto para más detalles. NTS, núcleo del tracto solitario; –, inhibición. (Modificado de Khasar et al 1998b.)

conectados a las neuronas preganglionares, que inervan las neuronas posganglionares, que proporcionan la resistencia vascular en el músculo esquelético o en las vísceras (Morrison 2001) y, funcionalmente, de otros tipos de neuronas preganglionares simpáticas. Se han estudiado los componentes de las vías reflejas centrales nociceptivas-neuroendocrinas que controlan la inflamación experimental en la articulación de la rodilla de la rata, a través del sistema simpático suprarrenal, su modulación inhibitoria por la actividad en los aferentes vagales abdominales, y su relación con la sustancia gris periacueductal (Miao et al 2000, 2001, 2003a).

- Se desconoce si los mismos cambios, relacionados con los aferentes vagales abdominales y la médula suprarrenal, también se producen en otros modelos de dolor conductual. Por ejemplo, los cambios probablemente inducidos por la adrenalina en la población nociceptora cutánea, ¿ocurren también en las aferencias nociceptivas viscerales y somáticas profundas? ¿Operan estos mecanismos en una forma tan definida como un síndrome doloroso como el síndrome de colon irritable, la dispepsia funcional o la fibromialgia (Clauw & Chrousos 1997, Mayer et al 1995, Wolfe et al 1990)?

SINOPSIS

El cerebro y el sistema inmunitario forman una red bidireccional que funciona para defender al organismo contra la infección y promueven la reparación del tejido. Se requiere el cerebro en este proceso porque muchos de los componentes que operan para controlar la infección, la inflamación y la lesión son ajustes conductuales o fisiológicos mediados por el SNC. El cerebro sólo puede controlar y organizar esta defensa:

- Si recibe información de la periferia sobre la aparición de infección y el progreso de las respuestas inmunitarias contra los agentes infecciosos invasores.
- Si envía información hacia la periferia que pueda regular los órganos críticos involucrados en la defensa, como el hígado y el sistema inmunitario (p. ej., en el tracto gastrointestinal y en la piel).

La activación de las células inmunitarias competentes produce un envío de señales al cerebro que resulta en cambios fisiológicos, conductuales, afectivos y cognitivos, que se llaman de manera conjunta respuesta a la enfermedad. Muchos de estos fenómenos están relacionados con lo que, con frecuencia, se llama estrés, y muchos agentes estresantes llegan a este circuito bidireccional inmunocerebral a través de las conexiones nerviosas. Estas conexiones entre la comunicación lenta y bidireccional inmuno-cerebral y el sistema de defensa rápido contra las agresiones externas (como los predadores) requieren muchas de las mismas funciones protectoras, como la defensa. Esto permitirá entonces un sistema de recuperación, regulado por el sistema inmunecerebral, que tiene en sus reacciones un retraso inherente de varias horas a días, comparado con el sistema rápido, activado por factores estresantes agudos (el sistema agresión-huida, incluyendo el eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal y los sistemas simpáticos), para prevenir la posibilidad de infección y lesión.

La regulación del dolor y la hiperalgesia son componentes integrales del sistema de defensa rápido (agresión-huida) y del sistema de defensa lento (recuperación). Durante la defensa rápida, organizada por el sistema hipotálamo-mesencefálico se produce la analgesia rápida, la movilización de energía, la activación de varios canales simpáticos (incluyendo el sistema simpático suprarrenal), y la activación del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal. Esta defensa rápida se activa desde la periferia mediante la estimulación de nociceptores, y va acompañada de un aumento de la vigilancia y del estado de alerta. Durante la defensa lenta, el organismo cambia hacia la recuperación y la curación de los tejidos. Se caracteriza por dolor e hiperalgesia, que mantienen al organismo en un estado de quiescencia y reposo. Este sistema lento de defensa se activa mediante señales periféricas desde el sistema inmunitario a través de las neuronas aferentes (p. ej., vago) o a través de los órganos circundantes. El papel de las citocinas en la sensibilización de los nociceptores durante la inflamación (en parte mediada por los terminales de fibras simpáticas) y el lento cambio de la sensibilidad de los nociceptores, unido a la actividad del sistema simpático suprarrenal, pueden ser componentes del sistema de defensa lento.

El cerebro anterior tiene acceso a circuitos neuronales que se organizan en sistemas de defensa mutuamente integrados. En relación con el estado interno (sensación y memoria) y el estado externo del organismo, el cerebro anterior:

- Puede aumentar o iniciar el patrón entero que caracteriza la defensa rápida.
- Probablemente también puede iniciar los componentes central y periférico (respuestas a la enfermedad que incluyen dolor e hiperalgesia, cambios en el sistema inmunitario, cambios en la sensibilidad de los nociceptores) que caracterizan la respuesta de defensa lenta.

Las demás funciones pueden hacer entender los mecanismos de las condiciones del dolor crónico –como fibromialgia, síndrome de intestino irritable, síndrome de fatiga crónica, enfermedad reumatoidea, y síndrome de dolor crónico complejo regional– que muestran cambios del sistema inmunitario, sistema endocrino y sistema simpático.

Agradecimiento

El trabajo de los autores recibe el apoyo de la German Research Foundation y NIH. La sinopsis sigue, en gran parte, la discusión y el resumen de la revisión de Maier y Watkins (1998).

Bibliografía

Ader A, Cohen N 1993 Psychoneuroendocrinology: conditioning and stress. Annual Review of Physiology 44: 53-85

Ader A, Felten D L, Cohen N (eds) 1991 Psychoneuroimmunology. Academic Press, Boston

Ali Z, Raja S N, Wesselmann U et al 2000 Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. Pain 88:161–168

Andreev N Y, Dimitrieva N, Koltzenburg M et al 1995 Peripheral administration of nerve growth factor in the adult rat produces a thermal hyperalgesia that requires the presence of sympathetic post-ganglionic neurones. Pain 63:109–115

Arkins S, Johnson R W, Minshall C et al 2001 Immunophysiology: the interaction of hormones, lymphohemopoietic cytokines, and the neuroimmune axis. In: McEwen B S (ed) Handbook of physiology. Vol IV: Coping with the environment: neural and neuroendocrine mechanisms. Oxford University Press, Oxford, p 469–495

Bandler R, Shipley M T 1994 Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? Trends in Neuroscience 17:379–389

Baron R, Jänig W 1988 Sympathetic and afferent neurons projecting in the splenic nerve of the cat. Neuroscience Letters 94:109–113

Baron R, Blumberg H, Jänig W 1996 Clinical characteristics of patients with complex regional pain syndrome in Germany with special emphasis on vasomotor function. In: Stanton-Hicks M, Jänig W (eds) Progress in pain research and management. Vol 6: Reflex sympathetic dystrophy: a reappraisal. IASP, Seattle, p 25–48

Baron R, Schattschneider J, Binder A et al 2002 Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case–control study. Lancet 359:1655–1660

Bernstein I L 1996 Neutral mediation of food aversions and anorexia induced by tumor necrosis factor and tumors. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 20:177–181

Berthoud H R, Neuhuber W L 2000 Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. Autonomic Neuroscience 85:1–17

Berthoud H R, Patterson L M, Willing A E et al 1997 Capsaicin-resistant vagal afferent fibers in the rat gastrointestinal tract: anatomical identification and functional integrity. Brain Research 746:195–206

Besedovsky H O, del Rey A 1995 Immune–neuroendocrine interactions: facts and hypotheses. Endocrine Reviews 17:64–102

Blatteis C M, Sehic E 1994 Fever: how may circulating pyrogens signal to the brain? News in Physiological Sciences 12:1–9

Bonica J J 1990 Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In: Bonica J J (ed) The management of pain. Lea and Febinger, Philadelphia, p 220–243

Bos J D, Kapsenberg M L 1986 The skin immune system. Its cellular constituents and their interactions. Immunology Today 7:235–240

Bret-Dibat J L, Bluthe R M, Kent S et al 1995 Lipopolysaccharide and interleukin-1 depress food-motivated behaviour in mice by a vagal-mediated mechanism. Brain, Behavior, and Immunity 9:242–246

Bulloch K 2001 Regional neural regulation of immunity: anatomy and function. In: McEwen B S (ed) Handbook of physiology. Vol IV: Coping with the environment: neural and neuroendocrine mechanisms. Oxford University Press, Oxford, p 353–379

Cannon W B 1929 Organization for physiological homeostatis. Physiological Reviews 9:399–431

Cannon W B 1939 The wisdom of the body. Norton, New York

Cervero F 1994 Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. Physiological Reviews 74:95–138

Cervero F, Jänig W 1992 Visceral nociceptors: a new world order? Trends in Neurosciences 15:374–378

Clauw D J, Chrousos G P 1997 Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. Neuroimmunomodulation 4:134–153

Dantzer R, Bluthe R M, Gheusi G et al 1998 Molecular basis of sickness behavior. Annals of the New York Academy of Sciences 856:132–138

Dantzer R, Konsman J P, Bluthe R M et al 2000 Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? Autonomic Neuroscience 85:60–65

DiBona G F, Kopp U C 1997 Neural control of renal function. Physiological Reviews 77:75–197

Dinarello C A 1999 Overview of inflammatory cytokines and their role in pain. In: Watkins L R, Maier S F (eds) Cytokines and pain. Birkhäuser Verlag, Basel, p 1–19

Donnerer J, Schuligoi R, Stein C 1992 Increased content and transport of substance P and calcitonin gene-related peptide in sensory nerves innervating inflamed tissue: evidence for a regulatory function of nerve growth factor in vivo. Neuroscience 49:693–698

Edelson R F, Fink J M 1985 The immunologic function of skin. Scientific American 252(6):34–41

Elenkov I J, Wilder R L, Chrousos G P et al 2000 The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacological Review 52:595–638

Ericsson A, Kovacs J C, Sawchenko P E 1994 A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. Journal of Neuroscience 14:897–913

Foreman R D 1999 Mechanisms of cardiac pain. Annual Review of Physiology 61:143–167

Gaykema R P, Goehler L E, Tilders F J et al 1998 Bacterial endotoxin induces fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve. Neuroimmunomodulation 5:234–240

Gebhart G F 1996 Visceral polymodal receptors. Progress in Brain Research 113:101–112

Goehler L E, Gaykema R P, Hansen M K et al 2000 Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. Autonomic Neuroscience 85:49–59

Harden R N, Baron R, Jänig W (eds) 2001 Complex regional pain syndrome. IASP Press, Seattle

Holzer P 2002 Sensory neurone responses to mucosal noxae in the upper gut: relevance to mucosal integrity and gastrointestinal pain. Neurogastroenterology and Motility 14:459–475

Holzer P 2003 Afferent signalling of gastric acid challenge. Journal of Physiology and Pharmacology 54(suppl 4):43–53

Hori T, Katafuchi T, Take S et al 1995 The autonomic nervous system as a communication channel between the brain and the immune system. Neuroimmunomodulation 2:203–215

Jänig W 1995 The sympathetic nervous system in pain. European Journal of Anaesthesiology Suppl 12, Suppl. 10:53–60

Jänig W 1996 Neurobiology of visceral afferent neurons: neuroanatomy, functions, organ regulations and sensations. Biological Psychology 42:29–51

Jänig W 1999 Pain in the sympathetic nervous system: pathophysiological mechanisms. In: Mathias C J, Bannister R (eds) Autonomic failure. Oxford University Press, New York, p 99–108

Jänig W 2005 Integrative action of the autonomic nervous system. Neurobiology of homeostasis. Cambridge University Press, Cambridge (in press)

Jänig W, Baron R 2001 The role of the sympathetic nervous system in neuropathic pain: clinical observations and animal models. In: Hansson P T, Fields H L, Hill R G et al (eds) Neuropathic pain: pathophysiological and treatment. IASP Press, Seattle, p 125–149

Jänig W, Baron R 2002 Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. Clinical Autonomic Research 12:150–164

Jänig W, Baron R 2003 Complex regional pain syndrome: mystery explained? Lancet Neurology 2:687–697

Jänig W, Häbler H J 1995 Visceral–autonomic integration. In: Gebhart G F (ed) Visceral pain: progress in pain research and management, vol 5. IASP Press, Seattle, p 311–348

Jänig W, Häbler H J 1999 Organisation of the autonomic nervous system: structure and function. In: Appenzeller O (ed) Handbook of clinical neurology 74. The autonomic nervous system. Elsevier, Amsterdam, p 1–52

Jänig W, Häbler H J 2000a Specificity in the organization of the autonomic nervous system: a basis for precise neural regulation of homeostatic and protective body functions. Progress in Brain Research 122:351–367

Jänig W, Häbler H J 2000b Sympathetic nervous system: contribution to chronic pain. Progress in Brain Research 129:451–468

Jänig W, Häbler H J 2002 [Physiology and pathophysiology of visceral pain.] Schmerz 16:429–446

Jänig W, Koltzenburg M 1991 What is the interaction between the sympathetic terminal and the primary afferent fiber? In: Basbaum A I, Besson J-M (eds) Towards a new pharmacotherapy of pain. Dahlem Workshop Reports. John Wiley & Sons, Chichester, p 331–352

Jänig W, Koltzenburg M 1993 Pain arising from the urogenital tract. In: Burnstock G (ed) The autonomic nervous system. Harwood Academic, Chur, p 523–576

Jänig W, McLachlan E M 1992 Characteristics of function-specific pathways in the sympathetic nervous system. Trends in Neurosciences 15:475–481

Jänig W, McLachlan E M 1999 Neurobiology of the autonomic nervous system. In: Mathias C J, Bannister R (eds) Autonomic failure. Oxford University Press, New York, p 3–15

Jänig W, Stanton-Hicks M (eds) 1996 Reflex sympathetic dystrophy—a reappraisal. IASP Press, Seattle

Jänig W, Levine J D, Michaelis M 1996 Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. Progress in Brain Research 112:161–184

Katafuchi T, Take S, Hori T 1993 Roles of sympathetic nervous system in the suppression of cytotoxicity of splenic natural killer cells in the rat. Journal of Physiology 465:343–357

Khasar S G, Miao F J P, Levine J D 1995 Inflammation modulates the contribution of receptor subtypes to bradykinin-induced hyperalgesia in the rat. Neuroscience 69:685–690

Khasar S G, Miao F J P, Jänig W et al 1998a Modulation of bradykinin-induced mechanical hyperalgesia in the rat skin by activity in the abdominal vagal afferents. European Journal Neuroscience 10:435–444

Khasar S G, Miao F J P, Jänig W et al 1998b Vagotomy-induced enhancement of mechanical hyperalgesia in the rat is sympathoadrenal-mediated. Journal of Neuroscience 18:3043–3049

Khasar S G, Green P G, Miao F J et al 2003 Vagal modulation of nociception is mediated by

adrenomedullary epinephrine in the rat. European Journal of Neuroscience 17:909–915
Layé S, Bluthe R M, Kent S et al 1995 Subdiaphragmatic vagotomy blocks induction of IL-1beta mRNA in mice brain in response to peripheral LPS. American Journal of Physiology 268:R1327–R1331
Lewin G R, Ritter A M, Mendell L M 1993 Nerve growth factor-induced hyperalgesia in the neonatal and adult rat. Journal of Neuroscience 13:2136–2148
Lewin G R, Rueff A, Mendell L M 1994 Peripheral and central mechanisms of NGF-induced hyperalgesia. European Journal of Neuroscience 6:1903–1912
McEwen B S 1998 Protective and damaging effects of stress mediators. New England Journal of Medicine 338:171–179
McEwen B S 2001 Neurobiology of interpreting and responding to stressful events: paradigmatic role of the hippocampus. In: McEwen B S (ed) Handbook of physiology. Vol IV: Coping with the environment: neural and neuroendocrine mechanisms. Oxford University Press, Oxford, p 155–178
McMahon S B 1996 NGF as a mediator of inflammatory pain. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences 351:431–440
Madden K S, Felten D L 1995 Experimental basis for neural-immune interactions. Physiological Reviews 75:77–106
Madden K S, Sanders K, Felten D L 1995 Catecholamine influences and sympathetic modulation of immune responsiveness. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 35:417–448
Maier S F, Watkins L R 1998 Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behaviour, mood, and cognition. Psychological Review 105:83–107
Mason P 2001 Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. Annual Review of Neuroscience 24:737–777
Mayer E A, Munakata J, Mertz H et al 1995 Visceral hyperalgesia and irritable bowel syndrome. In: Gebhart G F (ed) Visceral pain. IASP Press, Seattle, p 429–468
Miao F J P, Jänig W, Levine J D 1997 Vagal branches involved in inhibition of bradykinin-induced synovial plasma extravasation by intrathecal nicotine and noxious stimulation in the rat. Journal of Physiology 498:473–481
Miao F J P, Jänig W, Levine J D 2000 Nociceptive–neuroendocrine negative feedback control of neurogenic inflammation activated by capsaicin in the skin: role of the adrenal medulla. Journal of Physiology 527:601–610
Miao F J P, Jänig W, Jasmin L et al 2001 Spino–bulbo–spinal pathway mediating vagal modulation of nociceptive–neuroendocrine control of inflammation in the rat. Journal of Physiology 532:811–822
Miao F J P, Jänig W, Jasmin L et al 2003a Blockade of nociceptive inhibition of plasma extravasation by opioid stimulation of the periaqueductal gray and its interaction with vagus-induced inhibition in the rat. Neuroscience 119:875–885
Miao F J P, Green P G, Levine J D 2003b Mechano-sensitive duodenal afferents contribute to vagal modulation of inflammation in the rat. Journal of Physiology 554:227–235
Miller A H, Pearce B D, Ruzek M C et al 2001 Interactions between the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune system during viral infection: pathways for environmental effects on disease expression. In: McEwen B S (ed) Handbook of physiology, vol IV: Coping with the environment: neural and neuroendocrine mechanisms. Oxford University Press, Oxford, p 425–450
Morrison S F 2001 Differential control of sympathetic outflow. American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 281:R683–R698
Myers R R, Wagner R, Sorkin L S 1999 Hyperalgesia actions of cytokines on peripheral nerves. In: Watkins L R, Maier S F (eds) Cytokines and pain. Birkhäuser Verlag, Basel, p 133–157
Okamoto S, Ibaraki K, Hayashi S et al 1996 Ventromedial hypothalamus suppresses splenic lymphocyte activity through sympathetic innervation. Brain Research 39:308–313
Petty B G, Cornblath D R, Adornato B T et al 1994 The effect of systemically administered recombinant human nerve growth factor in healthy human subjects. Annals of Neurology 36:244–246
Poole S, Woolf C J 1999 Cytokine–nerve growth factor interactions in inflammatory hyperalgesia. In: Watkins L R, Maier S F (eds) Cytokines and pain. Birkhäuser Verlag, Basel, p 89–132
Poole S, Cunha F Q, Ferreira S H 1999 Hyperalgesia from subcutaneous cytokines. In: Watkins L R, Maier S F (eds) Cytokines and pain. Birkhäuser Verlag, Basel, p 59–87
Price D D, Long S, Wilsey B et al 1998 Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. Clinical Journal of Pain 14:216–226
Randich A, Gebhart G F 1992 Vagal afferent modulation of nociception. Brain Research Reviews 17:77–99
Romanovsky A A 2000 Thermoregulatory manifestations of systemic inflammation: lessons from vagotomy. Autonomic Neuroscience 85:39–48
Sachs D, Cunha F Q, Poole S et al 2002 Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. Pain 96:89–97
Saphier D 1993 Psychoimmunology: the missing link. In: Schulkin J (ed) Hormonally induced changes in mind and brain. Academic Press, San Diego, p 191–224
Sawchenko P E, Brown E R, Chan R K et al 1996 The paraventricular nucleus of the hypothalamus and the functional neuroanatomy of visceromotor responses to stress. Progress in Brain Research 107:201–222
Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S et al 1995 Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. Pain 63:127–133
Torebjörk H E, Wahren L K, Wallin B G et al 1995 Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. Pain 63:11–20
Watkins L R, Maier S F (eds) 1999 Cytokines and pain. Birkhäuser Verlag, Basel
Watkins L R, Maier S F 2000 The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. Annual Review of Psychology 51:29–57
Watkins L R, Maier S F 2002 Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. Physiological Reviews 82:981–1011
Watkins L R, Maier S F, Goehler L E 1995 Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. Pain 63:289–302
Watkins L R, Milligan E D, Maier S F 2003 Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. In: Machelska H, Stein C (eds) Immune mechanisms of pain and analgesia. Kluwer Academic/Plenum Publishers, Heidelberg, p 1–21
White J C, Sweet W H 1969 Pain and the neurosurgeon. Charles C. Thomas, Springfield
Williams I R, Kupper T S 1996 Immunity at the surface: homeostatic mechanisms of the skin immune system. Life Sciences 58:1485–1507
Wolfe F, Smythe H A, Yunus M B et al 1990 The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis and Rheumatism 33:160–172
Woolf C J 1996 Phenotypic modification of primary sensory neurons: the role of nerve growth factor in the production of persistent pain. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B Biological Sciences 351:441–448
Woolf C J, Safieh-Garabedian B, Ma Q-P et al 1994 Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. Neuroscience 62:327–331
Woolf C J, Ma Q-P, Allchorne A et al 1996 Peripheral cell types contributing to the hyperalgesic action of nerve growth factor in inflammation. Journal of Neuroscience 16:2716–2723
Woolf C J, Allchorne A, Safieh-Garabedian B et al 1997 Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumour necrosis factor alpha. British Journal of Pharmacology 121:417–424

CAPÍTULO 12

Interacciones autonómo-endocrinas e inmunitarias en el dolor agudo y crónico

Wilfrid Jänig y Jon D. Levine

Resumen

El dolor es una señal de alarma no sólo para la lesión nerviosa o tisular focal sino también como un indicador de enfermedad sistémica. Los signos generados por los sistemas autónomo, endocrino y autoinmunitario, coordinados a través de los circuitos del sistema nervioso central (SNC), producen cambios que son percibidos como dolor, y la falta de regulación de estas vías de señales bidireccionales puede contribuir a generalizar los síndromes dolorosos y los síntomas de la enfermedad. Este capítulo resume la comunicación bidireccional entre los circuitos del SNC y los sistemas autónomo, endocrino e inmunitario que se encuentran involucrados en las defensas del huésped, lo cual también contribuye al aumento de la sensación dolorosa. Estas interacciones son:

- La señalización desde el sistema inmunitario al SNC a través de diferentes ramas subdiafragmáticas del nervio vago, para inducir los síntomas de la enfermedad.
- Las interacciones entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso periférico que puede contribuir a la generación de dolor inflamatorio y neuropático.
- La modulación del sistema inmunitario y la respuesta inflamatoria a través de circuitos del SNC que controlan la producción y liberación de mediadores hormonales neuroendocrinos en el eje de estrés simpaticoadrenérgico.
- La confluencia de los componentes sensoriales nociceptivos y eferentes simpáticos del sistema nervioso periférico en el contexto de una inflamación y lesión nerviosa, produciendo dolor mantenido por el simpático.
- La regulación del umbral nociceptivo basal y los estados hiperalgésicos mediante cambios crónicos a largo plazo, en la función neuroendocrina.

Este sistema integrado proporciona un modelo mediante el cual se empieza a comprender la fisiopatología de los síndromes dolorosos que hoy se conocen vagamente.

INTRODUCCIÓN

El organismo tiene múltiples mecanismos protectores para afrontar el continuo reto establecido por los estímulos dolorosos y de estrés que se originan en el mundo exterior. Estos mecanismos son las interacciones bidireccionales entre el sistema inmunitario, el sistema nociceptivo, el sistema nervioso autónomo (de manera notable el sistema nervioso simpático), el sistema neuroendocrino y los circuitos del SNC; este último orquesta sus interacciones. Estos mecanismos protectores permiten al organismo funcionar en un ambiente dinámico, agresivo y frecuentemente peligroso. La vida en un ambiente tan hostil no es posible sin el sistema inmunitario y el sistema nociceptivo periférico, ambos monitorizando continuamente los eventos potencialmente tóxicos y lesivos para los tejidos, o sin los sistemas de defensa organizados centralmente. Los ejemplos obvios son los seres humanos que carecen de neuronas nociceptoras periféricas o que tienen suprimida la inmunidad.

Los mecanismos de protección se adaptan continuamente a la situación a la cual se encuentra expuesto el organismo. Funcionan tanto en los cambios rápidos (segundos a horas) como en los lentos (días a meses). El conocimiento de este funcionamiento conlleva a mejores estrategias terapéuticas en el tratamiento de las diversas enfermedades, incluyendo el dolor crónico. Esta aproximación requiere un conocimiento detallado de cómo funcionan estos mecanismos en condiciones agudas y crónicas específicas (estrés y dolor).

La integración de los mecanismos protectores nerviosos, endocrinos e inmunitarios para la protección del organismo se produce en el cerebro (tronco cerebral, hipotálamo, sistema límbico y neocorteza). La percepción de las sensaciones, la sensación de las emociones y las respuestas autónomas, endocrinas y somatomotoras están coordinadas, y por tanto son «lecturas» paralelas de las representaciones centrales. Las representaciones centrales, en cambio, obtienen continuamente señales nerviosas aferentes, hormonales e inmunitarias que proporcionan información acerca del estado de los diferentes tejidos (Fig. 12.1). Estas representaciones centrales actúan retrógradamente en los tejidos periféricos, el sistema inmunitario, y las neuronas nociceptivas aferentes primarias a través del sistema endocrino y del sistema nervioso autónomo. Los circuitos centrales también son el origen de las respuestas a la enfermedad, que incluyen sentimientos de aversión, dolor e hiperalgesia. Esta integración central se encuentra relacionada o es idéntica a los procesos de integración que involucran a los sistemas neuroendocrino, inmunitario y nervioso, y que se producen durante agresiones ambientales tales como las infecciones virales y bacterianas (Arkins et al 2001, Miller et al 2001).

Normalmente, el funcionamiento de los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario se estudian de manera separada, incluso cuando los científicos tratan con los mismos temas desde una perspectiva distinta. Por tanto, el dolor, visto desde la perspectiva general de la protección del organismo, es un evento complejo. Esto, probablemente, se ve reflejado en muchos fenómenos clínicos, la mayoría de los cuales no se comprenden (p. ej., síntomas de enfermedad y síndromes de dolor generalizados). Nos centraremos en los siguientes aspectos específicos de las interacciones nerviosas, endocrinas e inmunitarias, y en su papel en el dolor.

- La comunicación bilateral entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario en la protección del organismo.
- Las señales producidas desde el sistema inmunitario en la generación de las respuestas a la enfermedad.
- Las señales producidas desde el sistema inmunitario en la generación del dolor inflamatorio y neuropático.
- La modulación del sistema inmunitario por el sistema nervioso simpático.
- El papel del sistema nervioso simpático en la generación del dolor.
- La modulación neuroendocrina de los estados de hiperalgesia.

COMUNICACIÓN BIDIRECCIONAL ENTRE EL CEREBRO Y EL ORGANISMO EN LA PROTECCIÓN TISULAR

El cerebro y el cuerpo están conectados bidireccionalmente a través de varias vías nerviosas y no nerviosas (Fig. 12.2). Los canales aferentes emiten continuamente señales sobre el estado de los tejidos corporales,

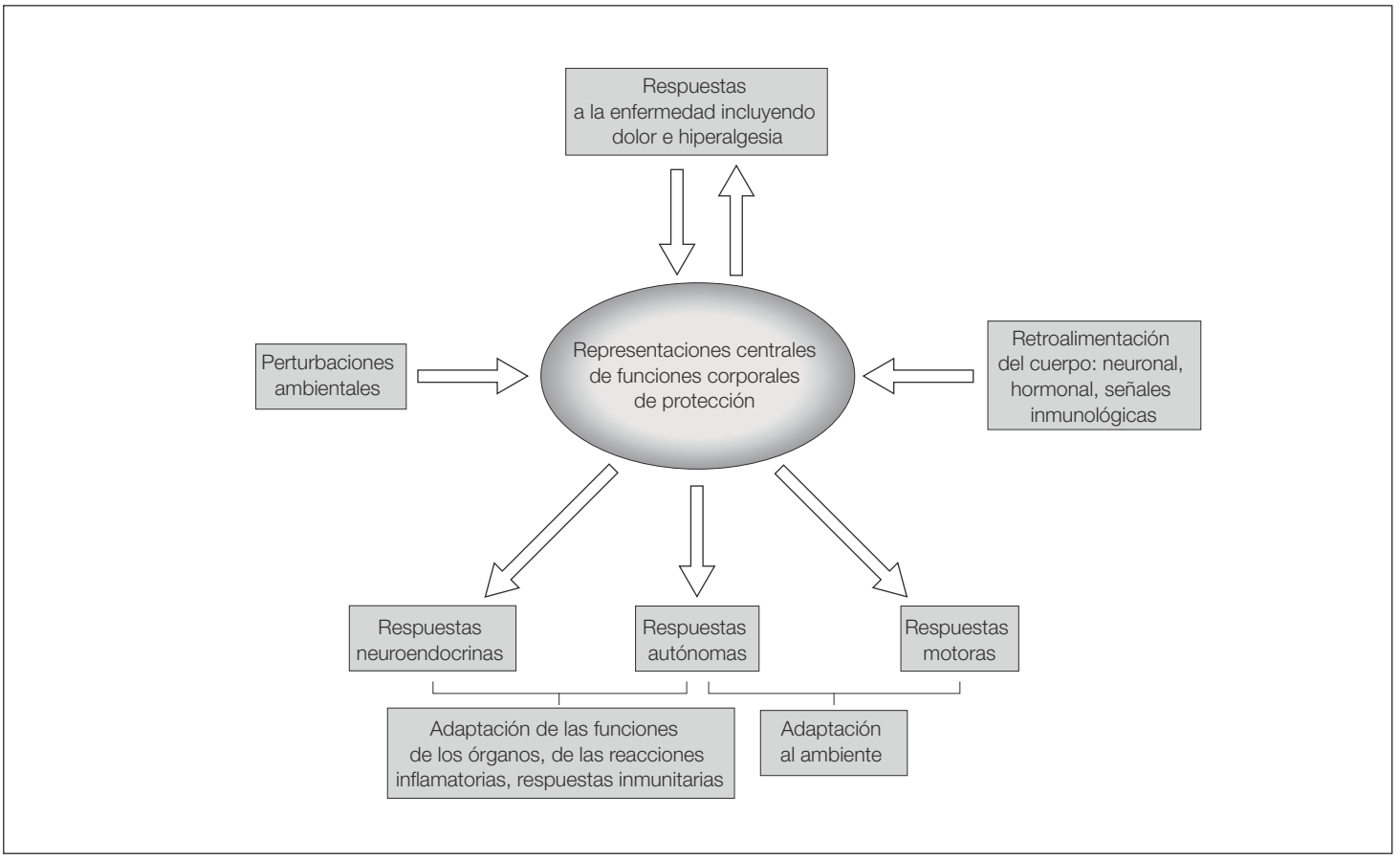


Fig. 12.1 Mecanismos de protección: llegada de la información, representaciones centrales y salida de la información. La activación de los circuitos centrales produce respuestas neuroendocrinas, autónomas, somatomotoras y de enfermedad, así como dolor e hiperalgesia (como componente de la respuesta a la enfermedad). La retroalimentación aferente de los tejidos orgánicos es nerviosa y hormonal, y se encuentra mediada por citocinas del sistema inmunitario. Los circuitos centrales se encuentran adaptados, por el cerebro anterior, a las situaciones ambientales. (Modificado de Jänig & Häbler 2000b.)

y los envían al cerebro, el cual integra dicha información e inicia señales eferentes neurales y hormonales, que conforman las respuestas de protección del organismo.

Señales aferentes del cuerpo al cerebro

La actividad de los impulsos en las neuronas aferentes primarias, con función nociceptiva, desde todos los lugares del cuerpo –superficie (piel), somático profundo y visceral– converge continuamente en el cerebro. Esta transmisión de los impulsos, basada en el sistema nervioso, es rápida. Las neuronas aferentes primarias recogen la información nociceptiva de los órganos somáticos y viscerales. Los nociceptores tienen axones no mielinizados o mielinizados de pequeño diámetro, y numéricamente son el grupo más grande de neuronas aferentes primarias. Cada órgano del cuerpo está inervado por varias clases funcionales de neuronas nociceptoras aferentes, aunque se discute la forma en la cual los eventos nocivos viscerales se codifican a través de neuronas aferentes viscerales medulares (Cervero 1994, Cervero & Jänig 1992, Gebhart 1996, Jänig 1996, Jänig & Häbler 2002, Jänig & Koltzenburg 1993). Los aferentes vagales que inervan la sección gastroduodenal del tracto gastrointestinal, y que se estimulan mediante la aplicación de ácido en la mucosa están involucrados en las reacciones de protección del dolor, pero probablemente no en la percepción consciente del dolor (Holzer 2002, 2003). Las señales aferentes también pueden ser hormonales, ejerciendo su influencia en el SNC a través de la acción en sus respectivos receptores (p. ej., corticosterona, colecistocinina, progesterona y leptina).

Las señales de los procesos inflamatorios que involucran al sistema inmunitario pueden actuar a nivel del hipotálamo, a través de los órganos circunventriculares. Estas señales consisten en las citocinas proinflamatorias interleucina (IL) -1 e IL-6, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). En el tracto gastrointestinal los microorganismos, los antígenos y las sustancias tóxicas activan las células relacionadas con el tejido linfoide asociado a la víscera hueca. El estado de este sistema de defensa celular se envía al cerebro, mediante citocinas proinflamatorias o a través de neuronas vagales aferentes.

El cerebro, concretamente el hipotálamo, recibe continuamente señales físicas y químicas desde la periferia, las cuales son importantes en las reacciones homeostáticas corporales (p. ej., en el control de la temperatura corporal central, la osmolalidad del líquido extracelular y la concentración de glucosa en el líquido extracelular).

Señales eferentes del cerebro a los tejidos corporales

La actividad coordinada en las neuronas motoras somáticas genera el comportamiento protector apropiado. Las señales nerviosas que tienen como objetivo los tejidos del organismo se generan en las vías eferentes simpáticas y parasimpáticas. Estas vías se distinguen del tejido diana y, por tanto, también tienen distintas funciones (Jänig 2005, Jänig y Häbler 1999, Jänig y McLachlan 1992, 1999). Esto se aplica a las funciones clásicas de las neuronas autónomas y, probablemente, también a funciones relacionadas con reacciones corporales protectoras (p. ej., regulación de la función inmunitaria por el sistema nervioso simpático: véase más adelante y Jänig y Häbler 2000a). Las señales endocrinas se

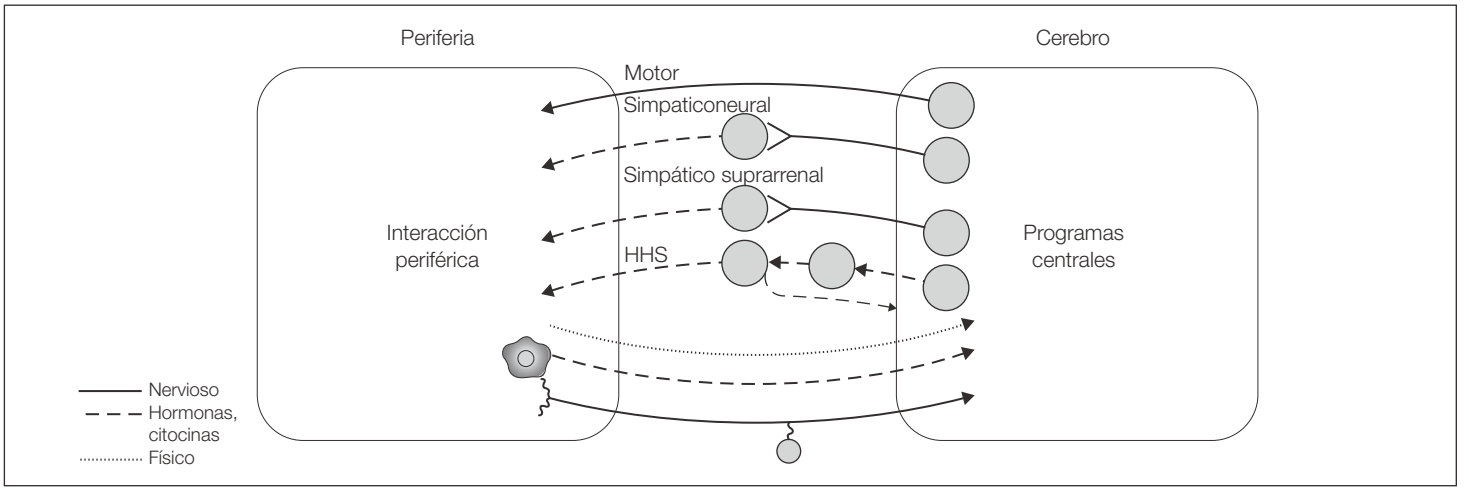


Fig. 12.2 Comunicación recíproca entre la periferia y el cerebro en la protección del organismo. La comunicación eferente se produce a través del sistema motor (motor), los sistemas simpaticoneurales, el sistema simpático suprarrenal (neuroendocrino), y el sistema hipotalamo-hipofisiario-suprarrenal (HHS). Las señales aferentes son nerviosas (neuronas aferentes primarias), hormonales de los sistemas neuroendocrinos, por citocinas del sistema inmunitario, y físicas (osmolalidad, temperatura corporal central, concentración de glucosa, etc.).

generan en el sistema hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal y en el sistema simpático suprarrenal (médula suprarrenal).

Circuitos centrales involucrados en la protección corporal

Los reflejos protectores se programan a nivel de la médula espinal posterior. La regulaciones elementales homeostáticas relacionadas con el sistema cardiovascular, la respiración o el tracto gastrointestinal están representadas en el tronco cerebral bajo. Las regulaciones homeostáticas complejas están representadas en el tronco cerebral alto y el hipotálamo. Estos mecanismos de regulación incluyen componentes endocrinos, autónomos y motores (Bandler & Shipley 1994).

La regulación homeostática de las funciones corporales se adapta a los estados internos de los tejidos y a las perturbaciones ambientales. Este proceso de adaptación, a veces, se denomina allostasis (Cuadro 12.1; McEwen 2001).

Los circuitos de control central incluyen sistemas nerviosos que controlan intensamente la transmisión del impulso doloroso en la médula espinal. Estos sistemas endógenos de control neuronal están representados a nivel del tronco cerebral (sustancia gris periacueductal; tegmento pontino dorsolateral, incluyendo área A5; médula ventromedial; núcleo caudal del rafe), y se encuentran bajo la influencia del cerebro anterior (corteza y sistema límbico). Ellos pueden atenuar o aumentar la transmisión del impulso nociceptivo, produciendo analgesia o hiperalgesia, respectivamente, y se encuentran estrechamente relacionados con otros sistemas de control, como la regulación de la temperatura corporal, la regulación de las funciones sexuales y la regulación de las conductas de defensa (Mason 2001).

Los canales de comunicación aferentes y eferentes, así como los controles centrales involucrados en la protección del cuerpo actúan tanto en períodos cortos (segundos a horas) como en períodos largos (días a meses). Ellos son los responsables de generar respuestas que permiten al organismo manejar las situaciones de estrés tanto internas como externas. Trabajan continuamente en condiciones biológicas normales, y son esenciales para la supervivencia del organismo. Sin embargo, una vez que estas regulaciones alostáticas son llevadas al extremo o no son limitadas, pueden convertirse en deletéreas para el organismo. Estas enfermedades sistémicas no se pueden reducir a alteraciones específicas en células puntuales (neuronas y células del sistema inmunitario), partes de células (receptores de membrana o vías de señalización intracelular) o subestructuras moleculares (cambios moleculares de canales iónicos), aunque los cambios específicos celulares o subcelulares siempre son partes integrales de las enfermedades sistémicas.

CITOCINAS QUE GENERAN DOLOR E HIPERALGESIA

La comunicación del sistema inmunitario con el sistema nervioso periférico y el SNC, y con los sistemas endocrinos está mediada por citocinas. Estas moléculas pueden sintetizarse y liberarse desde todas las células, activadas por cualquier forma de estímulos que pongan en peligro la integridad de los tejidos. Las células del sistema inmunitario se especializan, particularmente, en el uso de citocinas como moléculas señalizadoras de manera paracrina y autocrina. La comunicación entre el sistema inmunitario periférico y las neuronas centrales se realiza a través de los órganos circunventriculares (p. ej., el órgano vasculoso de

Cuadro 12.1 Homeostasia y alostasia

El mantenimiento de parámetros fisiológicos tales como la concentración de iones, la glucosa sanguínea, los gases arteriales sanguíneos, la temperatura corporal central, etc., en un rango estrecho se llama homeostasia. La regulación homeostática involucra los sistemas autónomo, endocrino y respiratorio. El concepto de homeostasia fue formulado por Walter B. Cannon (1929), basado en la idea, formulada por Claude Bernard en el siglo XIX, de la constancia del medio interno del cuerpo. El proceso de mantener la estabilidad en el medio interno de la matriz líquida durante los cambios en el organismo y en el ambiente requiere sistemas que tienen un amplio rango de actividad, como el sistema cardiovascular, el sistema termorregulador, el sistema metabólico (tracto gastrointestinal y sistema endocrino como la insulina, el glucagón, la leptina y el eje tiroideo), y el sistema inmunitario.

La adaptación de los parámetros del medio interno en respuesta a los estímulos internos y ambientales (ejercicio, hambre, temperatura, carga y agresión física) se describen con el concepto de alostasia. Este tipo de regulación adaptativa se pone en marcha rápidamente durante las perturbaciones internas o ambientales, y luego se apaga cuando ya no se necesita. Las respuestas alostáticas mantenidas por períodos prolongados resultan en el agotamiento del mecanismo en cuestión, incluyendo las neuronas. Esto se llama carga alostática. Las consecuencias de la carga alostática pueden llevar a varios tipos de enfermedad, como la hipertensión, el infarto de miocardio, la obesidad, la diabetes, la ateroesclerosis y el síndrome metabólico (McEwen 1998, 2001).

la lámina terminal en el hipotálamo o el área postrema en el tronco cerebral bajo) o a través de neuronas aferentes primarias (aferencias vagales abdominales, véase más adelante). Las citocinas se encuentran involucradas principalmente en la generación de respuestas del huésped a la enfermedad, la infección o las lesiones tisulares, como la inflamación. No es extraño que las citocinas se encuentren involucradas en múltiples funciones, ya que existe una amplia variedad de estímulos y condiciones que sufren una agresión a los tejidos, siendo el común denominador la detección de la lesión tisular y, por tanto, de la amenaza al organismo. La síntesis y liberación de citocinas en respuesta al estímulo patógeno es rápida, y se produce en minutos; la vida media de las citocinas liberadas en la sangre también se encuentra en el orden de minutos. Después, las citocinas ya no se expresan, y no están involucradas en la regulación de la homeostasia subyacente. Esto distingue a las citocinas de las hormonas, que se expresan constantemente, se liberan continuamente, y están involucradas en la regulación clásica de la homeostasia (Dinarello 1999).

Las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF-α desempeñan un papel en el dolor y la hiperalgesia. Aquí se resume el papel de estas citocinas liberadas por células inflamatorias en los tejidos periféricos (como macrófagos, leucocitos, células de Schwann, células endoteliales y otras) en la generación de dolor e hiperalgesia. La función de las citocinas proinflamatorias liberadas por la glía (microglía y astrocitos) en la médula posterior, activadas por patógenos (bacterias y virus), liberadas por aferencias nociceptivas, o por otras sustancias liberadas por neuronas (p. ej., óxido nítrico y prostaglandinas), no se tratará en este capítulo, pero se discute en Watkins & Maier (2000, 2002) y Watkins et al (2003).

Respuestas a la enfermedad, incluyendo hiperalgesia, mediada por aferencias vagales

En las ratas, cuando se inyectan intraperitonealmente agentes inductores de enfermedad, como la endotoxina bacteriana de la pared celular o lipopolisacárido (LPS), se produce hiperalgesia (Fig. 12.3). Este efecto está mediado por la actividad a nivel de las aferencias vagales subdiafragmáticas, especialmente los aferentes que se encuentran en la rama hepática. Se ha sugerido que los LPS activan los macrófagos hepáticos (células de Kupffer), que liberan IL-1β y TNF-α. Éstos, a su vez, activan las aferencias vagales que inervan el hígado. Inyectados intraperitonealmente, la IL-1β y el TNF-α generan hiperalgesia, que desaparece con la vagotomía (Maier & Watkins 1998, Watkins & Maier 2000, Watkins et al 1995). Estos resultados sugieren que las aferencias vagales, que probablemente inervan el hígado, se activan mediante citocinas proinflamatorias (IL-1β y TNF-α). Estas citocinas son liberadas por los macrófagos activados (células de Kupffer), las células dendríticas y los leucocitos. Los aferentes vagales envían las señales de estos eventos al cerebro, resultando en un comportamiento relacionado con el dolor. Las citocinas proinflamatorias o activan las aferencias vagales directamente o se unen específicamente a células glómicas en los paraganglios abdominales que se encuentran inervados por aferencias vagales; las aferencias vagales activadas transmiten la señal de los eventos periféricos al cerebro, produciendo hiperalgesia.

La primera fase (rápida) de la respuesta febril que se genera en la rata y en la cobaya por una inyección intravenosa de LPS también está mediada por aferencias vagales que, posiblemente, inervan el hígado (Blatteis & Sehic 1994). El componente rápido de la fiebre generado por los LPS se logra abolir selectivamente mediante la sección de la rama hepática del nervio vago abdominal (Romanovsky 2000). La activación de aferencias vagales por los LPS conlleva la activación de neuronas en el núcleo del tracto solitario y, posteriormente, de neuronas noradrenérgicas en las áreas A1 y A2 del tronco cerebral que se proyectan al hipotálamo.

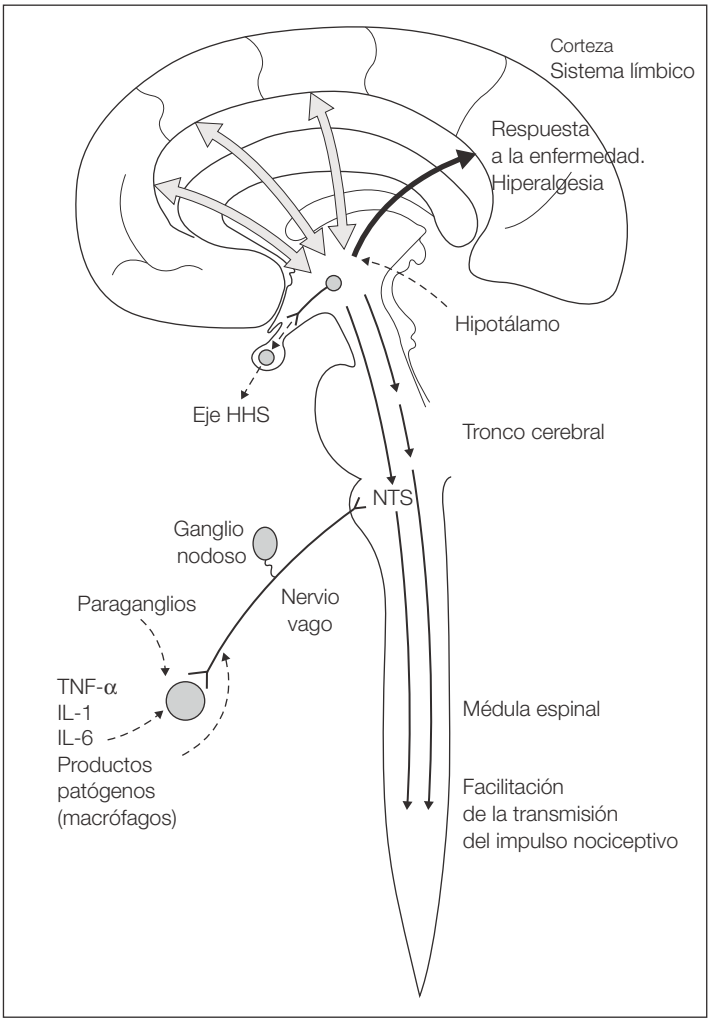


Fig. 12.3 Las respuestas a la enfermedad (incluyendo hiperalgesia y dolor) se desencadenan por estímulos patogénicos en las vísceras. Los patógenos (virus, bacterias y otros) activan las células inmunitarias fagocíticas (macrófagos, células de Kupffer en el hígado). Estas células inmunitarias activadas liberan citocinas proinflamatorias: interleucina (IL)-1, IL-6, y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). Las citocinas activan los aferentes vagales proyectándose a través de la rama hepática del nervio vago abdominal (probablemente a través de los paraganglios, pero quizá también independientemente de los paraganglios). La estimulación de los aferentes vagales activa las neuronas de segundo orden en el núcleo del tracto solitario (NTS) en la médula oblongata. Esto lleva a la activación de vías que crean respuestas a la enfermedad, que incluyen hiperalgesia y dolor. Las respuestas a la enfermedad se producen por activación del núcleo paraventricular del hipotálamo y por estructuras del sistema límbico (p. ej., el hipocampo). Especialmente el dolor y la hiperalgesia se generan por la facilitación de la transmisión del impulso nociceptivo en la médula espinal (y, probablemente, en otros lugares). Esta facilitación está mediada por vías descendentes del NTS (a través del núcleo del rafe mayor) y, probablemente, desde el hipotálamo. HHS, eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal. (Modificado con permiso de Goehler et al 2000.)

El comportamiento doloroso mediado por aferencias vagales, activadas por la inyección intraperitoneal de LPS o de las citocinas proinflamatorias, forma parte de un comportamiento general de la enfermedad caracterizado por varias respuestas protectoras a la enfermedad –por ejemplo: inmovilidad, interacción social disminuida, disminución de la ingesta de alimentos, formación de aversión al gusto de nuevos alimentos, disminución de la digestión, pérdida de peso (anorexia), fiebre, aumento del sueño, cambio en las funciones endocrinas (activación del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal), y malestar (Maier y Watkins 1998)–, y se correlaciona con marcadas alteraciones de la función cerebral. Por ejemplo, la

aversión a la comida y la anorexia se generan en ratas mediante la inyección intraperitoneal de TNF-α y mediante la implantación subcutánea de células tumorales de Leydig LTW(m). Ambas respuestas a la enfermedad se atenúan o desaparecen mediante la vagotomía subdiafragmática (Bernstein 1996; véase también Bret-Dibat et al 1995). Se ha demostrado que las endotoxinas o las citocinas proinflamatorias (IL-1β y TNF-α) inyectadas intraperitonealmente activan las células de los ganglionos nodosos (Gaykema et al 1998) y, posteriormente, varias áreas cerebrales en los roedores (como lo indica el marcador de actividad neuronal, Fos, en neuronas del núcleo del tracto solitario, núcleo parabraquial, y los nucleos hipotalámicos supraópticos y paraventriculares); asimismo, inducen la producción de IL-1β ARNm en la hipófisis, el hipotálamo y el hipocampo. Estos cambios no se producen o se encuentran significativamente atenuados en los animales vagotomizados a nivel subdiafragmático (Ericsson et al 1994, Laye et al 1995; para una discusión crítica, véase Dantzer et al 1998, 2000, Sawchenko et al 1996).

Watkins, Mayer y sus colaboradores han desarrollado la tesis general de que las aferencias abdominales vagales que se proyectan a través de la rama hepática del nervio vago abdominal forman una interfase neural importante entre el sistema inmunitario y el cerebro. La activación de estas aferencias mediante señales del sistema inmunitario (citocinas proinflamatorias IL-1β, TNF-α e IL-6) generan, a través de diferentes centros en el tronco cerebral y el hipotálamo, respuestas a la enfermedad, siendo uno de los componentes del dolor y la hiperalgesia. Los mecanismos subyacentes de estas respuestas a la enfermedad se han discutido anteriormente (Goehler et al 2000, Maier & Watkins 1998, Watkins & Maier 1999, 2000). La fisiología de las aferencias vagales que se relacionan con la comunicación con el sistema inmunitario –el cual opera como un sistema sensorial difuso para la detección de constituyentes químicos asociados con microorganismos infecciosos y sus toxinas– y con el cerebro aún se encuentra en estudio.

Citocinas y dolor inflamatorio

Basados en experimentos del comportamiento realizados en ratas (estudiando la hiperalgesia mecánica y térmica), se ha demostrado que la lesión tisular, la inyección de la endotoxina de la pared celular bacteriana LPS, o la inyección de carageno (un polisacárido de una planta) estimulan la inflamación tisular y producen una sensibilización de los nociceptores (Fig. 12.4). Las intervenciones farmacológicas sistemáticas usando bloqueantes o inhibidores de varios mediadores demuestra que las citocinas proinflamatorias TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-8 pueden estar involucradas en este proceso de sensibilización y, por tanto, en la generación de hiperalgesia (Poole et al 1999, Sachs et al 2002, Woolf et al 1996, 1997). Las vías putativas involucradas se muestran en la Figura 12.5. Los estímulos patógenos llevan a la activación de las células residentes, y a la liberación del mediador inflamatorio bradiquinina (un octapéptido sintetizado a partir de las α_2-globulinas del plasma por las calicreínas circulantes plasmáticas) y de otros mediadores. Los mediadores inflamatorios y el estímulo patógeno en sí activan a los macrófagos, los monocitos y a otras células relacionadas con la inmunidad. Estas células liberan TNF-α, que genera una sensibilización de los nociceptores mediante dos posibles vías.

1. Induce la producción de IL-6 e IL-1β por las células inmunitarias, mientras que la IL-6 aumenta la producción de IL-1β. Estas interleucinas estimulan la ciclooxigenasa-2 (Cox-2) y la producción de prostaglandinas E_2 e I_2 (PGE_2, PGI_2), que reaccionan con las terminaciones nociceptoras a través de receptores de prostaglandinas tipo E.
2. Induce la liberación de IL-8 desde las células endoteliales y los macrófagos. La IL-8 reacciona con las terminales simpáticas, que se supone son las mediadoras de la sensibilización de las terminales aferentes nociceptoras, mediante la liberación de noradrenalina, que actúa a través de los receptores adrenérgicos β_2.

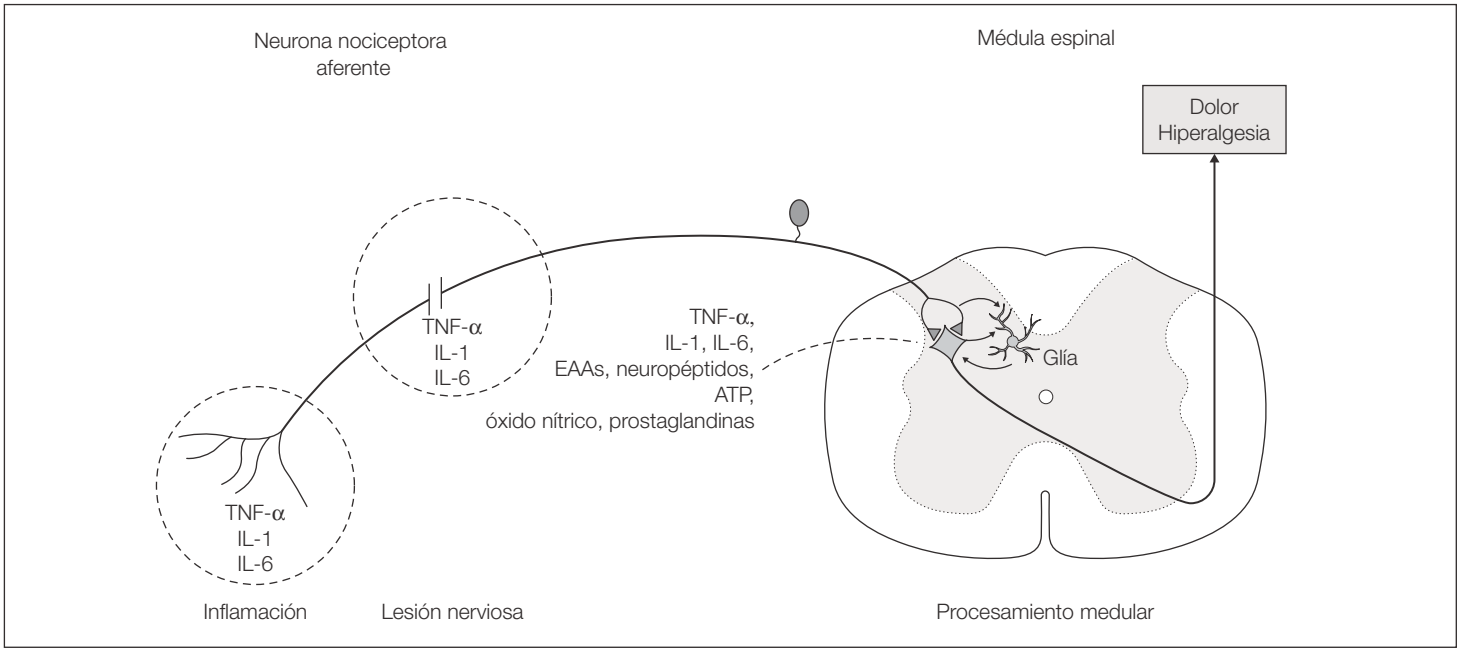


Fig 12.4 Papel de las citocinas proinflamatorias en la generación del dolor y la hiperalgesia, mediante la activación y la sensibilización de neuronas nociceptivas aferentes durante una inflamación tisular o un traumatismo con lesión nerviosa. Las citocinas inflamatorias –interleucina (IL)-1, IL-6, y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α)– se liberan por los macrófagos y otras células inmunitarias, y llevan a la activación y sensibilización de las aferencias nociceptivas (véase Fig. 12.5), así como a cambios transcripcionales en las neuronas aferentes (no descritas aquí). En la médula espinal, la activación de las neuronas primarias aferentes y neuronas de segundo orden produce la activación de las células gliales (microglía y astroglía) mediante la liberación de aminoácidos excitatorios (EAAs) como el glutamato y los neuropéptidos (NP). Las células gliales activadas a cambio sintetizan y liberan citocinas proinflamatorias, óxido nítrico (NO), prostaglandinas (PG), trifosfato de adenosina (ATP) y otros compuestos, que aumentan la transmisión del impulso doloroso. Algunos pasos en este esquema son hipotéticos, y deben verificarse experimentalmente usando experimentos neurofisiológicos (véase discusión de Watkins & Maier 2000, 2002; Watkins et al 2003).

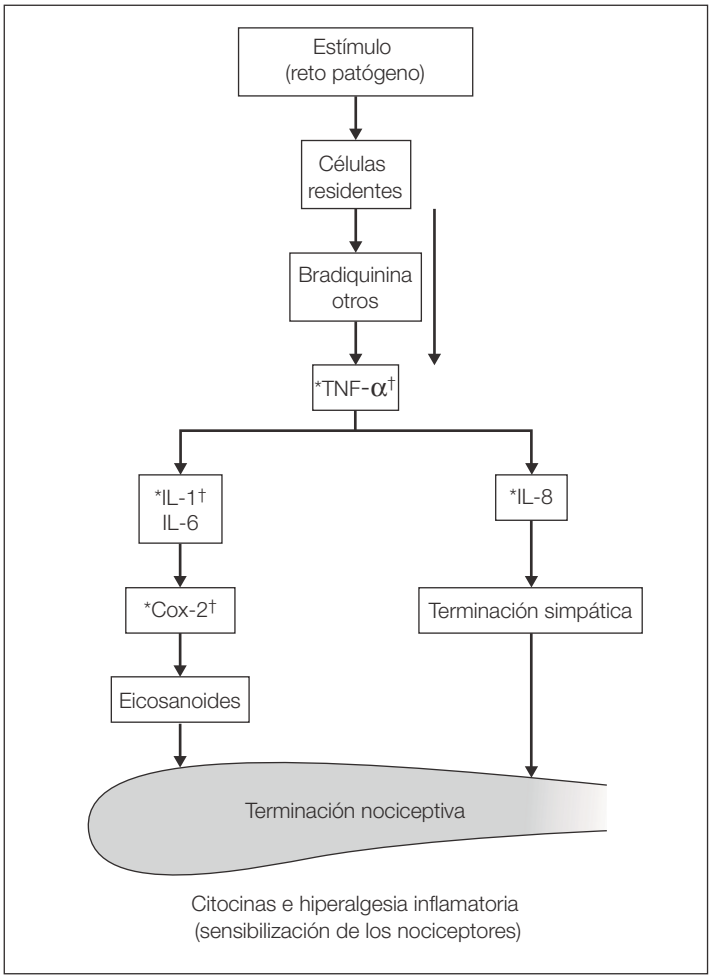


Fig. 12.5 Papel de las citocinas en la sensibilización de los nociceptores durante la inflamación y los mecanismos subyacentes que llevan a la hiperalgesia. Los estímulos patogénicos activan las células residentes y producen la liberación de mediadores inflamatorios (como la bradiquinina). Las citocinas proinflamatorias se sintetizan y liberan por los macrófagos y otras células inmunitarias o relacionadas con el sistema inmunitario. Se postula que los nociceptores se sensibilizan por dos vías que involucran a las citocinas. Primero, el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α) induce la síntesis y liberación de IL-1 e IL-6, que, a su vez, inducen la liberación de eicosanoides (prostaglandina E_2 e I_2) a través de la activación de la ciclooxigenasa 2 (Cox-2). Segundo, el TNF-α induce la síntesis y liberación de IL-8. La IL-8 activa las terminales simpáticas que sensibilizan los nociceptores vía receptores adrenérgicos β_2. Los glucocorticoides inhiben la síntesis de las citocinas y la activación de la Cox -2 (indicado con asteriscos). Las citocinas antiinflamatorias (como la IL-4 y la IL-10), que también se sintetizan y liberan por células inmunitarias, inhiben la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias (indicado con †). Este esquema es enteramente dependiente de los experimentos conductuales y de las intervenciones farmacológicas. Los diferentes pasos requerirán ser verificados experimentalmente mediante experimentos neurofisiológicos. (Modificado de Poole et al 1999.)

Estas dos vías periféricas, que involucran a las citocinas, por las cuales se pueden sensibilizar las aferencias nociceptoras, se encuentran bajo control inhibitorio de los glucocorticoides circulantes (indicado con asteriscos en la Fig. 12.5) y de otras interleucinas antiinflamatorias (p. ej., IL-4 e IL-10, indicadas por signos de obelisco en la Fig. 12.5).

Es importante destacar que estos mecanismos se han deducido basándose en experimentos sobre comportamientos, y que todavía faltan pruebas de dicha interacción mediante el estudio de la actividad de los nociceptores con, por ejemplo, técnicas electrofisiológicas.

Citocinas y dolor neuropático

La lesión traumática de un nervio puede producir dolor. Los mecanismos subyacentes se relacionan con los cambios morfológicos, bioquímicos y fisiológicos de las neuronas aferentes primarias y centrales. Un componente periférico importante en la generación del dolor neuropático que se desarrolla después de un traumatismo nervioso es la inflamación periférica. El traumatismo nervioso se sigue de la activación de los macrófagos residentes, otras células fagocíticas, células de Schwann y fibroblastos. Las células residentes liberan citocinas inflamatorias (p. ej., TNF-α, IL-1 e IL-6). Esto lleva a la atracción endoneural de células inmunitarias no residentes y a la amplificación del proceso inflamatorio intraneural. Se cree que las citocinas proinflamatorias liberadas intraneuralmente son un componente importante en la generación de impulsos ectópicos por parte de las fibras nerviosas aferentes lesionadas y, por tanto, en la generación del dolor neuropático. Los mecanismos subyacentes por los cuales las interleucinas contribuyen a la generación de impulsos ectópicos todavía es un área importante que requiere estudio en un futuro (Myers et al 1999, Watkins & Maier 2000, 2002).

MODULACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO POR EL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

El hipotálamo puede influir en el sistema inmunitario a través del sistema nervioso simpático y, por tanto, controlar los mecanismos de protección del organismo a nivel celular (véase Adler et al 1991, Besedovsky & Del Rey 1995, Hori et al 1995, Madden & Felten 1995, Madden et al 1995). Los parámetros de los tejidos inmunitarios potencialmente controlados incluyen la proliferación, circulación y tráfico de linfocitos; la actividad funcional de las células linfoides (p. ej., la actividad de las células *natural killer*) y la producción de citocinas, la hemopoyesis de la médula ósea, la inmunidad de la mucosa; y el desarrollo de los timocitos (para detalles de los mecanismos potenciales, véase Elenkov et al 2000). Los mecanismos de esta influencia aún se encuentran sin resolver (Ader & Cohen 1993, Besedovsky & Del Rey 1995, Saphier 1993). En vista de la especificidad funcional de las vías simpáticas (Jänig 2005, Jänig & Häbler 1999, Jänig & McLachlan 1999), una pregunta clave sin contestar es: ¿existe un subsistema simpático específico que comunica las señales del cerebro con el sistema inmunitario, o es esta comunicación eferente una función general del sistema simpático? En otras palabras, ¿tiene el sistema inmunitario una vía simpática distinta de las demás vías simpáticas funcionales?

Varias observaciones apoyan la idea de que existe un canal importante de comunicación eferente del cerebro al sistema inmunitario a través del sistema nervioso simpático, y que este canal es funcionalmente distinto de todos los demás sistemas simpáticos (como los sistemas vasoconstrictores) y se encuentra bajo el control del hipotálamo.

En primer lugar, los tejidos linfoides primarios y secundarios se encuentran inervados por neuronas simpáticas noradrenérgicas posganglionares. Las varicosidades de las terminales simpáticas pueden encontrarse en estrecha proximidad con los linfocitos T y los macrófagos (véase Adler et al 1991, Bulloch 2001, Madden et al 1995), como se ha descrito en otras células diana simpáticas.

En segundo lugar, la inervación simpática del bazo del gato es numéricamente, en relación con el peso del órgano, tres veces la inervación simpática de los riñones (Baron & Jänig 1988). Los estudios fisiológicos demuestran que muchas neuronas simpáticas que inervan el bazo tienen otras funciones además de la inervación del riñón (la regulación de los vasos sanguíneos, la liberación de renina, el transporte tubular del sodio; DiBona & Kopp 1997; véase Jänig & Häbler 2000a). Estas funciones pueden estar relacionadas con el sistema inmunitario.

En tercer lugar, los estudios funcionales realizados en el bazo de roedores han demostrado lo siguiente (para revisar, véase Hori et al 1995 y sus referencias bibliográficas).

- La simpatectomía quirúrgica y química altera las respuestas inmunitarias esplénicas (p. ej., aumento de la citotoxicidad de las células *natural killer*, respuestas de proliferación linfocitaria a la estimulación por mitógenos, y producción de IL-1β).
- La estimulación del nervio esplénico reduce las respuestas inmunitarias esplénicas.
- La lesión o estimulación de diferentes lugares del hipotálamo, o la microinyección de citocinas a distintos niveles hipotalámicos, activa la respuesta inmunitaria esplénica. Estos cambios no se encuentran después de la denervación del bazo.
- La actividad del nervio esplénico resulta afectada por estas manipulaciones centrales, y los cambios en la actividad neural se correlacionan con los cambios de las respuestas inmunitarias esplénicas. Por ejemplo, la actividad de las neuronas simpáticas del bazo producida por intervenciones a nivel hipotalámico (en particular, a nivel del núcleo ventromedial) se correlaciona con la supresión de la citotoxicidad de las células *natural killer* a nivel del bazo. Esta supresión se encuentra mediada por receptores adrenérgicos-β en células *natural killer* (Katafuchi et al 1993, Okamoto et al 1996). Basados en este hallazgo, se ha postulado la existencia de un sistema neural hipotálamo-simpático que controla el sistema inmunitario (Hori et al 1995).

Finalmente, en la piel, las neuronas simpáticas posganglionares pueden inervar y modular –además de los vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas y músculos piloerectores– el sistema inmunitario de la piel (Bos & Kapsenberg 1986, Edelson & Fink 1985, Williams & Kupper 1996).

Teóricamente, deberían poder caracterizarse las neuronas simpáticas que inervan los tejidos linfoides usando estímulos adecuados para producir respuestas inmunitarias, y asignar a estas neuronas simpáticas, marcadores funcionales característicos (para revisión y referencias, véase Hori et al 1995). Esta idea lleva a dos posibles hipótesis alternativas que deben comprobarse:

1. Las neuronas de las vías simpáticas son funcionalemente específicas para los tejidos inmunitarios, y pueden ser caracterizadas mediante distintos patrones reflejos encontrados en estas neuronas ante estímulos que se relacionan con el sistema inmunitario y, por tanto, con la defensa del organismo.
2. Una hipótesis alternativa es que, más o menos, todas las vías simpáticas noradrenérgicas tienen, además de sus funciones relacionadas con el órgano diana específico, una función general que se relaciona con la defensa y protección de los tejidos. La verificación de esta hipótesis proporcionaría un argumento unificador del concepto de Cannon acerca de la función general del sistema nervioso simpático (Cannon 1939) y el concepto de la diferenciación funcional del sistema nervioso simpático (Jänig 2005).

EL DOLOR Y EL ACOPLAMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO Y LAS AFERENCIAS SIMPÁTICAS

El sistema nervioso simpático se encuentra involucrado en varias reacciones corporales de protección que se encuentran asociadas con el dolor (Bandler & Shipley 1994, Jänig 1995, Jänig & Häbler 1995, 2000a), pero no en la generación del dolor por activación o sensibilización de las neuronas aferentes (Jänig & Koltzenburg 1991, Jänig et al 1996). Sin embargo, en ciertas situaciones patológicas este sistema también puede estar involucrado en la generación de dolor. Estas situaciones se han definido mediante investigaciones cuantitativas realizadas en pacientes con dolor dependiente del sistema nervioso simpático. Basándose en estos datos cuantitativos, se han desarrollado hipótesis para evaluar experimentalmente los mecanismos del sistema nervioso simpático en la generación del dolor. Se han discutido críticamente los modelos animales reducidos y comportamentales (in vivo e in vitro) que estudian el acoplamiento del sistema simpático y del sistema sensorial (Jänig & Baron 2001, Jänig & Häbler 2000b).

Acoplamiento simpático-sensorial dependiente de la actividad de las neuronas simpáticas

El dolor dependiente de la actividad de las neuronas simpáticas es referido como dolor mantenido por el simpático (Harden et al 2001, Jänig & Stanton- Hicks 1996, Stanton-Hicks et al 1995). El dolor mantenido por el simpático incluye el dolor espontáneo y el dolor evocado por estímulos mecánicos y por frío. Puede estar presente en los síndromes dolorosos complejos I y II, y en otros síndromes dolorosos neuropáticos (Stanton-Hicks et al 1995). La idea de que el sistema nervioso simpático eferente está involucrado en el dolor se basa en una larga historia de observaciones clínicas que se han documentado en la literatura (Baron et al 1996, Bonica 1990, Harden et al 2001, White & Sweet 1969). Existen investigaciones experimentales cuantitativas realizadas recientemente que son representativas de estas observaciones en pacientes con dolor mantenido por el simpático (Ali et al 2001, Baron et al 2002, Price et al 1998, Torebjörk et al 1995). Estas investigaciones demuestran lo siguiente.

- La activación fisiológica de las neuronas simpáticas (p. ej., neuronas vasoconstrictoras cutáneas mediante enfriamiento central) puede aumentar el dolor.
- El bloqueo de la actividad simpática puede aliviar el dolor.
- La adrenalina inyectada intracutánea después de un bloqueo simpático (p. ej., pacientes con síndromes dolorosos regionales complejos con dolor mantenido por el simpático) puede reavivar el dolor en un área de la piel que era dolorosa antes del bloqueo simpático, pero no en un área control asintomática.

La interpretación de estos datos es que los nociceptores se estimulan y, posiblemente, se sensibilizan mediante la noradrenalina liberada por las fibras simpáticas. La noradrenalina actúa en receptores adrenérgicos, en nociceptores y/o su efecto excitatorio se genera indirectamente, por ejemplo, a través de cambios en el flujo sanguíneo tisular. La actividad mantenida por el simpático en las neuronas nociceptivas aferentes primarias puede generar un estado de sensibilización central o hiperexcitabilidad que lleva al dolor espontáneo y al dolor evocado secundariamente (alodinia mecánica y por frío; Jänig & Baron 2001, 2002, 2003). Este acoplamiento puede ocurrir no sólo en la piel sino también en los tejidos somáticos profundos (Baron et al 2002).

El acoplamiento entre neuronas simpáticas posganglionares y neuronas aferentes primarias que se encuentra en el dolor mantenido por el simpático se produce de varias maneras (Fig. 12.6):

- Puede ocurrir después de un traumatismo con lesión nerviosa en el sitio de la lesión, a lo largo del nervio, y en el ganglio de la raíz posterior. La activación aferente se encuentra mediada por la noradrenalina liberada por los axones posganglionares, actuando en los receptores adrenérgicos α expresados por las neuronas aferentes.
- También puede producirse indirectamente, por cambios en el micromedio de las neuronas aferentes primarias lesionadas (p. ej., mediante cambios en el flujo sanguíneo).
- Después de un traumatismo sin lesión nerviosa (p. ej., en síndromes dolorosos regionales complejos tipo I), la actividad simpática puede influenciar indirectamente a las neuronas aferentes primarias a través del lecho vascular o del sistema inmunitario (Fig. 12.5).

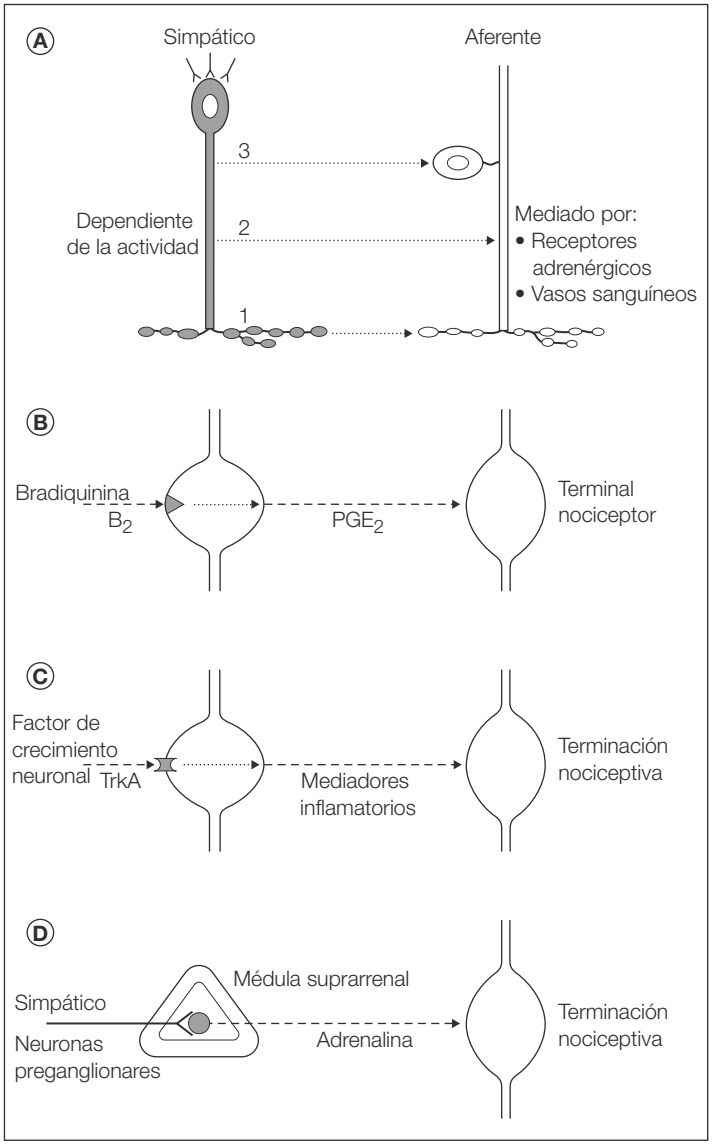


Fig. 12.6 Hipótesis sobre el acoplamiento simpático y de la neurona aferente primaria, después de una lesión nerviosa periférica (**A**) o durante una inflamación (**B-D**). **A** Estos tipos de acoplamiento dependen de la actividad de las neuronas simpáticas y de la expresión de receptores adrenérgicos funcionales por las neuronas aferentes o de la mediación indirecta, a través de los vasos sanguíneos (flujo sanguíneo). Puede producirse en la periferia (1), en la raíz del ganglio posterior (3) o, posiblemente, también en el nervio lesionado (2). **B** El mediador inflamatorio bradiquinina actúa en los receptores β_2 en la membrana de las varicosidades simpáticas, o en células anteriores a estas varicosidades, induciendo la liberación de prostaglandina E_2 (PGE_2) y la sensibilización de los nociceptores. Esta forma de acoplamiento probablemente no depende de la actividad de las neuronas simpáticas. **C** La liberación del factor de crecimiento nervioso (NGF) durante una inflamación experimental reacciona con su receptor de alta afinidad, TrkA, en la membrana de las varicosidades simpáticas, induciendo la liberación de un mediador inflamatorio y sensibilizando los nociceptores. Este efecto probablemente no es dependiente de la actividad de las neuronas simpáticas. **D** La activación de la médula suprarrenal por neuronas preganglionares simpáticas produce la liberación de adrenalina, lo que genera la sensibilización de los nociceptores. (Reproducido de Jänig y Häbler 2000b, con permiso de Elsevier.)

Los experimentos que apoyan estas ideas generales se han desarrollado en modelos humanos, en animales utilizando modelos conductuales y en modelos reducidos in vivo e in vitro (Harden et al 2001, Jänig 1999, Jänig & Baron 2001, 2002, 2003, Jänig & Häbler 2000b, Jänig et al 1996).

Función de las neuronas simpáticas en el dolor y la hiperalgesia durante la inflamación

A partir de experimentos en los que se utilizaron modelos animales, se ha desarrollado la hipótesis de que el sistema nervioso simpático también puede estar involucrado en la generación del dolor durante la inflamación. Estas hipótesis todavía no están directamente vinculadas a observaciones clínicas. Los mecanismos hipotéticos por los que el sistema nervioso simpático puede estar involucrado en el dolor inflamatorio son diferentes de los que producen el dolor después de un traumatismo con lesión nerviosa (dolor neuropático). Los signos conductuales de hiperalgesia producidos mediante la estimulación mecánica o térmica se conocen de forma genérica como hiperalgesia (mecánica o térmica).

Hiperalgesia producida por el mediador inflamatorio bradiquinina

En ratas, el umbral de retirada de la pata al estímulo mecánico disminuye mediante la inyección intracutánea de bradiquinina de forma dependiente de la dosis (Fig 12.7). La bradiquinina reacciona con receptores β_2 y produce la liberación de una prostaglandina que sensibiliza los nociceptores a los estímulos mecánicos; la sensibilización se bloquea mediante la indometacina, un inhibidor de la ciclooxigenasa (Khasar et al 1995, 1998a). Después de una simpatectomía quirúrgica, la hiperalgesia mecánica que sigue a la inyección de bradiquinina intracutánea desaparece. Sin embargo, no cambia después de la descentrali-

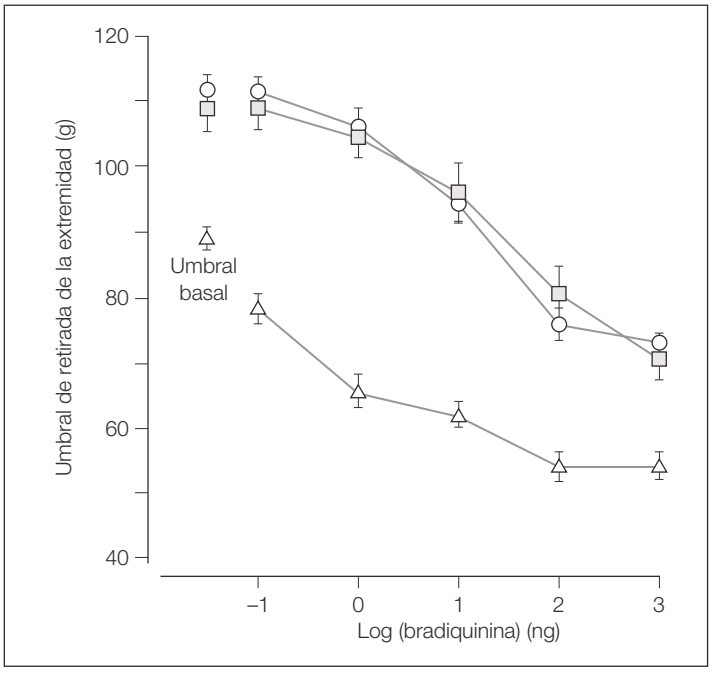


Fig. 12.7 El descenso del umbral de retirada de la pata ante la estimulación mecánica del dorso de la pata de la rata, inducido por bradiquinina (hiperalgesia mecánica conductual inducida por bradiquinina), en ratas controles (círculos, n = 26), vagotomizadas (triángulos, n = 16) y SHAM- vagotomizadas (cuadrados, n = 18). Se realizaron los experimentos 7 días después de la vagotomía subdiafragmática. El estudio post-hoc muestra diferencias significativas en respuesta a la bradiquinina, entre las ratas vagotomizadas y las sanas ($p < 0,05$) así como entre las vagotomizadas y SHAM-vagotomizadas ($p < 0,05$). Los nociceptores mecanosensibles cutáneos en el dorso de la pata son estimulados por una fuerza mecánica que aumenta linealmente. El umbral se define como la fuerza mínima media (g) (± SEM) con la cual la rata retira su pata. La escala ordinal expresa los umbrales de retirada de la extremidad en gramos. La escala de la abscisa es el logaritmo de la dosis de bradiquinina (en ng) inyectada en un volumen de 2,5 µg de suero fisiológico en la dermis de la piel. (Datos de Khasar et al 1998a.)

zación del tronco simpático lumbar (dejando intactas las neuronas posganglionares del ganglio paravertebral). Se ha establecido como hipótesis que los nociceptores cutáneos se sensibilizan a la estimulación mecánica mediante una prostaglandina, posiblemente la PGE_2, que se libera desde las terminales simpáticas o desde otras células en asociación con las terminales simpáticas de la piel. Esta nueva función de inervación simpática de la piel es independiente de su actividad, e independiente de la liberación de noradrenalina (Khasar et al 1998a).

Hiperalgesia generada por el factor de crecimiento nervioso (NGF)

La inyección sistémica de NGF se sigue de una hiperalgesia mecánica y térmica transitoria en ratas (Lewin et al 1993, 1994) y en humanos (Petty et al 1994). Durante la inflamación experimental (p. ej., evocada por el coadyuvante de Freund en la pata de la rata), el NGF aumenta en el tejido inflamado, de manera paralela con la hiperalgesia térmica y mecánica (Donnerer et al 1992, Woolf et al 1994). Ambas se previenen con anticuerpos anti-NGF (Lewin et al 1994, Woolf et al 1994). Los mecanismos responsables son la sensibilización de los nociceptores a través de receptores del NGF de alta afinidad (receptores TrkA), y una inducción de una síntesis aumentada del péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la sustancia P en los cuerpos de las células aferentes a través del NGF captado por los terminales aferentes y transportado a los cuerpos celulares. La sensibilización de los nociceptores inducida por el NGF también parece estar mediada indirectamente por los terminales simpáticos posganglionares. El calor y la hiperalgesia mecánica generados por la inyección local de NGF en la piel se previene o reduce significativamente después de la simpatectomía química o quirúrgica (Andreev et al 1995, Woolf et al 1996). Estos experimentos sugieren que el NGF liberado durante la inflamación por las células inflamatorias actúa en las terminales simpáticas a través de receptors TrkA de alta afinidad, induciendo la liberación de mediadores propioceptivos y la subsecuente sensibilización de los nociceptores a los estímulos térmicos y mecánicos (McMahon 1996, Poole & Woolf 1999, Woolf 1996).

MODULACIÓN NEUROENDOCRINA DE LA HIPERALGESIA

Recientemente se ha descrito un nuevo mecanismo para la regulación de la hiperalgesia mecánica que involucra la liberación de adrenalina por el sistema simpático adrenal y los circuitos centrales que regulan la actividad en las neuronas preganglionares que inervan la médula suprarrenal y que dependen de la actividad en los aferentes vagales.

El aumento de la hiperalgesia mecánica después de la vagotomía subdiafragmática depende del sistema simpaticoadrenal

Si se mantiene la inhibición de las vías nociceptivas en el nódulo posterior mediante la actividad continua en los aferentes vagales, mediada por el tronco cerebral bajo (Randich & Gebhart 1992), cabría esperar que la vagotomía subdiafragmática disminuyera el umbral basal a la estimulación mecánica en la rata, y también que aumentara la hiperalgesia mecánica.

El umbral basal de retirada de la pata disminuye significativamente después de una vagotomía subdiafragmática. La inyección intradérmica de bradiquinina produce un descenso dependiente de la dosis en el umbral nociceptivo mecánico (es decir, genera una conducta hiperalgésica mecánica) en ratas sanas, y en ratas 7 días después de haber sido intervenidas de una vagotomía subdiafragmática (círculos y cuadrados, respectivamente, en la Fig 12.7). Esta hiperalgesia aumenta significativamente 7 días después de la vagotomía subdiafragmática (triángulos en la Fig. 12.7). Hay tres características importantes del efecto de la vagotomía en los umbrales mecánicos basales y en el descenso de la retirada de la pata ante el estímulo mecánico, inducido por bradiquinina.

En primer lugar, el gran aumento de la hiperalgesia mecánica inducida por bradiquinina también se produce cuando sólo se interrumpen las ramas vagales celíacas del nervio vago abdominal, pero no cuando se interrumpen las ramas gástrica o hepática. Por tanto, los aferentes vagales involucrados se proyectan a través de las ramas celíacas del nervio vago abdominal, que inervan el intestino delgado y la parte proximal del intestino grueso, y no a través de las ramas hepáticas o gástricas (Khasar et al 1998a). Sorprendentemente, el umbral basal de retirada de la extremidad ante el estímulo mecánico no disminuye cuando se interrumpen únicamente las ramas celíacas del vago (Khasar et al 1998a).

En segundo lugar, tanto los cambios inducidos por la vagotomía (la disminución del umbral basal de retirada de la extremidad y la hiperalgesia inducida por bradiquinina) tardan cerca de 2 semanas en alcanzar el máximo, y luego permanecen estables durante por lo menos 5 semanas (Khasar et al 1998a,b).

Finalmente, la vagotomía subdiafragmática no tiene un efecto significativo en la hiperalgesia mecánica cutánea producida por la inyección intradérmica de PGE_2 (que se supone que actúa directamente para sensibilizar los nociceptores) (Khasar et al 1998a).

Por tanto, el efecto de la vagotomía no es un efecto general de todos los aferentes vagales abdominales, y no se puede explicar enteramente por una desaparición inmediata de la inhibición del sistema nociceptivo central (p. ej., actuando en el asta posterior medular), como se predijo mediante experimentos previos (Foreman 1999, Randich & Gebhart 1992).

La resección bilateral o denervación de la médula suprarrenal (cortando los axones simpáticos preganglionares que inervan la médula suprarrenal) genera tanto un pequeño aumento en el umbral basal de retirada de la extremidad como una atenuación de la hiperalgesia mecánica inducida por la bradiquinina, en comparación con los animales control (Fig. 12.8). Bajo esta condición de inactivación de la médula suprarrenal, la vagotomía subdiafragmática produce una pequeña, pero significativa, disminución del umbral de retirada de la extremidad, que puede ser enteramente explicada por la supresión de la inhibición central de la transmisión del impulso nociceptivo que se produce probablemente a nivel del asta superior de la médula (comparar los cuadrado llenos y vacíos en la Fig. 12.8), y no por los grandes cambios observados en animales con la médula suprarrenal intacta. El cambio de umbral basal en animales con una médula suprarrenal denervada no es significativo (Khasar et al 1998b).

Curso lento de la hiperalgesia mecánica dependiente de adrenalina

Si el umbral basal de retirada mecánica de la extremidad y la hiperalgesia con bradiquinina están relacionados con la liberación de adrenalina desde la médula suprarrenal –la cual es dependiente de la actividad de los axones preganglionares simpáticos que inervan la médula suprarrenal– se debería esperar que estos cambios revirtieran después de la extracción o denervación de ambas médulas suprarrenales, que la adrenalina administrada crónicamente simulara sus efectos, y que un bloqueo crónico de sus receptores adrenérgicos previniera o atenuara los efectos de la vagotomía.

El estudio del umbral de retirada de la extremidad de grupos de ratas durante más de 5 semanas, ante la inyección intradérmica de 1 ng de bradiquinina (una dosis que no disminuye el umbral de estimulación mecánica en las ratas sanas con nervios vagos intactos; véase Figs 12.7 y 12.8) reveló que el umbral de retirada de la extremidad (umbral basal y umbral de retirada con 1 ng de bradiquinina) disminuye lentamente después de la vagotomía. Llega a sus valores más bajos después de 7-14

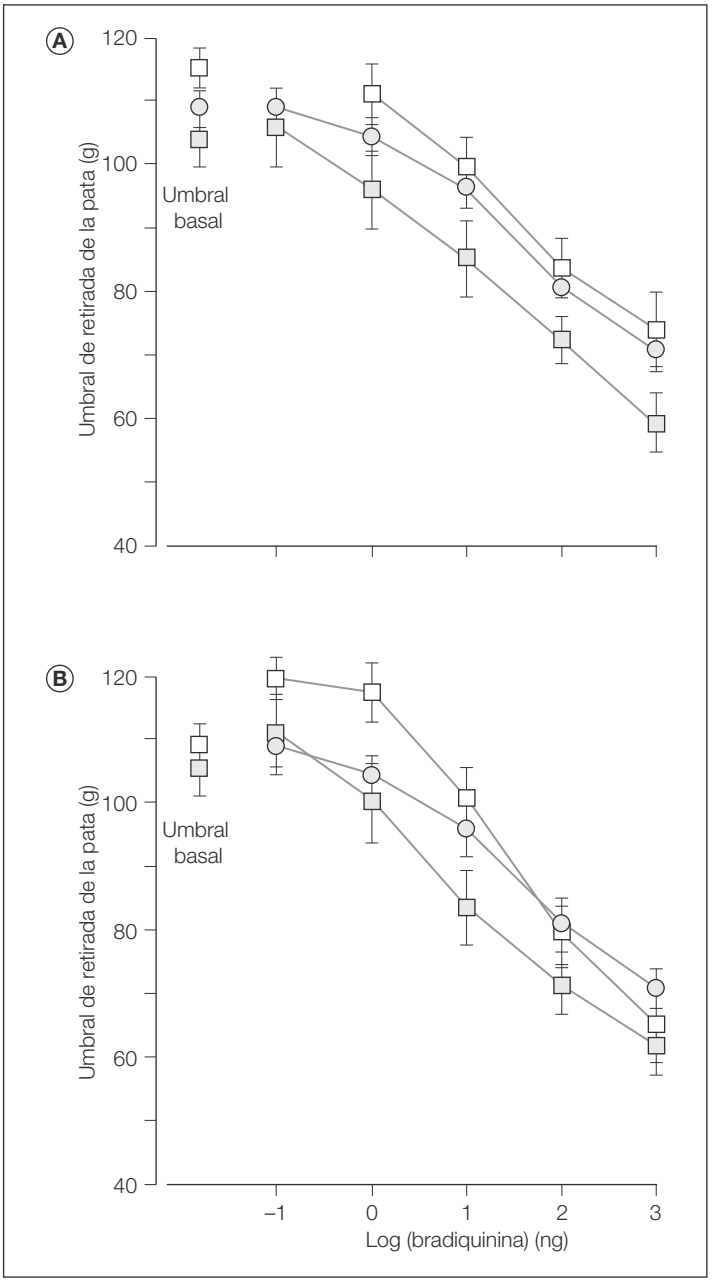


Fig. 12.8 Papel de la médula suprarrenal en la hiperalgesia inducida por bradiquinina, y su incremento después de la vagotomía subdiafragmática. **A** Valor basal y disminución de la media ± SEM del umbral de retirada de la pata a la estimulación mecánica del dorso de la pata de la rata, inducido por bradiquinina (hiperalgesia mecánica inducida por bradiquinina) en ratas con vagotomía-SHAM (círculos grises, n = 18), en ratas con resección de la médula suprarrenal (cuadrados blancos, n = 12) y en ratas sin médula suprarrenal y vagotomizadas (cuadrados grises, n = 12). Los experimentos se realizaron 5 semanas después de la extracción de la médula, y 7 días después de la vagotomía adicional. **B** Los datos de los experimentos en los que la médula suprarrenal se encuentra denervada: ratas con médula adrenal denervada (cuadrados blancos, n = 6), y ratas vagotomizadas con médulas suprarrenales denervadas (cuadrados grises, n = 10), (ratas vagotomizadas-SHAM, círculos grises.). Los experimentos se realizaron 7 días después de la vagotomía. Los umbrales de retirada de la pata de las ratas vagotomizadas que no tenían médula suprarrenal o estaba denervada son significativamente más altos que los de las ratas que sólo tenían vagotomía (véanse triángulos vacíos en la Fig. 12.7; $p < 0,05$). Los umbrales de retirada de la pata de las ratas medulectomizadas o denervadas son significativamente mayores que los de las ratas que tenían una vagotomía adicional ($p < 0,05$; comparar cuadrados blancos y grises). Los datos de las ratas con vagotomía-SHAM en A y B son los mismos, así como en la Figura 12.7. SDV, vagotomía subdiafragmática. (Modificado de Khasar et al 1998b.)

días y permanece disminuido durante por lo menos 5 semanas (triángulos vacíos en la Fig. 12.9). La pérdida del efecto de la vagotomía después de la denervación adicional de la médula suprarrenal (14 días después de la vagotomía) tiene un curso en el tiempo similarmente lento (triángulos llenos en la Fig. 12.9). El estudio repetido de ratas control vagotomizadas en el mismo período no revela un descenso en el umbral de retirada de la extremidad producido por 1 ng de bradiquinina (círculos llenos en la Fig. 12.9).

La administración crónica de adrenalina (usando una bomba osmótica implantada subcutáneamente para producir los niveles plasmáticos de adrenalina vistos en la médula suprarrenal intacta de las ratas) genera el mismo efecto que la vagotomía: el umbral de retirada de la extremidad inducido por bradiquinina ante el estímulo mecánico disminuye significativamente. Este descenso se retrasa, y llega a su máximo efecto 14 días después del inicio de la infusión de adrenalina. Después del bloqueo crónico de los receptores adrenérgicos β_2, el descenso del umbral de retirada de la extremidad inducido por bradiquinina después de la vagotomía se atenúa de manera significativa. Los niveles plasmáticos de adrenalina después de la vagotomía aumentan significativamente a los 3, 7 y 14 días después de la vagotomía subdiafragmática, comparados con animales totalmente vagotomizados (Khasar et al 2003).

Aferentes vagales e hiperalgesia: una interpretación

Dos mecanismos contribuyen al descenso del umbral de retirada de la extremidad basal a la estimulación mecánica y al aumento del descenso del umbral de retirada de la extremidad generado por la inyección subcutánea de bradiquinina después de la vagotomía.

Primero, la inhibición central de la transmisión del impulso nociceptivo (que, probablemente, se produce en el asta dorsal), que habitualmente se mantiene por la actividad espontánea de los aferentes vagales desaparece después de la vagotomía (Fig. 12.10) y resulta en un aumento pequeño pero significativo de la conducta nociceptiva al estímulo mecánico (véase Fig. 12.8). Este aumento está de acuerdo con la idea de que la nocicepción y el dolor se encuentran bajo control central inhibitorio desde los dominios viscerales mantenidos por la actividad en los aferentes vagales (Foreman 1999, Randich & Gebhart 1992).

Segundo, las vagotomías llevan a la activación de neuronas preganglionares simpáticas que inervan la médula suprarrenal (Fig 12.10), probablemente mediante la supresión de la inhibición central que actúa en esta vía simpática; por tanto, producen un aumento de la liberación de adrenalina desde la médula suprarrenal y un nivel de adrenalina aumentado en el plasma. La interrupción de estos axones preganglionares simpáticos que inervan la médula suprarrenal (Fig. 12.10) detiene la liberación de adrenalina, y por tanto, previene o revierte el descenso del umbral basal de retirada al estímulo mecánico de la pata y el aumento de la disminución del umbral de retirada de la pata, inducido por bradiquinina, ante la estimulación mecánica. Este nuevo hallazgo implica que la sensibilidad de los nociceptores a la estimulación mecánica se encuentra bajo el control del sistema simpático suprarrenal, y la sensibilidad del nociceptor puede regularse difusamente a lo largo del organismo a través de esta vía neuroendocrina.

El segundo mecanismo tiene varias implicaciones:

- Las aferencias vagales que se encuentran involucradas en la modulación de la conducta hiperalgésica a través del sistema simpático suprarrenal se proyectan a través de las ramas celíacas del nervio vago abdominal y suplen al intestino delgado y grueso, pero probablemente no al estómago ni al hígado. Estos aferentes vagales son sensibles a

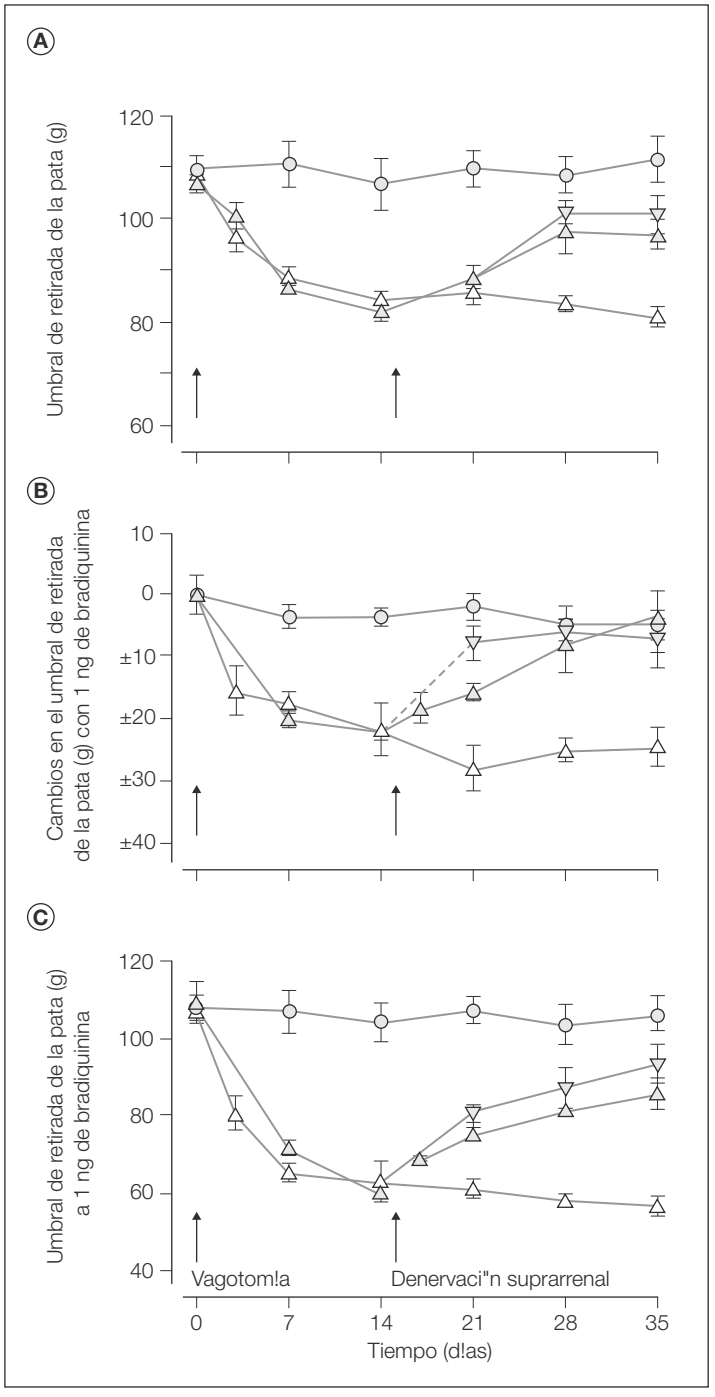


Fig. 12.9• Aumento a largo plazo de la hiperalgesia mecánica inducida por bradiquinina e inducción de hiperalgesia después de vagotomía, y su desaparición después de la denervación de la médula suprarrenal. Umbral basal de retirada de la pata (**A**), diferencia entre umbral basal de retirada de la pata y umbral de retirada de la pata en respuesta a la inyección intradérmica de 1 ng de bradiquinina (**B**), y cambio total del umbral de retirada de la pata en respuesta a la inyección intradérmica de 1 ng de bradiquinina (**C**) en ratas antes y 7-35 días después de la vagotomía SHAM (círculos grises, n = 8), y en ratas que están primero vagotomizadas y cuya médula suprarrenal se denerva 14 días después de la vagotomía; las mediciones se toman 35 días después de la cirugía inicial. El último grupo de animales se compone de dos subgrupos: ratas que se estudian después de la vagotomía y después de una denervación adicional de la médula suprarrenal (triángulos normales grises, n = 6), y ratas que sólo se evalúan después de la denervación de la médula suprarrenal (triángulos grises invertidos, n = 4). La escala ordinal es el umbral expresado en gramos. Los datos de las ratas con vagotomía son significativamente diferentes 7 días después de la vagotomía ($p < 0,01$). Los datos de las ratas con vagotomía-SHAM y las vagotomizadas con médula suprarrenal denervada no son significativamente diferentes en los días 28 y 35 ($p > 0,05$). SDV, vagotomía subdiafragmática. (Modificado de Khasar et al 1998b.)

la capsaicina, mientras que la mayoría de los aferentes que inervan el estómago o el hígado no lo son (Berthoud & Neuhuber 2000, Berthoud et al 1997). Estos aferentes vagales pueden detectar eventos tóxicos y otros a nivel de la línea de defensa interna del organismo (el tracto gastrointestinal y su tejido linfoide asociado).

- La inflamación experimental en la articulación de la rodilla de la rata (extravasación de plasma inducida por la bradiquinina) se encuentra bajo un control inhibitorio similar del sistema simpático suprarrenal (Miao et al 2000, 2001). Esta inhibición se encuentra acentuada (sistema simpático suprarrenal activado) cuando las ramas celíacas del nervio vago abdominal se interrumpen (o se reseca la parte superior del intestino delgado), pero no cuando se interrumpen las ramas gástricas (Miao et al 1997, 2003b), lo que sugiere que esto es parte de un sistema general de defensa.
- Los aferentes vagales involucrados en la modulación de los reflejos de sensibilidad de los nociceptores a través del sistema simpático suprarrenal son diferentes de los que generan las conductas de hiperalgesia como componentes de las respuestas a la enfermedad (véase «Dolor generado por citocinas e hiperalgesia»). Los primeros se proyectan a través de las ramas celíacas vagales e inervan principalmente el intestino delgado, mientras que los segundos se proyectan a través de las ramas hepáticas del vago e inervan, principalmente, el hígado.
- Los cambios después de una vagotomía se producen por la interrupción de los aferentes vagales. Esto indica que los aferentes vagales involucrados deben ser tónicamente activos.
- Para explicar el curso lento de los cambios del umbral de retirada de la pata, la adrenalina obviamente tiene que actuar durante un largo período para inducir cambios en el micromedio de los terminales nociceptores, lo que, a su vez, lleva a su sensibilización (véase Khasar et al 2003). Es probable que no actúe directamente en los nociceptores sino en otras células –posiblemente, células del sistema inmunitario, como los macrófagos, mastocitos y queratinocitos– que, entonces, liberan sustancias que generan la sensibilización; esto en particular es debido a que la conducta hiperalgésica mecánica inducida por PGE_2 no cambia después de la vagotomía (Khasar et al 1998a).
- El cambio, en la sensibilidad de una población de nociceptores cutáneos generado por la adrenalina, la cual se encuentra regulada por el cerebro, sería un nuevo mecanismo de sensibilización. Este nuevo mecanismo de sensibilización de la población de nociceptores, mediante liberación de adrenalina, por el sistema simpático suprarrenal sería distinto de los mecanismos que llevan a la activación y/o sensibilización de nociceptores mediante un acoplamiento simpático-aferente en condiciones fisiopatológicas (Jänig 1999, Jänig & Baron 2003, Jänig & Häbler 2000b, Jänig et al 1996; véase «Dolor y acoplamiento del sistema nervioso simpático y aferentes simpáticos»).
- Las vías centrales en la activación de las neuronas simpáticas preganglionares que inervan la médula suprarrenal después de la vagotomía subdiafragmática son desconocidas. Las investigaciones experimentales realizadas en ratas demuestran que las neuronas preganglionares simpáticas, que inervan las células de la médula suprarrenal, que liberan adrenalina, se encuentran conectadas a distintos circuitos neuronales en el tronco cerebral. Estos circuitos difieren de los que están conectados a las neuronas preganglionares que inervan las células de la médula suprarrenal y que liberan noradrenalina, y de los

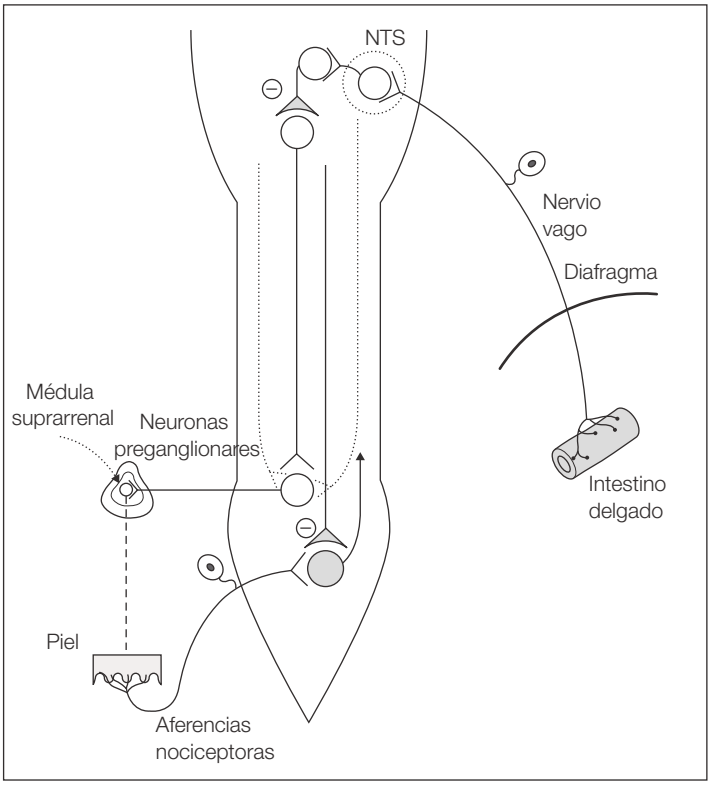


Fig. 12.10•Los circuitos nerviosos propuestos en la médula espinal y el tronco cerebral que modulan la sensibilidad nociceptora a través del sistema simpático suprarrenal (médula suprarrenal). La sensibilidad de los nociceptores cutáneos al estímulo mecánico se encuentra modulada por la adrenalina de la médula suprarrenal. La activación de la médula suprarrenal aumenta la sensibilidad de los nociceptores. La actividad de las neuronas preganglionares que inervan la médula suprarrenal depende de la actividad de las aferencias vagales del intestino delgado, que tiene una influencia inhibitoria en las vías centrales hacia estas neuronas preganglionares. Por tanto, la interrupción de las aferencias vagales conlleva a la activación de la médula suprarrenal. Se ha postulado que estos circuitos neuronales (reflejos) en el tronco cerebral se encuentran bajo el control del tronco cerebral superior, el hipotálamo y cerebro anterior. Líneas punteadas finas: axones de las neuronas premotoras simpáticas en el tronco cerebral, que se proyectan a través del funículo dorsolateral de la médula espinal a las neuronas preganglionares de la médula suprarrenal. Véase texto para más detalles. NTS, núcleo del tracto solitario; –, inhibición. (Modificado de Khasar et al 1998b.)

conectados a las neuronas preganglionares, que inervan las neuronas posganglionares, que proporcionan la resistencia vascular en el músculo esquelético o en las vísceras (Morrison 2001) y, funcionalmente, de otros tipos de neuronas preganglionares simpáticas. Se han estudiado los componentes de las vías reflejas centrales nociceptivas-neuroendocrinas que controlan la inflamación experimental en la articulación de la rodilla de la rata, a través del sistema simpático suprarrenal, su modulación inhibitoria por la actividad en los aferentes vagales abdominales, y su relación con la sustancia gris periacueductal (Miao et al 2000, 2001, 2003a).

- Se desconoce si los mismos cambios, relacionados con los aferentes vagales abdominales y la médula suprarrenal, también se producen en otros modelos de dolor conductual. Por ejemplo, los cambios probablemente inducidos por la adrenalina en la población nociceptora cutánea, ¿ocurren también en las aferencias nociceptivas viscerales y somáticas profundas? ¿Operan estos mecanismos en una forma tan definida como un síndrome doloroso como el síndrome de colon irritable, la dispepsia funcional o la fibromialgia (Clauw & Chrousos 1997, Mayer et al 1995, Wolfe et al 1990)?

SINOPSIS

El cerebro y el sistema inmunitario forman una red bidireccional que funciona para defender al organismo contra la infección y promueven la reparación del tejido. Se requiere el cerebro en este proceso porque muchos de los componentes que operan para controlar la infección, la inflamación y la lesión son ajustes conductuales o fisiológicos mediados por el SNC. El cerebro sólo puede controlar y organizar esta defensa:

- Si recibe información de la periferia sobre la aparición de infección y el progreso de las respuestas inmunitarias contra los agentes infecciosos invasores.
- Si envía información hacia la periferia que pueda regular los órganos críticos involucrados en la defensa, como el hígado y el sistema inmunitario (p. ej., en el tracto gastrointestinal y en la piel).

La activación de las células inmunitarias competentes produce un envío de señales al cerebro que resulta en cambios fisiológicos, conductuales, afectivos y cognitivos, que se llaman de manera conjunta respuesta a la enfermedad. Muchos de estos fenómenos están relacionados con lo que, con frecuencia, se llama estrés, y muchos agentes estresantes llegan a este circuito bidireccional inmunocerebral a través de las conexiones nerviosas. Estas conexiones entre la comunicación lenta y bidireccional inmuno-cerebral y el sistema de defensa rápido contra las agresiones externas (como los predadores) requieren muchas de las mismas funciones protectoras, como la defensa. Esto permitirá entonces un sistema de recuperación, regulado por el sistema inmunecerebral, que tiene en sus reacciones un retraso inherente de varias horas a días, comparado con el sistema rápido, activado por factores estresantes agudos (el sistema agresión-huida, incluyendo el eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal y los sistemas simpáticos), para prevenir la posibilidad de infección y lesión.

La regulación del dolor y la hiperalgesia son componentes integrales del sistema de defensa rápido (agresión-huida) y del sistema de defensa lento (recuperación). Durante la defensa rápida, organizada por el sistema hipotálamo-mesencefálico se produce la analgesia rápida, la movilización de energía, la activación de varios canales simpáticos (incluyendo el sistema simpático suprarrenal), y la activación del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal. Esta defensa rápida se activa desde la periferia mediante la estimulación de nociceptores, y va acompañada de un aumento de la vigilancia y del estado de alerta. Durante la defensa lenta, el organismo cambia hacia la recuperación y la curación de los tejidos. Se caracteriza por dolor e hiperalgesia, que mantienen al organismo en un estado de quiescencia y reposo. Este sistema lento de defensa se activa mediante señales periféricas desde el sistema inmunitario a través de las neuronas aferentes (p. ej., vago) o a través de los órganos circundantes. El papel de las citocinas en la sensibilización de los nociceptores durante la inflamación (en parte mediada por los terminales de fibras simpáticas) y el lento cambio de la sensibilidad de los nociceptores, unido a la actividad del sistema simpático suprarrenal, pueden ser componentes del sistema de defensa lento.

El cerebro anterior tiene acceso a circuitos neuronales que se organizan en sistemas de defensa mutuamente integrados. En relación con el estado interno (sensación y memoria) y el estado externo del organismo, el cerebro anterior:

- Puede aumentar o iniciar el patrón entero que caracteriza la defensa rápida.
- Probablemente también puede iniciar los componentes central y periférico (respuestas a la enfermedad que incluyen dolor e hiperalgesia, cambios en el sistema inmunitario, cambios en la sensibilidad de los nociceptores) que caracterizan la respuesta de defensa lenta.

Las demás funciones pueden hacer entender los mecanismos de las condiciones del dolor crónico –como fibromialgia, síndrome de intestino irritable, síndrome de fatiga crónica, enfermedad reumatoidea, y síndrome de dolor crónico complejo regional– que muestran cambios del sistema inmunitario, sistema endocrino y sistema simpático.

Agradecimiento

El trabajo de los autores recibe el apoyo de la German Research Foundation y NIH. La sinopsis sigue, en gran parte, la discusión y el resumen de la revisión de Maier y Watkins (1998).

Bibliografía

Ader A, Cohen N 1993 Psychoneuroendocrinology: conditioning and stress. Annual Review of Physiology 44: 53-85

Ader A, Felten D L, Cohen N (eds) 1991 Psychoneuroimmunology. Academic Press, Boston

Ali Z, Raja S N, Wesselmann U et al 2000 Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. Pain 88:161–168

Andreev N Y, Dimitrieva N, Koltzenburg M et al 1995 Peripheral administration of nerve growth factor in the adult rat produces a thermal hyperalgesia that requires the presence of sympathetic post-ganglionic neurones. Pain 63:109–115

Arkins S, Johnson R W, Minshall C et al 2001 Immunophysiology: the interaction of hormones, lymphohemopoietic cytokines, and the neuroimmune axis. In: McEwen B S (ed) Handbook of physiology. Vol IV: Coping with the environment: neural and neuroendocrine mechanisms. Oxford University Press, Oxford, p 469–495

Bandler R, Shipley M T 1994 Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? Trends in Neuroscience 17:379–389

Baron R, Jänig W 1988 Sympathetic and afferent neurons projecting in the splenic nerve of the cat. Neuroscience Letters 94:109–113

Baron R, Blumberg H, Jänig W 1996 Clinical characteristics of patients with complex regional pain syndrome in Germany with special emphasis on vasomotor function. In: Stanton-Hicks M, Jänig W (eds) Progress in pain research and management. Vol 6: Reflex sympathetic dystrophy: a reappraisal. IASP, Seattle, p 25–48

Baron R, Schattschneider J, Binder A et al 2002 Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case–control study. Lancet 359:1655–1660

Bernstein I L 1996 Neutral mediation of food aversions and anorexia induced by tumor necrosis factor and tumors. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 20:177–181

Berthoud H R, Neuhuber W L 2000 Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. Autonomic Neuroscience 85:1–17

Berthoud H R, Patterson L M, Willing A E et al 1997 Capsaicin-resistant vagal afferent fibers in the rat gastrointestinal tract: anatomical identification and functional integrity. Brain Research 746:195–206

Besedovsky H O, del Rey A 1995 Immune–neuroendocrine interactions: facts and hypotheses. Endocrine Reviews 17:64–102

Blatteis C M, Sehic E 1994 Fever: how may circulating pyrogens signal to the brain? News in Physiological Sciences 12:1–9

Bonica J J 1990 Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In: Bonica J J (ed) The management of pain. Lea and Febinger, Philadelphia, p 220–243

Bos J D, Kapsenberg M L 1986 The skin immune system. Its cellular constituents and their interactions. Immunology Today 7:235–240

Bret-Dibat J L, Bluthe R M, Kent S et al 1995 Lipopolysaccharide and interleukin-1 depress food-motivated behaviour in mice by a vagal-mediated mechanism. Brain, Behavior, and Immunity 9:242–246

Bulloch K 2001 Regional neural regulation of immunity: anatomy and function. In: McEwen B S (ed) Handbook of physiology. Vol IV: Coping with the environment: neural and neuroendocrine mechanisms. Oxford University Press, Oxford, p 353–379

Cannon W B 1929 Organization for physiological homeostatis. Physiological Reviews 9:399–431

Cannon W B 1939 The wisdom of the body. Norton, New York

Cervero F 1994 Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. Physiological Reviews 74:95–138

Cervero F, Jänig W 1992 Visceral nociceptors: a new world order? Trends in Neurosciences 15:374–378

Clauw D J, Chrousos G P 1997 Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. Neuroimmunomodulation 4:134–153

Dantzer R, Bluthe R M, Gheusi G et al 1998 Molecular basis of sickness behavior. Annals of the New York Academy of Sciences 856:132–138

Dantzer R, Konsman J P, Bluthe R M et al 2000 Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? Autonomic Neuroscience 85:60–65

DiBona G F, Kopp U C 1997 Neural control of renal function. Physiological Reviews 77:75–197

Dinarello C A 1999 Overview of inflammatory cytokines and their role in pain. In: Watkins L R, Maier S F (eds) Cytokines and pain. Birkhäuser Verlag, Basel, p 1–19

Donnerer J, Schuligoi R, Stein C 1992 Increased content and transport of substance P and calcitonin gene-related peptide in sensory nerves innervating inflamed tissue: evidence for a regulatory function of nerve growth factor in vivo. Neuroscience 49:693–698

Edelson R F, Fink J M 1985 The immunologic function of skin. Scientific American 252(6):34–41

Elenkov I J, Wilder R L, Chrousos G P et al 2000 The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacological Review 52:595–638

Ericsson A, Kovacs J C, Sawchenko P E 1994 A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. Journal of Neuroscience 14:897–913

Foreman R D 1999 Mechanisms of cardiac pain. Annual Review of Physiology 61:143–167

Gaykema R P, Goehler L E, Tilders F J et al 1998 Bacterial endotoxin induces fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve. Neuroimmunomodulation 5:234–240

Gebhart G F 1996 Visceral polymodal receptors. Progress in Brain Research 113:101–112

Goehler L E, Gaykema R P, Hansen M K et al 2000 Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. Autonomic Neuroscience 85:49–59

Harden R N, Baron R, Jänig W (eds) 2001 Complex regional pain syndrome. IASP Press, Seattle

Holzer P 2002 Sensory neurone responses to mucosal noxae in the upper gut: relevance to mucosal integrity and gastrointestinal pain. Neurogastroenterology and Motility 14:459–475

Holzer P 2003 Afferent signalling of gastric acid challenge. Journal of Physiology and Pharmacology 54(suppl 4):43–53

Hori T, Katafuchi T, Take S et al 1995 The autonomic nervous system as a communication channel between the brain and the immune system. Neuroimmunomodulation 2:203–215

Jänig W 1995 The sympathetic nervous system in pain. European Journal of Anaesthesiology Suppl 12, Suppl. 10:53–60

Jänig W 1996 Neurobiology of visceral afferent neurons: neuroanatomy, functions, organ regulations and sensations. Biological Psychology 42:29–51

Jänig W 1999 Pain in the sympathetic nervous system: pathophysiological mechanisms. In: Mathias C J, Bannister R (eds) Autonomic failure. Oxford University Press, New York, p 99–108

Jänig W 2005 Integrative action of the autonomic nervous system. Neurobiology of homeostasis. Cambridge University Press, Cambridge (in press)

Jänig W, Baron R 2001 The role of the sympathetic nervous system in neuropathic pain: clinical observations and animal models. In: Hansson P T, Fields H L, Hill R G et al (eds) Neuropathic pain: pathophysiological and treatment. IASP Press, Seattle, p 125–149

Jänig W, Baron R 2002 Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. Clinical Autonomic Research 12:150–164

Jänig W, Baron R 2003 Complex regional pain syndrome: mystery explained? Lancet Neurology 2:687–697

Jänig W, Häbler H J 1995 Visceral–autonomic integration. In: Gebhart G F (ed) Visceral pain: progress in pain research and management, vol 5. IASP Press, Seattle, p 311–348

Jänig W, Häbler H J 1999 Organisation of the autonomic nervous system: structure and function. In: Appenzeller O (ed) Handbook of clinical neurology 74. The autonomic nervous system. Elsevier, Amsterdam, p 1–52

Jänig W, Häbler H J 2000a Specificity in the organization of the autonomic nervous system: a basis for precise neural regulation of homeostatic and protective body functions. Progress in Brain Research 122:351–367

Jänig W, Häbler H J 2000b Sympathetic nervous system: contribution to chronic pain. Progress in Brain Research 129:451–468

Jänig W, Häbler H J 2002 [Physiology and pathophysiology of visceral pain.] Schmerz 16:429–446

Jänig W, Koltzenburg M 1991 What is the interaction between the sympathetic terminal and the primary afferent fiber? In: Basbaum A I, Besson J-M (eds) Towards a new pharmacotherapy of pain. Dahlem Workshop Reports. John Wiley & Sons, Chichester, p 331–352

Jänig W, Koltzenburg M 1993 Pain arising from the urogenital tract. In: Burnstock G (ed) The autonomic nervous system. Harwood Academic, Chur, p 523–576

Jänig W, McLachlan E M 1992 Characteristics of function-specific pathways in the sympathetic nervous system. Trends in Neurosciences 15:475–481

Jänig W, McLachlan E M 1999 Neurobiology of the autonomic nervous system. In: Mathias C J, Bannister R (eds) Autonomic failure. Oxford University Press, New York, p 3–15

Jänig W, Stanton-Hicks M (eds) 1996 Reflex sympathetic dystrophy—a reappraisal. IASP Press, Seattle

Jänig W, Levine J D, Michaelis M 1996 Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. Progress in Brain Research 112:161–184

Katafuchi T, Take S, Hori T 1993 Roles of sympathetic nervous system in the suppression of cytotoxicity of splenic natural killer cells in the rat. Journal of Physiology 465:343–357

Khasar S G, Miao F J P, Levine J D 1995 Inflammation modulates the contribution of receptor subtypes to bradykinin-induced hyperalgesia in the rat. Neuroscience 69:685–690

Khasar S G, Miao F J P, Jänig W et al 1998a Modulation of bradykinin-induced mechanical hyperalgesia in the rat skin by activity in the abdominal vagal afferents. European Journal Neuroscience 10:435–444

Khasar S G, Miao F J P, Jänig W et al 1998b Vagotomy-induced enhancement of mechanical hyperalgesia in the rat is sympathoadrenal-mediated. Journal of Neuroscience 18:3043–3049

Khasar S G, Green P G, Miao F J et al 2003 Vagal modulation of nociception is mediated by

adrenomedullary epinephrine in the rat. European Journal of Neuroscience 17:909–915
Layé S, Bluthe R M, Kent S et al 1995 Subdiaphragmatic vagotomy blocks induction of IL-1beta mRNA in mice brain in response to peripheral LPS. American Journal of Physiology 268:R1327–R1331
Lewin G R, Ritter A M, Mendell L M 1993 Nerve growth factor-induced hyperalgesia in the neonatal and adult rat. Journal of Neuroscience 13:2136–2148
Lewin G R, Rueff A, Mendell L M 1994 Peripheral and central mechanisms of NGF-induced hyperalgesia. European Journal of Neuroscience 6:1903–1912
McEwen B S 1998 Protective and damaging effects of stress mediators. New England Journal of Medicine 338:171–179
McEwen B S 2001 Neurobiology of interpreting and responding to stressful events: paradigmatic role of the hippocampus. In: McEwen B S (ed) Handbook of physiology. Vol IV: Coping with the environment: neural and neuroendocrine mechanisms. Oxford University Press, Oxford, p 155–178
McMahon S B 1996 NGF as a mediator of inflammatory pain. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences 351:431–440
Madden K S, Felten D L 1995 Experimental basis for neural-immune interactions. Physiological Reviews 75:77–106
Madden K S, Sanders K, Felten D L 1995 Catecholamine influences and sympathetic modulation of immune responsiveness. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 35:417–448
Maier S F, Watkins L R 1998 Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behaviour, mood, and cognition. Psychological Review 105:83–107
Mason P 2001 Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. Annual Review of Neuroscience 24:737–777
Mayer E A, Munakata J, Mertz H et al 1995 Visceral hyperalgesia and irritable bowel syndrome. In: Gebhart G F (ed) Visceral pain. IASP Press, Seattle, p 429–468
Miao F J P, Jänig W, Levine J D 1997 Vagal branches involved in inhibition of bradykinin-induced synovial plasma extravasation by intrathecal nicotine and noxious stimulation in the rat. Journal of Physiology 498:473–481
Miao F J P, Jänig W, Levine J D 2000 Nociceptive–neuroendocrine negative feedback control of neurogenic inflammation activated by capsaicin in the skin: role of the adrenal medulla. Journal of Physiology 527:601–610
Miao F J P, Jänig W, Jasmin L et al 2001 Spino–bulbo–spinal pathway mediating vagal modulation of nociceptive–neuroendocrine control of inflammation in the rat. Journal of Physiology 532:811–822
Miao F J P, Jänig W, Jasmin L et al 2003a Blockade of nociceptive inhibition of plasma extravasation by opioid stimulation of the periaqueductal gray and its interaction with vagus-induced inhibition in the rat. Neuroscience 119:875–885
Miao F J P, Green P G, Levine J D 2003b Mechano-sensitive duodenal afferents contribute to vagal modulation of inflammation in the rat. Journal of Physiology 554:227–235
Miller A H, Pearce B D, Ruzek M C et al 2001 Interactions between the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune system during viral infection: pathways for environmental effects on disease expression. In: McEwen B S (ed) Handbook of physiology, vol IV: Coping with the environment: neural and neuroendocrine mechanisms. Oxford University Press, Oxford, p 425–450
Morrison S F 2001 Differential control of sympathetic outflow. American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 281:R683–R698
Myers R R, Wagner R, Sorkin L S 1999 Hyperalgesia actions of cytokines on peripheral nerves. In: Watkins L R, Maier S F (eds) Cytokines and pain. Birkhäuser Verlag, Basel, p 133–157
Okamoto S, Ibaraki K, Hayashi S et al 1996 Ventromedial hypothalamus suppresses splenic lymphocyte activity through sympathetic innervation. Brain Research 39:308–313
Petty B G, Cornblath D R, Adornato B T et al 1994 The effect of systemically administered recombinant human nerve growth factor in healthy human subjects. Annals of Neurology 36:244–246
Poole S, Woolf C J 1999 Cytokine–nerve growth factor interactions in inflammatory hyperalgesia. In: Watkins L R, Maier S F (eds) Cytokines and pain. Birkhäuser Verlag, Basel, p 89–132
Poole S, Cunha F Q, Ferreira S H 1999 Hyperalgesia from subcutaneous cytokines. In: Watkins L R, Maier S F (eds) Cytokines and pain. Birkhäuser Verlag, Basel, p 59–87
Price D D, Long S, Wilsey B et al 1998 Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. Clinical Journal of Pain 14:216–226
Randich A, Gebhart G F 1992 Vagal afferent modulation of nociception. Brain Research Reviews 17:77–99
Romanovsky A A 2000 Thermoregulatory manifestations of systemic inflammation: lessons from vagotomy. Autonomic Neuroscience 85:39–48
Sachs D, Cunha F Q, Poole S et al 2002 Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. Pain 96:89–97
Saphier D 1993 Psychoimmunology: the missing link. In: Schulkin J (ed) Hormonally induced changes in mind and brain. Academic Press, San Diego, p 191–224
Sawchenko P E, Brown E R, Chan R K et al 1996 The paraventricular nucleus of the hypothalamus and the functional neuroanatomy of visceromotor responses to stress. Progress in Brain Research 107:201–222
Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S et al 1995 Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. Pain 63:127–133
Torebjörk H E, Wahren L K, Wallin B G et al 1995 Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. Pain 63:11–20
Watkins L R, Maier S F (eds) 1999 Cytokines and pain. Birkhäuser Verlag, Basel
Watkins L R, Maier S F 2000 The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. Annual Review of Psychology 51:29–57
Watkins L R, Maier S F 2002 Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. Physiological Reviews 82:981–1011
Watkins L R, Maier S F, Goehler L E 1995 Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. Pain 63:289–302
Watkins L R, Milligan E D, Maier S F 2003 Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. In: Machelska H, Stein C (eds) Immune mechanisms of pain and analgesia. Kluwer Academic/Plenum Publishers, Heidelberg, p 1–21
White J C, Sweet W H 1969 Pain and the neurosurgeon. Charles C. Thomas, Springfield
Williams I R, Kupper T S 1996 Immunity at the surface: homeostatic mechanisms of the skin immune system. Life Sciences 58:1485–1507
Wolfe F, Smythe H A, Yunus M B et al 1990 The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis and Rheumatism 33:160–172
Woolf C J 1996 Phenotypic modification of primary sensory neurons: the role of nerve growth factor in the production of persistent pain. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B Biological Sciences 351:441–448
Woolf C J, Safieh-Garabedian B, Ma Q-P et al 1994 Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. Neuroscience 62:327–331
Woolf C J, Ma Q-P, Allchorne A et al 1996 Peripheral cell types contributing to the hyperalgesic action of nerve growth factor in inflammation. Journal of Neuroscience 16:2716–2723
Woolf C J, Allchorne A, Safieh-Garabedian B et al 1997 Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumour necrosis factor alpha. British Journal of Pharmacology 121:417–424

CAPÍTULO 13

Prurito

Martin Schmelz y Hermann O. Handwerker

Resumen

El descubrimiento de una vía neuronal especializada para el prurito ha mejorado marcadamente la comprensión del proceso del prurito bajo condiciones fisiológicas. Sin embargo, las complejas interacciones entre el dolor y el prurito sólo se entienden parcialmente. Esta revisión se centra en los mecanismos neurofisiológicos involucrados en las condiciones clínicas y experimentales del prurito.

Surgen evidencias de que se producen algunos patrones similares de sensibilización periférica y central en el dolor crónico y en el prurito crónico. Será muy interesante revelar si los mecanismos subyacentes para la sensibilización en la vía del dolor y en la del prurito también son similares, ya que esto puede tener grandes implicaciones terapéuticas.

Las guías para la terapia antipruriginosa se encuentran más allá del alcance de este artículo. Éstas han sido extensamente discutidas en revisiones recientes (Twycross et al 2003, Yosipovitch et al 2003).

PECULIARIDADES DE LAS SENSACIONES PRURIGINOSAS

El prurito (del latín, *pruritus*) es una modalidad peculiar en el ámbito de las sensaciones somáticas. Obviamente, atiende funciones nociceptivas, pero es claramente distinto del dolor como sensación y también con respecto a la inducción del estímulo. Está restringido a la piel y a algunas mucosas adjuntas. Para el neurofisiólogo, la diferencia más importante se aplica al aparato reflejo conectado: mientras que el estímulo doloroso aplicado en la piel –en particular en las extremidades– provoca reflejos de retirada, los estímulos del prurito provocan un reflejo de rascado muy característico.

La conexión entre el prurito y el rascado es tan cercana que en algunos idiomas el estímulo del prurito también se llama rascado. Esta conexión tan cercana indica que el aparato neuronal del prurito se ha desarrollado como un sistema de defensa ante el dolor para retirar los objetos irritantes y los agentes que afectan la piel. También se puede describir el rascado como un patrón reflejo utilizado en situaciones en las cuales el estímulo doloroso ya ha invadido la piel. En esta situación, la retirada sería inútil; en vez de esto, el atender al sitio de la lesión mediante el rascado y una inspección a fondo parece ser una conducta más adecuada. Por otro lado, el prurito patológico es un problema muy importante en algunas enfermedades. En algunos casos, el prurito puede ser tan intenso que interfiere de manera importante con la calidad de vida del paciente.

NEURONAS AFERENTES PRIMARIAS PRURICEPTIVAS

De acuerdo con la hipótesis de intensidad del prurito, la activación de los nociceptores no específicos de bajo nivel induce el prurito, mientras que frecuencias de descarga más altas producen dolor (Von Frey 1922). La observación de que la aplicación intradérmica de altas concentraciones de sustancias que generan prurito (p. ej., histamina) pueden causar dolor es consistente con esta hipótesis. Por otro lado, la aplicación de concentraciones bajas de sustancias dolorosas, generalmente, no causa prurito: sólo dolor menos intenso. Además, la microestimulación eléctrica intraneural de los nervios aferentes humanos induce o dolor o, con menor frecuencia, prurito. Al aumentar la frecuencia de la estimulación, aumenta la intensidad del dolor o del prurito, pero no se produce un cambio de prurito a dolor. Asimismo, una disminución de la frecuencia de la estimulación en un sitio donde se ha experimentado dolor disminuye la magnitud del dolor, pero en ningún momento induce prurito (Torebjörk & Ochoa 1981).

Dentro del grupo de las aferencias C mecanosensibles se han descubierto fibras C que responden a la aplicación de histamina paralelamente al grado de prurito de los sujetos (Schmelz et al 1997), lo que sugiere que existe una vía especializada para el prurito (Fig. 13.1). En contraste, el tipo más común de fibras C –nociceptores mecánicos y térmicos, llamados nociceptores polimodales o químicos, mecánicos y térmicos (CMH)– son insensibles a la histamina o solamente activadas débilmente por ésta (Schmelz et al 2003b). Sin embargo, no se puede atribuir a este tipo de fibras el prurito prolongado inducido por la aplicación intradérmica de histamina.

Por tanto, las fibras sensibles a la histamina o fibras pruriginosas, o pruriceptores, se caracterizan por tener una velocidad de conducción particularmente baja, territorios de inervación extensos, falta de respuesta mecánica, y altos umbrales eléctricos transcutáneos (Schmelz et al 1997, 2003, Schmidt et al 2002). Junto con los amplios territorios de inervación de estas fibras, es mala la discriminación de dos puntos en el prurito inducido por histamina (15 cm en el miembro superior) (Wahlgren & Ekblom 1996).

La prevalencia relativa de los diferentes tipos de fibras C se ha estimado mediante estudios del nervio peroneo superficial (Schmidt et al 1997). Cerca del 80% son nociceptores polimodales, que responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos. El 20% restante no responde a estimulación mecánica. Estas fibras son, principalmente, nociceptores mecanoinsensibles (Schmidt et al 1995) que se activan por el estímulo químico (Schmelz et al 2000) y que pueden sensibilizarse hacia la estimulación mecánica en presencia de inflamación (Schmelz et al 2000, Schmidt et al 1995). Esta última característica llevó a llamarlos nociceptores silentes. Entre las fibras C aferentes mecanoinsensibles, existe una serie de unidades que responden profundamente a la histamina. Éstas comprenden cerca del 20% de las fibras C insensibles al calor y al estímulo mecánico; por ejemplo, cerca del 5% de todas las fibras C en el nervio peroneo superficial.

Existen pocos mediadores que pueden provocar prurito, independientemente de la histamina. Se encontró que las prostaglandinas aumentaban el prurito inducido por la histamina en la piel (Hägermark et al 1977), y que también actuaban directamente como pruritogénicos en la conjuntiva (Woodward et al 1995) y también en la piel humana cuando se aplicaba mediante fibras de microdiálisis (Neisius et al 2002). En la inyección intradérmica, se ha encontrado que la serotonina produce dolor y una sensación débil de prurito (Hägermark 1992). Los resultados sugieren que el efecto periférico de la serotonina puede

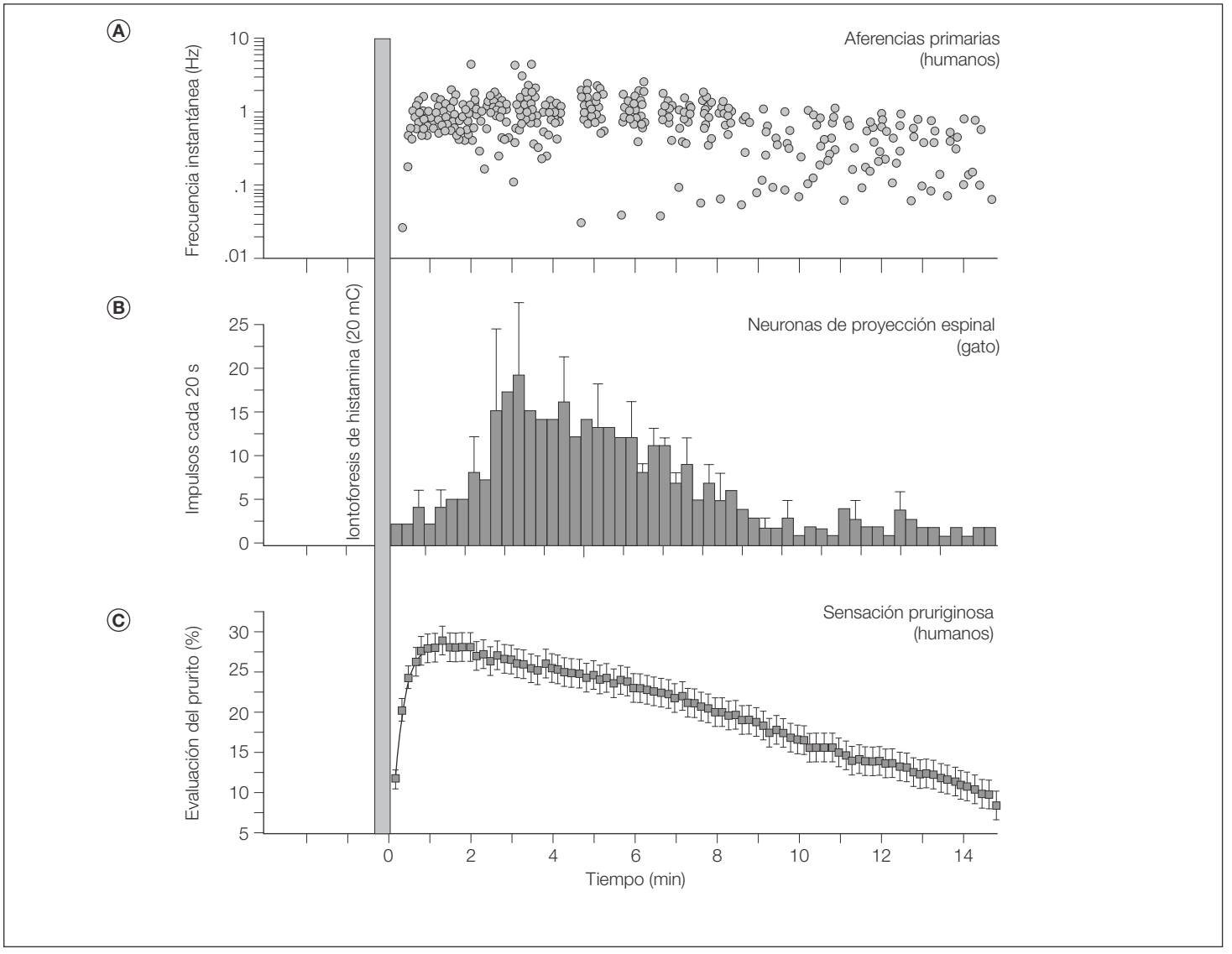


Fig. 13.1•A Frecuencia instantánea de descarga de una fibra C aferente primaria mecánica y térmicamente insensible en el nervio peroneo superficial tras una iontoforesis de histamina (20 mC; barra negra). La unidad no se encontraba activa espontáneamente antes de la aplicación de histamina. **B** Respuesta de una neurona del asta posterior en el gato después de la aplicación de histamina en el campo receptivo de la piel. **C** Promedio de magnitudes del prurito de un grupo de 21 voluntarios sanos después de un estímulo idéntico con histamina. Mediciones a intervalos de 10 s en una escala visual analógica con valores extremos de «no-prurito» a «prurito intolerable». Barras: error estándar de la media. (Gráficos B y C según Andrew y Craig 2001; gráfico C según Schmelz et al 1997.)

darse de manera parcial por la liberación de histamina de los mastocitos (Weisshaar et al 1999). También hay algunas referencias de los efectos pruriginosos de los mediadores de los mastocitos distintos de la histamina, como la quimasa de los mastocitos (Hägermark et al 1972), y también otras proteasas (Rajka 1969) en la piel humana. Sin embargo, el papel de estas macromoléculas en la inducción del prurito sigue siendo enigmático. Se ha identificado la acetilcolina como una sustancia pruriginosa en pacientes con dermatitis atópica, mientras que en los sujetos sanos induce dolor (Heyer et al 1997b). Es posible que este mecanismo explique el prurito que experimentan muchos pacientes con dermatitis atópica cuando sudan. El papel de la serotonina en la patogenia del prurito no está claro. Puede estar involucrado, por ejemplo, con el prurito que se encuentra en la policitemia vera. La potencia de los pruríticos más conocidos en la piel sana se puede definir como histamina >> prostaglandina E2 (PGE_2) > acetilcolina, serotonina. En contraste, la aplicación de bradiquinina en combinación con capsaicina en la superficie de la piel normal usualmente induce una desagradable sensación pura de dolor.

Si las neuronas pruriginosas son las responsables de la inducción de la sensación de prurito, cabe esperar que induzcan una respuesta graduada según la potencia pruriginosa de sus mediadores. En la Figura 13.2, se anotan las respuestas de los diferentes tipos de nociceptores C a la estimulación con histamina, PGE_2, acetilcolina, bradiquinina y capsaicina. Sólo las unidades que muestran una activación prolongada después de la aplicación de histamina también se excitaron con la PGE_2. En contraposición, no se observa una activación prolongada de los nociceptores mecanosensibles en respuesta a la histamina o a la PGE_2. De manera similar, todas las fibras mecanoinsensibles, que no respondieron a la histamina, no se activaron con la aplicación de PGE_2. Por tanto, el patrón de respuestas de las unidades pruriginosas que responden a la histamina encaja con el efecto pruriginoso psicofísico observado de la PGE_2.

Teniendo en cuenta la sensibilidad de estas unidades a la histamina, debe considerarse la activación indirecta vía liberación de histamina desde los mastocitos. Sin embargo, los diferentes umbrales para la inducción del prurito y la extravasación plasmática hablan en contra de

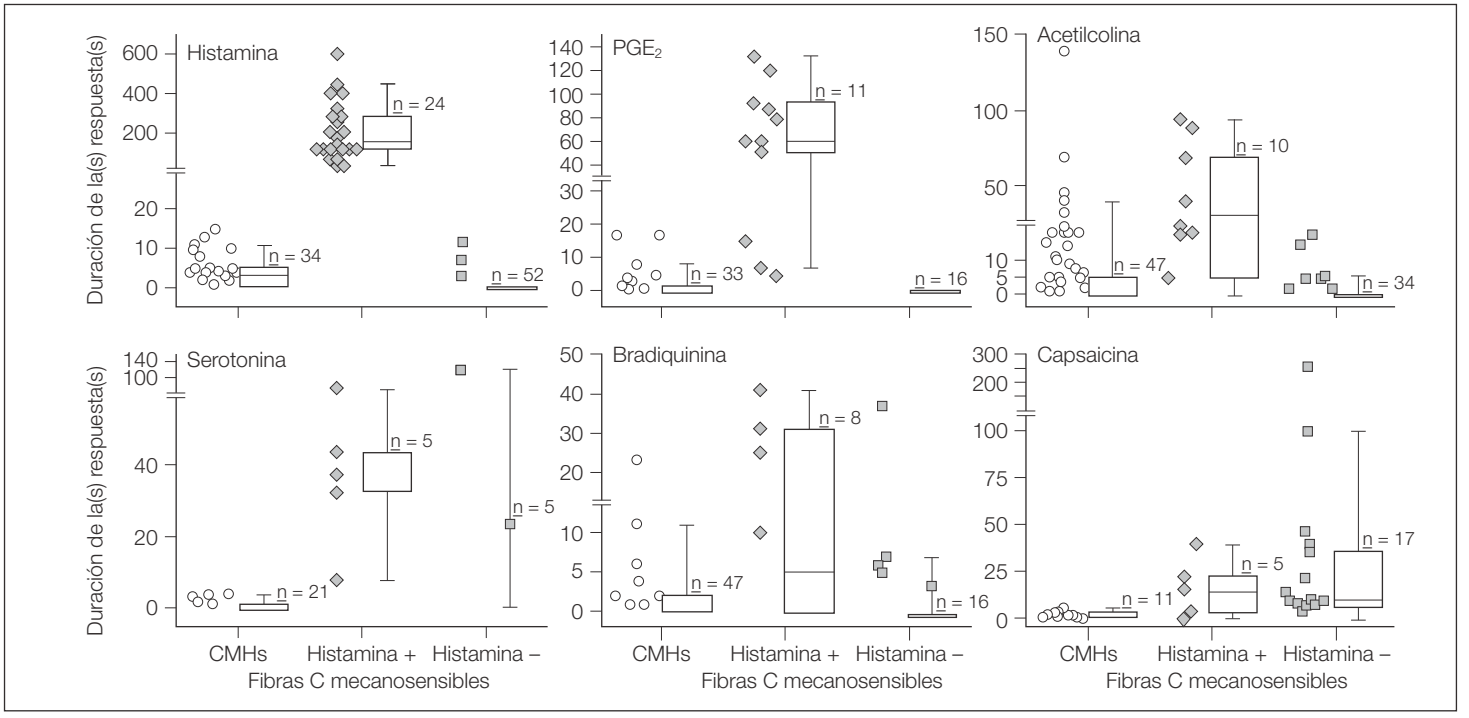


Fig. 13.2• Intensidad de la activación químicamente inducida de diferentes clases de nociceptores C: nociceptores químicos, mecánicos, polimodales (calor) (CMH), y fibras mecanoinsensibles sensibles a la histamina (histamina +) e insensibles a la histamina (histamina –). Las unidades se estimularon con histamina (iontoforesis; 20 mC), prostaglandina E_2 (PGE_2; 10^{-5} M, inyección de 20 µl), acetilcolina (iontoforesis; 60 mC), serotonina, bradiquinina y capsaicina (0,1%, inyección de 20 µl). (Modificado de Schmelz et al 2003.)

esta posibilidad. Se ha informado de que la inyección intradérmica de PGE_2 sólo induce edema marginal, una consecuencia de la extravasación plasmática (Juhlin & Michaelsson 1969). La aplicación dérmica de PGE2 vía microdiálisis se ha combinado con medidas de extravasación proteica local y flujo sanguíneo local (Neisius et al 2002). En este estudio, la PGE_2 no aumentó la extravasación proteica, ni siquiera en una concentración de 10^{-4} M, pero provocó una sensación pruriginosa débil y una vasodilatación pronunciada. En contraste, la histamina provoca la extravasación proteica en concentraciones menores, comparada con la inducción del prurito (Lischetzki et al 2001). Por tanto, el efecto pruriginoso de la PGE_2, en vez de estar mediado por la liberación de histamina, se debe más probablemente a la excitación directa de unidades pruriginosas histamina-positivas mediante la unión a receptores de membrana.

La activación específica de los quimiorreceptores histamino-positivos por la PGE_2 en combinación con los efectos pruritogénicos de las prostaglandinas proporciona un fuerte argumento para la existencia de un sistema neuronal especializado en la sensación pruriginosa, que se encuentra separado de la vía del dolor. No obstante, puede existir la duda de llamar a las fibras histamino-positivas como fibras específicamente pruriginosas, ya que también se excitan mediante los algogenos puros, es decir, mediante sustancias que, invariablemente, provocan dolor en la piel sana. Sin embargo, a pesar de esta falta de especificidad, éstos pueden ser los mediadores de las sensaciones pruriginosas debidas a la inhibición espinal de la vía del prurito mediante el procesamiento del dolor activado por los estímulos químicos dolorosos. Por tanto, es mejor llamar a las aferencias pruríticas primarias, aferencias selectivas del prurito, en vez de prurito-específicas (McMahon & Koltzenburg 1992).

En resumen, la potencia pruritogénica de los mediadores inflamatorios se caracteriza por su habilidad para activar los nociceptores C mecanoinsensibles positivos para la histamina. Sin embargo, la activación concomitante de los nociceptores negativos a la histamina, mecanosensibles y mecanoinsensibles, disminuirá el prurito. La sensación de prurito se basa, aparentemente, tanto en la actividad de los pruriceptores como en la ausencia de actividad en los nociceptores mediados por dolor.

NEURONAS PRURICEPTIVAS ESPINALES

El concepto de neuronas dedicadas a la pruricepción se ha complementado y extendido con registros de la espina dorsal del gato. Se ha demostrado que existe una clase especializada de neuronas del asta posterior que se proyectan hacia el tálamo, que responden fuertemente a la administración de histamina en la piel mediante iontoforesis (Andrew & Craig 2001). El tiempo de estas respuestas fue similar al del prurito en los humanos, y coincidían con las respuestas de las fibras C periféricas del prurito (véase Fig. 13.1). Estas unidades también se encontraron sin respuesta al estímulo mecánico, y se diferenciaron de las unidades nociceptivas insensibles a histamina en la lámina I de la médula espinal. Adicionalmente, sus axones tuvieron una velocidad de conducción inferior y proyecciones al tálamo anatómicamente distintas. Por tanto, la combinación de neuronas centrales y periféricas dedicadas, con un patrón de respuesta único a los mediadores pruritogénicos, y proyecciones al tálamo anatómicamente distintas proporcionan la base para una vía neuronal especializada del prurito.

PROCESAMIENTO CENTRAL DEL PRURITO

Las unidades selectivas del prurito en la lámina I de la médula espinal forman una vía distintiva que se proyecta a la parte posterior del núcleo talámico ventromedial, el cual se proyecta al córtex posterior insular (Craig 2002), una región que se ha demostrado que se encuentra relacionada con una variedad de modalidades interoceptivas como la termocepción, sensaciones viscerales, sed y hambre. El procesamiento supraespinal del prurito y su respuesta correspondiente de rascado

se ha investigado en los humanos mediante tomografía funcional de emisión positrones. La inducción del prurito mediante inyecciones intradérmicas de histamina y por pinchazos de histamina en la piel produjo la coactivación de la corteza anterior del cíngulo, del área motora suplementaria, y del lóbulo parietal inferior, predominantemente en el hemisferio izquierdo (Drzezga 2001, Hsieh et al 1994, Mochizuki et al 2003). La coactivación significativa de las áreas motoras apoya la observación conocida de que el prurito se encuentra inherentemente ligado a un deseo de rascado. La presencia de múltiples sitios de activación en el cerebro, después de la inducción del prurito, argumentan en contra de la existencia de un centro único del prurito y reflejan su mutidimensionalidad.

La neurofisiopatología central es muy similar para el dolor y para el prurito y, de hecho, existe un amplio solapamiento de las áreas cerebrales activadas en el dolor y en el prurito (Drzezga 2001, Hsieh et al 1994). Sin embargo, se han descrito diferencias sutiles en el patrón de activación entre el prurito y el dolor. En contraste con el dolor, el prurito parece caracterizarse por una falta de activación de la corteza somatosensorial secundaria en el opérculo parietal, y por una dominancia hemisférica izquierda (Drzezga 2001).

Recientemente, la modulación del prurito por estímulos fríos dolorosos ha sido investigada mediante tomografía funcional de emisión de positrones (Mochizuki et al 2003). La sustancia gris periacueductal se activó sólo cuando se aplicaron simultáneamente un estímulo doloroso y uno pruriginoso. Esta activación se combinó con una actividad reducida en el cíngulo anterior, en la corteza dorsolateral prefrontal y en la corteza parietal, lo cual sugiere que la sustancia gris periacueductal puede encontrarse involucrada en la inhibición central del prurito y del dolor.

Mediante el uso de imágenes de resonancia magnética funcional y con iontoforesis de histamina para la provocación de prurito en voluntarios humanos, se ha demostrado que, mediante el prurito, se activan varias regiones del cerebro anterior (áreas de Brodman 10, 21, 22 y 40) y también del cerebelo (McGlone et al 2002). La disponibilidad creciente de imágenes de resonancia magnética y el desarrollo tecnológico de técnicas de imagen centrales llevará a obtener información más profunda de la representación central del prurito, de manera que las anotaciones de los pacientes con prurito se vuelvan más realistas, como en el campo del dolor.

MEDIADORES DEL PRURITO

Histamina

La histamina ha sido una sustancia pruritogénica ampliamente utilizada en el ámbito experimental. Se ha demostrado que la mayoría de los estímulos pruritogénicos experimentales actúan de manera indirecta mediante la liberación de histamina desde los mastocitos de la piel. Esta actividad se encuentra mediada por receptores H_1, y es muy relevante para algunas condiciones pruriginosas crónicas como la urticaria, en la cual el prurito responde a los antihistamínicos H_1.

Ante la estimulación con histamina, los pruriceptores liberan neuropéptidos vasodilatadores, como la sustancia P y el péptido relacionado genéticamente con la calcitonina. Estos neuropéptidos no sólo son liberados desde las terminales estimuladas sino también desde axones colaterales que son excitados mediante un reflejo axonal, induciendo el eritema alrededor del sitio de aplicación. En cambio, cuando se inyecta sustancia P exógena intradérmica en altas concentraciones, ésta degranula los mastocitos y provoca, consecuentemente, una sensación de prurito (Giannetti & Girolomoni 1989). Sin embargo, en condiciones fisiológicas, las concentraciones de los neuropéptidos endógenos liberados por la activación de los nociceptores son demasiado bajas para degranular los mastocitos (Sauerstein et al 2000).

Prostanoides

Sólo existen unos pocos ejemplos de mediadores que pueden inducir prurito de manera independiente de la histamina. Como se menciona anteriormente, se encontró que las prostaglandinas aumentaban el prurito inducido por la histamina en la piel (Hägermark et al 1977), y que también actuaban como pruritogénicos directos (Neisius et al 2002, Woodward et al 1995).

Neuropéptidos

Los neuropéptidos, especialmente la sustancia P, se han visto implicados en el mecanismo del prurito (Andoh et al 1998). Aunque se ha sugerido que los efectos excitatorios directos de la sustancia P pueden explicar el prurito en los humanos, en la mayoría de estudios no se ha encontrado evidencia experimental del prurito independiente de la histamina inducido por la sustancia P en los humanos (Hägermark et al 1978, Weidner et al 2000).

En concentraciones elevadas, la sustancia P degranula los mastocitos a través de un mecanismo mediado por células no-NK_1 (Ferry et al 2002). Sin embargo, incluso en concentraciones mayores de hasta 10^{-5} M, la sustancia P no provoca sensaciones ni ningún reflejo axónico, aunque se puede lograr la extravasación de proteínas y la vasodilatación con concentraciones de 10^{-8} M sin liberación de histamina detectable (Weidner et al 2000). En contraste con los roedores, en los humanos las concentraciones fisiológicas de sustancia P liberada endógenamente son, evidentemente, demasiado bajas para provocar la degranulación de los mastocitos (Schmelz & Petersen 2001, Weidner et al 2000) o incluso la extravasación de proteínas en la piel (Sauerstein et al 2000). Por tanto, se puede concluir que la vasodilatación inducida por la sustancia P y la formación de habones es independiente de los mastocitos.

Aunque, probablemente, no existe ningún papel directo de la sustancia P como mediador del dolor o del prurito en los humanos, esto no excluye un papel principal de los neuropéptidos liberados en la inflamación. Los efectos tróficos e inmunomoduladores de los neuropéptidos se han observado con concentraciones de cerca de 10^{-11} M (Noveral & Grunstein 1995), lo que puede reflejar su importante papel en condiciones fisiológicas. Adicionalmente, en las enfermedades, las concentraciones de neuropéptidos en la piel pueden incrementarse, y por tanto, los neuropéptidos pueden desempeñar un papel principal en los mecanismos fisiopatológicos; por ejemplo, en los pacientes con dolor crónico (Weber et al 2001).

Opioides

Los opioides inyectados por vía intradérmica pueden activar los mastocitos mediante un mecanismo no mediado por receptores (Ferry et al 2002). Los opioides débiles, como la codeína, se han usado como un control positivo en las pruebas de punciones cutáneas. La liberación consecutiva de histamina y triptasa de los mastocitos puede monitorizarse específicamente midiendo la concentración de triptasa mediante microdiálisis dérmica tras la expresión intraprueba (Blunk et al 2004). En contraste con la morfina, el fentanilo, potente agonista μ de los opiáceos, no provoca degranulación de los mastocitos, incluso si se aplica con concentraciones que tengan un efecto μ-agonista mayor que el de la morfina. Por tanto, se puede concluir que la degranulación de los mastocitos inducida por morfina no se encuentra mediada por receptores opioides-μ (Fig. 13.3). Como se requieren concentraciones locales elevadas para inducir la degranulación de los mastocitos, el prurito inducido por la administración sistémica de opioides en dosis terapéuticas probablemente no se debe a la degranulación periférica de los mastocitos, sino a mecanismos centrales.

Proteinasas

Aunque la investigación se ha enfocado principalmente a la histamina como el mayor mediador pruriginoso en pacientes con prurito, los

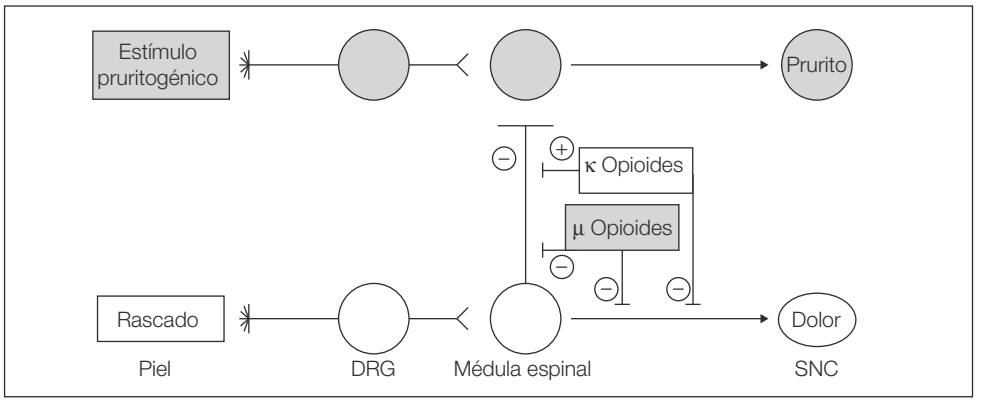


Fig. 13.3•Visión esquemática simplificada de la interacción central entre el dolor y el prurito en condiciones fisiológicas. Aunque tienen un efecto inhibitorio similar en el procesamiento del dolor, los opioides μ y κ modifican de manera diferencial el procesamiento del prurito espinal. DRG, ganglio de la raíz dorsal; SNC, sistema nervioso central.

experimentos de microdiálisis también han proporcionado evidencia de la existencia de mediadores del prurito, derivados de los mastocitos, independientes de la histamina. En sujetos atópicos, la degranulación de los mastocitos por compuestos 48/80 provoca prurito, que no se suprime con antihistamínicos H_1 (Rukwied et al 2000). Se ha postulado que la triptasa derivada de los mastocitos es un posible candidato para este efecto, ya que activa especialmente los receptores activados por proteinasa (receptor 2 activado por proteinasa, PAR_2). Aunque las proteinasas tales como la papaína se identificaron como mediadores del prurito independientes de la histamina hace décadas (Rajka 1969), recibieron muy poca atención hasta hace poco. Por otro lado, la identificación de los receptores activados específicamente por la proteinasa en la membrana de las fibras nerviosas aferentes (Steinhoff et al 2000) ha impulsado varias investigaciones exitosas del papel del PAR_2 en la vía del dolor (Vergnolle et al 2001). Mientras tanto, existe evidencia convincente de una vinculación del PAR_2 en la activación y sensibilización de las fibras nerviosas aferentes tanto somáticas como viscerales (Coelho et al 2002).

Aparte de su papel en las vías del dolor, los estudios de la lesión del PAR_2 en ratones también indican un papel de éste en las enfermedades pruriginosas de la piel, incluyendo la dermatitis atópica (Kawagoe et al 2002). Los datos de microdiálisis sugieren que la concentración de triptasa se encuentra elevada en los pacientes con dermatitis atópica, como se esperaría por el elevado número de mastocitos triptasa-positivos en esta condición (Jarvikallio et al 1997). La activación de los receptores PAR_2 puede inducir prurito en los pacientes con dermatitis atópica (Steinhoff et al 2003). En este contexto, se debe anotar que la actividad de la proteinasa también se puede encontrar en alergenos comunes, como en los ácaros caseros del polvo. Sin embargo, se desconoce si esta actividad contribuye sólo a la elevada potencia alergénica, o si también puede excitar directamente a los receptores activados por la proteinasa en los nervios sensitivos (Vergnolle et al 2001).

Interleucinas

Los sobrenadantes de los leucocitos estimulados por mitógenos, que fueron pruríticos en sujetos atópicos pero no en controles, contenían mayores cantidades de interleucina (IL) –2 e IL-6 (Cremer et al 1995). Sin embargo, no se encontró una correlación del contenido de IL-6 con la intensidad del prurito en los sujetos atópicos (Lippert et al 1998). Tanto la proteína de la IL-6 como los receptores de IL-6 se expresan en células nerviosas y células de Schwann (Grothe et al 2000), y la inmunorreactividad de la IL-6-*like* estaba aumentada en las fibras nerviosas de los pacientes con pruebas epicutáneas del parche positivas y el prúrigo nodular, lo cual puede indicar un papel de la IL-6 en la fisiopatología de algunos tipos de prurito. Las inyecciones intradérmicas de IL-2 sólo indujeron una sensación de picor leve en pacientes con dermatitis atópica (Wahlgren et al 1995) y en individuos control (Darsow et al 1997). En la aplicación intravenosa, causó algún prurito en pacientes con cáncer (Chi et al 2001). Por tanto, el papel exacto de las interleucinas en la inducción del prurito aún está por establecer.

INTERACCIONES ENTRE EL DOLOR Y EL PRURITO

Modulación del prurito mediante estímulos dolorosos y no dolorosos

Es una experiencia común el hecho de que la sensación de prurito puede reducirse mediante la sensación dolorosa que causa el rascado. La inhibición del prurito mediante el estímulo doloroso se ha demostrado experimentalmente mediante el uso de varios estímulos dolorosos térmicos, mecánicos y químicos. La estimulación eléctrica mediante una serie de electrodos (estimulación cutánea de campo) también se ha usado con éxito para inhibir el prurito inducido por la histamina durante varias horas, en un área de unos 20 cm de diámetro alrededor del sitio estimulado. La gran área de inhibición sugiere una forma de acción central (Ward et al 1996).

De manera consistente con estos resultados, el prurito se suprime dentro de la zona secundaria de hiperalgesia mecánica inducida por la capsaicina (Brull et al 1999). Este efecto central de la excitación nociceptiva por la capsaicina debería distinguirse claramente de los efectos neurotóxicos de las concentraciones más elevadas de capsaicina, las cuales destruyen la mayoría de los terminales de las fibras C, incluyendo las fibras que median el prurito (Simone et al 1998). Este último mecanismo, por tanto, también suprime el prurito localmente hasta que se regeneran los terminales nerviosos.

No sólo se inhiben las sensaciones pruriginosas mediante el estímulo doloroso, sino que, viceversa, la supresión de señales relacionadas con el dolor pueden aumentar la sensación de prurito (Atanassoff et al 1999). Este fenómeno es particularmente relevante para la administración espinal de agonistas de los receptores opioides (véase Fig. 13.3), que inducen analgesia segmentaria frecuentemente combinada con prurito segmentario (Andrew et al 2003). Este mecanismo podría ser el responsable del efecto antipruriginoso de los antagonistas de los opioides, que se observa en el prurito experimental (Heyer et al 1997a) y también en pacientes con prurito colestásico. Hay que señalar que, en algunos de los pacientes con colestasis, la reducción del prurito por la naloxona va acompañada de la inducción de dolor (McRae et al 2003) y de reacciones parecidas al síndrome de abstinencia (Jones et al 2002). De manera contraria, en experimentos realizados en animales los antagonistas de los receptores opioides κ aumentaron el prurito (Kamei & Nagase 2001). Junto con estos resultados, en un metaanálisis se ha demostrado que el agonista de los opioides κ, la nalbufina, reduce el prurito inducido por opioides (Kjellberg & Tramer 2001). Este nuevo concepto terapéutico ya se ha probado con éxito en pacientes con prurito crónico usando un agonista opioide k recientemente desarrollado (Kumagai 2001; también véase Fig. 13.3).

La inhibición central del prurito también se puede conseguir con la estimulación con frío. Además, el enfriamiento tiene un efecto periférico inhibitorio: la activación de los nociceptores inducida por la histamina puede reducirse mediante el enfriamiento (Mizumura & Koda 1999). Asimismo, en los humanos el enfriamiento de una piel tratada con histamina redujo la actividad de las aferencias primarias y disminuyó el área de piel con prurito alrededor del lugar de aplicación (Heyer et al 1995). A la inversa, el calentamiento de la piel produce una exacerbación del prurito. Sin embargo, tan pronto como el calentamiento se vuelva doloroso, la inhibición central del prurito contrarrestará este efecto (Schmelz 2002).

Sensibilización al prurito

Se ha demostrado que los mediadores inflamatorios clásicos, como la bradicinina, la serotonina, los prostanoides y el pH bajo, sensibilizan a los nociceptores. Adicionalmente, se puede lograr la sensibilización aguda mediante mediadores de las células inflamatorias, como las interleucinas.

Está claro que los efectos agudos de los mediadores inflamatorios no pueden explicar los cambios prolongados en la sensibilidad neuronal que se observan en los procesos inflamatorios. Se ha demostrado que la regulación de la expresión del gen inducida por los factores tróficos, como el factor de crecimiento neuronal (NGF), desempeña un papel principal en la sensibilidad neuronal persistentemente elevada. El NGF se libera periféricamente y se une especialmente a los receptores TrkA localizados en las terminaciones nerviosas nociceptivas. Posteriormente, se expresa mediante el transporte axonal retrógrado al ganglio de la raíz dorsal, donde se aumenta la expresión genética de neuropéptidos y de moléculas receptoras, como el receptor vaniloide (TRPV1).

Los factores tróficos también inician el crecimiento rápido de las fibras nerviosas y, por tanto, cambian la morfología de las neuronas sensitivas. Anteriormente, se ha descrito el brote de las fibras del nervio epidérmico en combinación con dolor localizado y con la hipersensibilidad (Bohm-Starke et al 2001). Mecanismos similares pueden producirse en el prurito crónico.

Sensibilización periférica

Se ha encontrado un aumento de la densidad de las fibras nerviosas intradérmicas en los pacientes con prurito crónico (Urashima & Mihara 1998). Adicionalmente, se han encontrado niveles epidérmicos aumentados de neurotrofina-4 en pacientes con dermatitis atópica (Grewe et al 2000), y los niveles séricos masivamente elevados de NGF y sustancia P se han correlacionado con la importancia de la enfermedad en dichos pacientes (Toyoda et al 2002). También se encontraron aumentos de la densidad de las fibras y concentraciones locales de NGF elevadas en pacientes con dermatitis de contacto (Kinklein et al 2000). Se sabe que el NGF y la neurotrofina-4 pueden sensibilizar a los nociceptores. Estas similitudes entre lesiones pruriginosas y lesiones dolorosas localizadas puede sugerir que, a nivel periférico, existen mecanismos similares de crecimiento rápido del nociceptor y de sensibilización. Aún no ha sido posible diferenciar morfológicamente los nociceptores de los pruriceptores. Por tanto, actualmente no hay forma de probar un brote específico de los pruriceptores que excluya a los nociceptores. Aparte de esta evidente falta de conocimiento, es poco probable que únicamente los mecanismos periféricos sean los causantes de las obvias diferencias entre pacientes con prurito crónico localizado y dolor.

Sensibilización central

Existe una similitud importante entre los fenómenos asociados con la sensibilización central al dolor y el prurito. La actividad en los quimiorreceptores conlleva no sólo al dolor agudo sino que, adicionalmente, puede sensibilizar neuronas de segundo orden en el asta posterior y, por tanto, producir una sensibilidad aumentada al dolor (hiperalgesia). Se pueden diferenciar dos tipos de hiperalgesia mecánica. Habitualmente, las sensaciones táctiles no dolorosas en los alrededores no lesionados en un traumatismo se sienten como un tacto doloroso o como una hiperalgesia provocada por el roce, o por alodinia. Aunque esta sensación está mediada por unidades mecanorreceptoras mielinizadas, requiere una actividad continua de los nociceptores C primarios aferentes. El segundo tipo de hiperalgesia mecánica resulta en la percepción de la estimulación levemente dolorosa del *pinprick*, como más doloroso en la zona secundaria alrededor de un foco inflamatorio. Este tipo se ha llamado hiperalgesia punctata. Esta última no requiere una actividad continua de los nociceptores primarios para su mantenimiento. Puede persistir durante horas después de un traumatismo, generalmente durante más tiempo que la hiperalgesia táctil o provocada por el roce (LaMotte et al 1991).

En el procesamiento del prurito, se han descrito fenómenos similares: el prurito táctil o el provocado por el roce alrededor de un sitio pruriginoso se ha denominado piel pruriginosa (Bickford 1938, Simone et al 1991). Como la alodinia, requiere de actividad continua en las aferencias primarias, y está producida, más probablemente, por los mecanorreceptores de bajo umbral (fibras Ab) (Heyer et al 1995, Simone et al 1991). También se han descrito sensaciones pruriginosas más intensas inducidas por el pinchazo en los alrededores (hipercinesis), después de una iontoforesis de histamina en voluntarios sanos (Atanassoff et al 1999).

La existencia de sensibilización central del prurito puede incrementar de manera importante el conocimiento del mismo. Bajo las condiciones de sensibilización central que llevan a la hipercinesis punctata, los estímulos habitualmente dolorosos se perciben como prurito. Este fenómeno ya se ha descrito en pacientes que sufren de dermatitis atópica, que perciben los estímulos eléctricos habitualmente dolorosos como prurito cuando se aplican dentro de la piel lesionada (Nilsson & Schouenborg 1999). Además, la acetilcolina provoca prurito en vez de dolor en pacientes con dermatitis atópica (Vogelsang et al 1995), lo que indica que la inhibición del prurito inducida por el dolor puede encontrarse comprometida en estos pacientes.

Los mecanismos exactos y los papeles de la sensibilización central en el prurito en condiciones clínicas específicas aún deben explorarse, mientras que, generalmente, se acepta un papel principal de la sensibilización central en pacientes con dolor crónico. Debe destacarse que, además del paralelismo entre los fenómenos de sensibilización secundaria inducidos experimentalmente, también existe evidencia de la aparición de los correspondientes fenómenos en pacientes con dolor crónico y prurito crónico. En pacientes con dolor neuropático, se ha informado que la iontoforesis de histamina produce dolor urente en lugar de prurito puro, el cual se induciría mediante este procedimiento en voluntarios sanos (Baron et al 2000, Birklein et al 1997). Este fenómeno es de especial interés, ya que demuestra la hipersensibilidad espinal ante la entrada de los impulsos de las fibras C. En cambio, la estimulación habitualmente dolorosa eléctrica, mecánica, química o térmica se percibe como pruriginosa cuando se aplica dentro o cerca de la piel lesionada de los pacientes con dermatitis atópica (Ikoma et al 2004).

Otro ejemplo de sensibilización al prurito se muestra en la Figura 13.4. Las pruebas de punción de histamina en la piel no lesionada de pacientes con dermatitis atópica provocaron un prurito menos intenso comparado con el provocado en los sujetos controles sanos. Sin embargo, cuando se aplicaba dentro de las lesiones de los pacientes, las tasas de prurito aumentaban y se hacían muy duraderas. En contraste, el eritema reflejo del axón todavía fue menor en comparación con aquel en los sujetos control, lo que sugería la activación reducida de los pruriceptores periféricos (Heyer et al 1995). La combinación de la activación periféri-

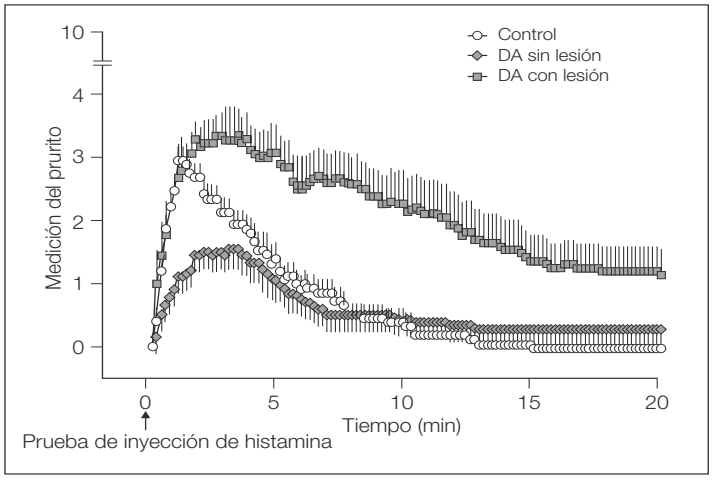


Fig. 13.4• Intensidad de las mediciones del prurito tras una prueba de inyección de histamina en la piel del antebrazo de voluntarios sanos (control; n = 15), en la piel visualmente sana de pacientes con dermatitis atópica (DA sin lesión; n = 18), y en piel lesionada de pacientes con dermatitis atópica (DA con lesión; n = 18). (Modificado de Ikoma et al 2003.)

ca reducida y de la percepción del prurito aumentada podría explicarse por un umbral de percepción central del prurito disminuido, como se recoge en la Figura 13.5.

Se ha demostrado que la activación duradera de los pruriceptores por la histamina induce experimentalmente una sensibilización central para el prurito en voluntarios sanos (Ikoma et al 2004): tras la aplicación de histamina a través de las fibras dérmicas de microdiálisis, se percibió la estimulación a pH bajo de la piel cercana al sitio de la histamina, como pruriginosa en vez de dolorosa. Ya se ha confirmado neurorradiográficamente la continua actividad de los pruriceptores, que puede producir el desarrollo de sensibilización central al prurito, en un paciente con prurito crónico (Schmelz et al 2003a). Por tanto, existe evidencia de la aparición de un papel de la sensibilización central al prurito en el prurito crónico.

Así como existen varios mediadores y mecanismos que son potencialmente algogénicos en la piel inflamada, muchos de ellos pueden provocar prurito en un paciente sensibilizado. Por tanto, una aproximación terapéutica que tiene como objetivo un solo mediador del prurito no parece ser prometedora en pacientes con enfermedades pruriginosas crónicas (p. ej., dermatitis atópica). En contraste, la principal implicación terapéutica de este fenómeno es que una combinación de fármacos de acción central que contrarresta la inflamación será más prometedora en la mejoría del prurito, en esos casos.

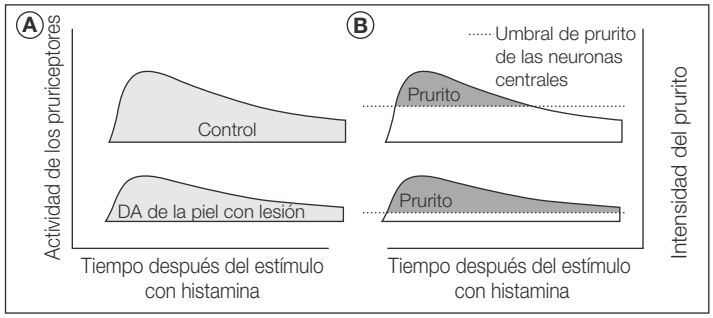


Fig. 13.5• Actividad de los pruriceptores periféricos (**A**) e intensidad percibida del prurito (**B**; área gris oscuro). Incluso bajo la condición de activación reducida de los pruriceptores periféricos, se puede generar una sensación de prurito más intensa si se disminuye el umbral central del prurito. DA, dermatitis atópica. (Modificado de Ikoma et al 2003.)

Mientras que en condiciones normales existe evidentemente una interacción antagonista entre el dolor y el prurito, los patrones de los fenómenos de sensibilización espinal son sorprendentemente similares. Aún queda por establecer si esta similitud también incluye el mecanismo subyacente, lo que también implicaría aproximaciones terapéuticas similares, como la gabapentina (Scheinfeld 2003) o la clonidina (Elkersh et al 2003) para el tratamiento del prurito neuropático.

CLASIFICACIÓN DEL PRURITO

Recientemente, se ha propuesto una nueva clasificación del prurito que diferencia entre prurito pruriceptivo, neurogénico, neuropático y psicogénico (Twycross et al 2003). El prurito pruriceptivo se refiere a aquellos tipos de prurito en los que los mediadores como la histamina causan picor mediante la activación de los pruriceptores periféricos. El prurito neurogénico se genera centralmente por la activación de las vías mediadas por el picor en un sistema nervioso central sin enfermedad; el prurito en la aplicación espinal de opioides sería un ejemplo común. El prurito neuropático denota los tipos de prurito que están causados por enfermedades del sistema nervioso central, como prurito postherpético (Oaklander et al 2003). El prurito psicogénico se refiere a aquellos tipos relacionados con estados imaginativos y se ve, por ejemplo, en la parasitofobia.

Esta nomenclatura se creó basada en el mecanismo y, por tanto, también debería ser útil para la toma de decisiones terapéuticas. Como aún se desconoce la fisiopatología exacta de muchas de las formas clínicas del prurito, y es posible que se produzcan combinaciones de mecanismos centrales y periféricos, la integración de la fisiopatología, la clasificación y el tratamiento requerirán mayores esfuerzos.

La clasificación propuesta no toma en cuenta los diferentes «sabores» del prurito. Se han desarrollado cuestionarios sobre prurito basados en el Cuestionario del dolor de McGill que indican que las sensaciones pruriginosas pueden diferenciarse más. Mientras que esta aproximación se ha usado con éxito en el estudio del dolor, su impacto en el estudio del prurito aún debe aclararse. Sin embargo, no hay duda de que el tipo de picor producido, por ejemplo, por la histamina, se puede diferenciar del picor urente inducido por la endotelina (Katugampola et al 2000). Además, las diferentes respuestas comportamentales al prurito (el rascado en la dermatitis atópica en contraste con el frotamiento en el prurito nefrogénico o hepático) sugieren que pueden existir diferentes vías del prurito. A este respecto, es importante anotar que existen varios informes del prurito inducido por la electricidad en los humanos (Shelley & Arthur 1957, Tuckett 1982). Esto es muy interesante debido a que los umbrales eléctricos de los pruriceptores sensibles a la histamina son muy elevados, y se debería esperar que el estímulo eléctrico activara primero los nociceptores. Adicionalmente, su activación debería ir acompañada por un eritema axonal reflejo; el prurito inducido eléctricamente a una baja intensidad de corriente sin la generación de un eritema axonal reflejo se puede inducir en la piel de la muñeca humana (A. Ikoma, observaciones no publicadas), lo que sugiere que pueden existir diferentes grupos de pruriceptores.

NUEVOS DESARROLLOS EN LOS MODELOS DE PRURITO

Tradicionalmente, la aplicación aguda de pruritógenos como la histamina, la serotonina o sustancias que degranulan los mastocitos se ha usado como modelos humanos de prurito (Thomsen et al 2002a). En roedores, la histamina suele ser menos efectiva (Jinks & Carstens 2002), y causa respuestas de rascado sólo en líneas seleccionadas de animales. En cambio, la aplicación subcutánea de serotonina es un modelo bien establecido que ha sido ampliamente utilizado tanto para estudios de electrofisiología como para estudios de comportamiento (Carstens

1997, Inagaki et al 2000, Nojima & Carstens 2003b). También, la inyección intradérmica de sustancia P es un modelo de prurito habitualmente usado en roedores (Andoh & Kuraishi 2003, Andoh et al 1998). Parece que los receptores de la sustancia P periféricos (NK_1) son responsables de este efecto incluso sin la activación de los mastocitos (Andoh et al 1998). Sin embargo, los ratones *knockout* con preprotaquicinina (que carecen de sustancia P y taquicinina A) no demostraron una reducción del comportamiento de rascado ante la inyección de serotonina (Cuellar et al 2003). Por tanto, los efectos excitatorios indirectos de la sustancia P, como la liberación de óxido nítrico (Andoh & Kuraishi 2003) o de leucotrieno B4 (Andoh & Kuraishi 2002), subrayan su actividad pruriginosa en los roedores.

El rascado inducido por acetilcolina se ha descrito en un modelo de ratones (Miyamoto et al 2002b), y parecía estar mediado por receptores M_3. Los modelos agudos han proporcionado datos neurofisiológicos básicos y de comportamiento muy valiosos. En combinación con las técnicas inmunohistoquímicas, se ha podido especificar la población que responde de las neuronas del asta posterior más detalladamente (Nojima et al 2003). Sin embargo, mientras que la fisiopatología de la mayoría de los tipos clínicos de prurito aún no esta clara, es problemático extrapolar los datos experimentales en humanos y en roedores a ciertos tipos de prurito clínico.

Modelos subagudos de prurito

En vez de concentrarse en un solo mediador, las aproximaciones más recientes han intentado imitar la fisiopatología de las enfermedades pruriginosas de manera más directa. Se sabe bien que la piel seca es una causa importante de picor en humanos. En un modelo de prurito en ratones, se indujo la sequedad de la piel mediante el tratamiento de la piel con el irritante sodio-lauril-sulfato. El comportamiento de rascado resultante en aumento se pudo reducir con el tratamiento con naloxona (Miyamoto et al 2002a), lo que sugiere que esta nueva aproximación puede correlacionarse con las condiciones clínicas de prurito. De manera similar, se ha desarrollado un modelo alérgico del prurito (dinitrofluorobenceno) en la rata (Nojima & Carstens 2003a); este tipo de picor no se encontraba mediado por los receptores 5-HT_3 de la serotonina.

Así como hay modelos animales para la dermatitis atópica (ratones que sobreexpresan la IL-4; Chan et al 2001), es posible que se desarrollen modelos animales más clínicamente orientados. También debe resaltarse que los modelos inflamatorios crónicos del prurito también existen en especies más desarrolladas, como en el cerdo y en el perro (Elbers et al 2000, Olivry et al 2002). Probablemente, también existen diferencias entre especies en la modulación de la inflamación, por un lado, y el procesamiento neuronal del prurito, por otro. No está claro cuál de estos modelos es el más adecuado para la investigación de las condiciones pruriginosas específicas.

Otro desarrollo interesante es la combinación de los modelos de inflamación y de dolor en los humanos. Se ha estudiado la aplicación de sustancias pruritogénicas en la piel inflamada (irritación con sodio-lauril-sulfato) (Thomsen et al 2002a, b). Además, las lesiones a flor de piel de pacientes con dermatitis atópica se ha investigado con métodos psicofísicos clásicos (Ikoma et al 2003, Kobayashi et al 2003). De manera similar, se ha utilizado la modulación del prurito mediante la estimulación cutánea del campo, y se ha aplicado a la piel lesionada de estos pacientes, con algún éxito (Nilson 1999). Por tanto, aún se están desarrollando los modelos experimentales para clasificar la fisiopatología del prurito, y se está empezando a llenar el espacio entre los modelos agudos en animales y las condiciones pruriginosas clínicas.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por el Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 353). Queremos agradecer a E. Carstens sus valiosas sugerencias.

Bibliografía

Andoh T, Kuraishi Y 2002 Inhibitory effects of azelastine on substance P induced itch associated response in mice. European Journal of Pharmacology 436:235–239

Andoh T, Kuraishi Y 2003 Nitric oxide enhances substance P-induced itch associated responses in mice. British Journal of Pharmacology 138:202–208

Andoh T et al 1998 Substance P induction of itch-associated response mediated by cutaneous NK1 tachykinin receptors in mice. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 286:1140–1145

Andrew D, Craig A D 2001 Spinothalamic lamina 1 neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. Nature Neuroscience 4:72–77

Andrew D, Schmelz M, Ballantyne J C 2003 Itch—mechanisms and mediators. In: Dostrovsky J O, Carr D B, Koltzenburg M (eds) Progress in pain research and management. IASP Press, Seattle, p 213–226

Atanassoff P G et al 1999 Enhancement of experimental pruritus and mechanically evoked dysesthesiae with local anesthesia. Somatosensory and Motor Research 16:291–298

Baron R et al 2001 Histamine-induced itch converts into pain in neuropathic hyperalgesia. NeuroReport 12:3475–3478

Bickford R G L 1938 Experiments relating to itch sensation, its peripheral mechanism and central pathways. Clinical Science 3:377–386

Birklein F et al 1997 Effects of cutaneous histamine application in patients with sympathetic reflex dystrophy. Muscle and Nerve 20:1389–1395

Blunk J A, Schmelz M, Zeck S et al 2004 Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by μ-opioid receptors—an in vivo microdialysis study in human skin. Anesthesia and Analgesia 98(2):364–370

Bohm-Starke N et al 2001 Psychophysical evidence of nociceptor sensitization in vulvar vestibulitis syndrome. Pain 94:177–183

Brull S J et al 1999 Attenuation of experimental pruritus and mechanically evoked dysesthesiae in an area of cutaneous allodynia. Somatosensory and Motor Research 16:299–303

Carstens E 1997 Responses of rat spinal dorsal horn neurons to intracutaneous microinjection of histamine, capsaicin, and other irritants. Journal of Neurophysiology 77:2499–2514

Chan L S, Robinson N, Xu L 2001 Expression of interleukin-4 in the epidermis of transgenic mice results in a pruritic inflammatory skin disease: an experimental animal model to study atopic dermatitis. Journal of Investigative Dermatology 117:977–983

Chi K H et al 2001 Phase II trial of systemic recombinant interleukin-2 in the treatment of refractory nasopharyngeal carcinoma. Oncology 60:110–115

Coelho A M et al 2002 Proteinases and proteinase-activated receptor 2: a possible role to promote visceral hyperalgesia in rats. Gastroenterology 122:1035–1047

Craig A D 2002 How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nature Reviews Neuroscience 3:655–666

Cremer B et al 1995 Pruritogenic effects of mitogen stimulated peripheral blood mononuclear cells in atopic eczema. Acta Dermato-venereologica 75:426–428

Cuellar J M et al 2003 Deletion of the preprotachykinin A gene in mice does not reduce scratching behavior elicited by intradermal serotonin. Neuroscience Letters 339:72–76

Darsow U et al 1997 Skin testing of the pruritogenic activity of histamine and cytokines (interleukin-2 and tumour necrosis factor-alpha) at the dermal–epidermal junction. British Journal of Dermatology 137:415–417

Drzezga A et al 2001 Central activation by histamine-induced itch: analogies to pain processing: a correlational analysis of O-15 H_2O positron emission tomography studies. Pain 92:295–305

Elbers A R et al 2000 Production performance and pruritic behaviour of pigs naturally infected by *Sarcoptes scabiei* var. *suis* in a contact transmission experiment. Veterinary Quarterly 22:145–149

Elkersh M A et al 2003 Epidural clonidine relieves intractable neuropathic itch associated with herpes zoster-related pain. Regional Anesthesia and Pain Medicine 28:344–346

Ferry X et al 2002 G protein-dependent activation of mast cell by peptides and basic secretagogues. Peptides 23:1507–1515

Giannetti A, Girolomoni G 1989 Skin reactivity to neuropeptides in atopic dermatitis. British Journal of Dermatology 121:681–688

Grewe M et al 2000 Neurotrophin-4 production by human epidermal keratinocytes: increased expression in atopic dermatitis. Journal of Investigative Dermatology 114:1108–1112

Grothe C, Heese K, Meisinger C et al 2000 Expression of interleukin-6 and its receptor in the sciatic nerve and cultured Schwann cells: relation to 18-kD fibroblast growth factor-2. Brain Research 885(2):172–181

Hägermark O 1992 Peripheral and central mediators of itch. Skin Pharmacology 5:1–8

Hägermark O, Rajka G, Bergvist U 1972 Experimental itch in human skin elicited by rat mast cell chymase. Acta Dermato-venereologica 52:125–128

Hägermark O, Strandberg K, Hamberg M 1977 Potentiation of itch and flare responses in human skin by prostaglandins E_2 and H_2 and a prostaglandin endoperoxide analog. Journal of Investigative Dermatology 69:527–530

Hägermark O, Hokfelt T, Pernow B 1978 Flare and itch induced by substance P in human skin. Journal of Investigative Dermatology 71:233–235

Heyer G et al 1995 Histamine-induced itch and alloknesis (itchy skin) in atopic eczema patients and controls. Acta Dermato-venereologica 75:348–352

Heyer G et al 1997a Opiate and H_1 antagonist effects on histamine induced pruritus and alloknesis. Pain 73:239–243

Heyer G, Vogelgsang M, Hornstein O P 1997b Acetylcholine is an inducer of itching in patients with atopic eczema. Journal of Dermatology 24:621–625

Hsieh J C et al 1994 Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. Journal of Neurophysiology 72:3004–3008

Ikoma A, Rukwied R, Stander S et al 2003 Neuronal sensitization for histamine-induced itch in lesional skin of patients with atopic dermatitis. Archives of Dermatology 139(11):1455–1458

Ikoma A, Fartasch M, Heyer G et al 2004 Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch. Neurology 62(2):212–217

Inagaki N et al 2000 Evaluation of anti-scratch properties of oxatomide and epinastine in mice. European Journal of Pharmacology 400:73–79

Jarvikallio A et al 1997 Quantitative analysis of tryptase- and chymase-containing mast cells in atopic dermatitis and nummular eczema. British Journal of Dermatology 136:871–877

Jinks S L, Carstens E 2002 Responses of superficial dorsal horn neurons to intradermal serotonin and other irritants: comparison with scratching behavior. Journal of Neurophysiology 87:1280–1289

Jones E A, Neuberger J, Bergasa N V 2002 Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. Quarterly Journal of Medicine 95:547–552

Juhlin L, Michaelsson G 1969 Cutaneous vascular reactions to prostaglandins in healthy subjects and in patients with urticaria and atopic dermatitis. Acta Dermato-venereologica 49:251–261

Kamei J, Nagase H 2001 Norbinaltorphimine, a selective kappa-opioid receptor antagonist, induces an itch-associated response in mice. European Journal of Pharmacology 418:141–145

Katugampola R, Church M K, Clough G F 2000 The neurogenic vasodilator response to endothelin-1: a study in human skin in vivo. Experimental Physiology 85:839–846

Kawagoe J et al 2002 Effect of protease-activated receptor-2 deficiency on allergic dermatitis in the mouse ear. Japanese Journal of Pharmacology 88:77–84

Kinkelin I et al 2000 Increase in NGF content and nerve fiber sprouting in human allergic contact eczema. Cell and Tissue Research 302:31–37

Kjellberg F, Tramèr M R 2001 Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. European Journal of Anaesthesiology 18:346–357

Kobayashi H et al 2003 Measurement of electrical current perception threshold of sensory nerves for pruritus in atopic dermatitis patients and normal individuals with various degrees of mild damage to the stratum corneum. Dermatology 206:204–211

Kumagai H 2001 Prospects for a novel opioid kappa receptor agonist TRK-820 in uremic pruritus. International Workshop on Itch. 2001, p 1

LaMotte R H et al 1991 Neurogenic hyperalgesia psychophysical studies of underlying mechanisms. Journal of Neurophysiology 66:190–211

Lippert U et al 1998 Role of antigen-induced cytokine release in atopic pruritus. International Archives of Allergy and Immunology 116:36–39

Lischetzki G et al 2001 Nociceptor activation and protein extravasation induced by inflammatory mediators in human skin. European Journal of Pain 5:49–57

McGlone F, Rukwied R, Hitchcock D 2001 Functional MRI response to histamine iontophoresis. In: Yosipovitch G (ed) Abstracts International Workshop for the Study of Itch. National Skin Center Singapore, Singapore, p 22–23

McMahon S B, Koltzenburg M 1992 Itching for an explanation. Trends in Neurosciences 15:497–501

McRae C A et al 2003 Pain as a complication of use of opiate antagonists for symptom control in cholestasis. Gastroenterology 125:591–596

Miyamoto T et al 2002a Itch-associated response induced by experimental dry skin in mice. Japanese Journal of Pharmacology 88:285–292

Miyamoto T, Nojima H, Kuraishi Y 2002b Intradermal cholinergic agonists induce itch-associated response via M3 muscarinic acetylcholine receptors in mice. Japanese Journal of Pharmacology 88:351–354

Mizumura K, Koda H 1999 Potentiation and suppression of the histamine response by raising and lowering the temperature in canine visceral polymodal receptors in vitro. Neuroscience Letters 266:9–12

Mochizuki H, Tashiro M, Kano M et al 2003 Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. Pain 105:339–346

Neisius U et al 2002 Prostaglandin E_2 induces vasodilation and pruritus, but no protein extravasation in atopic dermatitis and controls. Journal of the American Academy of Dermatology 47:28–32

Nilsson H-J 1999 Itch and pain inhibitory mechanisms in humans—evidence for a differential control of nociceptive senses. Thesis, Lunds Universitet, Lund

Nilsson H J, Schouenborg J 1999 Differential inhibitory effect on human nociceptive skin senses induced by local stimulation of thin cutaneous fibers. Pain 80:103–112

Nojima H, Carstens E 2003a 5-Hydroxytryptamine $(5\text{-HT})_2$ receptor involvement in acute 5-HT-evoked scratching but not in allergic pruritus induced by dinitrofluorobenzene in rats. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 306:245–252

Nojima H, Carstens E 2003b Quantitative assessment of directed hind limb scratching behavior as a rodent itch model. Journal of Neuroscience Methods 126:137–143

Nojima H, Simons C T, Cuellar J M et al 2003 Opioid modulation of scratching and spinal *c-fos* expression evoked by intradermal serotonin. Journal of Neuroscience 23(34):10784–10790

Noveral J P, Grunstein M M 1995 Tachykinin regulation of airway smooth muscle cell proliferation. American Journal of Physiology 269:L339–L343

Oaklander A L et al 2003 Herpes zoster itch: preliminary epidemiologic data. Journal of Pain 4:338–343

Olivry T et al 2002 Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. Veterinary Dermatology 13:77–87

Rajka G 1969 Latency and duration of pruritus elicited by trypsin in aged patients with itching eczema and psoriasis. Acta Dermato-venereologica 49:401–403

Rukwied R et al 2000 Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study. British Journal of Dermatology 142:1114–1120

Sauerstein K et al 2000 Electrically evoked neuropeptide release and neurogenic inflammation differ between rat and human skin. Journal of Physiology 529:803–810

Scheinfeld N 2003 The role of gabapentin in treating diseases with cutaneous manifestations and pain. International Journal of Dermatology 42:491–495

Schmelz M 2002 Itch—mediators and mechanisms. Journal of Dermatological Science 28:91–96

Schmelz M, Petersen L J 2001 Neurogenic inflammation in human and rodent skin. News in Physiological Sciences 16:33–37

Schmelz M et al 1997 Specific C-receptors for itch in human skin. Journal of Neuroscience 17:8003–8008

Schmelz M et al 2000 Encoding of burning pain from capsaicin-treated human skin in two categories of unmyelinated nerve fibres. Brain 123:560–571

Schmelz M et al 2003a Active 'itch fibers' in chronic pruritus. Neurology 61:564–566

Schmelz M et al 2003b Chemical response pattern of different classes of C nociceptors to pruritogens and algogens. Journal of Neurophysiology 89:2441–2448

Schmidt R et al 1995 Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. Journal of Neurophysiology 15:333–341

Schmidt R et al 1997 Innervation territories of mechanically activated C nociceptor units in human skin. Journal of Neurophysiology 78:2641–2648

Schmidt R et al 2002 Innervation territories of mechano-insensitive C nociceptors in human skin. Journal of Neurophysiology 88:1859–1866

Shelley W B, Arthur R P 1957 The neurohistology and neurophysiology of the itch sensation in man. AMA Archives of Dermatology 76:296–323

Simone D A, Alreja M, LaMotte R H 1991 Psychophysical studies of the itch sensation and itchy skin ('alloknesis') produced by intracutaneous injection of histamine. Somatosensory and Motor Research 8:271–279

Simone D A et al 1998 Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function. Journal of Neuroscience 18:8947–8954

Steinhoff M et al 2000 Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. Nature Medicine 6:151–158

Steinhoff M et al 2003 Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. Journal of Neuroscience 23:6176–6180

Thomsen J S et al 2002a Experimental itch in sodium lauryl sulphate-inflamed and normal skin in humans: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of histamine and other inducers of itch. British Journal of Dermatology 146:792–800

Thomsen J S et al 2002b Topically applied aspirin decreases histamine-induced wheal and flare reactions in normal and SLS-inflamed skin, but does not decrease itch. A randomized, double-blind and placebo-controlled human study. Acta Dermato-venereologica 82:30–35

Torebjörk H E, Ochoa J 1981 Pain and itch from C fiber stimulation. Society for Neuroscience Abstracts 7:228

Toyoda M et al 2002 Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. British Journal of Dermatology 147:71–79

Tuckett R P 1982 Itch evoked by electrical stimulation of the skin. Journal of Investigative Dermatology 79:368–373

Twycross R et al 2003 Itch: scratching more than the surface. Quarterly Journal of Medicine 96:7–26

Urashima R, Mihara M 1998 Cutaneous nerves in atopic dermatitis—a histological, immunohistochemical and electron microscopic study. Virchows Archiv 432:363–370

Vergnolle N et al 2001 Protease-activated receptors in inflammation, neuronal signaling and pain. Trends in Pharmacological Sciences 22:146–152

Vogelsang M, Heyer G, Hornstein O P 1995 Acetylcholine induces different cutaneous sensations in atopic and non-atopic subjects. Acta Dermato-venereologica 75:434–436

von Frey M 1922 Zur Physiologie der Juckempfindung. Archives Néerlandaises de Physiologie de l'Homme et des Animaux 7:142–145

Wahlgren C F, Ekblom A 1996 Two-point discrimination of itch in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. Acta Dermato-venereologica 76:48–51

Wahlgren C F et al 1995 Itch and inflammation induced by intradermally injected interleukin-2 in atopic dermatitis patients and healthy subjects. Archives of Dermatological Research 287:572–580

Ward L, Wright E, McMahon S B 1996 A comparison of the effects of noxious and innocuous counterstimuli on experimentally induced itch and pain. Pain 64:129–138

Weber M et al 2001 Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. Pain 91:251–257

Weidner C et al 2000 Acute effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in human skin—a microdialysis study. Journal of Investigative Dermatology 115:1015–1020

Weisshaar E et al 1999 The antipruritic effect of a 5-HT_3 receptor antagonist (tropisetron) is dependent on mast cell depletion—an experimental study. Experimental Dermatology 8:254–260

Woodward D F et al 1995 The pruritogenic and inflammatory effects of prostanoids in the conjunctiva. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 11:339–347

Yosipovitch G, Greaves M, Schmelz M 2003 Itch. Lancet 361:690–694

CAPÍTULO 14

Emociones y psicobiología

Kenneth D. Craig

Resumen

El sufrimiento emocional es una de las características intrínsecas más indeseables de las experiencias dolorosas. Además de este malestar inevitable, al dolor a menudo le acompañan el temor y la ansiedad, y se observan otras cualidades emocionales de rechazo como depresión, rabia y aversión. La bibliografía creciente demuestra que el procesamiento se distribuye entre mecanismos espinales y cerebrales de motivación afectiva, y características discriminatorias sensoriales del dolor.

El papel principal que desempeñan los estados emocionales y los pensamientos que acompañan al dolor humano nos indica que la caracterización del dolor como experiencia sensorial es insuficiente, lo que limita el acceso de las estrategias de control del dolor de importancia clínica. Una perspectiva de inclusión del dolor que incorpore características emocionales, cognitivas y sensoriales ofrece algunas opciones de intervención adicional. Actualmente, existen numerosos estudios de comportamiento que revisan el miedo anticipador y la evitación del dolor, así como los patrones de pensamientos relacionados con ellos (p. ej., «catastrofismo»). Todos ellos pueden predisponer e intensificar la gravedad del dolor y la discapacitación, servir como fuente o consecuencia del dolor o requerir una investigación más detallada, como trastornos psicológicos concurrentes.

Cuadro 14.1 Emociones inevitables y probables, estados de ánimo y sentimientos característicos de la experiencia dolorosa

- Malestar intrínseco específico del dolor

- Emociones básicas observadas frecuentemente:
  miedo
  ansiedad
  depresión
  culpa

- Emociones y sentimientos sociales presentes frecuentemente:
  rabia
  sumisión
  designación
  rechazo
  abandono
  culpa

INTRODUCCIÓN

El sufrimiento emocional derivado de lesiones y enfermedades dolorosas es la característica más destructora e indeseable del tumultuoso y dinámico flujo de sensaciones, sentimientos, pensamientos e imágenes que provoca el dolor. Las características inevitables del sufrimiento intrínseco del dolor acostumbran a ir acompañadas de diversos grados de miedo, ansiedad, enfado y depresión, aunque no es infrecuente que aparezcan frustración, culpa, aversión y sumisión. Este abanico de experiencias emocionales va invariablemente acompañado de sentimientos compuestos de miedo, creencias y aprehensiones sobre amenazas físicas, mutilación, muerte, pérdidas personales y papeles sociales trastocados. En ausencia de un afecto negativo no se puede decir razonablemente que una persona dolorida esté sufriendo o tenga dolor. La fría información proporcionada exclusivamente por la percepción sensorial podría ser beneficiosa debido a su función de advertencia. Sin embargo, en el transcurso de la evolución, el ser humano llegó a estar biológicamente preparado para experimentar el lado ardiente del dolor: cualidades del sufrimiento que motivan la acción y que son capaces de incitar a la desesperación, el sufrimiento terrible y el declive físico. El Cuadro 14.1 aporta, por lo menos, una clasificación parcial de los estados emocionales, en la que se presta atención al malestar intrínseco, al malestar emocional, a las emociones básicas potencialmente importantes y a las emociones y sentimientos probablemente instigados.

El papel fundamental del sufrimiento emocional está ampliamente reconocido en la definición del dolor promulgada por la Asociación internacional para el estudio del dolor (Merskey & Bogduk 1984). Afirma que el dolor es «una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión tisular real o potencial, o descrita en términos de dicha lesión». Esta definición se basa en las experiencias personales de las personas, y tiene un apoyo empírico sustancial en estudios psicológicos de la experiencia subjetiva del dolor y en nuestra comprensión de los mecanismos biológicos que median dicha experiencia.

Los modelos teóricos integrales del dolor también reconocen sus cualidades afectivas, como integral y esencial a la experiencia. La influencia de la teoría de la puerta de entrada del dolor (Melzack & Wall 1965) se atribuye, en parte, al reconocimiento de que el sufrimiento de los tejidos activa simultáneamente dos componentes: el afectivo motivacional y el sensorial discriminativo del dolor (Melzack & Casey 1968). La información sensorial discriminatoria identifica el origen del efecto agresor (térmico, mecánico o químico), junto con su localización en el cuerpo, su intensidad y aspectos temporales de la experiencia. Las características afectivas motivacionales comprenden las emociones de que nos ocupamos aquí, así como su naturaleza imperiosa, estimulante y directora, porque atraen la atención y evocan un acto reflejo o un comportamiento complejo de huida o evitación. Las características sensorial y afectiva se combinan con la información contextual disponible inmediatamente y los recuerdos de experiencias anteriores, para generar un significado y ayudar a evaluar la experiencia (la dimensión cognitiva evaluadora de la experiencia dolorosa). La formulación actual de Melzack de la teoría de la matriz neuronal del dolor incorpora estos parámetros del dolor para describir la experiencia dolorosa, las respuestas homeostáticas y las comportamentales (Melzack & Katz 2004).

Mientras que el papel esencial del malestar afectivo está ampliamente reconocido, los clínicos y los científicos se han centrado durante mucho tiempo en las características sensoriales de la lesión de una enfermedad. Esto ha provocado la subordinación o ignorancia de la importancia de las características afectivas, y ha relegado las características emocionales a servir meramente de trasfondo a reacciones que se

interpretarán como características sensoriales más fundamentales. En la práctica, es más fácil determinar la naturaleza de la lesión física o de la señal sensorial que inspira la enfermedad, que evaluar las reacciones emocionales. Es habitual hablar sobre la sensación del dolor, no del afecto del dolor. Estos hábitos del lenguaje común pueden ser problemáticos. Chapman (1995) observa que nuestra costumbre de referirnos al dolor como una sensación implica que sea un acontecimiento transitorio. Argumenta que deberíamos considerar el dolor como «un estado del organismo que tiene su característica esencial principal en la advertencia de un traumatismo tisular y su correspondiente ajuste homeostático», y destaca que la mejor descripción del dolor es «un estado de malestar y sufrimiento». Y si quizá no sea tan fácil de asumir la concepción del dolor como experiencia sensorial, esta perspectiva reconoce que las emociones son poderosas características de la experiencia y el comportamiento dolorosos, y que el conocimiento de las emociones que experimenta un paciente puede y debe dictar el diagnóstico y el tratamiento.

El énfasis clínico sobre el dolor como experiencia sensorial corre paralelo con un conocimiento sustancialmente mayor de la biología de las características sensoriales discriminatorias de la nocicepción relativa a los procesos afectivos motivacionales subyacentes. La facilidad con la que uno puede provocar una sensación de dolor es la que dirige, inevitablemente, la concentración sobre las cualidades sensoriales y su biología. De forma parecida, las escalas de medida de los parámetros de respuesta que reflejan una sensación, en particular la huida, no son difíciles de construir y utilizar. En las especies no humanas no se puede disponer de las características complejas de la experiencia basadas en la comunicación del protagonista. La percepción consciente del sufrimiento emocional en los humanos adultos destaca la integración de patrones de reacción antiguos con una capacidad sustancialmente transformada para reflexionar y resolver los problemas que constituyen una amenaza personal.

A pesar de disponer de comunicaciones propias y de mediciones no verbales que permiten identificar la complejidad de las experiencias dolorosas, el énfasis del dolor humano se ha seguido aplicando en la escala unidimensional de la comunicación de la intensidad del dolor, como en las escalas analógicas visuales o escalas de puntuación numérica. Y si bien estas escalas ofrecen una sencillez metodológica y la gente que siente dolor, habitualmente, es capaz de integrar sus experiencias complejas en una única estimación, suelen difuminar la complejidad y la variabilidad de la respuesta individual (Williams et al 2000). El hecho de concentrarse en la intensidad, una característica sensorial de la experiencia, podría significar una falta de expresión de emociones poderosas y del estado de ánimo, lo que los convierte en objetivos de intervención. Desgraciadamente las experiencias subjetivas del dolor no son fáciles de describir. Es frecuente concentrar la atención en el procesamiento de la información y en resolver el problema. El lenguaje disponible para explicar los estados emocionales tiende a ser vago o amorfo, dado que las emociones incluyen estados anímicos difusos y, a menudo, caóticos, además de cambiar rápidamente. Lewis (1942) observó que «el dolor, igual que los sentimientos subjetivos, lo conocemos por experiencia y lo describimos por ilustración». Melzack & Denis (1980) observaron que los sentimientos relacionados con el dolor eran vagos y difusos al comprobar que «la dimensión afectiva es difícil de expresar, pues palabras tales como agotador, enfermizo, terrorífico, cruel, despiadado y matador, se acercan, pero a menudo son descripciones inadecuadas de la experiencia afectiva del dolor de la causalgia o el cáncer». Algunas escalas prestan atención a las características de la emoción haciendo preguntas explícitas y proponiendo diversas alternativas de respuesta (p. ej., el cuestionario del dolor de McGill; Melzack & Katz 2001). También pueden utilizarse sistemas de medición no verbales para distinguir los estados emocionales negativos provocados por el dolor de los debidos a otras causas (Hale & Hadjistavropoulos 1997; Prkachin & Craig 1995). Sin embargo, la valoración multidimensional es compleja y exigente, tanto para las personas que sufren el dolor como para los clínicos o investigadores, lo que quizá contribuye a que no se aplique mucho.

El estudio de la neurobiología de las emociones proporciona una perspectiva complementaria al proceso psicológico. Ambos son necesarios para un conocimiento integral. La perspectiva biológica del proceso emocional establece cómo se controla la experiencia mediante estructuras biológicas y sistemas operativos fundamentales. Las sensaciones subjetivas van acompañadas de reacciones adaptativas periféricas locomotoras, autónomas y neurohormonales, que contribuyen a la percepción somática; a nivel central también se acompañan de procesos cerebrales que regulan las reacciones necesarias para resolver los retos que impone el dolor. Las emociones que acompañan al dolor y los mecanismos neurobiológicos que generan las experiencias representan adaptaciones innatas y coordinadas automáticamente, que emergen en el transcurso de la evolución. Mientras que las investigaciones neurobiológicas se han vuelto cada vez más microanalíticas (p. ej., la biología molecular es fundamental para entender la expresión genética), las explicaciones biológicas deben ser tan sistemáticas como las explicaciones a nivel psicológico, a causa de la interconexión de los fenómenos perceptuales, emocionales, cognitivos y comportamentales. Por este motivo, el amplio espectro de los temas de investigación afrontados por las ciencias neurológicas es relevante. Por ejemplo, el conocimiento de las bases biológicas del afecto del dolor requiere una apreciación de la neurobiología de las emociones en general (Chapman 1995, Damasio 2003). También es importante hacer notar que, si bien los sistemas biológicos sin datos aportan la base de la experiencia, no son fijos ni rígidos. La adaptación idónea al entorno puede requerir una mediación no automática sino cognitiva del comportamiento. En las personas esto permite una adaptación flexible a un extraordinario abanico de ecosistemas, que sugieren capacidades de considerable plasticidad como resultado de la experiencia, el aprendizaje y la memoria (Melzack & Katz 2004).

SUSTRATOS BIOLÓGICOS DE LOS COMPONENTES AFECTIVOS DEL DOLOR

Existe un conocimiento cada vez mayor de la sucesión de los acontecimientos neurológicos que conducen la información nociceptiva desde los nociceptores periféricos a los niveles superiores del sistema nervioso central, los mecanismos cerebrales que procesan las entradas aferentes en el contexto de la memoria personal, y las vías descendentes que modulan el sistema de dolor (Price 1999). Los sistemas sensoriales involucrados se conocen mejor que los sistemas afectivos de que nos ocupamos aquí (Damasio 2003). Willis (1995) destacó la importancia de conocer los componentes afectivos motivacionales del sistema de dolor biológico, con la observación de que «clínicamente, podría ser muy bien el componente más relevante del dolor humano, por lo que se le debe prestar más atención experimental de la que ha recibido hasta ahora». La observación de Bromm de que

> «Todo lo que ahora sabemos sobre la anatomía del asta dorsal, las proyecciones sinápticas, los mecanismos de suma espacial y temporal, las interacciones con otros sistemas aferentes y eferentes, y la transmisión por las vías ascendentes o descendentes, se ha aprendido de los animales de laboratorio.»
>
> (Bromm 1989, pág. 117)

contribuye a entender el relativo abandono de las características emocionales del dolor por parte de la neurobiología. El estudio de estas características requiere la exploración de estados subjetivos de difícil acceso en los organismos no verbales. Afortunadamente, la llegada de las técnicas de escáner electrofisiológico, que permiten obtener imáge-

nes de la actividad del cerebro humano despierto y activo, ha permitido mejorar espectacularmente los conocimientos de las interacciones complejas existentes entre los mecanismos afectivos, sensorial, cognitivo y comportamental durante el dolor.

Procesos cerebrales

Numerosos estudios anatómicos, fisiológicos y comportamentales han demostrado la importancia del papel que desempeña en el sistema límbico el componente afectivo motivacional del dolor. Cuando se inyecta un anestésico local en las estructuras límbicas –como el hipotálamo lateral (Tasker et al 1987), el cíngulo (Vaccarino & Melzack 1989) y el núcleo dentado del hipocampo (McKenna & Melzack 1992)– se bloquea temporalmente la actividad nerviosa y puede producirse una analgesia significativa durante la percepción tardía del dolor. Vaccarino & Melzack (1989) publicaron que, comparadas con las ratas que padecían un dolor breve, las ratas sometidas a un dolor prolongado generaban respuestas atenuadas cuando se inyectaba lidocaína en el cíngulo, una de las principales conexiones entre las estructuras límbicas y la corteza.

Las pruebas clínicas y los estudios con animales han demostrado la importancia de la corteza cingular anterior en los aspectos afectivos motivacionales del dolor (Kenshalo & Douglass 1995). Las neuronas talámicas mediales se proyectan hacia las cortezas límbicas, incluida la corteza cingular anterior. Las lesiones quirúrgicas de la corteza cingulada y el haz del cíngulo están descritas como capaces de aliviar el dolor. Por ejemplo, Corkin & Hebben (1981) publicaron que una cingulotomía reduciría el componente emocional, pero no el sensorial, del dolor crónico. Los efectos de las cingulotomías, aparentemente, son más importantes entre los pacientes que sufren ansiedad y depresión (Kenshalo & Douglass 1995, Vaccarino & Melzack 1989). Asimismo, la ausencia de una organización somatotópica y la convergencia de la información cutánea, visceral y articular sugieren que la corteza orbital ventrolateral desempeña un papel en los componentes afectivos motivacionales del dolor. Kenshalo & Douglass (1995) supusieron que la activación de esta área podría ser la responsable de la experiencia desagradable que hace que el organismo intente escapar de un estímulo doloroso prolongado. Rainville y colaboradores observaron que el afectivo dolor está codificado en el cíngulo anterior, pero no en la corteza somatosensorial (Rainville et al 1997). Casey (2000), basándose en la fuerza de las imágenes de tomografía por emisión de positrones, concluyó que la activación de las estructuras relacionadas con las funciones de los sistemas autónomo y límbico, como la ínsula y la corteza cingular anterior, pueden reflejar el aspecto afectivo de la experiencia dolorosa.

Las nuevas técnicas de obtención de imágenes del cerebro proporcionan nuevas oportunidades para estudiar las reacciones, muy distribuidas por las diversas regiones del cerebro, y los circuitos nerviosos responsables de la experiencia del dolor. Actualmente, se está estudiando la modulación del dolor mediante el afecto negativo y positivo que actúa a través de múltiples regiones del cerebro (Villemure & Bushnell 2002). Algunas de las demostraciones más claras de las interacciones entre los estados emocional y cognitivo han utilizado técnicas de imagen cerebral para demostrar que la atención y la distracción modulan la actividad provocada por el dolor en el tálamo y en las regiones corticales asociadas con las cortezas somatosensoriales primarias y con los centros cerebrales que procesan el afecto (Price 2000, Villemure & Bushnell 2002). Puesto que los acontecimientos capaces de generar estados emocionales, ya sea positivos o negativos, también reciben atención, sería muy interesante separar su impacto sobre la emoción y la atención. Villemure y colaboradores presentaron una demostración convincente de que la inspiración emocional es independiente del control de la tensión (Vilemure et al 2003). Utilizaron olores agradables y desagradables para modificar el ánimo y la ansiedad, y demostraron que tenían un claro impacto sobre el desagrado del dolor asociado directamente con el estado de ánimo. Es decir, los cambios emocionales podrían modular selectivamente el afecto dolor.

El grupo de Rainville implicó la modulación cortical a cortical en el descubrimiento de las sugestiones hipnóticas diseñadas para cambiar el desagrado del dolor sin alterar la sensación del dolor modulado en la actividad relacionada con el dolor en la corteza cingular anterior (Rainville et al 1997). Es importante destacar que tanto los estados de ánimo positivo como negativos son capaces de alterar el dolor. De Wieb & Verbaten (2001) demostraron que la exposición a imágenes visuales positivas aumentaba la tolerancia al dolor, y las imágenes visuales negativas la reducía. Observaron que los establecimientos hospitalarios podrían poner un mayor énfasis en inducir estados emocionales positivos cuando se iba a someter a la gente a intervenciones médicas invasivas, en lugar de reducir el aspecto negativo. Los estados emocionales positivos como el humor, la música suave y los recuerdos agradables pueden utilizarse como posibles intervenciones.

También es evidente que existen controles neuromoduladores descendentes. Se han documentado mecanismos endógenos inhibidores y facilitadores del dolor, que descienden desde las regiones cortical y cerebral central por la médula espinal. Villemure & Bushnell (2002) revisaron las pruebas que avalan un papel de una vía descendente opioide-sensitiva desde la corteza frontal hasta la amígdala, sustancia gris que rodea al acueducto, a la médula ventral rostral y al asta dorsal de la médula espinal, como moduladores emocionales del dolor. Fields (2000) asegura que las vías nerviosas descendentes son capaces de generar o incrementar la intensidad del dolor percibido. Esto proporcionaría un mecanismo fisiológico de incremento del impacto del dolor sobre el ánimo, la atención y la expectación.

Mecanismos periféricos y espinales

Al delinear los mecanismos biológicos relacionados con los aspectos afectivos motivacionales del dolor, no se deben considerar solamente las estructuras del sistema nervioso central. A la experiencia contribuiría la entrada aferente de los reflejos somáticos, los cambios autonómicos y viscerales y la implicación del sistema endocrino. El reconocimiento de estos mecanismos atrae la atención del papel de las emociones, así como la relación psicológica entre los cambios biológicos y los sistemas reguladores de adaptación diseñados para restablecer el equilibrio fisiológico u homeostasis.

Incluso a nivel de la primera investigación de la señal aferente de la noxa, se pueden hacer distinciones entre las aferentes principalmente involucradas en la transmisión de información sensorial discriminatoria y las que van asociadas con el malestar afectivo. Existe una diversidad de receptores que inervan la piel, las articulaciones, los músculos y las vísceras, y que responden de forma distinta a estímulos químicos, séricos o mecánicos, cuya activación de los distintos tipos de nociceptores genera cualidades concretas del dolor. Lo que una persona percibe está determinado no solamente por una fibra especializada sino por la capacidad del cerebro de extraer el patrón espacial y temporal del aluvión aferente (Wall & McMahon 1985). Es habitual hacer una distinción en las cualidades de la experiencia del dolor agudo, entre el primer y el segundo dolor. El primero representa el impulso inmediato, agudo, «brillante» o de ráfagas de pinchazos de percepción de un traumatismo agudo, que es conducido por las fibras Aδ, mientras que el segundo, transmitido en parte por las fibras C, representa el dolor ardiente más lento, más persistente, o la percepción sorda de una lesión tisular. El primero puede servir de advertencia de la amenaza física, y el segundo, un recordatorio continuo. Normalmente, las personas que sufren un dolor agudo no suelen hacer esta distinción, aunque cuando se fijan en ella, sí lo distinguen.

Podemos observar la diferenciación de los sistemas responsables de los diversos componentes de la experiencia dolorosa en el asta dorsal

de la médula espinal. Wall (1996) expresó dudas sobre la validez del argumento de que existen dos sistemas anatómicos distintos responsables de las cualidades sensorial y emocional de la experiencia. Destacó la íntima asociación entre las dos, pero estuvo de acuerdo con la estrategia general de aislar el afecto dolor para algunas consideraciones específicas. Las neuronas ascendentes del tracto espinotalámico, el tálamo y la corteza somatosensorial primaria son los principales responsables de las características sensoriales discriminatorias del dolor. Las cualidades afectivas motivacionales se transmiten y se procesan por las mismas vías, así como por las vías espinosorreticulares a través de las estructuras diencefálicas y telencefálicas, incluidos el tálamo medial, el hipotálamo, la amígdala y la corteza límbica (Willis 1995). Price & Dubner (1977) elaboraron cuidadosamente líneas de pruebas para identificar neuronas específicas y tractos puestos al servicio de las funciones sensoriales discriminatorias. Al abordar la cuestión de si existen pruebas de un sistema específico afectivo motivacional del dolor, que se activa por separado y paralelamente a los sistemas sensoriales discriminatorios, expresan dudas de que sirviera solamente para el dolor. Observan que las estructuras nerviosas propuestas como parte de este sistema también son utilizadas por otras modalidades, por ejemplo, botones gustativos y olfativos.

Chapman (2004) describió cómo el procesamiento de las señales nociceptivas produce el afecto en múltiples vías neurotransmisoras que se proyectan a la corteza. Participan fibras y vías noradrenérgicas, serotoninérgicas, dopaminérgicas y acetilcolinérgicas. Al revisar la abundante bibliografía sobre la biología de las emociones (p. ej., Gray 1987), las vías noradrenérgicas se reconocen como más íntimamente ligadas a estados emocionales negativos. Tienen una importancia especial los sistemas aferentes nociceptivos que operan y transmiten a través del cerebro límbico –en particular, el *locus coeruleus*, el haz noradrenérgico dorsal, el haz noradrenérgico ventral y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal– hacia todo el neocórtex. Estos sistemas se reconocen como esenciales para la supervivencia, porque permiten la vigilancia biológica de los estímulos amenazantes y peligrosos, tanto externos como internos. Chapman propone que la mejor manera de conceptualizar las dimensiones afectivas del dolor es con un mecanismo de dos niveles. La experiencia inmediata sería equivalente a la hipervigilancia o miedo, y esta respuesta rápida mandaría mensajes eferentes de actividad autónoma visceral y de otro tipo, relacionada con el acontecimiento, que crearía una experiencia subjetiva profundamente negativa y una respuesta afectiva basada en imágenes y símbolos.

PARÁMETROS PSICOLÓGICOS DE LOS COMPONENTES EMOCIONALES DEL DOLOR

Debe realizarse un esfuerzo coordinado para evaluar todo el sufrimiento emocional del paciente, tanto si presenta una patología orgánica como si no, con muchas estrategias para evaluar los procesos emocionales de que se dispone. Muchos pacientes que sufren dolor, con una base sustancial en una patología física, padecen un importante sufrimiento psicológico. Benjamin y colaboradores encontraron que los pacientes con dolor con enfermedades orgánicas diagnosticadas tenían una valoración significativamente mayor de la gravedad de los síntomas psiquiátricos, y rechazaron la premisa de que existe una dicotomía simple entre pacientes con enfermedades físicas y enfermedades mentales (Benjamin et al 1988).

Mientras que los aspectos emocionales del dolor pueden ser difíciles de describir para algunos pacientes, se pueden discriminar de las características sensoriales a nivel de experiencia y comunicación propia (Wade et al 1990). La rabia, el miedo y la tristeza tienen carácter predictivo como componente afectivo de la medida del dolor crónico descrito por el propio paciente (Fernández & Milburn 1994). Los estados emocionales también tienen una sensibilidad distinta a las influencias sociales y terapéuticas (Fernández & Turk 1992). Esto es consistente con el concepto de sustratos neurobiológicos por lo menos parcialmente separados. Asimismo, las cualidades emocionales tienden a diferir espectacularmente entre las distintas formas de dolor clínico y entre los distintos individuos, a lo largo del tiempo y en distintos lugares, con bastante independencia de las cualidades sensoriales (Katz 1995).

INTERACCIONES ENTRE EL SUFRIMIENTO EMOCIONAL Y EL DOLOR

Las emociones negativas no sirven solamente como características definitorias del dolor sino que también son importantes por su grado variable de anticipación, consecuencia y causa del dolor, además de poder representar un problema concurrente con fuentes independientes (véase la Tabla 14.1). Estas distinciones no siempre se han visto tan claras, y siempre ha habido confusión sobre si los procesos emocionales se deberían conceptualizar como causas o como consecuencias del dolor. Este debate es importante. Muchos pacientes con dolor crónico se caracterizan, lógicamente, como disfuncionales, porque experimentan un sufrimiento emocional sustancial y presentan comportamientos

Tabla 14.1 Variación temporal de las emociones como posibles antecedentes, causas, estados comórbidos y consecuencias de cualquier cuadro doloroso[a]

Tipo de dolor[b]	Emoción antecedente	Emoción concurrente	Emoción consecuente
Fásico[c]	Miedo y ansiedad	Malestar intrínseco específico del dolor	Miedo anticipador, alivio
Agudo[d]	Miedo al dolor intolerable o acelerador, a la mutilación física o a la muerte	Malestar intrínseco específico del dolor Factores emocionales que acompañan a la salud física y psicológica	Miedo anticipador, alivio
Crónico[e]	Miedo y ansiedad Factores emocionales que acompañan a la salud física y psicológica	Malestar intrínseco específico del dolor Factores emocionales que acompañan a la salud física y psicológica	Depresión, miedo, rabia, indignación Sufrimiento social como culpabilidad, sumisión, resignación, abandono

[a]Los ejemplos propuestos pueden intensificar o reducir el dolor, o no cumplir un papel modulador, pero siguen necesitando atención.
[b]La clasificación se basa en la duración del dolor y la probabilidad de que exista una dolencia física en curso. Los distintos cuadros dolorosos (relacionados con traumatismo, infección, inflamación, neuropatía o neoplasia) y el punto del cuerpo afectado también se asocian con distintos estados emocionales.
[c]Dolor transitorio que se intensifica y se reduce rápidamente. Suele ir más acompañado de tejidos sometidos a tensión que de lesiones tisulares.
[d]Dolor caracterizado por su rápida aparición y persistencia hasta la curación de los tejidos lesionados.
[e]Dolor de importancia clínica que persiste hasta después de haber cicatrizado el tejido lesionado, o que aparece sin pruebas evidentes de traumatismo tisular. Existen múltiples formas en las enfermedades existentes, recurrentes y terminales.

desorganizados. Pero el sufrimiento no se puede describir razonablemente como causa del dolor, ni tampoco es apropiado atribuir al dolor y su correspondiente discapacidad a un trastorno emocional o a una enfermedad psiquiátrica (Gagliese & Katz 2000, Merskey 2004). Gamsa (1990) llegó a la conclusión de que es más probable que el dolor sea la causa de los trastornos emocionales y no que esté precipitado por ellos.

Debe entenderse el concepto del dolor y de las emociones como procesos multidimensionales que, a veces, se superponen, con influencias recíprocas del uno sobre las otras. Dados los sistemas psicobiológicos habituales que regulan el sufrimiento emocional provocado por el dolor y el provocado por otras causas, cabría esperar que un estímulo sincrónico en un sistema activase el otro. En cualquier caso, es probable que intervengan factores predisponentes, iniciadores, perpetuadores y emocionales consecuentes (Worz 2003). Se podría considerar, por ejemplo, el sufrimiento emocional provocado por un diagnóstico de cáncer. El cáncer es una enfermedad muy temida. Se considera una enfermedad potencialmente mortal, y la expectativa es que el dolor que lleva asociado será inevitable, intratable, y llegará a ser insoportable (Turk et al 1998). En estas circunstancias, probablemente ya se habrá instalado el temor antes de cualquier sintomatología de dolor.

Sufrimiento emocional de anticipación del dolor

El sufrimiento emocional puede ser muy evidente cuando las personas prevén que su dolor volverá a aparecer o se agravará. El miedo al dolor demuestra predisponer a un sufrimiento grave, un comportamiento desorganizado, estrategias inadecuadas, dedicación, estímulo fisiológico y una discapacidad más grave que la que se produciría de otra forma (Asmundson et al 2004). Existen pruebas sustanciales de que se da una marcada tendencia entre los pacientes de dolor crónico a temer al dolor, y evitar las actividades sociales y físicas que lo acompañan. Esto representa una característica principal de su problema, y se asocian con una recuperación y resultado del tratamiento insuficientes. Este síndrome de inactividad va acompañado de pérdida de la condición física, afecto disfórico y preocupación con síntomas somáticos. El comportamiento frente al dolor y el miedo al trabajo que lo acompaña también pueden persistir, porque permiten evitar las responsabilidades temidas, y puede reducir la ansiedad social porque también reducen la responsabilidad social que surge al no ir a trabajar (Asmundson et al 1996). Llevado hasta el extremo, se ha sugerido que las respuestas cognitivas, fisiológicas y de comportamiento del dolor, en algunos casos pueden ser, en realidad, una respuesta fóbica (McCracken et al 1992).

El sufrimiento anticipatorio puede tener ventajas siempre que genere un comportamiento de solución del problema, por ejemplo, recurrir a la asistencia sanitaria. Un miedo preoperatorio moderado basado en los conocimientos previos del tema puede estimular habilidades defensivas que reducen el sufrimiento posquirúrgico, pero unos niveles demasiado elevados de ansiedad anticipatoria suelen ir más bien acompañados de experiencias posquirúrgicas adversas (Palermo & Drotar 1996). Se han desarrollado procedimientos preparatorios para los pacientes que tienen que enfrentarse a un tratamiento médico y dental doloroso (Dewar et al 2003). Una aprehensión irracional frente a un dolor intenso puede tener efectos debilitadores graves. Por ejemplo, en algunos pacientes se ha observado un patrón de catastrofismo (Sullivan et al 1995, 2001) o pensamientos alarmantes excesivos, con manifestaciones de dolor desenfrenadas, reacciones emocionales sustanciales, preocupación somática, dependencia del sistema de salud y comportamiento desorganizado (Crombez et al 1998, Reesor & Craig 1988, Sullivan & D'Eon 1990). La disponibilidad de escalas de miedo al dolor y catastrofismo (p. ej., McCracken et al 1992, Sullivan et al 1995, Waddell et al 1993), junto con intervenciones comportamentales cognitivas dirigidas a estos problemas (Linton et al 2002, Vlaeyen et al 2002), tienen un considerable potencial de alivio del sufrimiento y de la discapacidad relacionados con el dolor. La emergencia de este campo de investigación tan importante y los esfuerzos hechos en la clínica demuestran la interdependencia de los factores cognitivos y emocionales en el dolor.

Sufrimiento emocional como consecuencia del dolor

Tras el dolor aparecen patrones emocionales relativamente específicos que dependen de su duración (Melzack & Dennis 1980), lo que requiere una distinción entre el dolor intermitente, agudo y crónico.

Dolor intermitente

El dolor intermitente de corta duración es un reflejo inmediato del impacto de la lesión. Sin apenas excepciones, las lesiones traumáticas, como las distensiones, laceraciones o quemaduras, provocan la percepción de una amenaza y una enérgica retirada refleja, movimientos de protección y patrones estereotípicos de expresión verbal y no verbal que cualquier observador puede reconocer como de dolor. El patrón no verbal es evidente incluso entre las poblaciones no verbales. Los recién nacidos, prematuros y a término, a los que se aplica una punción en el talón o una inyección, los recién nacidos a término a los que se realiza una circuncisión y niños de más edad sometidos a intervenciones mayores expresan este patrón de sufrimiento (Craig et al 2002). Igualmente, el anciano frágil que padece algún déficit cognitivo, las personas con déficit intelectuales y los niños autistas (Hadjistavropoulos et al 2001, Nader et al 2004) también expresan este patrón reconocible, incluso aunque tengan una capacidad limitada de expresar dolor por sí mismos, lo que indica que el sufrimiento emocional ligado al dolor existe independientemente de la capacidad cognitiva de comunicarlo (Hadjistavropoulos & Craig 2002).

Es posible que el dolor no sea una consecuencia inevitable e inmediata de una lesión traumática. La función biológica principal del dolor puede ser desencadenar un comportamiento de recuperación, en lugar de indicar una amenaza física o un peligro. Wall (1979) observó que un número sustancial de personas que habían sufrido lesiones, indicaban que el dolor aparecía algún tiempo después de la propia lesión, y proponían que el dolor genera acciones dirigidas a la cicatrización, en lugar de un comportamiento defensivo de evitación. Igualmente, Bolles y Fanselow (1980) elaboraron la hipótesis de que la percepción de la amenaza traumática, incluido el dolor físico, produce miedo y esfuerzos coordinados defensivos y de supervivencia. En el momento de la lesión, una actividad de recuperación inspirada por el dolor, consistente en pasividad y relajación, sería un mal proceso de adaptación, y por tanto, la reacción más adecuada a la lesión sería antes el miedo que el dolor. Una vez que ha pasado el peligro y se ha disipado el miedo, lo adecuado serían comportamientos de recuperación, como inmovilización y descanso. Existen abundantes pruebas circunstanciales de que las personas que participan en actividades que se interrumpirían por el dolor, soportan las lesiones sin queja. A menudo, ignoran las heridas y los golpes, y son ejemplo típico de ello el de los soldados en el campo de batalla, los deportistas en el campo de juego, los participantes en actividades eróticas masoquistas, e incluso el jardinero aficionado de fin de semana que ignora una ampolla en un dedo. Por eso, incluso la reacción inmediata a una agresión física está sometida al contingente modulador del contexto biológico, físico y social en que se produce.

Dolor agudo

El dolor agudo está provocado por una lesión tisular, e implica tanto el dolor intermitente como un estado crónico que persistirá durante un período de tiempo variable, hasta que se alcanza la curación. La per-

cepción de una lesión traumática o la aparición súbita de una enfermedad tiende a provocar miedo y un grado variable de ansiedad sobre el propio bienestar; además, el catastrofismo puede incrementar el sufrimiento emocional (Sullivan et al 2002). La observación clínica de que cuanto mayor es la ansiedad mayor es la percepción de los fenómenos dolorosos está ampliamente avalada. Una gran ansiedad sobre los riesgos y los problemas hace prever un dolor posquirúrgico más grave de lo previsto, y reduce la satisfacción del paciente (Thomas et al 1998). A menudo, se recetan ansiolíticos tras una intervención, porque los médicos perciben que sus pacientes pasan por un sufrimiento emocional, además del provocado por el dolor (Taenzer 1983). Además, los trastornos de ansiedad de los niños y los adultos se acompañan, con frecuencia, de una mayor incidencia de síntomas somáticos y dolor (Beidel et al 1991).

De todos modos, no existe una base empírica clara sobre la que sustentar la simple proposición de que la ansiedad agrava el dolor. Arntz y colaboradores revisaron diversos estudios que indican que la ansiedad agrava, reduce o no tiene impacto sobre el dolor (Arntz et al 1991). Igualmente, una vez que ha pasado la oleada del dolor y la inmediata percepción del peligro de muerte, el dolor agudo no se puede asociar con niveles elevados de ansiedad, como sucede con los pacientes con dolor agudo de espalda (Phillips & Grant 1991). Las contradicciones en los resultados sobre la relación entre dolor y ansiedad pueden reflejar lo siguiente (Arntz et al 1991, Crombez et al 1998):

- Dificultades para definir claramente y calibrar el dolor y la ansiedad.
- Sesgos en las respuestas porque, cuando están ansiosas, las personas modifican sus deseos de quejarse de dolor.
- El papel moderador que desempeña la atención sobre la ansiedad y el dolor.

También está la cuestión de la dirección de la causalidad. El dolor y la ansiedad pueden contribuir mutuamente, el uno en el otro, en un círculo vicioso de deterioro en el que participan la descompensación física y los trastornos psicosomáticos.

Mientras que, habitualmente, la ansiedad suele asociarse con el dolor agudo, también se reconoce como un componente de la constelación de reacciones emocionales al dolor crónico. Por tanto, en los síndromes de dolor crónico, la depresión, la ansiedad somática y el enfado interaccionan frecuentemente entre sí; cabe distinguir entre los pacientes con dolor crónico y ansiedad, y los deprimidos (Hadjistavropoulos & Craig 1984, Krishnan et al 1985). Los pacientes con dolor crónico de espalda, con mucho miedo y rechazo, tienen más probabilidades de presentar disfunciones de comportamiento (Asmundson et al 1997). Es importante destacar que los ancianos con dolores crónicos tienen menos probabilidades de manifestar signos de sufrimiento por ansiedad (Gibson & Chambers 2004).

Dolor crónico

El impacto psicológico y la evolución del comportamiento durante los cuadros dolorosos varían de un individuo a otro. Muchas personas que sufren dolor presentan sustanciales cambios emocionales, de comportamiento y sociales durante las primeras fases de la lesión o la enfermedad. Algunos tienen una buena capacidad de resistencia y son capaces de adoptar estilos de vida relativamente adaptados. Sin embargo, en muchos otros existe un patrón perturbador. Su dolor crónico se expresa mejor como la persistencia de una presentación aguda (Phillips & Grant 1991). El dolor persistente también puede ser cada vez más debilitante, reflejo de crisis continuas, de la privación del contacto familiar, del empleo, de los papeles sociales o del tiempo libre, y del descubrimiento de que ni los mayores esfuerzos hechos por uno ni las mejores intervenciones de los profesionales de la salud, sumamente respetadas, han tenido éxito. Las dudas sobre la legitimidad de las quejas también pueden ser una fuente importante de sufrimiento (Craig 2005). Werner & Malterud (2003) tienen registros de mujeres con trastornos sin explicación médica, enfrentadas a escepticismo, falta de comprensión, rechazo, sentimiento de culpabilidad por su condición, y los modelos de explicación psicológica que se les asignaban, y sensación de ser ignoradas o menospreciadas. Por tanto, las circunstancias sociales del individuo pueden contribuir sustancialmente, más allá del impacto de la condición dolorosa de su sufrimiento.

El reconocimiento de que el dolor y la alteración del estilo de vida pueden ser de larga duración se cobra cierto peaje que, probablemente, provocará desaliento y cierto sentido de desesperación. Los trastornos emocionales y comportamentales provocados por el dolor crónico están bien documentados, pero quizá se pasen por alto durante la valoración diagnóstica, cuando la atención se centra en el dolor y en los procesos fisiopatológicos, en lugar de en el bienestar psicológico (Doan & Wadden 1989).

Es frecuente que el dolor crónico vaya acompañado de depresión, que puede ser leve o grave (Fernández 2002). Los criterios diagnósticos habituales de la depresión son bajo tono vital, falta de placer o de interés, trastornos del apetito y del sueño, pérdida de energía, dificultades para concentrarse y pensamientos de suicidio (Sullivan et al 1992). La depresión dificulta la relación social y profesional, y parece intensificar el dolor. El grupo de Affleck encontró que la depresión podía predecir la gravedad del dolor en pacientes con artritis reumatoide durante un buen número de días, independientemente de la actividad de la enfermedad o de la discapacidad (Affleck et al 1991). Doan & Wadden (1989) descubrieron que la gravedad de los síntomas de la depresión podía predecir el número y la gravedad de las quejas por dolor. La depresión puede tener consecuencias mortales. Aumenta la prevalencia y duración de las ideas de suicidio (pensamientos sobre la muerte, deseos de morir, idea de cometer suicidio e intentos reales de suicidio) en personas con un dolor abdominal crónico, con respecto a las que no lo tienen (Magni et al 1998).

Las estimaciones de la frecuencia de trastornos del ánimo en pacientes con dolor crónico varían considerablemente, lo que refleja las deficiencias de las escalas utilizadas, la aplicación de criterios diagnósticos distintos y las variaciones de las poblaciones estudiadas (Romano & Turner 1985, Worz 2003). Una parte sustancial de los pacientes con dolor crónico presenta depresión debilitante. Basándose en un estudio demográfico a gran escala con pacientes con dolor crónico y depresión de Estados Unidos, y aplicando criterios estrictamente psiquiátricos, Magni y colaboradores descubrieron que el 18% de las personas que, además, padecían dolor crónico, se podían considerar deprimidas (Magni et al 1998). Por lo menos el 8% de la población que no padecía dolor crónico cumplía este criterio. Esto último sugiere que un cuadro preexistente o concomitante podría ser el responsable de la depresión observada en muchos pacientes con dolor. Rudy, Kerns y Turk argumentan que el dolor debilitante es insuficiente para justificar la aparición de depresión (Rudy et al 1998). Sullivan y colaboradores concluyeron que la presencia de una depresión grave en pacientes con un dolor de espalda crónico era, aproximadamente, tres o cuatro veces mayor que entre la población general, y que la incidencia máxima se daba en las clínicas especializadas de dolor (Sullivan et al 1992). Es importante destacar que la mayoría de personas con dolor crónico no sufren depresión. El dolor crónico y la depresión existen como fenómenos separados, y la mejor forma de considerarlos es como procesos independientes, si bien hay que reconocer la posibilidad de que se influyan mutuamente. Una proporción sustancial de pacientes con dolor crónico de espalda pasan por más experiencias desagradables y dificultades progresivas (Atkinson et al 1998, Romano & Turner 1985) de las que cabe esperar que produzcan sufrimiento y agraven el dolor.

Se han hecho numerosos intentos para dilucidar las relaciones causales entre dolor y depresión (Romano & Turner 1985). Crisson & Keefe

(1988) comprobaron que la depresión era la consecuencia de la magnitud hasta la cual el agravamiento del dolor era capaz de interferir con importantes actividades vitales, limitando de esta forma la recompensa social al reducir el sentido de autocontrol del paciente o el dominio de sí mismo. Siguiendo una revisión bibliográfica estructurada, Fishbain y colaboradores llegaron a la conclusión de que la depresión era, más probablemente, una consecuencia del dolor que un antecedente, aunque una predisposición a la depresión podía aumentar la probabilidad de que ésta fuese la consecuencia de la aparición del dolor crónico (Fishbain et al 1997). El estudio de Brown sobre la depresión (1990) en pacientes con artritis reumatoide fundamentó un modelo causal en el cual el dolor predice la depresión, pero sólo tras un período prolongado de tiempo (un año en este estudio). También son posibles determinados círculos viciosos recurrentes. El dolor, al aumentar una sensación desagradable, estimula el acceso a los recuerdos desagradables. Los recuerdos y pensamientos negativos, a su vez, intensifican la sensación desagradable y ayudan a perpetuar el dolor (Eich et al 1990).

Desde una perspectiva psicodinámica, los pacientes con dolor crónico y los pacientes deprimidos comparten su incapacidad para modular o expresar sentimientos intensos e inaceptables. Esta postura sería consistente con los síntomas de que los adultos y los niños moralizan frecuentemente sobre el significado del dolor, experimentando un sentimiento de culpa y considerando el dolor con un castigo (Gaffney & Dunne 1987). Las teorías biomédicas se basan en la observación de que el dolor y la depresión tienen sistemas biológicos comunes que están al servicio de ambos procesos (Magni 1987). Las pruebas basadas en metaanálisis de estudios de distribución aleatoria, controlados con placebo, de tratamientos antidepresivos del dolor crónico no maligno (Onghena & Van Houdenhove 1992) y dolor neuropático (McQuay et al 1996) demuestran claros efectos analgésicos.

Lo que con frecuencia se ha pasado por alto en la investigación de las influencias recíprocas entre la depresión y el dolor es el impacto de las recomendaciones habituales del tratamiento en pacientes con dolor persistente. Un reposo en cama prolongado, el abandono del trabajo y otras actividades, la caída en el papel del enfermo dependiente, la tensión familiar y la dependencia de los analgésicos y otros fármacos pueden provocar o agravar una depresión. Aronoff y colaboradores revisaron la evidencia de que las benzodiacepinas pueden aumentar la depresión, la hostilidad, el enfado y el dolor (Aronoff et al 1986). Si se prestara atención a la depresión y a sus posibles efectos al principio del tratamiento de los individuos vulnerables a problemas graves, se podrían evitar tratamientos ineficaces y deterioros.

El deterioro a lo largo del tiempo no es inevitable. Un estudio de seguimiento de los pacientes con dolor crónico de una consulta general y una clínica especializada en el dolor, realizado durante dos años, reveló que una proporción sustancial ya no tenía dolor. En los que seguían sufriéndolo, se había vuelto intermitente. Asimismo, también habían disminuido significativamente el sufrimiento emocional y sus demandas al sistema sanitario (Crook et al 1989). Muchos pacientes pueden esperar que su dolor desaparezca o llegue a ser intermitente a pesar de la ineficacia del tratamiento. En los que el dolor persiste y que, además, también sufren trastornos afectivos concomitantes, puede ser razonable postular que el dolor persistente agrava los problemas emocionales predisponentes.

Mientras que algunos pacientes presentan sufrimiento y depresión, otros mantienen una actitud desapasionada, y no se convierten en consumidores intensivos de los servicios sanitarios (Zitman et al 1992). Los pacientes equilibrados con dolor crónico, parecen tener recursos más poderosos, ya sean personales o sociales, o bien el trastorno les aporta una visión de la vida que les permite ignorar las vivencias estresantes, lo que les permite controlar la depresión o el resentimiento. De esta forma paradójica, el dolor puede convertirse en un medio para afrontar circunstancias vitales insatisfactorias. Los pacientes que se autolesionan para poder reclamar los servicios de asistencia médica y hospitalización, o escapar de situaciones intolerables (p. ej., prisión o matrimonio insoportable) constituyen ejemplos extremos.

Una pequeña proporción de los pacientes con dolor crónico se vuelven furiosos, exigentes y manipuladores en el transcurso de su enfermedad. El grupo de Wade comprobó que los pacientes con dolor indicaban niveles más altos de frustración que de cualquier otra emoción negativa (Wade et al 1990). La ansiedad y la frustración servían para predecir el desagrado general y el dolor, y la rabia era un factor concomitante importante de la depresión que experimentaban los pacientes. Fernández & Turk (1995) sugieren que los médicos tienen tendencia a subestimar la rabia porque el paciente la niega, incluso aunque tenga un efecto agravante sobre el dolor, la depresión y el comportamiento psicosocial. Kerns y colaboradores comprobaron que la inhibición del sentimiento de rabia era un buen factor de predicción de intensidad del dolor, del comportamiento provocado por el dolor y del nivel de actividad (Kerns et al 1994). Los médicos deberían evaluar específicamente la rabia, y cuando fuera necesario, centrar su intervención en ella.

Sufrimiento emocional como causa de dolor

Las pruebas que apoyan el argumento de que un sufrimiento emocional grave puede provocar un dolor nuevo o hacer reaparecer uno antiguo, en ausencia de una patología somática, no van más allá de los informes de los médicos generales. De todos modos, las crisis sociales y emocionales pueden precipitar o agravar los cuadros de dolor tanto como una lesión tisular. La descripción del síndrome del dolor crónico y la definición de los términos del dolor de la Asociación internacional para el estudio del dolor (Merksey & Bogduk 1994) reconocen el dolor de origen psicológico que puede atribuirse a causas específicas de alucinaciones o delirios. Se estima que estos síndromes tienen una prevalencia inferior al 2% en pacientes con dolor crónico sin lesiones.

El sufrimiento emocional puede provocar la actividad de sistemas psicofisiológicos que también se activan con acontecimientos perjudiciales. La ansiedad, la depresión, la rabia y otras emociones provocan un aumento de la actividad autónoma, visceral y locomotora. Las interacciones entre estos sistemas biológicos se ilustran bien con el ciclo dolor-ansiedad-tensión que se ha propuesto para justificar algunas formas de dolor agudo y crónico. Este círculo vicioso se ha observado con frecuencia en trastornos que afectan al aparato locomotor. El dolor provoca ansiedad, lo que a su vez provoca un espasmo muscular prolongado allá donde está localizado el dolor y en los puntos de estímulo, así como vasoconstricción, isquemia y liberación de sustancias productoras de dolor (Keefe & Gill 1986). Después, el ciclo puede repetirse. Flor y colaboradores comprobaron una reactividad acelerada lumbar en el electromiograma de pacientes con dolor crónico de espalda cuando hablaban del sufrimiento personal (Flor et al 1985). Igualmente, el dolor provocado durante las contracciones del parto aumenta a causa de la contracción de la musculatura estriada, y se supone que la relajación autoinducida interrumpe los ciclos de tensión y dolor. De nuevo hay que decir que este modelo carece de apoyo empírico, y es probable que esté excesivamente simplificado. Por ejemplo, la preocupación de las mujeres sobre si serán capaces de soportar el parto y sobre la salud del bebé contribuyen, sin duda, al sufrimiento experimentado (Beck & Siegel 1980). En general, se necesita más apoyo para la propuesta de que la tensión muscular constituye una base razonable del dolor crónico.

El sufrimiento emocional puede provocar enfermedades con lesiones dolorosas por sí mismas. Los cambios autónomos y neuroendocrinos provocados por el sufrimiento psicológico se han asociado con enfermedades de los aparatos cardiovascular, digestivo, respiratorio y urinario. Los acontecimientos tensionales pueden contribuir a iniciar y a exacerbar un gran número de enfermedades dolorosas, como la angina de pecho, la menstruación dolorosa, la artritis reumatoide, la úlcera

gástrica, la úlcera duodenal, la enteritis regional y la colitis ulcerosa (Melzack & Katz 2004). Además, la tensión puede inhibir la capacidad del sistema inmunitario para combatir los gérmenes patógenos que provocan enfermedades dolorosas.

Trastornos emocionales concurrentes con problemas de dolor

Se ha detectado que el dolor es un factor generalmente presente en los pacientes psiquiátricos, y a menudo es un problema concomitante en los trastornos afectivos asociados con la ansiedad, la depresión y la rabia (Fernández 2002). Merskey (1986) publicó que el dolor se asocia con menor frecuencia con la esquizofrenia o la depresión endógena. Cerca del 50% de los pacientes con dolor y depresión desarrollan los dos trastornos simultáneamente (Romano & Turner 1985). Phillips & Hunter (1982) comprobaron que las cefaleas por tensión no eran más frecuentes en la población psiquiátrica que en la de las consultas generales, pero publicaron que la intensidad del dolor entre la población psiquiátrica era sustancialmente mayor. Desgraciadamente, en la población psiquiátrica es muy difícil establecer diagnósticos físicos, porque estos pacientes tienden a utilizar el lenguaje del dolor de una forma relativamente indiscriminada y difusa. Esto aumenta la dificultad de afrontar los trastornos del comportamiento y el dolor persistente concomitante, a pesar de la importancia de hacerlo así.

Bibliografía

Affleck G, Tennen H, Urrows S et al 1991 Individual differences in the day-to-day experience of chronic pain: a prospective daily study of rheumatoid arthritis patients. Health Psychology 10:419–426

Arntz A, Dreesen L, Merckelbach H 1991 Attention, not anxiety influences pain. Behaviour Research and Therapy 29:41–50

Aronoff G M, Wagner J M, Spangler A S 1986 Chemical interventions for pain. Journal of Consulting and Clinical Psychology 54:769–775

Asmundson G J G, Jacobson S J, Allerdings M D et al 1996 Social phobia in disabled workers with chronic musculoskeletal pain. Behaviour Research and Therapy 33:49–53

Asmundson G J G, Norton P J, Allerdings M D 1997 Fear and avoidance in dysfunctional chronic back pain patients. Pain 69:231–236

Asmundson G J G, Vlaeyen J W S, Crombez G 2004 Understanding and treating fear of pain. Oxford University Press, Oxford

Atkinson J H, Slater M A, Grant I et al 1988 Depressed mood in chronic low back pain: relationship with stressful life events. Pain 35:47–55

Beck N C, Siegel L J 1980 Preparation for childbirth and contemporary research on pain, anxiety and stress reduction: a review and critique. Journal of Psychosomatic Research 24:429–447

Beidel D C, Christ M A G, Long P J 1991 Somatic complaints in anxious children. Journal of Abnormal Child Psychology 19:659–670

Benjamin S, Barnes D, Berger S et al 1988 The relationship of chronic pain, mental illness and organic disorders. Pain 32:185–195

Bolles R C, Fanselow M S 1980 A perceptual–defense–recuperative model of fear and pain. Behavioural and Brain Sciences 3:291–323

Bromm B 1989 Laboratory animal and human volunteer in assessment of analgesic efficacy. In: Chapman C R, Loeser J D (eds) Issues in pain management. Raven, New York, p 117–144

Brown G K A 1990 Causal analysis of chronic pain and depression. Journal of Abnormal Psychology 99:127–137

Casey K L 2000 Concepts of pain mechanisms: the contributions of functional imaging of the human brain. Progress in Brain Research 129:277–287

Chapman C R 1995 The affective dimension of pain: a model. In: Bromm B, Desmedt J E (eds) Advances in pain research and therapy, vol 22. Raven, New York, p 283–302

Chapman C R 2004 Pain perception, affective mechanisms, and conscious experience. In: Hadjistavropoulos T, Craig K D (eds) Pain: psychological perspectives. Lawrence Erlbaum, New York, p 59–85

Corkin S, Hebben N 1981 Subjective estimates of chronic pain before and after psychosurgery or treatment in a pain unit. Pain Supplement 1:S150

Craig K D 2005 Assessment of credibility. In: Schmidt R F, Willis W D (eds) Encyclopedic reference of pain. Springer, New York

Craig K D, Korol C T, Pillai R R 2002 Challenges of judging pain in vulnerable infants. Clinics in Perinatology 29:445–458

Crisson J E, Keefe F J 1988 The relationship of locus of control to pain coping strategies and psychological distress in chronic pain patients. Pain 35:147–154

Crombez G, Eccleston C, Baeyens F et al 1998 When somatic information threatens, catastrophic thinking enhances attentional interference. Pain 75:187–198

Crook J, Weir R, Tunks E 1989 An epidemiological follow-up survey of persistent pain sufferers in a group family practice and specialty pain clinic. Pain 36:49–61

Damasio A 2003 Looking for Spinoza: joy, sorrow, and the feeling brain. Harcourt, Toronto

de Wieb M, Verbaten M N 2001 Affective pictures processing, attention and pain tolerance. Pain 90:163–172

Dewar A, Craig K D, Muir J et al 2003 Testing the effectiveness of a pain management intervention for day surgery patients. Journal of Ambulatory Surgery 10:81–88

Doan B D, Wadden N P 1989 Relationship between depressive symptoms and descriptions of chronic pain. Pain 36:329–338

Eich E, Rachman S, Lopatka C 1990 Affect, pain, and autobiographical memory. Journal of Abnormal Psychology 99:174–178

Fernandez E 2002 Anxiety, depression, and anger in pain: research findings and clinical options. Advanced Psychological Resources, Dallas

Fernandez E, Milburn T W 1994 Sensory and affective predictors of overall pain and emotions associated with affective pain. Clinical Journal of Pain 10:3–9

Fernandez E, Turk D 1992 Sensory and affective components of pain: separation and synthesis. Psychological Bulletin 112:205–217

Fernandez E, Turk D 1995 The scope and significance of anger in the experience of chronic pain. Pain 61:165–175

Fields H L 2000 Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. Progress in Brain Research 122:163–172

Fishbain D A, Cutler R, Rosomoff H L et al 1997 Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain. A review. Clinical Journal of Pain 13:116–137

Flor H, Turk D C, Birbaumer N 1985 Assessment of stress-related psychophysiological reactions in chronic back pain patients. Journal of Consulting and Clinical Psychology 53:354–364

Gaffney A, Dunne E A 1987 Children's understanding of the causality of pain. Pain 29:91–104

Gagliese L, Katz J 2000 Medically unexplained pain is not caused by psychopathology. Pain Research and Management 5:251–257

Gamsa A 1990 Is emotional disturbance a precipitator or a consequence of chronic pain? Pain 42:183–195

Gibson S J, Chambers C T 2004 Pain over the life span: a developmental perspective. In: Hadjistavropoulos T, Craig K D (eds) Pain: psychological perspectives. Lawrence Erlbaum, New York, p 113–153

Gray J A 1987 The psychology of fear and stress, 2nd edn. Cambridge University Press, Cambridge

Hadjistavropoulos H D, Craig K D 1984 Acute and chronic low back pain: cognitive, affective and behavioural dimensions. Journal of Consulting and Clinical Psychology 62:341–349

Hadjistavropoulos T, Craig K D 2002 A theoretical framework for understanding self-report and observational measures of pain: a communications model. Behaviour Research and Therapy 40:551–570

Hadjistavropoulos T, von Baeyer C, Craig K D 2001 Pain assessment in persons with limited ability to communicate. In: Turk D C, Melzack R (eds) Handbook of pain assessment, 2nd edn. Guilford, New York, p 134–149

Hale C J, Hadjistavropoulos T 1997 Emotional components of pain. Pain Research and Management 2:217–225

Katz J 1995 Pain in public and private places. Pain Forum 4:19–22

Keefe F J, Gill K M 1986 Behavioral concepts in the analysis of chronic pain syndromes. Journal of Consulting and Clinical Psychology 54:776–783

Kenshalo D R, Douglass D K 1985 The role of the cerebral cortex in the experience of pain. In: Bromm B, Desmet J E (eds) Advances in pain research and therapy, vol 22. Raven, New York, p 21–34

Kerns R D, Rosenberg R, Jacob M C 1994 Anger, expression and chronic pain. Journal of Behavioral Medicine 17:57–70

Krishnan K R R, France R D, Pelton S et al 1985 Chronic pain and depression. II. Symptoms of anxiety in chronic low back pain patients and their relationship to subtypes of depression. Pain 22:289–294

Lewis T 1942 Pain. Macmillan, London

Linton S J, Overmeer T, Janson M et al 2002 Graded in-vivo exposure treatment for fear-avoidant pain patients with functional disability: a case study. Cognitive Behavior Therapy 31:49–58

McCracken L M, Zayfert C, Gross R T 1992 The pain anxiety symptoms scale: development and validation of a scale to measure fear of pain. Pain 50:67–73

McKenna J E, Melzack R 1992 Analgesia produced by lidocaine microinjection into the dentate nucleus. Pain 49:105–112

McQuay H J, Tramèr M, Nye B A et al 1996 A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 68:217–227

Magni G 1987 On the relationship between chronic pain and depression when there is no organic lesion. Pain 31:1–21

Magni G, Rigatti-Luchini S, Fracca F et al 1998 Suicidality in chronic abdominal pain: an analysis of the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey (HHANES). Pain 76:137–144

Melzack R, Casey K L 1968 Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo D L (ed) The skin senses. CC Thomas, Springfield, p 423–443

Melzack R, Dennis S G 1980 Phylogenetic evolution of pain expression in animals. In: Kosterlitz H W, Terenius L Y (eds) Pain and society. Verlag Chemie, Weinheim, p 13

Melzack R, Katz J 2001 The McGill Pain Questionnaire: appraisal and current status. In: Turk D C, Melzack R (eds) Handbook of pain assessment. Guilford Press, New York, p 35–52

Melzack R, Katz J 2004 The gate control theory: reaching for the brain. In: Hadjistavropoulos T, Craig K D (eds) Pain: psychological perspectives. Lawrence Erlbaum, New York, p 13–34

Melzack R, Wall P D 1965 Pain mechanisms: a new theory. Science 150: 971–979

Merskey H 1986 Psychiatry and pain. In: Sternbach R A (ed) The psychology of pain. Raven, New York, p 97–120

Merskey H 2004 Pain disorder, hysteria or somatization? Pain Research and Management 9:67–71

Merskey H, Bogduk N (eds) 1994 Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Elsevier, New York

Nader R, Oberlander T F, Chambers C T et al 2004 The expression of pain in children with autism. Clinical Journal of Pain 20:88–97
Onghena P, Van Houdenhove B 1992 Antidepressant-induced analgesia in chronic nonmalignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. Pain 49:205–219
Palermo T M, Drotar D 1996 Prediction of children's postoperative pain: the role of presurgical expectations and anticipatory emotions. Journal of Pediatric Psychology 21:683–698
Phillips H C, Grant L 1991 The evolution of chronic back pain problems: a longitudinal study. Behaviour Research and Therapy 29:435–441
Phillips H C, Hunter M 1982 Headache in a psychophysical population. Journal of Nervous and Mental Disease 170:1–12
Price D D 1999 Psychological mechanisms of pain and analgesia. IASP Press, Seattle
Price D D 2000 Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. Science 288:1769–1772
Price D D, Dubner R 1977 Neurons that subserve the sensory–discriminative aspects of pain. Pain 4:307–338
Prkachin K M, Craig K D 1995 Expressing pain: the communication and interpretation of facial pain signals. Journal of Nonverbal Behavior 19:191–205
Rainville P, Duncan G H, Price D D et al 1997 Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. Science 277:968–971
Reesor K A, Craig K D 1988 Medically incongruent back pain: physical restriction, suffering, and ineffective coping. Pain 32:35–45
Romano J M, Turner J A 1985 Chronic pain and depression: does the evidence support a relationship? Psychological Bulletin 97:18–34
Rudy T E, Kerns R D, Turk D C 1988 Chronic pain and depression: toward a cognitive-behavioral mediation model. Pain 35:129–140
Sullivan M J L, D'Eon J L 1990 Relation between catastrophizing and depression in chronic pain patients. Journal of Abnormal Psychology 99:260–263
Sullivan M J L, Reesor K, Mikail S et al 1992 The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendations. Pain 50:5–13
Sullivan M J L, Bishop S R, Pivak J 1995 The pain catastrophizing scale: development and validation. Psychological Assessment 7:524–532
Sullivan M J L, Thorn B, Haythornthwaite J A et al 2001 Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. Clinical Journal of Pain 17:52–64
Sullivan M J L, Rodgers W M, Wilson P M et al 2002 An experimental investigation of the relation between catastrophizing and activity intolerance. Pain 100:47–53
Taenzer P 1983 Postoperative pain: relationships among measures of pain, mood and narcotic requirements. In: Melzack R (ed) Pain measurement and assessment. Raven, New York, p 111–118
Tasker R A R, Choiniere M, Libman S M et al 1987 Analgesia produced by injection of lidocaine into the lateral hypothalamus. Pain 31:237–248
Thomas T, Robinson C, Champion D et al 1998 Prediction and assessment of the severity of post-operative pain and of satisfaction with management. Pain 75:177–185
Turk D C, Sist T C, Okifuji A et al 1998 Adaptation to metastatic cancer pain, regional/local cancer pain and non-cancer pain: role of psychological and behavioral factors. Pain 74:247–256
Vaccarino A L, Melzack R 1989 Analgesia produced by injection of lidocaine into the anterior cingulum bundle of the rat. Pain 39:213–220
Villemure C, Bushnell M C 2002 Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? Pain 95:195–199
Villemure C, Slotnick B M, Bushnell M C 2003 Effects of odors on pain perception: deciphering the roles of emotion and attention. Pain 106:101–108
Vlaeyen J W S, de Jong J, Onghena P et al 2002 Can pain-related fear be reduced? The application of cognitive-behavioural exposure in vivo. Pain Research and Management 7:144–153
Waddell G, Newton M, Henderson I et al 1993 A fear-avoidance beliefs questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. Pain 52:157–168
Wade J B, Price D D, Hamer R M et al 1990 An emotional component analysis of chronic pain. Pain 40:303–310
Wall P D 1979 On the relation of injury to pain. Pain 6:253–264
Wall P D 1996 Comments after 30 years of the gate control theory. Pain Forum 5:12–22
Wall P D, McMahon S B 1985 Microneurography and its relation to perceived sensation: a critical review. Pain 21:209–229
Werner A, Malterud K 2003 It is hard work behaving as a credible patient: encounters between women with chronic pain and their doctors. Social Science and Medicine 57:1409–1419
Williams A C de C, Davies H T O, Chadury Y 2000 Simple pain rating scales hide complex idiosyncratic meanings. Pain 85:457–463
Willis W D 1995 From nociceptor to cortical activity. In: Bromm B, Desmedt J E (eds) Advances in pain research and therapy, vol 22. Raven, New York, p 1–19
Worz R 2003 Pain in depression—depression in pain. IASP Pain Clinical Updates 11:1–4
Zitman F G, Linssen C G, Van H R L 1992 Chronic pain beyond patienthood. Journal of Nervous and Mental Disease 180:97–100

CAPÍTULO 15

Aspectos cognitivos y de aprendizaje

Herta Flor y Dennis C. Turk

Resumen

El dolor es una experiencia que afecta a la persona en su integridad, tiene un historial de aprendizaje y se encuadra en un contexto social. Por consiguiente, el dolor es mucho más que una sensación o un síntoma de una enfermedad. El dolor implica no solamente procesos fisiológicos sino también respuestas emocionales, evaluaciones cognitivas y respuestas del comportamiento, y estimula procesos de aprendizaje. El Capítulo 14 se ocupa de los componentes emocionales de la experiencia del dolor; este capítulo se centrará en los procesos de aprendizaje que se producen cuando experimentamos el dolor y las variables cognitivas que interactúan con el aprendizaje y, a la vez, son una consecuencia del mismo.

INTRODUCCIÓN

Perspectiva histórica

Hay un gran número de formas distintas de conceptuar el dolor y, en consecuencia, de personas que experimentan y explican su dolor de distintas maneras. Es importante revisar los diversos conceptos que nos merece la persona que dice sentir dolor y presenta unos síntomas, porque eso condiciona los métodos escogidos para evaluar al paciente y los tipos de tratamiento que se iniciarán. La idea tradicional del dolor se ha centrado en considerar los factores somáticos como las variables primarias, y los factores psicológicos, como reacciones secundarias al dolor. Solamente cuando los factores físicos eran escasos para explicar el historial del dolor se recurría a los factores psicológicos. Desde esta perspectiva, el dolor se considera como físico o como psicológico. Existe un modelo alternativo basado en el papel de la motivación consciente. Muchos servicios sanitarios privados creen que, cuando no hay una evidencia somática de una patología objetiva que explique el dolor que el paciente refiere, el motivo principal para la queja del dolor sería un beneficio secundario, como una pensión por discapacidad.

Históricamente, el pensamiento de la psicología del dolor se ha regido por la imagen psicodinámica y el concepto de una personalidad propensa al dolor (descrita más adelante). Sin embargo, desde mediados de la década de 1960, se han formulado cada vez más planteamientos de comportamiento y cognitivos, que han llegado a ser las formulaciones dominantes en psicología (Fordyce 1976, Turk et al 1983).

Los modelos de comportamiento o de conducta explican el mantenimiento y la generalización del dolor y de la discapacidad debida al dolor mediante un aprendizaje asociativo (respondiente y operativo) y no asociativo (habituación y sensibilización) y, además, a través del papel que desempeñan una amplia variedad de factores cognitivos. Cada una de las perspectivas psicológicas será revisada más adelante. También describiremos un modelo bioconductual que intenta integrar las características neurofisiológicas con variables psicológicas relevantes. Al igual como sucede con frecuencia en medicina, cuando la evidencia física y las explicaciones no bastan para explicar los síntomas, se proponen alternativas psicológicas. Si el dolor comunicado por un paciente no se puede confirmar objetivamente, se considera desproporcionado a la patología física determinada objetivamente; si la queja es recalcitrante a pesar de un tratamiento adecuado, entonces a menudo se asume que la causa debe ser un factor psicológico.

Dolor psicológico

Sin embargo, la determinación de si el dolor referido es desproporcionado es una decisión subjetiva de un observador externo. No hay manera objetiva de determinar cuándo un dolor es proporcionado y cuánto debe doler una determinada lesión tisular. Igualmente, la determinación del tratamiento apropiado no es totalmente objetiva. Empresas de asistencia sanitaria distintas pueden muy bien recomendar tratamientos muy distintos para pacientes con los mismos síntomas e incluso igual diagnóstico. Finalmente, el papel de los factores psicológicos requiere un diagnóstico positivo; es decir, deben identificarse los factores psicológicos que contribuyen a la experiencia del dolor. La mera ausencia de hallazgos somáticos nunca puede considerarse como una condición previa para llegar al diagnóstico de dolor provocado por un problema psicológico.

Se han propuesto diversas variantes de modelos etiológicos psicógenos.

Por ejemplo, Engel (1959) describió por primera vez un modelo de personalidad «propensa al dolor» que predispone a la gente a quejarse de dolor persistente, que después fue divulgado por Blumer y Heilbronn (1982). Según Blumer y Heilbronn, el trastorno de propensión al dolor se caracteriza por la negación de problemas emocionales e interpersonales, inactividad, ánimo depresivo, culpabilidad, incapacidad para afrontar el enfado y la hostilidad, insomnio, anhelos de afecto y dependencia, falta de iniciativa y antecedentes familiares de depresión, alcoholismo y dolor crónico. Las personas que se caracterizan de esta manera se conciben como un grupo único que puede ser considerado parte del espectro depresivo. Engel propuso que una vez que se ha desarrollado la organización psíquica necesaria para el dolor, la experiencia del dolor ya no necesita ningún estímulo periférico. La visión psicodinámica asume que el dolor puede proceder de mecanismos psicológicos, incluso en ausencia de cualquier trastorno fisiológico.

Beutler et al (1986) propusieron un modelo conceptualmente similar al de Blumer y Heilbronn (1982). Los autores sugieren que las dificultades para expresar cólera y controlar las emociones intensas en general son los factores predisponentes que ligan el dolor crónico con la experiencia del afecto negativo. Consideran que las experiencias del dolor crónico y de la depresión son trastornos similares, o fallos del proceso intensivo de la información emocional (p. ej., relacionados con el bloqueo o la inhibición prolongada de la cólera interpersonal intensa). Se han publicado pocas investigaciones que avalen el papel etiológico de la inhibición del afecto en los estados de dolor crónico.

Turk y Salovey (1984) hicieron una revisión crítica de la hipótesis del trastorno de propensión al dolor y su base empírica. Concluyeron que el supuesto trastorno de propensión al dolor tiene errores de concepto, contiene razonamientos circulares, su definición es tautológica, y el modelo explicativo carece de simplicidad. Además, negaron el apoyo

empírico propuesto para el trastorno de propensión al dolor por ser inadecuado, inapropiado y post hoc.

Trastorno del dolor

La American Psychiatric Association (2000) ha elaborado dos diagnósticos psiquiátricos acompañados de dolor en su *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM, 4.ª ed. revisada): trastorno del dolor acompañado de factores psicológicos con o sin un cuadro médico diagnosticado. El diagnóstico específico de trastorno del dolor asociado con factores psicológicos y con un cuadro médico general (código número 307.89) se caracteriza por el hecho de que los factores psicológicos y el cuadro médico general desempeñan papeles importantes en el inicio, la gravedad, la exacerbación y el mantenimiento del dolor. Sin embargo, este conjunto de diagnósticos contiene definiciones tan amplias que el uso de estos criterios daría lugar a un porcentaje excesivamente alto de pacientes con dolor persistente a los que se diagnosticaría un trastorno psiquiátrico.

La dicotomía somática-psicógena constituye la base de los intentos subyacentes de distinción entre los grupos «funcionales» y «orgánicos», así como para hacer referencias a una «superposición funcional». Estas visiones psicógenas se plantean como alternativas a los modelos puramente fisiológicos. Si el informe del dolor ocurre en ausencia de una patología médica o es desproporcionado a ella, se deduce inmediatamente que el dolor tiene un componente psicológico. Como se ha indicado antes, este modelo «con o sin» del dolor crónico debe ser sustituido por una visión multidimensional, porque el dolor siempre tiene componentes psicológicos y fisiológicos.

Personalidad del paciente con dolor

La personalidad del paciente con dolor crónico también se ha mencionado a menudo como factor de aparición o mantenimiento del dolor (p. ej., Gatchel & Weisberg 2000). Habitualmente, para diagnosticar la personalidad propensa al dolor, se ha utilizado el Catálogo de personalidades polifásicas de Minnesota (MMPI) (véase Bradley 1988). Algunos estudios, por ejemplo, han intentado identificar una personalidad específica de la migraña o de la artritis reumatoide (AR). Como ya se ha dicho, estos esfuerzos han recibido poco apoyo y han sido cuestionados (Turk & Salovey 1984). Concretamente, muchas de las escalas que se han utilizado para evaluar la psicopatología están contaminadas por cuestiones que miden las consecuencias de la enfermedad crónica. El resultado ha sido un número claramente excesivo de diagnósticos psicopatológicos en las poblaciones crónicas (Pincus et al 1986).

Basándose en sus experiencias anteriores, la gente desarrolla maneras idiosincrásicas de interpretar la información y de hacer frente a la tensión. No hay duda de que estos patrones exclusivos tendrán efecto sobre sus percepciones y respuestas a la presencia del dolor. Por tanto, se puede afirmar que, en general, no se ha demostrado empíricamente la existencia de una personalidad relacionada con el dolor, puesto que las diferencias de los perfiles de personalidad de los pacientes con dolor crónico y los controles sanos a menudo están más relacionadas con la existencia de una enfermedad crónica y con los síntomas que la acompañan, que con la psicopatología (véase Love & Peck 1987, Vendrig 2000).

Simulación y exageración del dolor

A muchas compañías de seguros y mutuas médicas se atribuye una variación de la visión dicotómica somática-psicógena. Desde su punto de vista, si no hay una patología médica suficiente para justificar el dolor descrito, la queja no es válida: es una exageración o una ficción. Aquí, lo que se supone es que los informes del dolor sin evidencia biomédica adecuada están motivados sobre todo por el deseo de obtener un beneficio económico. Esta creencia ha dado lugar a múltiples tentativas de «cazar» a los enfermos imaginarios mediante métodos de observación subrepticios y máquinas biomecánicas sofisticadas destinadas a identificar inconsistencias funcionales.

Se ha discutido seriamente la validez de los resultados inconsistentes obtenidos con un aparato mecánico. No hay estudios que hayan demostrado una mejora espectacular en los informes del dolor después de recibir pensiones por discapacidad (p. ej., Mendelson 1992, 1995). Por otra parte, según lo descrito con detalle más adelante, los procesos de condicionamiento operativo y clásico, que a menudo son totalmente automáticos e inconscientes para los pacientes, parecen ser determinantes importantes de la expresión del dolor y de sus comportamientos.

Es importante que las mutuas y empresas aseguradoras comprendan que la mayoría de los procesos psicológicos que afectan al paciente con dolor crónico entran dentro de la categoría de aprendizaje implícito o no declarado (Flor 2000a), que no es consciente y, por tanto, no puede ser manipulado conscientemente por el paciente.

Según la Comisión de la seguridad social de los Estados Unidos sobre la evaluación del dolor, el hecho de fingirse enfermo es extremadamente infrecuente (Social Security Administration 1987): menos del 5% de las personas que dice sentir dolor lo finge.

VISIÓN BIOCONDUCTUAL

Nuestro resumen de conceptualizaciones anteriores del dolor demuestra que ni la imagen psicógena ni la imagen del beneficio secundario que acompañaría al dolor mantuvieron su promesa de explicar el papel de los factores psicológicos en nuestra experiencia del dolor. La visión bioconductual que es la base de este capítulo sugiere que el dolor es una experiencia que tiene componentes fisiológicos y psicológicos muy entrelazados, y que se necesitan los conceptos fisiológicos y psicológicos para entenderlo completamente (Turk & Gatchel 2002). Por tanto, el dolor se entiende como una experiencia multidimensional que tiene componentes fisiológicos, afectivos, cognitivos, conductuales y sociales, que deben considerarse por un igual para entender, evaluar y tratar el dolor. La visión bioconductual afirma que las personas aprenden a predecir los acontecimientos futuros basándose en experiencias de aprendizaje y procesando la información. Filtran la información con los conocimientos e imágenes organizadas previamente adquiridos, y reaccionan en consecuencia. El comportamiento de los pacientes provoca respuestas en las personas relacionadas (incluyendo miembros de la familia, compañeros y profesionales de la salud) que pueden reforzar formas de pensamiento, sentimiento y comportamiento, tanto de adaptación como de inadaptación. Puesto que la interacción con el entorno no es un proceso estático, se presta atención a las continuas relaciones recíprocas entre los factores físicos, cognitivos, afectivos, sociales y del comportamiento.

Dado que los aspectos neurobiológicos del dolor se tratan en muchos de los otros capítulos de este volumen, nos centraremos aquí en el lado psicológico del modelo bioconductual. Sin embargo, no hay duda de que los factores y principios psicológicos que describimos deben integrarse con la anatomía y la fisiología para crear un modelo completo e integral del dolor.

FACTORES COGNITIVOS

Los primeros en proponer el papel de las variables cognitivas de forma sistemática fueron Meichenbaum y Turk (1976). Basándose en los trabajos de Turk sobre la eficacia del entrenamiento de las habilidades cognitivas de defensa frente al dolor agudo, sugirieron que la manera cómo la gente valora el dolor puede tener efectos significativos sobre la percepción del mismo y, sobre todo, en su tolerancia al dolor.

Hay cinco asunciones generales que caracterizan la perspectiva conductual cognitiva:

1. Los individuos son procesadores activos de la información, no reactores pasivos.

2. Los pensamientos (p. ej., valoraciones, expectativas) pueden provocar o modular el humor, afectar a los procesos fisiológicos, influir en el ambiente y pueden servir de impulsos del comportamiento. Y viceversa, el humor, la fisiología, los factores ambientales y el comportamiento pueden influenciar en los procesos del pensamiento.
3. El comportamiento es el resultado de la influencia recíproca entre la persona y los factores ambientales.
4. Las personas pueden aprender formas más adaptativas de pensamiento, percepción y comportamiento.
5. Las personas son capaces y deben estar implicadas como agentes activos para cambiar los pensamientos, sensaciones y comportamientos inadaptativos.

Desde la perspectiva cognitiva conductual, se considera que los individuos que sufren un dolor crónico tienen expectativas negativas sobre su propia capacidad de controlar ciertas habilidades motoras y determinadas actividades físicas (p. ej., subir escaleras, levantar objetos), atribuibles a un factor que les desborda, o sea, un síndrome de dolor crónico. Por otra parte, los pacientes con dolor crónico tienden a creer que su capacidad de ejercer cualquier control sobre su dolor es limitada. Tales valoraciones negativas e inadaptativas sobre su situación y su eficacia personal pueden reforzar la sensación de desmoralización, inactividad y reacción excesiva ante estímulos nociceptivos.

Creencias sobre el dolor

Los clínicos que trabajan con pacientes con dolor crónico saben que pacientes con historias e informes de dolor similares pueden presentar grandes diferencias en sus creencias sobre su dolor. El comportamiento y las emociones están más influidos por interpretaciones de los acontecimientos, que por las características objetivas del acontecimiento en sí mismo. Como parte de una evaluación general, se preguntó a los pacientes con dolor crónico si sus síntomas habían sido originados por un traumatismo, como un accidente de tráfico, o si tenían un inicio insidioso (Turk & Okifuji 1996, Turk et al 1996). Aproximadamente el 50% de los pacientes atribuyeron sus síntomas a un traumatismo.

Según los exámenes físicos, no había diferencias significativas en el grado de la patología de los pacientes que indicaron que existía una causa traumática para sus síntomas y los que no lo indicaron así. En las escalas de gravedad del dolor, humor, actividad, afrontamiento y adaptación, los pacientes que atribuyeron sus síntomas a un traumatismo alcanzaron valores peores que los pacientes que no podían relacionar un acontecimiento causal específico con el inicio de sus síntomas (inicio insidioso). Se observa, pues, que la interpretación de los pacientes y la causa de sus síntomas afectan a su comportamiento y discapacidad, a pesar del hecho de que no había diferencias objetivas en su patología física.

Spiegel y Bloom (1983) publicaron que los niveles de gravedad del dolor de los pacientes de cáncer se podían predecir no solamente por su consumo de analgésicos y su estado afectivo sino también por sus interpretaciones del dolor. Los pacientes que atribuían su dolor a un empeoramiento de su enfermedad subyacente experimentaban más dolor, a pesar de que la progresión de su enfermedad fuese comparable a la de pacientes con interpretaciones más benignas. Cassell (1982) citó un ejemplo de un paciente cuyo dolor se pudo controlar fácilmente con codeína cuando lo atribuyó a una ciática, pero necesitó cantidades sensiblemente mayores de opioides para alcanzar el mismo grado de alivio cuando lo atribuyó a un cáncer metastásico.

Además de las creencias sobre la causa del dolor, las creencias sobre la capacidad de controlar el dolor son importantes para la forma en cómo procesan los individuos los estímulos nociceptivos. Un buen número de estudios han utilizado estímulos experimentales del dolor y han demostrado que la convicción del control personal puede mejorar la experiencia de nocicepción inducida experimentalmente (p. ej., Jensen & Karoly 1991). Por otra parte, los tipos de pensamiento empleados durante la exposición al estímulo doloroso se han relacionado con la tolerancia al dolor y con los grados de intensidad del mismo (p. ej., Spanos et al 1979). Como se verá más adelante, los pensamientos «catastrofistas» se han asociado con una tolerancia más baja y con grados más altos de intensidad del dolor. Por el contrario, los pensamientos de afrontamiento del dolor se han relacionado con una tolerancia mayor y grados de intensidad de dolor menores. En pacientes con dolor crónico, la presencia de pensamientos catastrofistas y las convicciones de desamparo, junto con la ausencia de pensamientos de afrontamiento y de convicciones de disponibilidad de recursos se han asociado con mayores niveles de dolor, de discapacidad y de uso del sistema sanitario (p. ej., Walsh & Radcliffe 2002, véase Fig. 15.1).

Ciertas creencias pueden dar lugar a un afrontamiento abocado al fracaso, mayor sufrimiento y mayor discapacidad. Los pacientes que creen que su dolor probablemente persistirá, pueden tener una actitud pasiva y no aplicar las estrategias disponibles (incluso en su repertorio) para afrontar el dolor. Los pacientes que consideren que su dolor es «un misterio inexplicable» pueden evaluar negativamente su propia capacidad de controlar o reducir el dolor, y tienen menos probabilidades de considerar sus estrategias de afrontamiento como eficaces para controlar y reducir el dolor (Williams & Thorn 1989). Se piensa que las

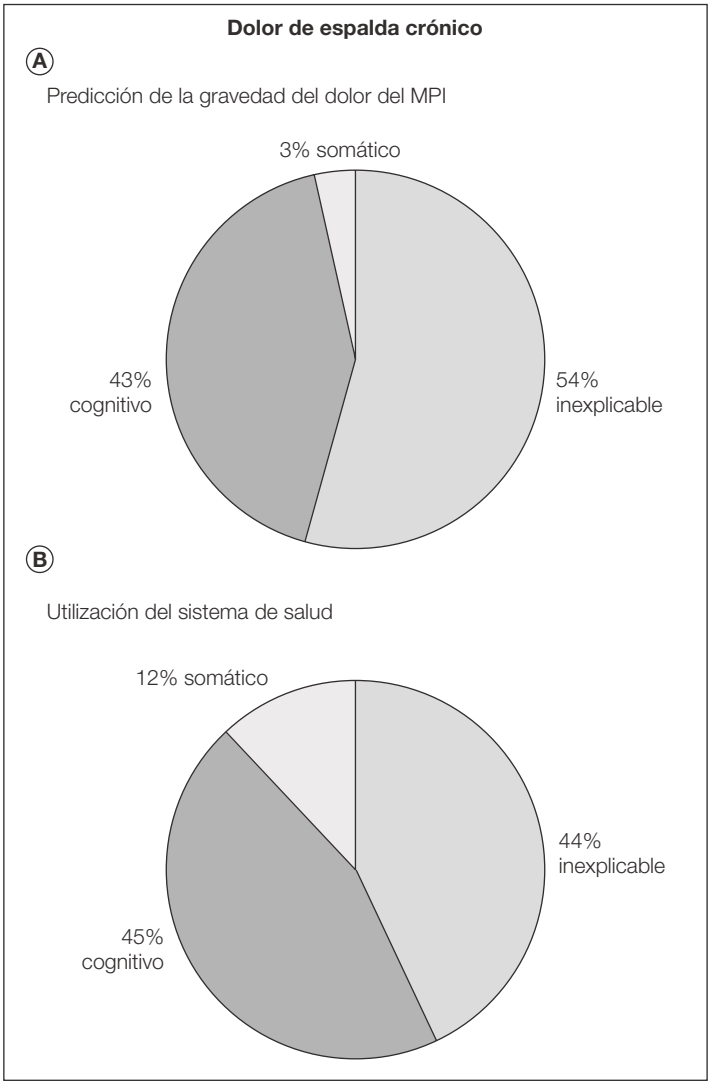


Fig. 15.1•Predicción de intensidad del dolor (**A**) y número de visitas médicas (**B**) de las creencias sobre el dolor, comparadas con las variables somáticas. MPI, test multidimensional del dolor.

creencias, estímulos y expectativas de una persona sobre las consecuencias de un acontecimiento y su capacidad para afrontarlo pueden impactar sobre su comportamiento de dos formas:

- Una influencia *directa* sobre su estado de ánimo (el estímulo emocional puede afectar a la tensión muscular, factores hormonales y neurotransmisores).
- Una influencia *indirecta* a través de su impacto sobre sus esfuerzos de afrontamiento.

Los pacientes con dolor lumbar han demostrado tener un comportamiento poco persistente en diversos ejercicios, y su rendimiento con estos ejercicios es independiente de su esfuerzo físico o de la percepción del dolor que explicaban, pero estaba bastante relacionado con sus anteriores referencias de dolor. Estos pacientes demuestran tener una visión negativa de su capacidad, y creen que su dolor aumentará si realizan algún ejercicio físico. Por tanto, su rechazo al ejercicio no se fundamenta en la presencia del dolor sino que han aprendido a esperar un incremento del dolor cuando desarrollan alguna actividad. El estímulo físico que lo acompaña puede exacerbar el dolor y reforzar la creencia de los pacientes sobre la persistencia de su discapacidad. Si los pacientes consideran la discapacidad como una reacción inevitable y adecuada para su dolor, si creen que la actividad es peligrosa y que el dolor es una excusa aceptable para evitar sus responsabilidades, es probable que experimenten una mayor discapacidad. Las percepciones negativas de los pacientes sobre sus capacidades de rendimiento físico constituyen un círculo vicioso en el que la incapacidad para realizar actividades físicas refuerza la percepción de su desamparo y discapacidad, seguida de una pérdida de fuerza, resistencia y flexibilidad, lo que confirma sus expectativas y su rechazo de la actividad.

Una vez que se han establecido las creencias y las expectativas sobre una enfermedad, éstas se convierten en estables, y son muy difíciles de modificar (Pennebaker et al 1985). Los pacientes tienden a evitar las experiencias que podrían invalidar sus creencias, y orientan su comportamiento en función de estas creencias, incluso en situaciones en las que la creencia ya no es válida (no se recibe retroalimentación correctora que desacredite esta creencia). Por ejemplo, la percepción de cierto dolor muscular tras una actividad puede ser debida a la falta de fuerza muscular o de forma física general, y no a una mayor lesión tisular.

Además de las creencias sobre la capacidad de seguir activo a pesar del dolor, las creencias sobre el dolor por sí mismo parecen ser importantes para entender la respuesta al tratamiento, el cumplimiento de actividades de autocontrol y la discapacidad (Kerns & Rosenberg 2000). En un estudio con un proceso innovador diseñado para evaluar la asociación directa entre las creencias y los síntomas de dolor de los pacientes, Newton y Barbaree (1987) utilizaron un método modificado de muestreo de pensamientos para evaluar la naturaleza de los pensamientos de los pacientes durante e inmediatamente después de un dolor de cabeza, justo antes y después de un tratamiento. Los resultados revelaron cambios significativos en determinados aspectos de los pensamientos relacionados con las cefaleas en los grupos tratados, en comparación con el grupo de control: reducción del estímulo negativo («va empeorando»; «no puedo hacer nada») e incremento del estímulo positivo de los sujetos tratados con respecto a los sin tratar, lo que indica que estos individuos estaban evaluando las cefaleas de una forma distinta, más positiva. Newton y Barbaree notaron que los pacientes que comunicaban el mayor cambio positivo en el estímulo también comunicaban la mayor reducción de la intensidad de la cefalea. Los pacientes tratados también decían sufrir significativamente menos días por semana con cefalea y menor intensidad del dolor que los controles sin tratar. Los análisis de relación sugerían que las quejas de dolor más intenso se acompañaban de estímulos más negativos de los episodios de cefalea.

Cuando se consigue una rehabilitación correcta, aparece un cambio adaptativo importante de creencias sobre el desamparo y la pasividad hacia la disponibilidad de recursos y la capacidad para seguir activo a pesar del dolor. Aparece claramente como esencial para los pacientes con dolor crónico y agudo recurrente (p. ej., migraña) el ser capaz de desarrollar creencias adaptativas sobre la relación entre desequilibrio, dolor, sufrimiento y discapacidad, y quitar importancia al papel del dolor experimentado durante la regulación de su actividad. De hecho, los datos sobre numerosos estudios hechos con los resultados de los tratamientos demuestran que los cambios en el nivel de dolor no corren paralelos a cambios en otras variables de interés, como la actividad, el consumo de medicamentos, el retorno al trabajo, la capacidad estimada de afrontar el dolor y el seguimiento de otros tratamientos.

La propia eficacia

Muy relacionado con el sentido del control de los estímulos adversos se encuentra el concepto de la propia eficacia. La expectativa de la propia eficacia se define como la convicción personal de que uno puede ejecutar con éxito el curso de una acción (seguir un comportamiento necesario) para conseguir el resultado deseado en una situación dada (Bandura 1977b). Se ha demostrado que esta variable es un mediador importante del cambio terapéutico (Keefe et al 2004, O'Leary 1985). Dada una motivación suficiente para comprometerse con un comportamiento, la creencia en la propia eficacia de una persona es la que determina qué actividad debe iniciar, la cantidad de esfuerzo que le dedicará y durante cuánto tiempo persistirá ante los obstáculos y las experiencias adversos. Los juicios sobre la eficacia se basan en cuatro fuentes de información sobre las capacidades de uno mismo, listadas a continuación en orden descendente de impacto:

1. Capacidad de rendimiento propio pasado frente a una tarea igual o similar.
2. El grado de rendimiento alcanzado por otros, considerados similares a uno mismo.
3. Persuasión verbal por parte de otros capaces de realizar la tarea.
4. Percepción del propio estado de estímulo fisiológico que, a su vez, está determinado, en parte, por la propia estimación de la eficacia.

El estímulo a los pacientes a que asuman determinadas subtareas cada vez más difíciles o próximas al resultado del comportamiento deseado puede generar la experiencia de dominio de la tarea. Desde esta perspectiva, el comportamiento de afrontamiento se considera mediado por las creencias de la persona de que las demandas de una situación no exceden sus recursos de afrontamiento. Por ejemplo, Manning y Wright (1983) recopilaron las puntuaciones de eficacia propia en mujeres embarazadas con respecto a su capacidad para dar a luz sin necesitar medicamentos. Estas creencias resultaron ser predictores excelentes del consumo de medicación y del tiempo de parto sin medicación. Igualmente, Council y colaboradores (1998) pidieron a los pacientes que puntuaran su propia eficacia y sus expectativas de dolor con respecto a la realización de ciertos movimientos. Los niveles de rendimiento de los pacientes estaban muy relacionados con sus propias expectativas de eficacia, que a su vez demostraron estar determinadas por su expectativa de niveles de dolor. Es decir, los estímulos no adaptativos sobre la situación y la eficacia personal pueden reforzar la experiencia de la desmoralización, inactividad y reacción excesiva a estímulos nociceptivos que se observan habitualmente en pacientes con dolor crónico.

Un gran número de estudios indican que el éxito de la respuesta de la rehabilitación se podía predecir en función de la propia eficacia percibida (p. ej., Arnstein et al 2001). Las ideas sobre la propia eficacia no afectan solamente a los esfuerzos de afrontamiento relacionados con el dolor y sus comportamientos sino que también muestran una influencia directa sobre las variables fisiológicas relacionadas con el procesamiento del dolor. Como demostraron Bandura et al (1987), los mecanismos inhibidores del dolor mediados por los opioides se activan con creencias reforzadas de la propia eficacia y aumentan la tolerancia al dolor (Fig. 15.2).

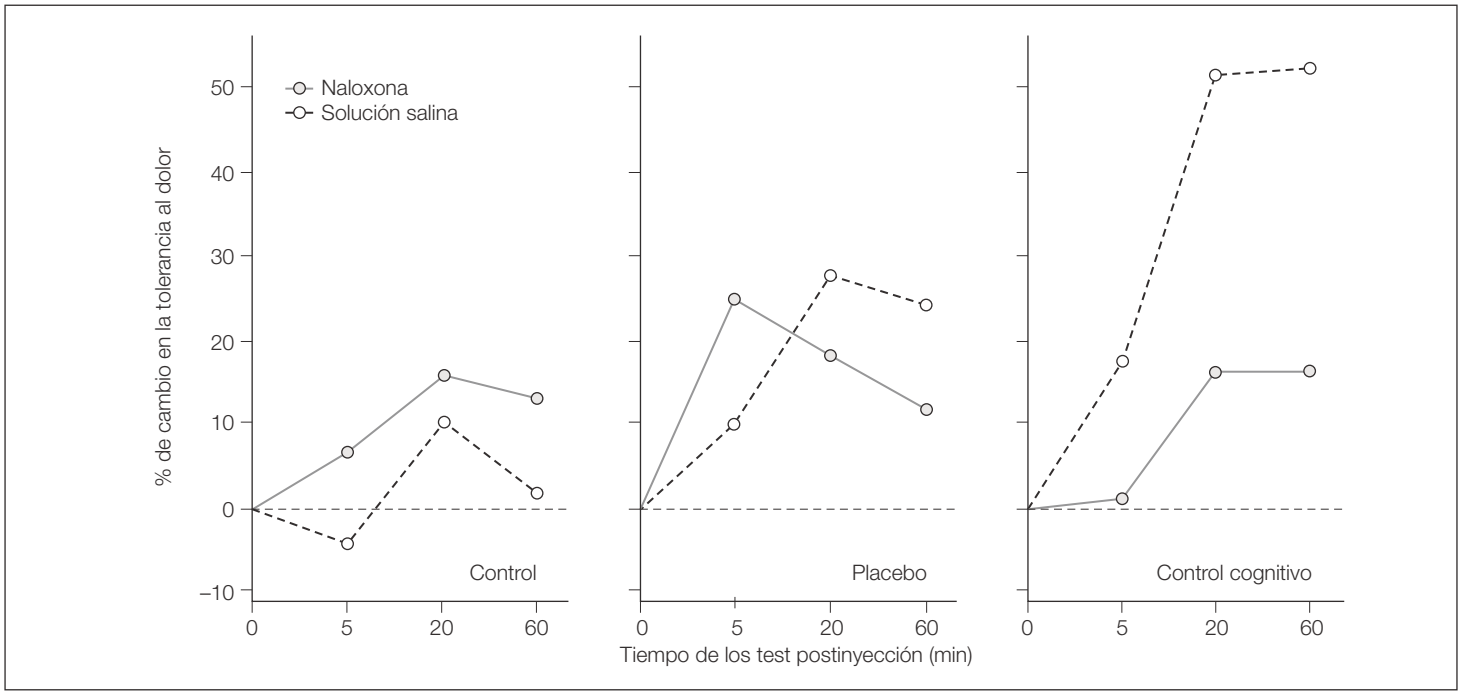


Fig. 15.2• Porcentaje medio de cambio postratamiento en la tolerancia al dolor, durante cada uno de los tres períodos postinyección, en función de si los sujetos se trataron con solución salina o con naloxona. (Reproducido de Bandura et al 1987.)

Catastrofismo

El catastrofismo se muestra como un error cognitivo especialmente potente que influye mucho sobre el dolor y la discapacidad (p. ej., Sullivan et al 2001). El catastrofismo consiste en pensamientos extraordinariamente negativos sobre una situación difícil a la que uno se enfrenta, con lo que hasta los problemas más pequeños se interpretarán como grandes catástrofes (Cuadro 15.1). Diversas líneas de investigación, que van desde los estudios experimentales de laboratorio al dolor agudo con voluntarios normales y estudios de campo con pacientes con un cuadro clínico doloroso, revelan que el catastrofismo y las estrategias de afrontamiento adaptativo son importantes para determinar las reacciones al dolor.

Cuadro 15.1 Ejemplos de pensamientos catastrofistas y de afrontamiento

Catastrofismo	Afrontamiento
Da igual lo que haga, mi dolor no cambiará	Lo conseguiré
No puedo soportar más este dolor	Si estoy tranquilo y relajado las cosas me irán mejor
Esto no acabará nunca	Puedo hacer algo para mejorar mi dolor
¿Cuándo va a empeorar?	Hay cosas peores que mi dolor
Este dolor me está matando	Pronto me encontraré mejor
Soy un caso desesperado	Puedo afrontarlo
Ya no puedo más	Tengo que distraerme

Butler et al (1989) demostraron que en caso de dolor posquirúrgico las estrategias cognitivas de afrontamiento y las ideas de catastrofismo tenían una relación significativamente positiva con la medicación, los informes de dolor y las valoraciones de las enfermeras sobre la tolerancia al dolor de los pacientes. Turner y Clancy (1986) demostraron que durante el tratamiento cognitivo conductual, las reducciones de catastrofismo estaban significativamente relacionadas con los incrementos de tolerancia al dolor y reducciones de los desequilibrios físico y psicosocial. También publicaron que, tras un tratamiento cognitivo conductual, las reducciones de catastrofismo estaban relacionadas con la reducción de la intensidad del dolor y de los trastornos físicos.

Se comprobó que, en pacientes con dolor lumbar y pacientes con artritis reumatoide, un porcentaje significativo de la variación del dolor y la discapacidad estaba justificado por factores cognitivos etiquetados como catastrofismo, desamparo, afrontamiento adaptativo y disponibilidad de recursos. En ambos grupos, las variables cognitivas de catastrofismo y afrontamiento adaptativo tenían un poder explicativo sustancialmente mayor que las variables relacionadas con la enfermedad o con el desequilibrio (p. ej., Flor et al 1993). Keefe et al (1989) comprobaron que los pacientes de artritis reumatoide que manifestaban un dolor intenso, discapacidad física y depresión expresaban un nivel excesivo de imágenes catastróficas en los cuestionarios administrados 6 meses después. Manne y Zautra (1992) revisaron la bibliografía disponible sobre el afrontamiento en pacientes de artritis reumatoide y concluyeron que el catastrofismo y el hacerse ilusiones iban acompañados de resultados funcionales peores, mientras que los pensamientos más positivos daban lugar a resultados funcionales mejores.

Reesor y Craig (1988) comprobaron que un mayor catastrofismo y la sensación de un menor sentido del control no eran congruentes con las exploraciones físicas de los pacientes con dolor lumbar. Además, los catastrofistas alcanzaban más respuestas insuficientes en la rehabilitación, y consumían mayor cantidad de recursos sanitarios. Las personas que recurrían espontáneamente a afirmaciones catastróficas indicaban más dolor que las que no eran catastrofistas, en diversos estudios de dolor agudo y crónico. Turner et al (2004) recurrieron a entrevistas electrónicas diarias para determinar la estabilidad del catastrofismo y su relación con el dolor y la discapacidad a lo largo del tiempo. Comprobaron que el catastrofismo es muy estable, y que va asociado con más dolor, más discapacidad y peor estado de humor diarios. Además, Gracely et al (2004) demostraron una estrecha relación entre el catastrofismo y las respuestas cerebrales de las regiones responsables de los procesos afectivos, motores y cognitivos del dolor ante un estímulo doloroso, en pacientes con síndrome de fibromialgia. Turk et al (1983) concluyeron que: «lo que parece dis-

tinguir a los individuos muy tolerantes de los poco tolerantes al dolor es su procesamiento cognitivo, ideas de catastrofismo y sensaciones que preceden, acompañan y siguen al estímulo adverso…» (pág. 197).

Estrategias de afrontamiento

La autorregulación del dolor y su impacto dependen de la forma específica de cómo una persona se enfrenta al dolor, se ajusta a él y reduce o minimiza el dolor y el trastorno que éste le causa: sus estrategias de afrontamiento. Los investigadores proponen que el afrontamiento se manifiesta mediante actos específicos espontáneos e intencionados, y que se puede evaluar en términos de comportamientos manifiestos y encubiertos:

- Las estrategias manifiestas de afrontamiento son el descanso, la medicación y la relajación.
- Las estrategias encubiertas de afrontamiento son los diversos métodos de distracción que uno aplica, el decir que el dolor disminuirá, la búsqueda de información y los intentos de solucionar el problema.

Se considera que las estrategias de afrontamiento alteran tanto la percepción de la intensidad del dolor como la propia capacidad para gestionarlo o tolerarlo y continuar con las actividades diarias.

Las investigaciones han comprobado que las estrategias de afrontamiento activo (esfuerzos para seguir activos a pesar del dolor, o para tratar de olvidarse del dolor, como hacer actividades o ignorarlo) se asocian con una funcionalidad adaptativa, y las estrategias de afrontamiento pasivo (depender de otros que les ayuden a controlar el dolor y la restricción de actividad) están relacionados con un mayor dolor y depresión. Sin embargo, más allá de todo esto no hay pruebas que apoyen la mayor eficacia de una estrategia activa de afrontamiento con respecto a otra (Fernández & Turk 1989). Las estrategias específicas de afrontamiento no siempre tienen que ser adaptativas o inadaptativas. Parece más probable que distintas estrategias serán más eficaces que otras para algunas personas y en algunas ocasiones, pero no necesariamente para todo mundo y en todas las ocasiones, o incluso para la misma persona en distintos momentos.

En muchos estudios se ha demostrado que si se da formación sobre la aplicación de estrategias adaptativas de afrontamiento, se reduce la apreciación de la intensidad del dolor y aumenta la tolerancia al mismo. El factor más importante de las estrategias de afrontamiento inadecuadas es la existencia de ideas catastróficas, más que diferencias en la naturaleza de las estrategias específicas de afrontamiento adaptativo. Basado en conceptos cognitivos conductuales sobre la importancia del afrontamiento específico de cada situación en pacientes con dolor crónico, Rosenstiel y Keefe (1983) elaboraron un cuestionario sobre estrategias de afrontamiento que incluía una escala para evaluar el catastrofismo. Utilizando cuestionarios, estos autores fueron capaces de predecir los ajustes conductuales y emocionales al dolor crónico de una muestra heterogénea de pacientes con dolor crónico.

En los pacientes con dolor crónico se han hecho diversos estudios para examinar los dos componentes cognitivos distintos de la experiencia dolorosa propuestos por la perspectiva cognitiva conductual. Por ejemplo, en un estudio que utilizaba un modelo causal, Turk y colaboradores (1995) demostraron la importante relación entre las percepciones de control y tensión afectiva en una muestra heterogénea de pacientes con dolor crónico. Lefebvre (1981), que basó su trabajo en la conceptualización de Beck (1972) de los errores lógicos del razonamiento de los pacientes deprimidos, demostró que los pacientes deprimidos con dolor lumbar cometen errores cognitivos tanto generales como específicos del dolor. Smith et al (1986) publicaron que los errores generales y específicos justificaban un porcentaje significativo de la varianza de la discapacidad más allá del que justificaba la gravedad del dolor, el número de tratamientos analgésicos o la depresión. También notaron que las distorsiones cognitivas relacionadas con el dolor estaban más estrechamente relacionadas con el dolor y la discapacidad que los errores cognitivos más generales.

Ninguno de los estudios citados evaluó ni la contribución de las autoevaluaciones relacionadas con el dolor y específicas de la situación, con las condiciones más generales de control personal sobre la experiencia dolorosa, las dos clases generales de variables cognitivas postuladas como importantes por la formulación cognitivo conductual del dolor crónico. Asimismo, tampoco existen estudios que hayan comparado este conjunto de variables cognitivas entre muestras de pacientes para los cuales existe una fuente documentada de estímulo nociceptivo, con aquellos en los que la etiología del dolor manifestado es más difusa y, a menudo, menos cierta, con lo que se podría argumentar que las variables de estímulo cognitivo serían un factor más destacado en aquellos pacientes en los que la causa del dolor es menos clara y, en consecuencia, se podría argumentar que existe un componente emocional mayor.

Tanto los pacientes con dolor lumbar crónico como con artritis reumatoide, las variables generales y cognitivas específicas de la situación tienen una relación mucho mayor con el dolor y la discapacidad que las variables relacionadas con la enfermedad. La combinación de variables cognitivas específicas de la situación y generales explicaba el 32 y el 60% de la variación del dolor y la discapacidad, respectivamente (Flor et al 1993).

Además de contribuir al mantenimiento del cuadro doloroso, el uso de estrategias de afrontamiento y evitación tiene otras consecuencias negativas. Después de haber alcanzado escaso éxito para controlar el dolor, los pacientes con dolor crónico pueden percibir el dolor y los factores que lo influyen como algo fuera de su control personal. Las personas que creen que el dolor es incontrolable, probablemente no intentarán nuevas estrategias para controlarlo. En lugar de eso, los pacientes con dolor se sienten cada vez más frustrados y desmoralizados cuando el dolor incontrolable interfiere con su participación en actividades recreativas satisfactorias, profesionales y sociales. Es frecuente que los pacientes con dolor recurran a estrategias de afrontamiento pasivas, como inactividad, automedicación o alcoholismo, para reducir su tensión emocional y el dolor.

Las personas con dolor crónico que consideran tener escaso control personal sobre su dolor también tienen una gran probabilidad de ser catastrofistas sobre el impacto de las situaciones que desencadenan o agravan el dolor, o sobre el impacto de las fases de recrudecimiento del dolor. Por el contrario, las personas que creen ser capaces de controlar las situaciones que contribuyen al agravamiento del dolor tienen más recursos y es más probable que desarrollen estrategias eficaces (p. ej., estrategias de relajación o de gestión de la tensión descritas más adelante) para limitar el impacto de los episodios de dolor o los recrudecimientos, y por tanto, son capaces de limitar el impacto del dolor.

Si los factores psicológicos pueden influir sobre el dolor de forma inadaptativa, también pueden tener un efecto positivo. Las personas que consideran que tienen diversos métodos adecuados para afrontar el dolor pueden sufrir menos que las que se sienten desamparadas y desesperadas. En el Capítulo 22 consideraremos algunas de las intervenciones psicológicas que han demostrado ser eficaces para ayudar a las personas con dolor persistente o incluso para eliminar su dolor, o si su dolor no se puede eliminar, para reducirlo, así como para reducir su tensión y su sufrimiento. Estas intervenciones se diseñaron no solamente para reducir el dolor sino también para mejorar la funcionalidad física y psicológica. Evidentemente, se ha comprobado que los cambios en la predisposición a controlar el propio dolor son los que obtienen los mejores resultados (Jensen et al 2004).

Atención

La presencia del dolor puede cambiar la forma en cómo las personas procesarán la información relacionada con el dolor o de otro tipo. Por ejemplo, la presencia del dolor crónico puede centrar la tensión en todo tipo de señales orgánicas. Se ha comprobado que las personas con dolor crónico comunican una multitud de síntomas corporales, además del dolor (p. ej., Wolfe et al 1990). Los pacientes pueden interpretar

los síntomas de dolor como indicativos de una enfermedad subyacente, y pueden hacer cualquier cosa para evitar las exacerbaciones del dolor, casi siempre recurriendo a la inactividad. Por ejemplo, en caso de dolor lumbar a menudo se recomienda descanso en cama para aliviar la presión sobre la columna. Los pacientes que creen que cualquier movimiento de la espalda puede empeorar su situación pueden seguir manteniendo esta creencia en la fase crónica, cuando su inactividad no sólo no es necesaria sino que puede ser perjudicial.

Riley et al (1998) sugieren que los maltratos físicos y sexuales pueden provocar una atención excesivamente elevada y una interpretación desmesurada de los síntomas corporales, un planteamiento compatible con una mayor vulnerabilidad debida a una estimulación excesiva. Los resultados del estudio de Morpurgo y colaboradores (1983) aportan pruebas experimentales a esta suposición. Estos autores demostraron que los cerebros de gatitos sometidos a estímulos dolorosos presentaban representaciones mayores de la región corporal afectada en el tálamo y la corteza. Esto podría constituir una base fisiológica para la vulnerabilidad de determinadas partes del cuerpo debida a un traumatismo precoz, y está de acuerdo con la bibliografía creciente sobre la reorganización cortical relacionada con las lesiones y los cambios ambientales (véase también Kaas 2000).

Otra suposición de los teóricos cognitivos conductuales ha sido que el dolor atrae la atención, y que esta mayor atención por el dolor también aumenta el dolor provocado por un estímulo nociceptivo. Hayes et al (1981) han demostrado muy convincentemente que centrar la atención en un estímulo doloroso de la cara, comparado con concentrar la atención de un estímulo doloroso en un punto más apartado, sobre la mano, provocó la aparición de un número mayor de puntas de transmisión neuronal en el tronco cerebral de los monos en los que se probó. Se han publicado datos similares en estudios de imagen por resonancia magnética funcional en seres humanos. Por ejemplo, Bantick et al (2002) y Tracey et al (2002) demostraron que centrar la atención en el estímulo doloroso provoca una mayor activación de la sustancia gris que rodea el acueducto, mientras que la distracción provoca una menor activación de diversas zonas de la matriz del dolor, incluidos el tálamo, la ínsula y partes del cíngulo anterior. Estos resultados se confirmaron mediante estudios neurofisiológicos (p. ej., Davis et al 2000). Esta activación reducida de las zonas que participan en la distracción durante el procesado del estímulo nociceptivo parece estar mediada por una modulación prefrontal y cingular descendente del tronco cerebral, unida a una inhibición de la señal de entrada nociceptiva ascendente provocada por las vías descendentes (Valet et al 2004; véase Fig. 15.3).

Los estudios que aplican paradigmas experimentales habituales en psicología, como el test Stroop o la prueba de detección de puntos han obtenido resultados más inconstantes (véanse las revisiones de Eccleston & Crombez 1999, Pincus & Morley 2001, Roelofs et al 2002), aunque, en general, favorecen la idea de una atención selectiva a cuestiones relacionadas con el dolor en pacientes con dolor crónico.

Memoria del dolor

La expectativa ante un estímulo doloroso también puede estar agravada por el hecho de que los pacientes tienden a recordar más el dolor cuando están sufriéndolo que cuando no (Eich et al 1985, Linton & Götestam 1985). Por tanto, pueden concentrarse específicamente en estímulos que predicen el dolor y volverse excesivamente evitadores. La activación de un recuerdo de un acontecimiento doloroso o tensional puede desencadenar respuestas periféricas que forman parte de la red de perspectivas de este acontecimiento (Lang 1979) y que pueden contribuir a incrementar la percepción del dolor. Por tanto, las imágenes y pensamientos de un dolor limitante o una exageración del dolor estimulan la activación del simpático, con incremento de la tensión muscular y de la atención, y pueden pasar a ser ellos mismos estímulos de la activación de la señal de entrada nociceptiva. Por ejemplo, Rimm y Litvak (1969) demostraron que los individuos presentan un estímulo fisiológico simplemente cuando piensan o imaginan experiencias dolorosas. Moulton y Spence (1992) observaron que la discusión o la imaginación de acontecimientos dolorosos produce incrementos del ritmo cardíaco, de la conductividad de la piel y del EMG frontal de todo el mundo, así como incrementos muy marcados de los niveles de EMG en la zona afectada de los pacientes con dolor, comparados con controles sanos. Vlaeyen y colaboradores (1999) también demostraron que la observación de otras personas realizando actividades temidas por los pacientes con dolor de espalda podían elevar la tensión muscular.

Diversos estudios han demostrado que, cuando se les pide a los pacientes con dolor crónico que expliquen una experiencia vital, mediante ejercicios de memoria autobiográfica, se centran selectivamente en acontecimientos de su vida negativos y dolorosos (p. ej., Wright & Morley 1995). Este énfasis en los recuerdos autobiográficos negativos no solamente es cierto cuando experimentan dolor agudo sino incluso en episodios libres de dolor.

Además de los recuerdos explícitos de dolor accesibles a la consciencia, los recuerdos implícitos e inconscientes de dolor también pueden

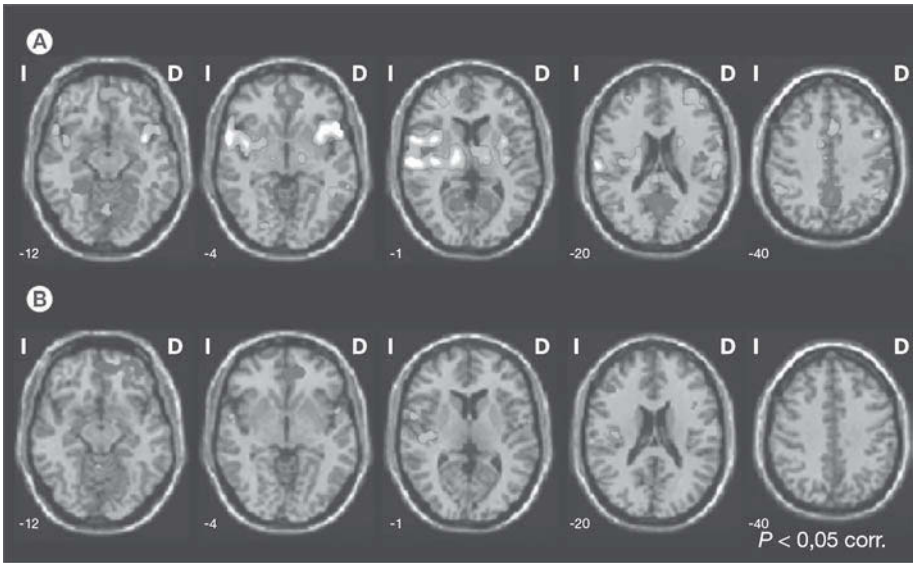


Fig. 15.3•Procesado cerebral de la información nociceptiva de entrada (dolor tónico por calor) en ausencia (**A**) y presencia (**B**) de una tarea de distracción de Stroop. Obsérvese la gran reducción de la actividad cerebral en la situación **B** (distracción) que también guarda relación con una reducción en la percepción del dolor. Las imágenes son de una resonancia magnética funcional del estímulo doloroso. (Reproducido de Valet et al 2004. Copyright 2000, de la International Association for the Study of Pain.) (Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

tener un papel importante en la evolución del dolor crónico. Los recuerdos no declarativos, implícitos o somatosensoriales del dolor que se manifiestan como una representación alterada en el cerebro de partes del organismo afectadas por el dolor, pueden tener un papel importante en agravar y mantener el dolor, como se describe más adelante. Por ejemplo, se ha demostrado que el dolor crónico provoca la aparición de recuerdos de dolor somatosensorial específicos para un punto de dolor, y que se manifiestan como una representación aumentada de tamaño de la parte del organismo afectada por el dolor en la corteza somatosensorial (SI) primaria y en otras zonas que participan en el procesamiento del dolor (Flor et al 1997a, Gracely et al 2002). Se sabe que existen zonas específicas de la corteza SI que codifican el estímulo doloroso, y que son distintas de las zonas que codifican los estímulos no dolorosos (véase también Treede et al 1999). La expansión de estas zonas, también llamada reorganización cortical, llevaría a una mayor percepción tanto de los estímulos dolorosos como de los no dolorosos, en la parte del organismo afectada. Además, en los pacientes con dolor crónico se ha observado una excitabilidad cortical generalmente acentuada (véase Flor et al 1997b). Este tipo de recuerdos del dolor implícito habitualmente escapa a la percepción consciente del paciente, pero provoca una mayor respuesta a los estímulos que se originan en la zona del cuerpo afectada. Por tanto, los recuerdos de dolor aprendidos (p. ej., procesos psicológicos) influyen directamente en el procesamiento fisiológico del dolor (Flor 2000a).

Un ejemplo más espectacular de los recuerdos aprendidos del dolor es el descrito para los pacientes con dolor en un miembro fantasma (véase Flor et al 1995a). En los pacientes con amputación traumática de la extremidad superior, la magnitud del dolor del miembro fantasma es proporcional a la cantidad de reorganización de la corteza somatosensorial primaria, concretamente a la magnitud del desplazamiento de la representación de la zona cortical hacia el área que antes estaba ocupada por la representación de la mano actualmente ausente (véase Fig. 15.4). La magnitud de este desplazamiento es proporcional al dolor previo a la amputación; este desplazamiento no se produce en los amputados congénitos que nunca han aprendido a asociar la zona del cuerpo afectada con una zona de representación cortical específica (Flor 2002b). Melzack (1992) ya ha sugerido que los recuerdos de dolor somatosensorial pueden ser la causa del dolor del miembro fantasma. Los pacientes con amputaciones parecen tener mayor probabilidad de experimentar un dolor de miembro fantasma cuando éste ya dolía antes de la amputación (Nikolajsen et al 1997, Sherman 1997; véase también Capítulo 61) y menor cuando se bloqueó la percepción nociceptiva durante el período periamputativo (Fig. 15.4). Cuando se produce un desplazamiento de las zonas corticales adyacentes hacia la zona de la amputación, las neuronas nociceptivas de la zona de amputación responden a los impulsos de entrada de las zonas vecinas, pero la sensación se percibe como si procediera de la parte del cuerpo amputada, lo que provoca dolor del miembro fantasma. Los mecanismos periféricos también desempeñan un papel significativo para mantener este desplazamiento reorganizativo (véase Capítulo 61).

APRENDIZAJE NO ASOCIATIVO

Los procesos de aprendizaje pueden clasificarse en no asociativos y asociativos. La habituación y la sensibilización son procesos de aprendizaje no asociativo. La habituación se define como la reducción de la intensidad de una respuesta (fisiológica, conductual, subjetiva) cuando aparece repetidamente un estímulo siempre idéntico. La sensibilización inversa se define como un incremento de la intensidad de una respuesta cuando se presenta un estímulo idéntico muchas veces. La habituación provoca una reducción de la orientación inicial hacia estímulos relevantes, lo

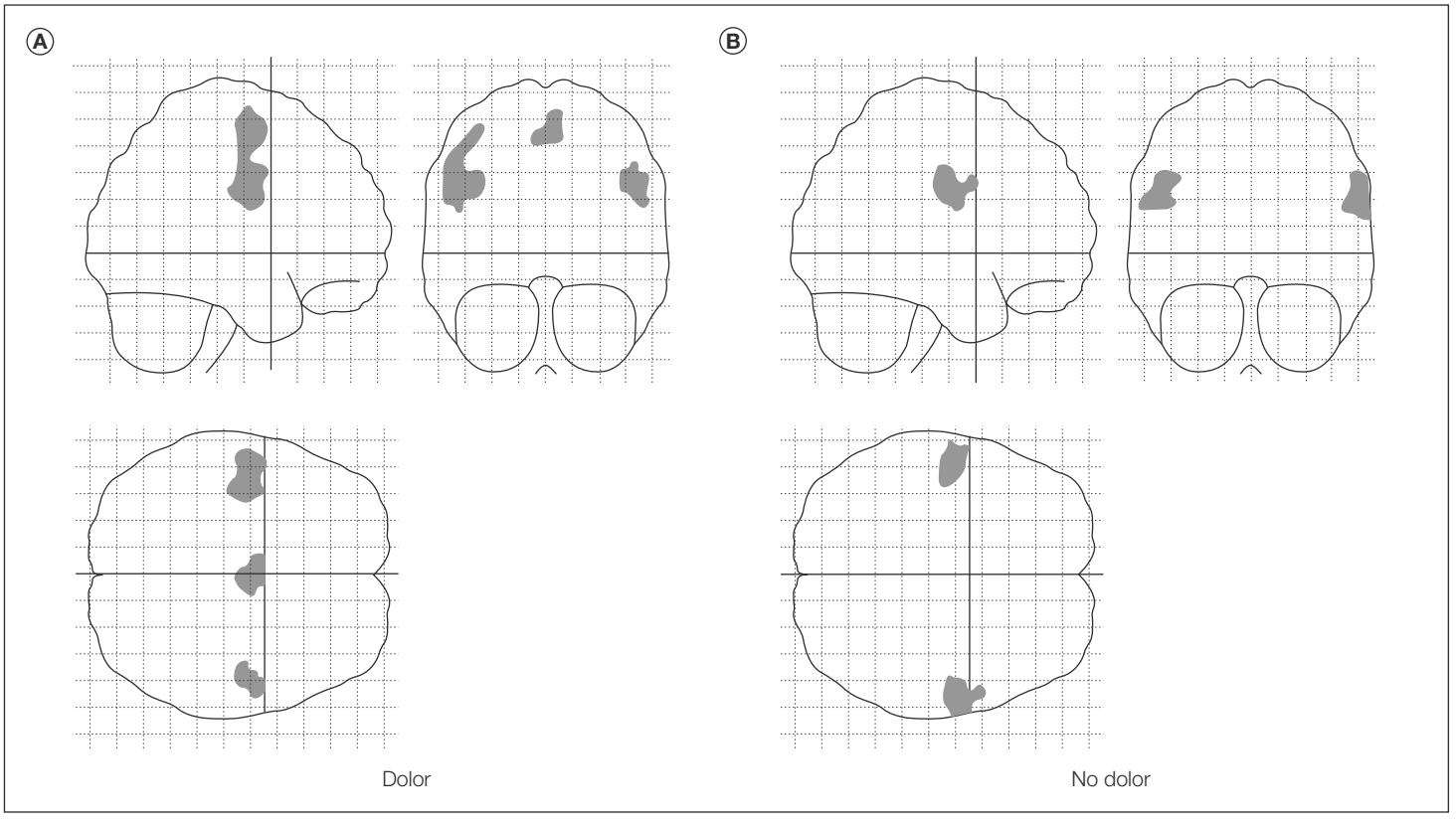


Fig. 15.4•A y **B**. Representación de los movimientos de los labios en la corteza somatosensorial primaria y motora en amputados de la extremidad superior, con dolor del miembro fantasma (**A**) y amputados de la extremidad superior sin dolor del miembro fantasma (**B**), valoradas mediante imágenes de resonancia magnética funcional. **A** y **B** muestran las reactivaciones en una imagen de cerebro transparente.

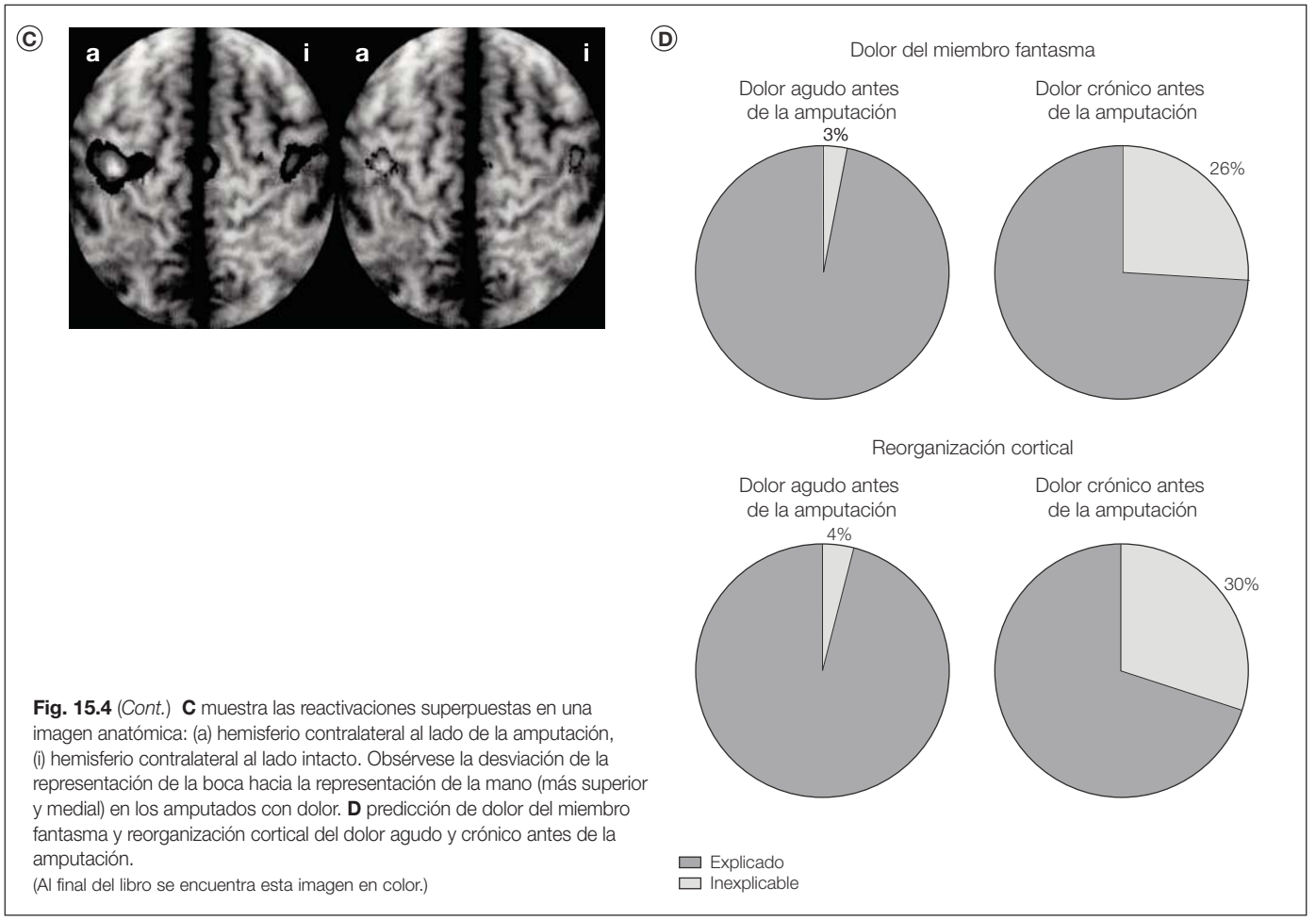


Fig. 15.4 (*Cont.*) **C** muestra las reactivaciones superpuestas en una imagen anatómica: (a) hemisferio contralateral al lado de la amputación, (i) hemisferio contralateral al lado intacto. Obsérvese la desviación de la representación de la boca hacia la representación de la mano (más superior y medial) en los amputados con dolor. **D** predicción de dolor del miembro fantasma y reorganización cortical del dolor agudo y crónico antes de la amputación.
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

que permite ajustar la atención hacia nuevas configuraciones de estímulos. El umbral de fondo del organismo determina la velocidad de habituación, así como otros factores, como la intensidad del estímulo, la duración del estímulo y la frecuencia de presentación (véase Groves & Thompson 1970). Una condición previa importante para la desensibilización a los estímulos dolorosos es la existencia de un nivel de umbral bajo que se puede inducir, ya sea con fármacos o psicológicamente (p. ej., información, desensibilización, exposición previa a acontecimientos temidos).

A pesar de que, habitualmente, se menosprecian en las discusiones sobre el dolor, la habituación y la sensibilización son mecanismos de aprendizaje importantes que participan en la aparición de los síndromes de dolor crónico. A menudo, los estímulos nocivos no conducen a la habituación de las sensaciones y de las respuestas fisiológicas sino que, por el contrario, pueden provocar una elevación tanto de las respuestas fisiológicas específicas del dolor como del nivel umbral autónomo central inespecífico y psicológico, incluso tras una presentación repetida de los estímulos dolorosos. La habituación de los estímulos dolorosos aumenta con la información sensorial; por ejemplo, si se informa a una persona de cuáles son las respuestas físicas y psicológicas que pueden ocurrir durante la presentación de los estímulos dolorosos y se le pide que se anticipe a ellos. Cuanto más congruente sea la preparación para un estímulo doloroso con las sensaciones que suceden después, mayor es la habituación. La información sensorial acelera la habituación y reduce la activación provocada por la sorpresa, la inseguridad y la amenaza. Éste podría ser el mecanismo subyacente para los efectos descritos en un gran número de estudios que avalan los resultados positivos de la información preparatoria ante intervenciones dolorosas agudas, como una operación o una aspiración de médula ósea (Devine 1992, Horn et al 1994).

Diversos estudios han encontrado diferencias en la habituación a los estímulos dolorosos entre controles sanos y pacientes con dolor crónico. Los controles sanos tienden a habituarse en lugar de sensibilizarse a los estímulos dolorosos, como los estímulos eléctricos (Ernst et al 1986) y la presión fría (Leblanc & Potvin 1966), mientras que en los pacientes con dolor crónico a menudo se ha observado que se sensibilizan. Peters et al (1989), por ejemplo, expusieron a pacientes con dolor lumbar crónico y a controles sanos a estímulos dolorosos agudos, y comprobaron la falta de habituación (sensibilización) en los pacientes con dolor crónico de espalda, en comparación con los controles sanos. En diversos estudios se ha reproducido el hallazgo de una mayor sensibilidad al dolor en los pacientes con dolor crónico (Lorenz et al 1996, Kleinböhl et al 1999; véase Fig. 15.5). En pacientes con síndrome de fibromialgia, se han documentado tanto sensibilización al estímulo doloroso como respuestas cerebrales intensificadas (p. ej., Gracely et al 2002, Petzke et al 2003).

Sin embargo, no todos los tipos de dolor presentan niveles similares de sensibilización. Flor et al (2004) comprobaron que existía una sensibilización tanto perceptual como central (potenciales evocados somatosensoriales) en pacientes que padecían un dolor de espalda crónico continuo, pero no en pacientes con episodios de cefaleas. Un nivel elevado de sensibilización a los estímulos dolorosos y no dolorosos (hiperalgesia y alodinia) puede ser un indicio de cambios plásticos en el sistema nervioso central del paciente, como se ha expuesto anteriormente. El tratamiento de estos pacientes debe centrarse en la reducción de la sensibilidad al dolor.

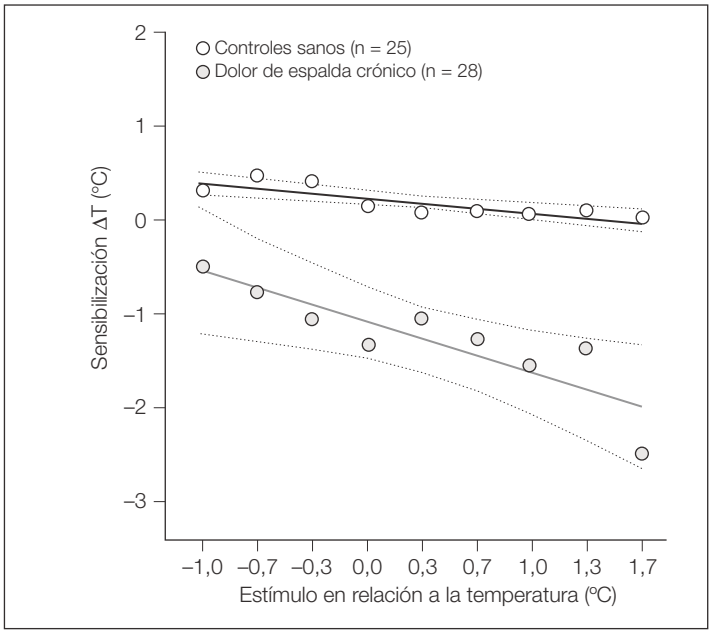


Fig. 15.5• Sensibilización experimental medida con los cambios ajustados de temperatura ΔT durante el calor tónico, como una función del estímulo relativo a la temperatura, en individuos sanos y pacientes con dolor de espalda crónico. Los símbolos indican valores medios sobre el estímulo de temperatura relativo al umbral individual de dolor. La habituación está por encima de la línea del 0; la sensibilización, por debajo. Se dan los gradientes de regresión lineal de cada grupo, con intervalos de confianza del 95% (líneas de puntos). Mientras que los individuos sanos presentan habituación a temperaturas no dolorosas y solamente tienden a la sensibilización a intensidades dolorosas, los pacientes con dolor muscular locomotor ya presentan una mayor sensibilidad a temperaturas no dolorosas, que con intensidades dolorosas incluso aumenta. El nivel y la pendiente de las funciones psicométricas difieren. (De Kleinböhl et al 1999. Copyright 2000, de la International Association for the Study of Pain.)

APRENDIZAJE ASOCIATIVO

Se han descrito diversos tipos de aprendizaje asociativo. El condicionamiento respondiente o pavloviano consiste en que un estímulo originalmente neutral (estímulo condicionado, EC) se asocia repetidamente con un estímulo biológicamente significativo (estímulo no condicionado, ENC) que provoca una respuesta biológicamente predeterminada (respuesta no condicionada, RNC) y, con el tiempo, llega a provocar una respuesta aprendida (respuesta condicionada, RC), que puede ser parecida a la RNC o puede ser compensadora de sus efectos, dependiendo del tipo de estímulo. Este tipo de aprendizaje asociativo conduce a un mayor número de estímulos que marcan determinados acontecimientos ambientales y ayudan a la persona a predecir la aparición de acontecimientos futuros.

Un segundo tipo de aprendizaje asociativo –condicionamiento operativo o instrumental– no asocia los distintos tipos de estímulos entre sí sino que combina determinadas respuestas con consecuencias específicas del condicionamiento operativo:

- Una respuesta que va seguida por un refuerzo positivo aumentará de frecuencia (reforzamiento positivo).
- Una respuesta que va seguida por un refuerzo negativo o un castigo reducirá la frecuencia (castigo).
- Si desaparece el refuerzo negativo o el castigo, la respuesta aumentará en frecuencia (reforzamiento negativo).
- Si desaparece el refuerzo positivo se reducirá la frecuencia de la respuesta (castigo de tipo 2).

Este tipo de aprendizaje asociativo se basa en la asociación de cierta respuesta con una consecuencia y, por tanto, tendrá un efecto específico sobre el comportamiento que muestra la persona. Puede haber interacciones entre el condicionamiento respondiente y el operativo; por ejemplo, a lo largo del tiempo un estímulo puede señalar una recompensa o un castigo y, por tanto, puede convertirse en un estímulo discriminativo mediante una combinación de condicionamiento operativo y respondiente. El tercer tipo de condicionamiento asociativo –aprendizaje de reglas– no se ha revisado hasta la fecha con respecto al dolor.

Condicionamiento operativo

Ya en 1913, Collie discutió los efectos de los factores ambientales en la descripción de la experiencia de personas que padecían dolor. La formulación del condicionamiento operativo propuesta por Fordyce (1976, 2000) ha contribuido sustancialmente a nuestros conocimientos sobre el dolor crónico, y ha tenido un impacto significativo sobre el tratamiento de la rehabilitación. El modelo operativo distingue entre la experiencia privada del dolor y los comportamientos visibles y cuantificables ante el dolor, como la comunicación manifiesta del dolor, la tensión y el sufrimiento, como quejarse, hacer muecas o tomar una medicación. Son estos comportamientos, y no el dolor en sí mismo, los que se supone que son modificables mediante la evaluación de la conducta y el tratamiento.

El modelo de condicionamiento operativo propone que los comportamientos ante un dolor agudo pueden verse sometidos al control de contingencias externas de refuerzo, y evolucionar hasta convertirse en un problema de dolor crónico. Las conductas de dolor pueden experimentar un refuerzo positivo (p. ej., mediante la atención del cónyuge o el profesional sanitario). Las conductas asociadas al dolor también pueden mantenerse a pesar de terminar los estados desagradables, como la reducción del nivel del dolor obtenido con analgésicos o la inactividad, o al evitar actividades no deseadas, como el trabajo o una actividad sexual no apetecida (refuerzo negativo). Además, las conductas indicativas de bienestar (p. ej., actividades funcionales como el trabajo, el cuidado del hogar y la higiene personal) pueden no estar suficientemente reforzadas, lo que hace que se mantengan comportamientos más satisfactorios, como el del dolor.

Estos principios sugieren que si los comportamientos que denotan dolor tienen consecuencias positivas o hacen desaparecer las negativas, estos comportamientos de dolor aumentarán de frecuencia. El paciente puede recibir atención (a menudo, simpatía) y se puede desprender de ciertas responsabilidades cuando emite estos comportamientos. La queja conduce a una mayor atención y asistencia, lo que constituye un refuerzo positivo de las quejas de dolor del paciente. Los profesionales sanitarios pueden ofrecer analgésicos en respuesta a los comportamientos dolorosos, con lo que la medicación pasa a ser dependiente del dolor. Es decir, las quejas y otros comportamientos del paciente tienen una capacidad muy poderosa de generar respuestas en otros. Por ejemplo, Turk & Okifuji (1997) demostraron que los médicos recetan opioides en función de las quejas de los pacientes y de lo que éstos dicen que es la causa de sus síntomas, no basándose en la presencia de una patología física real. Las posibles recompensas son la atención y una abdicación legitimizada de responsabilidades. En consecuencia, la conducta de dolor desencadenada originalmente por factores orgánicos puede llegar a ser controlada –totalmente o en parte– por acontecimientos ambientales de refuerzo.

Igual que el dolor respondiente, en el que las conductas de dolor están relacionadas directamente con la presencia de una nocicepción previa (y sólo más tarde dependen de un estímulo condicionado), el «dolor» operativo (o sea, la conducta de dolor) originalmente aparece como consecuencia de un estímulo de dolor agudo. Después, el comportamiento del dolor puede ser emitido en ausencia de la nocicepción. Concretamente, el modelo de condicionamiento operativo sugiere que el mantenimiento de las conductas de dolor puede persistir a través de un proceso de refuerzo y aprendizaje operativo o instrumental. El modelo no se ocupa directamente del dolor porque éste no se puede observar directamente, sino de las manifestaciones francas de

dolor, tensión y sufrimiento. En base a las consecuencias de las respuestas de conducta específicas se ha propuesto que las conductas de dolor pueden persistir después de haberse resuelto la causa inicial o haberse reducido mucho. En un modelo clásico o de condicionamiento respondiente, la anticipación de la policepción o el miedo a la lesión pueden ser factores que mantengan una conducta mal adaptada, mientras que en el modelo operativo la percepción de refuerzos positivos y la evitación o la huida de refuerzos negativos sirve para mantener las conductas inadaptadas de dolor. El planteamiento respondiente se centra en los estímulos que provocan dolor; el planteamiento operativo se centra en las respuestas relacionadas con el dolor.

Aunque el modelo operativo ha tenido un impacto significativo sobre el tratamiento de los pacientes con dolor crónico, existen pocas pruebas experimentales que lo hayan probado directamente. Los primeros estudios publicados por Cairns y Pasino (1977) y Doleys et al (1982) demostraron que las conductas de dolor (concretamente la inactividad) se pueden reducir, y que las conductas de bienestar (p. ej., la actividad) pueden aumentar mediante un refuerzo verbal, con o sin retroalimentación, si se establecen cuotas de ejercicio. Block et al (1980) demostraron que los pacientes con dolor comunicaban niveles distintos de dolor en una situación experimental, dependiendo de si creían que sus cónyuges o acompañantes les observaban o no. Los pacientes con dolor con cónyuges poco solícitos decían sentir más dolor cuando había un observador neutral. Cuando estaban presentes los cónyuges solícitos los pacientes con dolor decían sentir más dolor que cuando había un observador neutral. Los pacientes con dolor crónico decían sentir un dolor más intenso y realizar menos actividad cuando calificaban a su cónyuge de solícito (Turk et al 1992). Romano et al (1992) grabaron en vídeo a los pacientes y a sus cónyuges mientras participaban en una serie de actividades domésticas compartidas, grabando las conductas de dolor de los pacientes y las respuestas de los cónyuges. Los análisis secuenciales demostraron que los comportamientos de los cónyuges solícitos tenían una mayor probabilidad de preceder y seguir a las conductas de dolor en pacientes con dolor, que en controles sanos.

Aplicando la observación de la conducta, Lousberg et al (1992) notaron una menor persistencia en las tareas rutinarias de los pacientes cuando sus cónyuges solícitos estaban presentes. En otro estudio, Flor y colaboradores (1995b) probaron los umbrales del dolor y la tolerancia al dolor de pacientes con dolor crónico de espalda mediante una prueba de presión fría que se hacía una vez en presencia del cónyuge y otra vez en ausencia del mismo. Cuando los cónyuges solícitos estaban presentes, los pacientes eran mucho más sensibles al dolor que cuando no estaban. Los pacientes con cónyuges no solícitos no presentaban conductas distintas cuando éstos estaban presentes o no. Este efecto también se ha confirmado en las respuestas cerebrales a los estímulos dolorosos (Flor et al 2005).

Los pacientes con dolor crónico de espalda cuyos cónyuges reforzaban frecuentemente la expresión de conductas dolorosas presentaron un incremento de 2,5 veces en el campo de fuerza global del ECG en respuesta al estímulo doloroso de la espalda, mientras que ello no afectaba al estímulo del dedo cuando se comprobaba en presencia o ausencia del cónyuge (Fig. 15.6). Los últimos estudios sugieren que los cónyuges pueden servir como estímulo discriminativo para la presentación de conductas de dolor en pacientes con dolor crónico, incluidas su comunicación de intensidad del dolor y las respuestas fisiológicas. Los profesionales sanitarios también pueden convertirse en claves de discriminación que influyen en las respuestas de los pacientes (Turk et al 2000).

De importancia similar es el condicionamiento operativo relacionado con el consumo de medicamentos contra el dolor. Con frecuencia los médicos dicen a sus pacientes o a los miembros allegados de la familia que no sigan tomando analgésicos a menos que el dolor alcance niveles insoportables (toma a demanda). Cuando se toman analgésicos a ese nivel, tanto los factores farmacológicos como los de conducta pueden contribuir a un uso inadecuado de la medicación, y en casos graves incluso a una dependencia farmacológica. Si solamente se toman analgésicos cuando se alcanzan niveles máximos de dolor, el efecto de la medicación es menos potente y los pacientes entran en un ciclo de fases de medicación intensa y medicación reducida que facilita la aparición de la dependencia. Además, el consumo de medicamentos es un refuerzo negativo, porque acaba con un estado rechazable (dolor). Por tanto, la conducta reductora del dolor (consumo de analgésicos) aumenta su frecuencia. Por eso tanto los farmacoterapeutas (como Zenz & Willweber-Strumpf 1993) como los psicólogos de conducta (p. ej., Fordyce 1976, 1988) recomiendan que los analgésicos no se tomen en función del dolor sino del tiempo, adaptado al nivel específico del dolor del paciente y a la vida media del fármaco. Esto elimina la variabilidad inadaptativa de los niveles de fármaco en sangre e interrumpe el proceso de refuerzo negativo, puesto que ahora la toma de la medicación se relaciona con una hora concreta del día y no con niveles de dolor.

El refuerzo negativo de los niveles de actividad es un proceso importante para el desarrollo de la discapacidad. Las personas con dolor crónico habitualmente intentan basar sus decisiones sobre la cantidad de actividad física o trabajo que realizan en función del nivel de dolor que experimentan o prevén. Curiosamente, descubrimos (Turk et al 1996) que los pacientes con un diagnóstico de síndrome de fibromialgia sobrestimaban la magnitud de sus limitaciones físicas. Esta sobrestimación puede conducir a una profecía que se cumple a sí misma e inhiben su actividad porque se consideran a sí mismos más discapacitados de lo que están, llegando incluso a impedirles hacer cualquier esfuerzo para intentar hacer un actividad física que consideran más allá de su capacidad. Se realiza una actividad específica (p. ej., andar) hasta que aparece dolor, momento en que dicha actividad se sustituye por el descanso. A continuación, el dolor se reduce. Esta reducción del estado evasivo (dolor) constituye un refuerzo negativo del cese de la actividad. Lo mismo que pasaba con el consumo de analgésicos, el cese de actividad se debe hacer depender de la cantidad de actividad realizada (o sea de una cuota, como por ejemplo, número de escalones subidos, distancia andada) antes que de la cantidad de dolor. Así, se elimina la capacidad reforzadora del descanso en el dolor. Esta formulación apoya la estrategia de estimular a los pacientes a que hagan actividades hasta que cumplan una cuota determinada y no hasta que sientan un dolor insoportable.

Las sugerencias de Fordyce (1976) sobre la capacidad de condicionar las conductas de dolor pueden extenderse a todos los niveles de la experiencia del dolor: el condicionamiento operativo puede modificar no sólo las conductas del dolor sino también las respuestas fisiológicas al mismo. Esto es lo que se demostraba en el caso de las respuestas cerebrales reforzadas a los estímulos dolorosos en presencia de un cónyuge de refuerzo. En una prueba directa de los efectos del refuerzo verbal, Flor et al (2002a) reforzaron positivamente el incremento o la reducción de las comunicaciones subjetivas de dolor a cuatro niveles de estímulos dolorosos, registrando a la vez el EEG y algunas variables fisiológicas periféricas. Tanto los pacientes como los controles sanos aprendieron por igual a aumentar o reducir las puntuaciones del dolor. Sin embargo, los pacientes presentan una extinción mucho más retrasada de las comunicaciones verbales y de las respuestas cerebrales acentuadas al incremento del dolor. Estos resultados sugieren que los pacientes con dolor pueden responder con mayor intensidad a contingencias de refuerzo relacionadas con el dolor que las personas sin dolor.

Condicionamiento respondiente

Gentry y Bernal (1977) fueron los primeros en describir un modelo respondiente del desarrollo de dolor crónico. Sugirieron que el dolor agudo (el estímulo no condicionado, ENC) asociado con la activación del simpático y el incremento generalizado de la tensión muscular (la respuesta no condicionada, RNC) pueden evolucionar hacia un problema

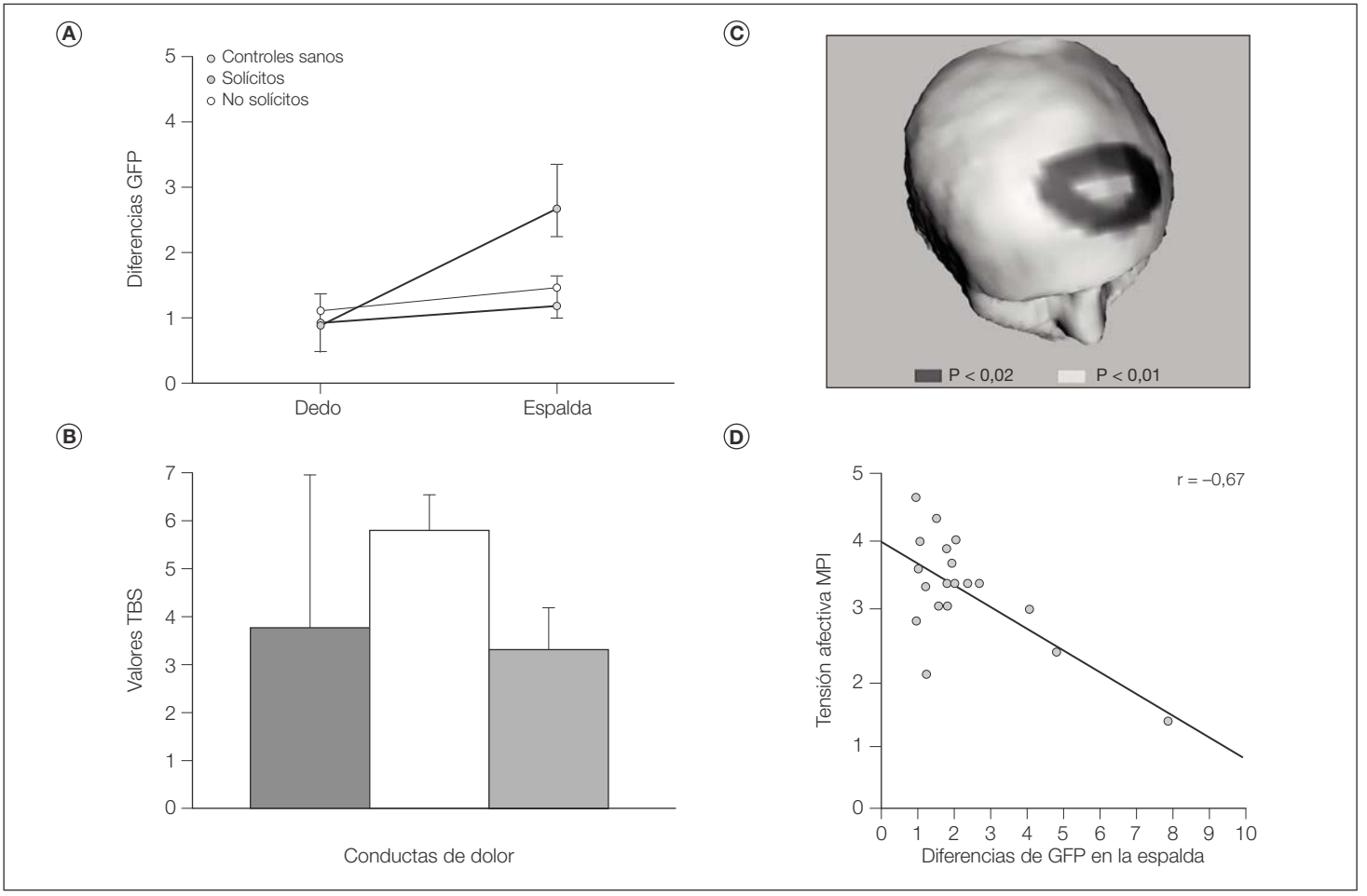


Fig. 15.6•A Potencia de campo global (GFP) del electroencefalograma en respuesta al estímulo doloroso del dedo o de la espalda en presencia o en ausencia del cónyuge. Cuanto mayor es el valor GFP, mayor es la respuesta del EEG al estímulo del dolor en presencia o ausencia del cónyuge. **B** Mayores respuestas cerebrales a la presencia del cónyuge en el grupo solícito se asocian con mayores niveles de conducta del dolor. **C** Diferencia media de respuesta cerebral en presencia o en ausencia del cónyuge, registrada para las posiciones individuales de cada electrodo. El principal «efecto cónyuge» se localiza en la región frontocentral que representa la corteza cingulada anterior. **D** La tensión afectiva fue menor en pacientes con valores GFP elevados, en presencia del cónyuge, lo que indica que aunque las conductas de dolor y las puntuaciones de dolor fueron más elevadas, el humor era mejor en los pacientes con cónyuges muy solícitos. MPI, test multidimensional del dolor; TBS, escala de comportamiento del dolor de Tübingen.
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

de dolor crónico a través de un proceso de condicionamiento clásico. En su modelo, la asociación frecuente de estímulos inocuos (estímulos condicionados, EC), como cierto entorno o cierta posición del cuerpo, con estados de dolor agudo, pueden desencadenar el miedo al dolor, la activación del simpático y una mayor tensión muscular (la respuesta condicionada, RC) a estos estímulos antes neutrales. Gentry y Bernal también sugerían que este proceso de condicionamiento puede conducir a un ciclo de dolor y tensión que puede mantener el problema del dolor crónico, independientemente de la lesión tisular inicial. Por tanto, el dolor resultante de este proceso puede ser un tipo de dolor puramente muscular locomotor, sin la más mínima relación con la causa original del dolor.

Linton et al (1985) también trabajaron sobre la perspectiva del condicionamiento respondiente del dolor crónico, y destacaron que existe un amplio abanico de estímulos que pueden actuar como EC y ENC. Destacan que tanto los estímulos nocivos directos como indirectos (p. ej., dolor provocado por una hernia discal, transportar pesos con un problema de espalda) pueden ser ENC importantes. Mientras que el ENC puede estar relacionado con una lesión, la RNC se manifiesta habitualmente como la activación del sistema nervioso simpático, incrementando la ansiedad y la tensión muscular. Inicialmente, el EC relacionado con el ENC y la RC no es el dolor, pero puede provocarlo al cabo de un tiempo. Linton et al (1985) afirman que no hay pruebas de condicionamiento clásico del dolor neurológico, solamente de ansiedad y de la activación fisiológica relacionada. Esta ansiedad elevada puede provocar una mayor sensibilidad a los estímulos nocivos (Asmundson et al 1999, Vlaeyen & Unton 2000; véase el Capítulo 14). El hecho de que la tensión muscular producida por la contracción de los músculos provoque dolor depende de:

1. La cantidad de contracción muscular.
2. La duración de dicha contracción.
3. La vulnerabilidad individual (factores predisponentes como lesiones previas o características de la personalidad).

Por tanto, el dolor producido por la tensión muscular puede no ser el mismo que el dolor original; sin embargo, los pacientes (y los médicos) pueden no ser capaces de discriminar entre los dos.

Existe una prueba inicial del papel del condicionamiento respondiente en los pacientes con dolor crónico. Por ejemplo, pacientes que habían padecido dolor en la región superior de la espalda y controles sanos recibieron estímulos no condicionados (estímulo eléctrico doloroso) en el antebrazo, la imagen de un cadáver (considerada muy relacionada con el dolor) sirvió de EC+ (seguido por un shock, la mayoría

de las veces), mientras que la imagen de un conejo (señal positiva no relacionada con el dolor) sirvió de EC– (nunca seguida por un shock). Los pacientes con dolor crónico de espalda presentaban una gran tensión muscular en el antebrazo anticipatoria durante la fase de precondicionamiento cuando el cadáver nunca fue seguido de dolor. Durante la fase de aprendizaje, presentaron una mayor respuesta muscular en el brazo cerca de donde se aplicaba el estímulo doloroso y, además, presentaban respuestas condicionadas en el músculo trapecio (Schneider et al 2004; véase también Vlaeyen et al 1999). Estos resultados sugieren que en los pacientes con dolor crónico ya se ha producido un proceso de condicionamiento, y que la mayor reactividad a las tensiones observada a menudo en estos pacientes (Flor et al 1992, Moulton & Spence 1992) puede ser el resultado de procesos de condicionamiento clásico. Estos datos conducen a creer que las respuestas de dolor clásicamente condicionadas puede que no sean sólo una consecuencia de la ocurrencia de un episodio de dolor agudo sino que también pueden tener un cierto papel en la evolución de los estados de dolor crónico.

También se ha estudiado el papel de los niveles elevados de tensión muscular en la evolución del dolor con estudios de inducción de estrés en pacientes con dolor crónico. Por ejemplo, se observaron alteraciones de la tensión muscular específicas de los síndromes (p. ej., dolor lumbar y dolor facial) en respuesta al estrés, tanto en pacientes con dolor lumbar como con dolor y disfunción temporomandibular. Los participantes en los estudios que padecían dolor temporomandibular crónico presentaban una mayor tensión muscular en los maseteros cuando se exponían a episodios de estrés personal; por el contrario, los participantes que padecían dolor crónico de espalda tensaban selectivamente el músculo dorsal largo. Los controles sanos presentaban elevadas respuestas cardiovasculares pero no reactividad muscular elevada ante el estrés. Los niveles de conductividad de la piel también estaban elevados en todos los grupos cuando padecían tensión o dolor, comparados con imágenes neutras. La observación de que los pacientes responden selectivamente a situaciones de estrés relevantes para ellos, pero no a estresantes generales, sugiere la presencia de respuestas de condicionamiento clásicas más que de respuestas no condicionadas en estos pacientes (p. ej., Moulton & Spence 1992, Vlaeyen et al 1995). La especificidad de la respuesta a la situación por parte de los pacientes apoya el planteamiento del aprendizaje.

Para ilustrar el proceso propuesto, desde una perspectiva del condicionamiento el paciente puede haber aprendido a asociar los incrementos de la tensión muscular con todo tipo de estímulos que, originalmente, iban asociados al estímulo nociceptivo. Por tanto, estar sentado, andar, inclinarse o incluso pensar en estos movimientos puede desencadenar una ansiedad anticipatoria e incrementar la tensión muscular. Este miedo al movimiento («cinesofobia») se ha discutido como factor importante del mantenimiento de la exacerbación del dolor crónico (p. ej., Asmundson et al 1997, Vlaeyen et al 1999; véase también el Capítulo 14). En consecuencia, los pacientes pueden presentar respuestas de adaptación a cualquier número de estímulos, y reducir la frecuencia de realización de muchas actividades distintas a las que inicialmente producían el dolor. Este proceso se denomina generalización de estímulo. La ansiedad anticipatoria relacionada con el movimiento puede actuar como un estímulo condicionado de la tensión muscular (respuesta condicionada) que se puede mantener tras el estímulo original no condicionado (p. ej., la lesión) y puede haber disminuido la respuesta no condicionada (dolor y tensión muscular). Por tanto, a pesar de que la asociación original entre lesión y dolor provoca ansiedad respecto al movimiento, con el tiempo la ansiedad puede conducir a una mayor tensión muscular y dolor incluso cuando ya no existen los estímulos nociceptivos. Además, las situaciones de estrés pueden incrementar los niveles de tensión muscular y provocar la activación del simpático, y por tanto, pueden reforzar este proceso. Muchos de nuestros pacientes nos han dicho que el dolor agudo evoluciona a crónico cuando, junto con el dolor, aparecen factores estresantes personales. Las situaciones de estrés pueden actuar como ENC adicionales, y también como EC de incrementos de la tensión muscular, mayor activación del simpático y, posteriormente, del dolor.

La no aparición de dolor es un poderoso refuerzo de la reducción del movimiento. Un proceso operativo por el cual los estímulos nociceptivos no necesitan estar presentes para que se produzca la evitación, y pueden ser un complemento del condicionamiento respondiente original. Las personas que padecen dolor de espalda agudo, independientemente de su causa, pueden adoptar comportamientos específicos (p. ej., cojear) para evitar el dolor, y puede que nunca obtengan una «retroalimentación correctora» porque no intentan hacer movimientos más naturales, ni consigan darse cuenta de que quizá no les provoquen dolor (Vlaeyen et al 1995). La reducción de la actividad física puede acabar produciendo una atrofia muscular y mayor discapacidad. De esta forma, las alteraciones físicas propuestas por los modelos biomecánicos del dolor (p. ej., Dolce & Racynski 1985, Marras et al 1995), en realidad, pueden ser secundarias a los cambios de comportamiento iniciados a raíz del aprendizaje. Igualmente, Lethem et al (1983) subrayaron que los pacientes con dolor crónico tienden a concentrar su atención en el dolor discapacitante, y en consecuencia evitan muchos tipos de actividad, estimulando de esta forma la aparición de la discapacidad y la depresión.

Mientras persisten los síntomas de dolor, cada vez más situaciones pueden desencadenar la ansiedad y la anticipación del dolor. La consecuencia puede ser la depresión, el dolor y la dependencia de la medicación, intensificando aún más el ciclo dolor-tensión. Por tanto, las expectativas psicológicas pueden conducir a un comportamiento modificado que, a su vez, produce cambios físicos que conducen a un descondicionamiento físico aún mayor. En el caso del dolor crónico, la anticipación o la prevención del dolor pueden ser suficientes para el mantenimiento a largo plazo de los comportamientos de evitación. Estas observaciones prestan más apoyo a la importancia del tratamiento físico activo con pacientes que incrementan progresivamente sus niveles de actividad a pesar del temor a las lesiones y al malestar que acompaña al uso renovado de sus músculos descondicionados. La falta de confirmación de los resultados esperados y temidos puede ayudar a desensibilizar a los pacientes, y servir para reforzar la realización de otras actividades adicionales que previamente se habían temido y evitado. La importancia de los factores de aprendizaje operativo se expone con mayor detalle en la sección siguiente. Más adelante, se describe el papel del miedo al dolor y al movimiento dentro de un modelo integral de diátesis y estrés del dolor crónico.

Además de la anticipación del dolor y los procesos fisiológicos que lo acompañan, el incremento subjetivo del dolor también se puede modificar mediante su asociación con variables afectivas, como estados emocionales positivos, negativos o neutros. Wunsch et al (2003) demostraron que las imágenes repulsivas acompañadas con estímulos dolorosos originaban una puntuación más alta de intensidad del dolor de un estímulo doloroso que cuando este mismo estímulo iba precedido por imágenes agradables o neutras (Fig. 15.7). Los investigadores demostraron que el condicionamiento cambiaba la evaluación del estímulo doloroso sin que el paciente se diera cuenta, y concluyeron que el dolor es el resultado de complejas interacciones cognitivas emocionales que se tienen que considerar cuando se evalúa la experiencia del dolor.

En un estudio con controles sanos, Diesch y Flor (2005) demostraron que el uso del dolor como ENC y los estímulos táctiles no dolorosos como estímulos condicionados conduce a una rápida adquisición del aumento de tensión muscular condicionada, así como a una expansión de la representación del EC que caracteriza al dolor en la corteza somatosensorial primaria. Además de la presencia del dolor (independientemente de si el EC iba emparejado con un ENC o no) condujo a una evaluación más repulsiva de la sensación táctil indolora que servía como EC. Estos datos sugieren que la mera presencia del dolor provo-

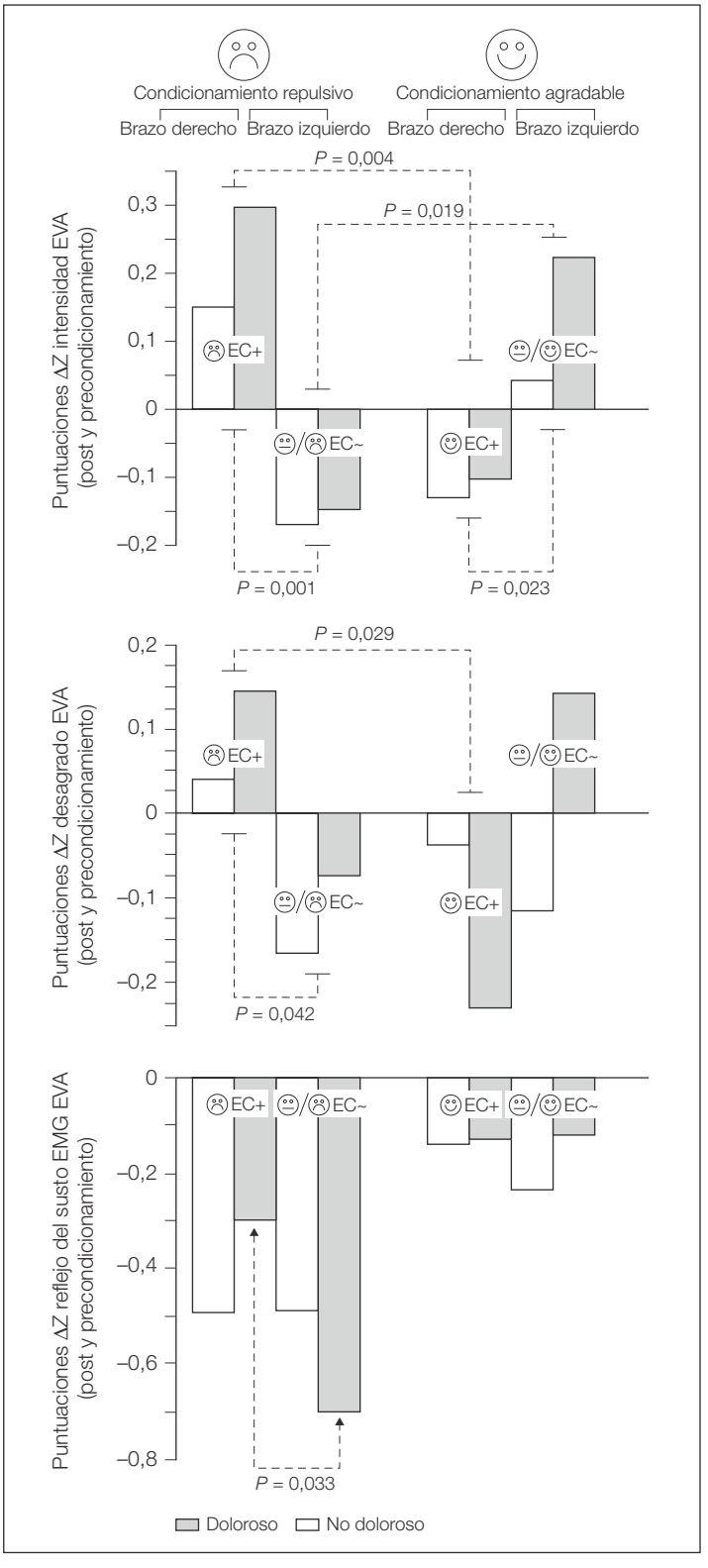


Fig. 15.7• Efecto de los condicionamientos inconscientes repulsivos y agradables sobre la percepción sensorial y afectiva de estímulos dérmicos indoloros (blanco) y dolorosos (gris). Los resultados se expresan en puntuaciones Z, como la diferencia entre el poscondicionamiento y el precondicionamiento (puntuaciones ΔZ) de cada variable dependiente: intensidad EVA (panel superior), desagrado EVA (panel medio) y reflejo del susto (panel inferior). En un diseño mixto, se comparó un método de condicionamiento repulsivo (☹ EC+) entre los sujetos con un método de condicionamiento agradable (☺ EC+) del estímulo térmico, administrado siempre en el brazo derecho. El condicionamiento repulsivo (☹ EC+) del brazo derecho también se comparó en un mismo sujeto con el condicionamiento neutro (😐/☹ EC+) del brazo izquierdo, utilizado como condición de control. Además, el condicionamiento agradable (☺ EC+) del brazo derecho también se comparó dentro del mismo sujeto con el condicionamiento neutro (😐/☺ EC+) del brazo izquierdo. Después del condicionamiento repulsivo los estímulos térmicos indoloros y dolorosos se juzgaron más intensos y más desagradables que cuando iban precedidos por un condicionamiento agradable o neutro. El reflejo del susto estaba significativamente aumentado solamente cuando el estímulo doloroso se aplicaba después del condicionamiento repulsivo. EC, estímulo condicionado; EVA, escala analógica visual. (Reproducido de Wunsch et al 2003. Copyright 2000, de la International Association for the Study of Pain.)

ca una evaluación más repulsiva de cualquier tipo de sensación corporal no dolorosa. Esto puede explicar por qué los pacientes con dolor crónico se quejan frecuentemente de toda una serie de síntomas físicos y, a menudo, se considera que sufren un trastorno de somatización.

Finalmente, diversos estudios con animales y con personas han demostrado que las vías descendentes inhibidoras del dolor, tanto mediadas por opioides como no, pueden someterse a un condicionamiento clásico y, por tanto, estar influidas por el aprendizaje (p. ej., Flor & Grüsser 1999, Flor et al 2002b). Por ejemplo, se combinó sistemáticamente el tictac de un reloj (EC) con la aplicación de una tensión (cálculo mental y ruido, ENC) que conduce a una hipoalgesia inducida por la tensión. Después de varios emparejamientos de EC y ENC, el simple tictac de un reloj provocaba la respuesta hipoalgésica, que se podía invertir con naloxona, un antagonista de los opioides. Esto sugiere que el aprendizaje también influye sobre las variables bioquímicas que participan en la transmisión de la nocicepción y la antinocicepción. Estos procesos de aprendizaje se podrían utilizar para estimular los efectos analgésicos de los estados de dolor crónico.

Estos resultados apoyan la contribución de los factores respondientes al mantenimiento de la exacerbación de los síndromes de dolor crónico. También sugieren que las intervenciones diseñadas para alterar los niveles elevados de tensión muscular y reactividad específica de la tensión, así como la evaluación cognitiva y emocional del dolor, podrían ser de gran utilidad para el tratamiento de los pacientes con dolor crónico.

PAPEL DEL APRENDIZAJE SOCIAL

La adquisición de una respuesta mediante la observación de otros es un mecanismo esencial de aprendizaje de nuevos patrones de comportamiento. Los niños adquieren actitudes sobre la salud y sus cuidados, la percepción y la interpretación de los síntomas y de los procesos fisiológicos a partir de sus padres y de su entorno social. También aprenden las respuestas apropiadas a las lesiones y a la enfermedad, y por tanto, pueden tener una probabilidad mayor o menor de ignorar o de responder en exceso a las sensaciones corporales normales que experimentan. La percepción e interpretación culturalmente adquiridas de los síntomas determinan la forma en que la gente se enfrenta a la enfermedad. La observación de los demás que sufren dolor es un acontecimiento que cautiva la atención. Esta atención puede tener un gran valor para su supervivencia, puede ayudar a evitar el experimentar más dolor y ayudar a aprender qué hacer ante el dolor agudo.

Bandura (1977a) documentó el importante papel del aprendizaje sustitutivo mediante la observación (modelo) en muchos aspectos de la vida. Con un modelo no solamente se pueden adquirir nuevos patrones de conducta sino que también se pueden inhibir o desinhibir determinadas respuestas de conducta existentes. Es evidente que las expresiones del dolor atraen un alto grado de atención de los observadores. Desde una perspectiva evolutiva, cabe suponer que la observación participativa de la condcuta de dolor tiene una importancia vital para la supervivencia, porque puede ayudar a evitar dolores futuros y permite aprender posibilidades de respuesta ante situaciones similares. Se ha

propuesto que la observación de otras personas también puede contribuir al desarrollo y mantenimiento de los síndromes de dolor crónico. Los modelos pueden tener influencia sobre la expresión de la localización del dolor y sobre la conducta para afrontarlo (Craig 1986, 1987).

Vaughan y Lanzetta (1980, 1981) demostraron que las respuestas fisiológicas a los estímulos dolorosos pueden condicionarse mediante la observación del dolor de otros. Rickard (1988) comprobó que los hijos de los pacientes con dolor crónico escogían más respuestas relacionadas con el dolor ante los escenarios que se les presentaban, y que su punto de control era más exteriorizado que en los niños con padres sanos o diabéticos. Además, los profesores consideraban que los hijos de pacientes con dolor presentaban más comportamientos propios de la enfermedad (p. ej., quejas, gemidos, absentismo, visitas a la enfermería del colegio) que los hijos de controles sanos.

Probablemente, los modelos justifican una parte del fenómeno de las «familias proclives al dolor» (familias con un nivel significativo de trastornos dolorosos). Christensen y Mortensen (1975), por ejemplo, publicaron que los niños presentan los mismos síndromes de dolor que habitualmente tienen sus padres, en lugar de los problemas de dolor que sus padres tuvieron durante su infancia. Esto último indicaría una explicación genética, mientras que lo primero habla de modelos. Chambers et al (2002) enseñaron a las madres a interactuar con sus hijos de forma que estimularan o redujeran el dolor, y descubrieron efectos significativos de la conducta materna sobre la percepción del dolor en los niños. Además, Goodman y McGrath (2002) demostraron los efectos sobre la expresión facial de los niños cuando las madres representaban expresiones de dolor exageradas o mínimas. Un gran número de otros autores (p. ej., Gentry et al 1974) también han publicado una mayor incidencia de los síndromes de dolor en cónyuges y parientes de pacientes con dolor.

Las grandes variaciones culturales en la expresión del dolor (p. ej., Zborowski 1969) también son importantes. En la práctica clínica cotidiana, la adquisición o la extinción de una conducta relacionada con el dolor, basada en la contemplación de modelos, ha recibido poca atención. Sin embargo, existen indicaciones ocasionales sobre el papel que tienen los modelos para tratar cuadros de dolor de los niños, en unidades de quemados y en el tratamiento del dolor posquirúrgico.

A pesar de la gran cantidad de datos disponibles sobre la modificación de la conducta del dolor inducida experimentalmente mediante modelos en personas sanas, existen pocos resultados experimentales realizados con pacientes con dolor crónico. Tampoco existen estudios longitudinales sobre el desarrollo de síndromes del dolor en «familias proclives al dolor». Se necesita una mayor investigación para demostrar que los modelos son un factor importante en el desarrollo de los trastornos de dolor crónico.

Las expectativas y las respuestas de conducta reales al estímulo nociceptivo se basan, por lo menos parcialmente, en un historial previo de aprendizaje. Esto puede contribuir a la gran variabilidad de respuesta ante grados objetivamente similares de patologías médicas observadas por los profesionales sanitarios.

El modelo bioconductual

Las condiciones previas para un dolor crónico son factores predisponentes, estímulos precipitantes, respuestas precipitantes y procesos de mantenimiento (Flor et al 1990). La existencia de una predisposición fisiológica o una diátesis que afecta a un sistema orgánico específico es el primer componente del modelo bioconductual. Esta predisposición consiste en un umbral reducido de activación nociceptiva, que puede estar relacionado con variables genéticas, traumatismos previos o experiencias de aprendizaje social, y que da lugar a un estereotipo de respuestas fisiológicas del sistema orgánico específico.

La existencia de estímulos persistentes repulsivos externos e internos con significado negativo (relacionados con el dolor u otros estresantes) activa el sistema nervioso simpático y los procesos musculares (p. ej., diversos estímulos emocionales repulsivos, como conflictos familiares o presiones relacionadas con el empleo) como estímulos no condicionados y condicionados, y genera respuestas de evitación. Los estímulos de aversión pueden caracterizarse por una intensidad, duración o frecuencia «excesivos» frente a un estímulo externo o interno. Los comportamientos «inadecuados» o «de inadaptación», que forman el repertorio cognitivo o fisiológico del individuo para reducir el impacto de su entorno rechazable o de los estímulos internos, forman parte de las respuestas desencadenantes. Las conductas de aprendizaje operativo y respondiente, y las respuestas fisiológicas y subjetivas-verbales al dolor, puede mantener la experiencia del dolor (Fig. 15.8).

El procesado cognitivo de los estímulos externos e internos desempeña un papel muy importante en relación a la experiencia del estrés y el

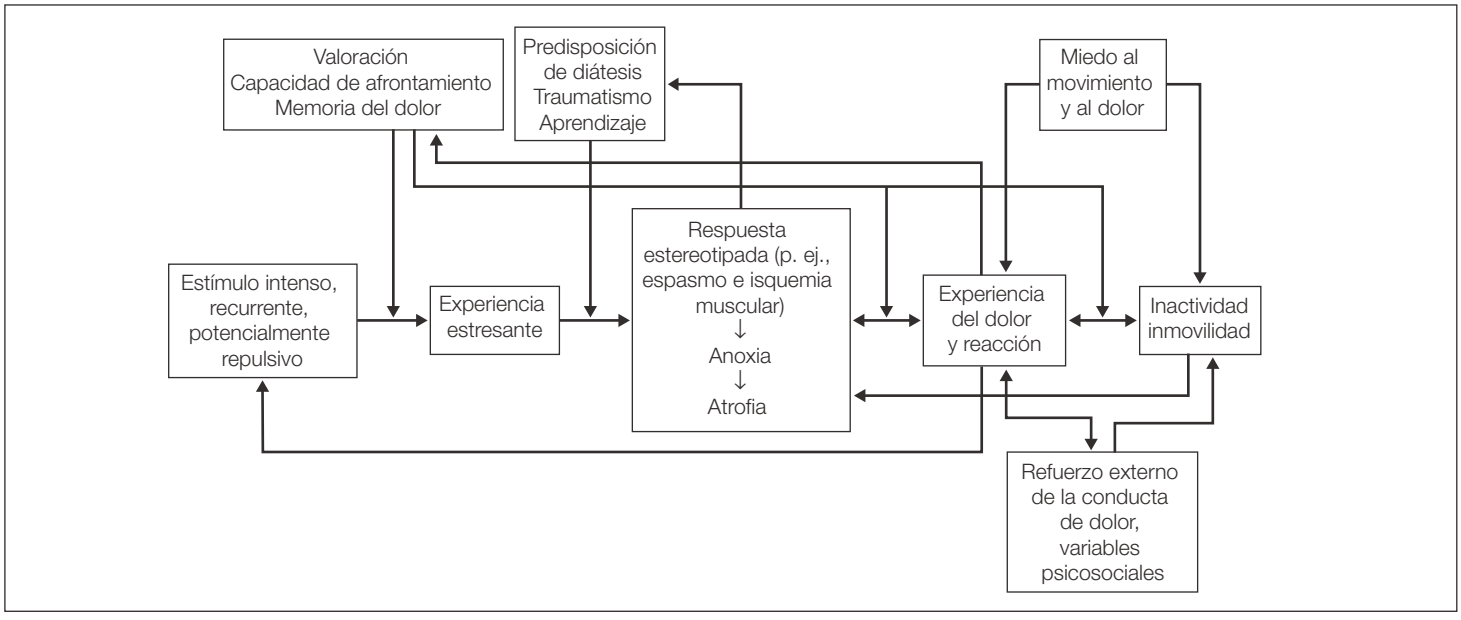


Fig. 15.8• Modelo bioconductual que describe los principales factores que contribuyen al desarrollo y mantenimiento del dolor crónico.

dolor; por ejemplo, una mayor percepción, preocupación y sobreinterpretación de los síntomas físicos, o una inadecuada percepción de los estímulos internos, como niveles de tensión muscular. Además, la naturaleza de la respuesta de afrontamiento (afrontamiento activo, tolerancia pasiva o rendición y depresión) puede determinar el tipo de problema que se desarrolla, así como el curso de la enfermedad. En consecuencia, las respuestas fisiológicas de inadaptación, como un estímulo simpático incrementado y persistente, y una reactividad muscular incrementada y persistente, así como una sensibilización de las estructuras centrales, incluida la corteza, pueden inducir o agravar los episodios de dolor. Los procesos de aprendizaje en forma de condicionamiento respondiente o miedo a la actividad (incluidas actividades sociales, motoras y cognitivas), aprendizaje social y aprendizaje operativo de conductas de dolor (así como condicionamiento operativo de respuestas encubiertas y fisiológicas relacionadas con el dolor descritas más atrás) contribuyen a la cronicidad del dolor. Estos procesos de aprendizaje conducen tanto a recuerdos implícitos como explícitos de dolor que, posteriormente, guían el comportamiento del paciente para determinar su percepción del dolor. Brevemente, el modelo bioconductual pone un gran énfasis en el papel de los factores de aprendizaje para el inicio, exacerbación y mantenimiento del dolor de los pacientes con problemas de dolor persistente.

Existe un espectro de factores que predisponen a los individuos a desarrollar un dolor crónico o agudo recurrente; sin embargo, la predisposición es necesaria pero no suficiente. Además de la anticipación, para entender el dolor crónico son muy importantes la evitación, las contingencias de refuerzo y los factores cognitivos. Las reacciones condicionadas se consideran como autoactivadas basándose en las expectativas aprendidas, así como en las evocadas automáticamente. El factor crítico, por tanto, no es que los acontecimientos se produzcan juntos en el tiempo, sino que las personas aprenden a predecirlos y a ir sumando reacciones adecuadas (Turk et al 1983). El procesado individual que hace el paciente de la información es el que da lugar a la ansiedad previa y a las conductas de evitación.

Por tanto, el principal foco de un modelo bioconductual es el paciente, más que sus síntomas y su fisiopatología. Este modelo destaca los pensamientos y sensaciones explícitos del paciente, además de implicar factores de condicionamiento, puesto que todos ellos influyen sobre el comportamiento. Desde esta perspectiva, la evaluación y el tratamiento del paciente con dolor persistente exigen una estrategia más extensa que la basada en los modelos dicotómicos antiguos, que examine y trate todo el espectro de factores psicológicos y conductuales, además de los biomédicos (Turk & Rudy 1989).

La perspectiva bioconductual del tratamiento del dolor se centra en proporcionar al paciente técnicas para que consiga controlar los efectos del dolor en su vida diaria, así como para modificar realmente las facetas afectivas, conductuales, cognitivas y sensoriales de la experiencia. Las experiencias conductuales ayudan a enseñar a los pacientes que son capaces de hacer más de lo que suponen, aumentando su sentimiento de competencia personal. Las técnicas cognitivas ayudan a poner las respuestas afectivas, conductuales, cognitivas y sensoriales bajo control del paciente. Nuestra suposición es que el mantenimiento a largo plazo de los cambios en la conducta se conseguirá solamente si el paciente ha aprendido a atribuir el éxito a sus esfuerzos personales. Existen sugerencias de que estos tratamientos pueden dar lugar a cambios en las creencias sobre el dolor, estilo para afrontarlo y gravedad del dolor comunicado, así como a cambios directos de conducta y en el cerebro (p. ej., Turner & Clancy 1988). Además, los tratamientos que dan lugar a incrementos en el control percibido del dolor y reducción del catastrofismo también se asocian con reducciones de la clasificación de la gravedad del dolor y la discapacidad funcional (Jensen et al 1991).

CONCLUSIÓN

Cada vez está más claro que no existe una relación isomorfa entre una lesión tisular y el dolor expresado. Los conceptos más recientes contemplan el dolor como un proceso de percepción resultante de una señal nociceptiva y su modulación a muy distintos niveles del SNC, y no como directamente proporcional a la señal nociceptiva. El dolor es una experiencia perceptual subjetiva, y una característica que lo distingue de una pura sensación son sus componentes afectivo y cognitivo.

En este capítulo, se presentaron modelos conceptuales para explicar la experiencia subjetiva del dolor. Como se ha explicado, el nivel actual de los conocimientos sugiere que el dolor se debe considerar como un fenómeno complejo que incorpora factores físicos, psicosociales y conductuales. Si no se consiguen incorporar cada uno de estos factores no se entenderá por completo. Se ha revisado el intervalo de variables psicológicas que se han identificado como de importancia capital para el dolor, junto con el conocimiento actual de la base fisiológica del dolor. Hemos dibujado una imagen bioconductual que integra múltiples factores relevantes para el comportamiento del dolor. El dolor se ha convertido en un área de investigación muy vital, y la explosión virtual de la información seguramente afinará la visión bioconductual y los avances del tratamiento clínico.

Agradecimientos

La preparación de este manuscrito recibió fondos de una beca del Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), red de investigación alemana del dolor neuropático (01EM01013) y del premio de investigación Max Planck de colaboración internacional con H.F.

Bibliografía

American Psychiatric Association 2000 Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. Text Revision. American Psychiatric Association, Washington DC

Arnstein P, Wells-Federman C, Caudill M 2001 The effect of an integrated cognitive–behavioral pain management program on pain intensity, self-efficacy beliefs and depression in chronic pain patients on completion and one year later. Pain Medicine 2:238–239

Asmundson G J, Norton G R, Allerdings M D 1997 Fear and avoidance in dysfunctional chronic back pain patients. Pain 69:231–236

Asmundson G J, Norton P J, Norton G R 1999 Beyond pain: the role of fear and avoidance in chronicity. Clinical Psychology Review 19:97–119

Bandura A 1977a Social learning theory. Prentice-Hall, New York

Bandura A 1977b Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. Psychological Review 84:191–215

Bandura A, O'Leary A, Barr Taylor C et al 1987 Perceived self-efficacy and pain control: opioid and nonopioid mechanisms. Journal of Personality and Social Psychology 53:563–571

Bantick S J, Wise R G, Ploghaus A et al 2002 Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. Brain 125:310–319

Beck A T 1972 Depression: courses and treatment. University of Pennsylvania Press, Philadelphia

Beutler L E, Engle D, Oro'-Beutler M E et al 1986 Inability to express intense affect: a common link between depression and pain? Journal of Consulting and Clinical Psychology 54:752–759

Block A R, Kremer A F, Gaylor M 1980 The spouse as a discriminative cue for pain behavior. Pain 9:245–252

Blumer D, Heilbronn M 1982 Chronic pain as a variant of depressive disease: the pain-prone disorder. Journal of Nervous and Mental Disease 170:381–406

Bradley L A 1988 Assessing the psychological profile of the chronic pain patient. In: Dubner R, Gebhart G F, Bond M R (eds) Proceedings of the Vth World Congress on Pain, Vol 3. Pain research and clinical management. Elsevier, Amsterdam

Butler R W, Damarin F L, Beaulieu C et al 1989 Assessing cognitive strategies for acute postsurgical pain. Psychological Assessment 1:41–45

Cairns D, Pasino J A 1977 Comparison of verbal reinforcement and feedback in the operant treatment of disability due to chronic low back pain. Behavior Therapy 8:621–630

Cassell E J 1982 The nature of suffering and the goals of medicine. New England Journal of Medicine 396:639–645

Chambers C T, Craig K D, Bennett S M 2002 The impact of maternal behavior on children's pain experiences: an experimental analysis. Journal of Pediatric Psychology 27:293–301

Christensen M F, Mortensen O 1975 Long-term prognosis in children with recurrent abdominal pain. Archives of Disease in Childhood 50:110–114
Collie J 1913 Malingering and feigned sickness. Edward Arnold, London
Council J R, Ahern D K, Follick M J et al 1988 Expectancies and functional impairment in chronic low back pain. Pain 33:323–331
Craig K D 1986 Social modeling influences: pain in context. In: Sternbach R A (ed) The psychology of pain. Raven Press, New York
Craig K D 1987 Consequences of caring: pain in the human context. Canadian Psychology/Psychologie Canadienne 28:311–321
Davis K D, Hutchison W D, Lozano A M et al 2000 Human anterior cingulate cortex neurons modulated by attention-demanding tasks. Journal of Neurophysiology 83:3575–3577
Devine E C 1992 Effects of psychoeducation care for adult surgical patients: a meta-analysis of 191 studies. Patient Education and Counselling 19:129–142
Diesch E, Flor H 2005 Reorganisation of primary somatosensory cortex related to differential aversive Pavlovian delay conditioning. (Submitted)
Dolce J J, Raczynski J M 1985 Neuromuscular activity and electromyography in painful backs: psychological and biomechanical models in assessment and treatment. Psychological Bulletin 97:502–520
Doleys D M, Crocker M, Patton O 1982 Response of patients with chronic pain to exercise quotas. Physical Therapy 62:1111–1114
Eccleston C, Crombez G 1999 Pain demands attention: a cognitive–affective model of the interruptive function of pain. Psychological Bulletin 125:356–366
Eich E, Reeves J L, Jaeger B et al 1985 Memory for pain: relation between past and present pain intensity. Pain 23:375–380
Engel G 1959 Psychogenic pain and the pain prone patient. American Journal of Medicine 76:899–918
Ernst M, Lee M H, Dworkin B et al 1986 Pain perception decrement produced through repeated stimulation. Pain 26:221–231
Fernandez E 1986 A classification system of cognitive coping strategies for pain. Pain 26:141–151
Fernandez E, Turk D C 1989 The utility of cognitive coping strategies for altering perception of pain: a meta-analysis. Pain 38:123–135
Flor H 2000a The functional organization of the brain in chronic pain. Progress in Brain Research 129:313–322
Flor H 2002b Phantom limb pain: characteristics, causes and treatment. Lancet Neurology 3:182–189
Flor H, Grüsser S M 1999 Conditioned stress-induced analgesia in humans. European Journal of Pain 3:317–324
Flor H, Birbaumer N, Turk D C 1990 The psychobiology of chronic pain. Advances in Behaviour Research and Therapy 12:47–84
Flor H, Birbaumer N, Schugens M M et al 1992 Symptom-specific psychophysiological responses in chronic pain patients. Psychophysiology 29:452–460
Flor H, Behle D J, Birbaumer N 1993 Assessment of pain-related cognitions in chronic pain patients. Behaviour Research and Therapy 31:63–73
Flor H, Elbert T, Wienbruch C et al 1995a Phantom limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization. Nature 357:482–484
Flor H, Breitenstein C, Birbaumer N et al 1995b A psychophysiological analysis of spouse solicitousness toward pain behaviors, spouse interaction, and pain perception. Behavior Therapy 26:255–272
Flor H, Braun C, Elbert T et al 1997a Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. Neuroscience Letters 224:5–8
Flor H, Knost B, Birbaumer N 1997b Processing of pain- and body-related verbal material in chronic pain patients: central and peripheral correlates. Pain 73:413–421
Flor H, Knost B, Birbaumer N 2002a The role of operant conditioning in chronic pain: an experimental investigation. Pain 95:111–118
Flor H, Birbaumer N, Schulz R et al 2002b Opioid mediation of conditioned stress analgesia in humans. European Journal of Pain 6:395–402
Flor H, Diers M, Birbaumer N 2004 Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls. Neuroscience Letters 36:147–150
Flor H, Lutzenberger W, Diers E et al 2005 Spouse presence increases brain response to pain. (Submitted)
Fordyce W E 1976 Behavioral methods for chronic pain and illness. Mosby, St Louis
Fordyce W E 1988 Pain and suffering. A reappraisal. American Psychologist 43:276–283
Fordyce W E 2000 Operant or contingency therapies. In: Loeser J D, Butler S D, Chapman C R et al (eds) The management of pain, 3rd edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia
Gatchel R J, Weisberg J N 2000 Personality characteristics of patients with pain. American Psychiatric Association, Washington DC
Gentry W D, Bernal G A A 1977 Chronic pain. In: Williams R, Gentry W D (eds) Behavioral approaches to medical treatment. Ballinger, Cambridge, MA
Gentry W D, Shows W D, Thomas M 1974 Chronic low back pain: a psychological profile. Psychosomatics 15:174–177
Goodman J E, McGrath P J 2002 Modeling mothers' influences on children's pain during a cold pressor task. Pain 104:559–565
Gracely R H, Petzke F, Wolf J M et al 2002 Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 46:1333–1343
Gracely R H, Geisser M E, Giesecke T et al 2004 Pain catastrophising and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. Brain 127:835–843
Groves P M, Thompson R F 1970 Habituation: a dual-process theory. Psychological Review 77:419–450
Hayes R L, Dubner R, Hoffman D S 1981 Neuronal activity in medullary dorsal horn of awake monkeys trained in a thermal discrimination task. II. Behavioral modulation of responses to thermal and mechanical stimuli. Journal of Neurophysiology 46:428–443
Horne D, Vatmanidis P, Careri A 1994 Preparing patients for invasive medical and surgical procedures I: adding behavioral and cognitive interventions. Behavioral Medicine 20:5–26
Jensen M P, Karoly P 1991 Control beliefs, coping efforts, and adjustment to chronic pain. Journal of Consulting and Clinical Psychology 59:431–438
Jensen M P, Turner J A, Romano J M et al 1991 Coping with chronic pain: a critical review of the literature. Pain 47:249–283
Jensen M P, Nielson W R, Turner J A et al 2004 Changes in readiness to self-manage pain are associated with improvement in multidisciplinary pain treatment and pain coping. Pain 111:84–95
Kaas J H 2000 The reorganization of sensory and motor maps after injury in adult mammals. In: Gazzaniga M S (ed) The new cognitive neurosciences. MIT Press, Cambridge, MA
Keefe F J, Brown G K, Wallston K S et al 1989 Coping with rheumatoid arthritis pain. Catastrophizing as a maladaptive strategy. Pain 37:51–55
Keefe F J, Rumble M E, Scipio C D et al 2004 Psychological aspects of persistent pain: current state of the science. Journal of Pain 5:195–211
Kerns R D, Rosenberg R 2000 Predicting responses to self-management treatments for chronic pain: application of the pain stages of change model. Pain 84:49–55
Kleinböhl D, Hölzl R, Möltner A et al 1999 Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. Pain 81:35–43
Lang P J 1979 A bio-informational theory of emotional imagery. Psychophysiology 16:495–512
Leblanc J, Potvin P 1966 Studies on habituation to cold pain. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 44:287–293
Lefebvre M F 1981 Cognitive distortion and cognitive errors in depressed psychiatric and low back pain patients. Journal of Consulting and Clinical Psychology 49:517–525
Lethem J, Slade P D, Troup J D G et al 1983 Outline of a fear-avoidance model of exaggerated pain perception. Behaviour Research and Therapy 21:401–408
Linton S J, Götestam K G 1985 Operant conditioning of pain reports: laboratory validation and a model of chronic pain. Perceptual and Motor Skills 60:427–437
Linton S J, Melin L, Götestam K G 1985 Behavioral analysis of chronic pain and its management. In: Hersen M, Eisler R, Miller P (eds) Progress in behavior modification, Vol 7. Academic Press, New York
Lorenz J, Grasedyk K, Bromm B 1996 Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 100:165–168
Lousberg R, Schmidt A J M, Groenmann N H 1992 The relationship between spouse solicitousness and pain behavior: searching for more experimental evidence. Pain 51:75–79
Love A W, Peck C L 1987 The MMPI and psychological factors in chronic low back pain: a review. Pain 28:1–12
Manne S L, Zautra A J 1992 Coping with arthritis. Current status and critique. Arthritis and Rheumatism 35:1273–1280
Manning M M, Wright T L 1983 Self-efficacy expectancies, outcome expectancies, and the persistence of pain control in childbirth. Journal of Personality and Social Psychology 45:421–431
Marras W S, Pamianpour M, Ferguson S A et al 1995 The classification of anatomic- and symptom-based low back disorders using motion measure models. Spine 20:2531–2546
Meichenbaum D, Turk D C 1976 The cognitive–behavioral management of anxiety, anger, and pain. In: Davidson P O (ed) The behavioral management of anxiety, depression and pain. Bruner/Mazel, New York
Melzack R A 1992 Phantom limbs. Scientific American 4:90–96
Mendelson G 1992 Compensation and chronic pain. Pain 48:121–123
Mendelson G 1995 'Compensation neurosis' revisited: outcome studies of the effects of litigation. Journal of Psychosomatic Research 39:695–706
Merskey H, Bogduk N 1994 Classification of chronic pain, 2nd edn. IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle
Morpurgo C V, Gavazzi G, Pollin B et al 1983 Changes of somatic organization in thalamic ventrobasal nucleus of chronic awake cats associated with persistent nociceptive stimulation. In: Bonica J J, Lindblom U, Iggo A (eds) Advances in pain research, Vol 5. Raven Press, New York
Moulton B, Spence S H 1992 Site-specific muscle hyper-reactivity in musicians with occupational upper limb pain. Behaviour Research and Therapy 30:375–386
Newton C R, Barbaree H E 1987 Cognitive changes accompanying headache treatment: the use of a thought-sampling procedure. Cognitive Therapy and Research 11:635–652
Nikolajsen L, Ilkjaer S, Kroner K et al 1997 The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. Pain 72:393–405
O'Leary A 1985 Self-efficacy and health. Behaviour Research and Therapy 23:437–451
Pennebaker J W, Gonder-Frederick L, Cox D J et al 1985 The perception of general versus specific visceral activity and the regulation of health-related behavior. Advances in Behavioral Medicine 1:165–198
Peters M L, Schmidt A J, van den Hout M A 1989 Chronic low back pain and the reaction to repeated acute pain stimulation. Pain 39:69–78
Petzke F, Clauw D J, Ambrose K et al 2003 Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. Pain 105:403–413
Pincus T, Callahan L F, Bradley L A et al 1986 Elevated MMPI scores for hypochondriasis, depression, and hysteria in patients with rheumatoid arthritis reflect disease rather than psychological status. Arthritis and Rheumatism 29:1456–1466
Pincus T, Morley S 2001 Cognitive-processing bias in chronic pain: a review and integration. Psychological Bulletin 127:599–617
Reesor K A, Craig K 1988 Medically incongruent chronic pain: physical limitations, suffering and ineffective coping. Pain 32:35–45
Rickard K 1988 The occurrence of maladaptive health-related behaviors and teacher-related conduct problems in children of chronic low back pain patients. Journal of Behavioral Medicine 11:107–116
Riley J L, Robinson M E, Kvaal S A et al 1998 Effects of physical and sexual abuse in facial pain: direct or mediated? Cranio 16:259–266
Rimm D C, Litvak S B 1969 Self-verbalization and emotional arousal. Journal of Abnormal Psychology 74:181–187
Roelofs J, Peters M L, Zaagers M P A et al 2002 The modified Stroop paradigm as a measure of selective

attention towards pain-related stimuli among chronic pain patients: a meta-analysis. European Journal of Pain 6:273–281
Romano J M, Turner J A, Friedman L S et al 1992 Sequential analysis of chronic pain behaviors and spouse responses. Journal of Consulting and Clinical Psychology 60:777–782
Rosenstiel A, Keefe F J 1983 The use of coping strategies in chronic low back pain patients. Relationship to patient characteristics and emotional adjustment. Pain 17:33–44
Schneider C, Palomba D, Flor H 2004 Pavlovian conditioning of muscular responses in chronic pain patients: Central and peripheral correlates. Pain 112:239–47
Sherman R A 1997 Phantom limb pain. Plenum, New York
Smith T W, Follick M J, Ahern D K et al 1986 Cognitive distortion and disability in chronic low back pain. Cognitive Therapy and Research 10:201–210
Social Security Administration: Report of the Commission on the Evaluation of Pain, United States 1987 Department of Health and Human Services, Government Printing Office, Washington, DC, SSA Pub. No. 64-031
Spanos N P, Radtke-Bodorik H L, Ferguson J D et al 1979 The effect of hypnotic susceptibility, suggestions for analgesia, and the utilization of cognitive strategies on the reduction of pain. Journal of Abnormal Psychology 88:282–292
Spiegel D, Bloom J R 1983 Pain in metastatic breast cancer. Cancer 52:341–345
Sullivan M J, Thorn B, Haythornthwaite J A et al 2001 Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. Clinical Journal of Pain 17:52–64
Tracey I, Ploghaus A, Gati J S et al 2002 Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. Journal of Neuroscience 22:2748–2752
Treede R D, Kenshalo D R, Gracely R H et al 1999 The cortical representation of pain. Pain 79:105–111
Turk D C, Gatchel R J (eds) 2002 Psychological approaches to pain management: a practitioner's handbook, 2nd edn. Guilford Press, New York
Turk D C, Okifuji A 1996 Perception of traumatic onset and compensation status: impact on pain severity and emotional distress in chronic pain patients. Journal of Behavioral Medicine 19:435–455
Turk D C, Okifuji A 1997 What factors affect physicians' decisions to prescribe opioids for chronic non-cancer pain patients? Clinical Journal of Pain 13:330–336
Turk D C, Rudy T E 1989 Assessment of cognitive factors in chronic pain: a worthwhile enterprise? Journal of Consulting and Clinical Psychology 54:760–768
Turk D C, Salovey P 1984 'Chronic pain as a variant of depressive disease': a critical reappraisal. Journal of Nervous and Mental Disease 172:398–404
Turk D C, Meichenbaum D, Genest M 1983 Pain and behavioural medicine: a cognitive–behavioural perspective. Guilford Press, New York
Turk D C, Kerns R D, Rosenberg R 1992 Effects of marital interaction on chronic pain and disability: examining the down side of social support. Rehabilitation Psychology 37:259–274
Turk D C, Okifuji A, Scharff L 1995 Chronic pain and depression: role of perceived impact and perceived control in different age cohorts. Pain 61:93–102
Turk D C, Okifuji A, Starz T W et al 1996 Effects of type of symptom onset on psychological distress and disability in fibromyalgia syndrome patients. Pain 68:423–430
Turk D C, Okifuji A, Sherman J J 2000 Psychological factors in chronic pain: implications for physical therapists. In: Towney J W, Taylor J T (eds) Low back pain, 3rd edn. Williams and Wilkins, Baltimore
Turner J A, Clancy S 1986 Strategies for coping with chronic low back pain: relationship to pain and disability. Pain 24:355–364
Turner J A, Clancy S 1988 Comparison of operant behavioral and cognitive–behavioral group treatment for chronic low back pain. Journal of Consulting and Clinical Psychology 56:261–266
Turner J A, Mancl L, Aaron L A 2004 Pain-related catastrophizing: a daily process study. Pain 110:103–111
Valet M, Sprenger T, Boecker H et al 2004 Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain – an fMRI analysis. Pain 109:399–408
Vaughan K B, Lanzetta J T 1980 Vicarious instigation and conditioning of facial expressive and autonomic responses to a model's expressive display of pain. Journal of Personality and Social Psychology 38:909–923
Vaughan K B, Lanzetta J T 1981 The effect of modification of expressive displays on vicarious emotional arousal. Journal of Experimental Social Psychology 17:16–30
Vendrig A A 2000 The Minnesota Multiphasic Personality Inventory and chronic pain: a conceptual analysis of a long-standing but complicated relationship. Clinical Psychology Review 20:533–559
Vlaeyen J W, Linton S J 2000 Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. Pain 85:317–332
Vlaeyen J W S, Kole-Snijders A M J, Boeren R G B et al 1995 Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. Pain 62:363–372
Vlaeyen J W S, Seelen H A, Peters M et al 1999 Fear of movement/(re)injury and muscular reactivity in chronic low back pain patients: an experimental investigation. Pain 82:297–304
Walsh D A, Radcliffe J C 2002 Pain beliefs and perceived physical disability of patients with chronic low back pain. Pain 97:23–31
Williams D A, Thorn B E 1989 An empirical assessment of pain beliefs. Pain 36:251–258
Wolfe F S, Smythe H A, Yunus M B et al 1990 The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 33:160–172
Wright J, Morley S 1995 Autobiographical memory and chronic pain. British Journal of Clinical Psychology 34:255–265
Wunsch A, Philippot P, Plaghki L 2003 Affective associative learning modifies the sensory perception of nociceptive stimuli without participant's awareness. Pain 102:27–38
Zenz M, Willweber-Strumpf A 1993 Opiophobia and cancer pain in Europe. Lancet 342:1075–1076
Zborowski M 1969 People in pain. Jossey-Bass, San Francisc

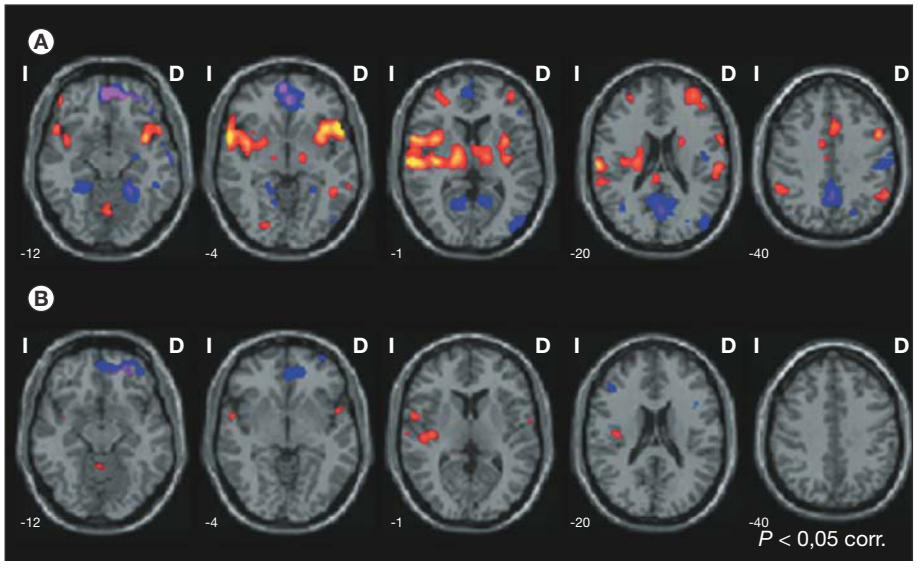


Fig. 15.3• Procesado cerebral de la información nociceptiva de entrada (dolor tónico por calor) en ausencia (**A**) y presencia (**B**) de una tarea de distracción de Stroop. Obsérvese la gran reducción de la actividad cerebral en la situación **B** (distracción) que también guarda relación con una reducción en la percepción del dolor. Las imágenes son de una resonancia magnética funcional del estímulo doloroso. (Reproducido de Valet et al 2004. Copyright 2000, de la International Association for the Study of Pain.)

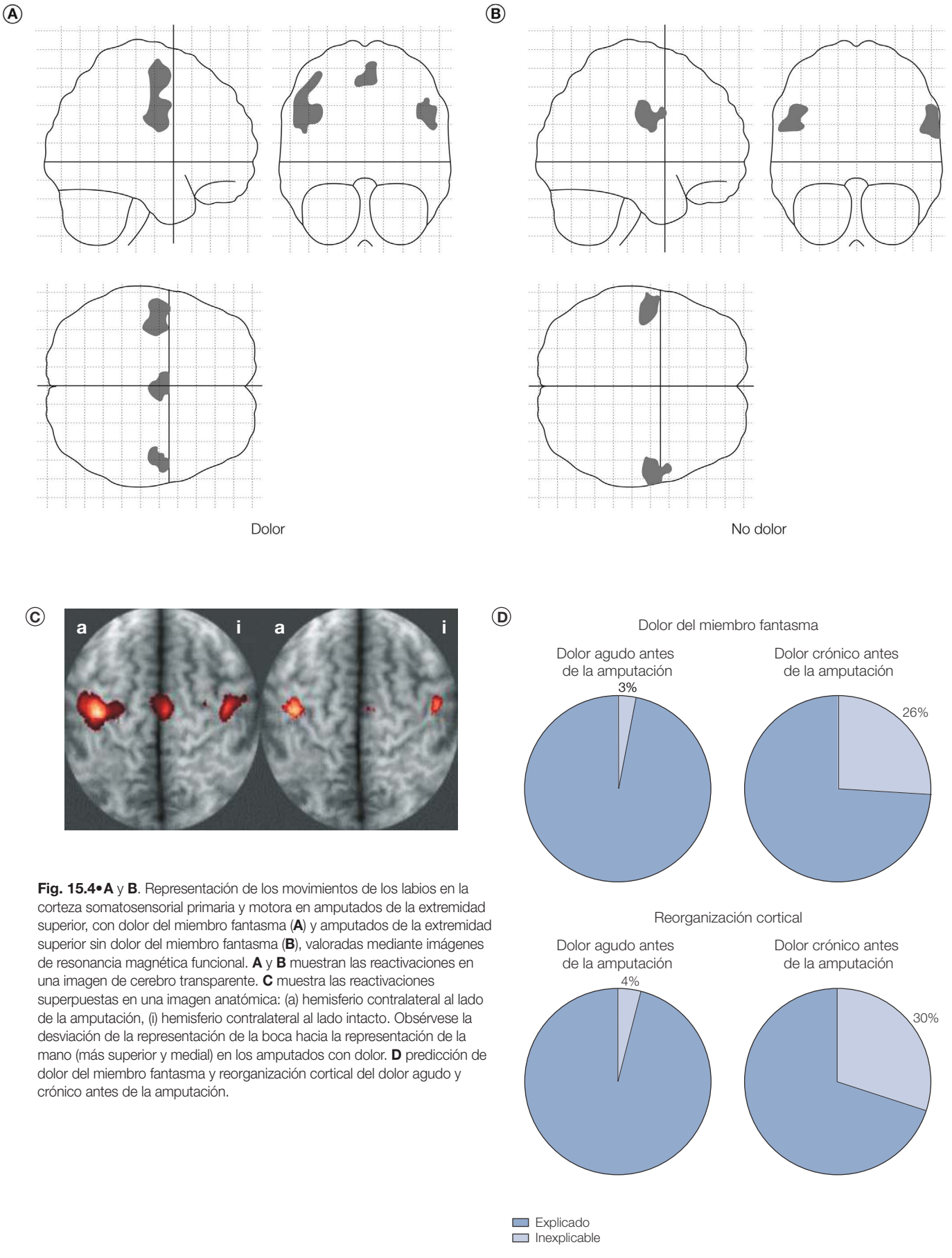


Fig. 15.4•A y **B**. Representación de los movimientos de los labios en la corteza somatosensorial primaria y motora en amputados de la extremidad superior, con dolor del miembro fantasma (**A**) y amputados de la extremidad superior sin dolor del miembro fantasma (**B**), valoradas mediante imágenes de resonancia magnética funcional. **A** y **B** muestran las reactivaciones en una imagen de cerebro transparente. **C** muestra las reactivaciones superpuestas en una imagen anatómica: (a) hemisferio contralateral al lado de la amputación, (i) hemisferio contralateral al lado intacto. Obsérvese la desviación de la representación de la boca hacia la representación de la mano (más superior y medial) en los amputados con dolor. **D** predicción de dolor del miembro fantasma y reorganización cortical del dolor agudo y crónico antes de la amputación.

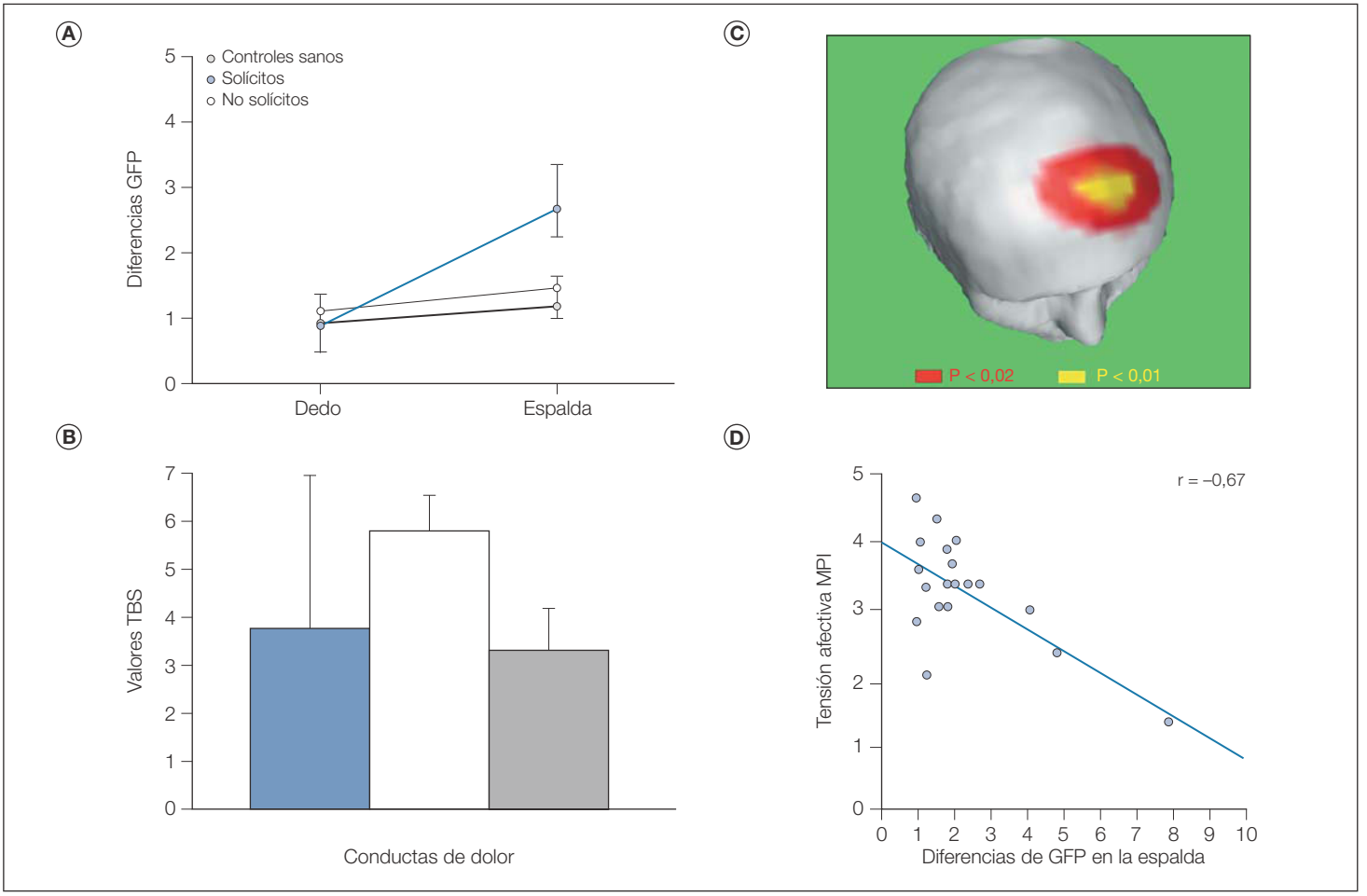


Fig. 15.6•A Potencia de campo global (GFP) del electroencefalograma en respuesta al estímulo doloroso del dedo o de la espalda en presencia o en ausencia del cónyuge. Cuanto mayor es el valor GFP, mayor es la respuesta del EEG al estímulo del dolor en presencia o ausencia del cónyuge. **B** Mayores respuestas cerebrales a la presencia del cónyuge en el grupo solícito se asocian con mayores niveles de conducta del dolor. **C** Diferencia media de respuesta cerebral en presencia o en ausencia del cónyuge, registrada para las posiciones individuales de cada electrodo. El principal «efecto cónyuge» se localiza en la región frontocentral que representa la corteza cingulada anterior. **D** La tensión afectiva fue menor en pacientes con valores GFP elevados, en presencia del cónyuge, lo que indica que aunque las conductas de dolor y las puntuaciones de dolor fueron más elevadas, el humor era mejor en los pacientes con cónyuges muy solícitos. MPI, test multidimensional del dolor; TBS, escala de comportamiento del dolor de Tübingen.

CAPÍTULO 16

Trastornos psiquiátricos y dolor

Michael R. Bond

Resumen

Este capítulo trata de la relación entre el dolor y la alteración de las funciones mentales, identificada con los criterios utilizados en los diagnósticos psiquiátricos. A pesar de que en otro punto de este volumen (Capítulos 14 y 15) existe una revisión extensa del papel que desempeñan las funciones cognitivas, las emociones y los factores sociales, en la generación y la modificación del dolor y el comportamiento que llevan asociados, cualquier discusión sobre los trastornos psiquiátricos y el dolor tiene que tener en cuenta los mecanismos psicológicos y sociales. El lector también debe entender lo que se sabe y la naturaleza de las hipótesis existentes que explican cómo un estímulo perjudicial puede provocar cambios mentales, o dicho de otra manera, cómo pueden ir acompañados los cambios mentales y el dolor. Este capítulo cubre las relaciones entre el abanico de trastornos mentales y el dolor, incluidos los trastornos del ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos somáticos y trastornos de la personalidad. También se incluye brevemente el papel del tratamiento psiquiátrico para los pacientes con dolor.

DEFINICIÓN DEL DOLOR

En 1994, Merksey y Bogduk discutieron la definición del dolor editada originalmente por el Comité taxonómico de la Asociación internacional del estudio del dolor (IASP) en 1979. La definición afirma que el dolor es «una experiencia desagradable, sensorial y emocional asociada con una lesión tisular real o potencial, o descrita en términos de dicha lesión».

Merksey y Bogduk observaron que el dolor siempre es subjetivo (y, por tanto, solamente aparece durante la consciencia, y que cada uno de nosotros aprendía a utilizar esta palabra durante la infancia, en función de su experiencia de agresiones sufridas. Mencionan que, a veces, el dolor puede experimentarse en ausencia de lesión tisular de cualquier tipo y por motivos psicológicos. Sin embargo, la experiencia subjetiva no es distinta de la provocada por causas físicas. Las personas que experimentan este tipo de dolor asumen que tiene una causa física. Buscan una explicación en estos términos, y alivio por medios médicos. Desgraciadamente, esto suele conducir a exámenes y tratamientos innecesarios o inadecuados. Estos pacientes visitan clínicas psiquiátricas, clínicas del dolor o ambas.

La experiencia del dolor tiene elementos biológicos, psicológicos y sociales. Cada uno de ellos ha sido objeto de considerables investigaciones, y se combinan en el «modelo biopsicosocial». Este concepto es el que aporta la base actual para el análisis clínico de los estados de dolor y su tratamiento.

INFLUENCIA DE LOS FACTORES PSIQUIÁTRICOS Y SOCIALES EN LA GENERACIÓN Y LA EXPERIENCIA DEL DOLOR

El desarrollo de la investigación del dolor y, sobre todo, los trabajos recientes con imágenes cerebrales han facilitado la elaboración de modelos que sugieren las distintas vías de cómo el estímulo perjudicial periférico conduce a cambios cognitivos, afectivos y de sus correspondientes comportamientos asociados. Price (1999) y Price y Bushnell (2004) han elaborado un modelo derivado de la consideración de los elementos psicológicos y neurofisiológicos que generan el dolor (Fig. 16.1).

Según este modelo, el efecto que desencadena el estímulo nocivo es un cambio afectivo inmediato (o «disgusto doloroso inmediato») que, según el nivel de agresión recibido, genera los correspondientes sentimientos de malestar, disgusto o miedo. Están relacionados con el presente o el futuro inmediato, y son sentimientos condicionados por las circunstancias en las cuales sucede el dolor. Además de las actividades sensitiva, cognitiva y afectiva, se activan determinados mecanismos fisiológicos, incluyendo los sistemas autónomo,

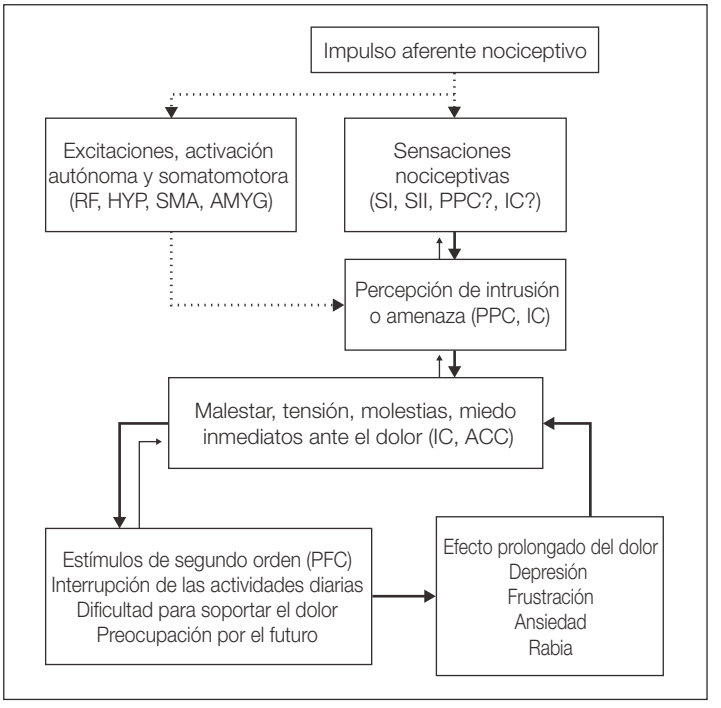


Fig. 16.1•Ilustración esquemática de las interacciones entre sensación de dolor, malestar del dolor y emociones secundarias del dolor (flechas continuas). Las estructuras neurales que, probablemente, desempeñan un papel en estas dimensiones se indican mediante abreviaturas entre paréntesis: ACC, corteza cingular anterior; AMYG, amígdala; HYP, hipotálamo; IC, corteza insular; PFC, corteza prefrontal; PPC, complejo parietal posterior; RF, formación reticular; SI/SII, 1.ª y 2.ª áreas corticales somatosensoriales; SMA, área motora suplementaria. Las flechas de puntos indican factores psicológicos nociceptivos o endógenos que influyen sobre la sensación de dolor y malestar. (Reimpreso con permiso de Price & Bushnell 2004.)

neuroendocrino y somatomotor. El dolor agudo genera un comportamiento destinado a aliviarlo cuanto antes. El modelo revela que si no se alivia el dolor, empieza la segunda fase del proceso integrado, también mostrado en la Figura 16.1. Empieza con una evaluación completa de la amenaza que representa el dolor sobre las actividades diarias, la capacidad para afrontar el propio dolor y las posibles consecuencias a largo plazo del dolor y de sus causas. Esto guarda relación con los recuerdos de antiguas experiencias dolorosas propias y ajenas. Los niveles elevados de ansiedad, aprehensión y miedo, unidos a la sensación de incertidumbre, desesperación o desamparo, llevan a lo que Price describe como «emoción ampliada del dolor», que comprende depresión, frustración, rabia y ansiedad, en proporciones diversas. En el dolor crónico se producen cambios emocionales más completos, con desviaciones del comportamiento hacia una mayor discapacidad.

Los acontecimientos descritos en el modelo están influidos por toda una serie de factores personales y del entorno que contribuyen significativamente a definir diferencias individuales en la emoción y el comportamiento, sobre todo, entre los pacientes con dolor crónico. Por tanto, los factores psicosociales influyen sobre la facilidad y la rapidez con la que los individuos desarrollan un dolor crónico y unas emociones negativas, y quedan cada vez más discapacitados; también influyen sobre la respuesta a los tratamientos. La complejidad de esta relación aumenta porque, a menudo, los niveles de dolor tienen poca relación con la discapacidad funcional que provocan (Geisser & Roth 1998, Geisser et al, 2000) y mucha relación con los factores psicosociales. Existen cuadros de dolor que van acompañados de una discapacidad marcada, para los cuales no se puede encontrar una causa física. Esto nos lleva a un territorio recientemente descubierto, concretamente la aparición del dolor en ausencia de estímulos periféricos, que se consideran en la sección siguiente.

La personalidad es uno de los factores que influyen en la experiencia y el comportamiento del dolor. La relación entre los caracteres de la personalidad y la gravedad del dolor, el dolor descrito y los niveles de discapacidad se han estudiado durante muchos años. Bond y Pearson (1969) fueron los primeros en publicar el uso del inventario de personalidad de Eysenck en pacientes con dolor para medir las dos dimensiones principales de la personalidad definidas por Eysenck (1960), concretamente el neuroticismo y la extroversión/introversión. Eysenck las describió como dos factores bipolares de la estructura de la personalidad normal que, según él, tenían una base neurológica:

- El neuroticismo, que es una característica medible normal, va unido al fenómeno de la excitación; los individuos con nivel de neuroticismo bajo presentan niveles bajos de excitabilidad, por ejemplo, en términos de su respuesta autónoma a la estimulación.
- La extroversión, por el contrario, parece gobernar la reacción psicológica y social al estado de excitación. Bond y Pearson (1969) comprobaron que los extrovertidos tenían una probabilidad significativamente mayor de quejarse del dolor que sufrían, en comparación con los introvertidos.

Con respecto a la dimensión del neuroticismo los pacientes con puntuaciones elevadas experimentaban más dolor que los que tenían puntuaciones bajas, pero si eran introvertidos no comunicaban su sufrimiento con la intensidad observada entre los extrovertidos. Diversos autores (Gordon & Hitchcock 1983, Harkins et al, 1989) también han observado que los extrovertidos expresan su sufrimiento con mayor frecuencia que los introvertidos. Trabajos recientes sobre el neuroticismo revelan que presenta una potente relación con la respuesta afectiva al dolor crónico y con el malestar del dolor agudo, pero no con la intensidad del dolor agudo (Wade et al 1992).

Contrastando con la personalidad normal, considerada como un conjunto de características permanentes y universales (McCrae 1993) que guardan relación con la experiencia y el comportamiento del dolor ya descritos, también existen las características de la personalidad que constituyen la psicopatología y los trastornos de la personalidad definidos en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, cuarta edición revisada (DSM IV-TR, 2000) citados más adelante. El DSM IV-TR utiliza un sistema multiaxial (Cuadro 16.1) basado en cinco dominios distintos de información que ayudan al diagnóstico y al tratamiento. El eje I codifica trastornos psiquiátricos específicos; el eje II sirve para comunicar los trastornos de la personalidad. Los resultados de los estudios de pacientes con dolor crónico demuestran que hasta el 90% tiene trastornos del eje I (Fishbain et al, 1986) y hasta el 59% tiene trastornos del eje II (Fishbain et al, 1986, Large 1986). El dolor crónico, por tanto, va acompañado de una psicopatología considerable que se tratará en una sección posterior. El motivo de la presencia de características anormales de la personalidad en los pacientes con dolor crónico aún es tema de debate, pero Engel (1959) escribió un artículo, que después se ha citado con frecuencia, sobre el tema del «paciente con tendencia al dolor». Escribió que muchos pacientes solamente se podían adaptar a la vida porque tenían relaciones personales sociales traumáticas, eran masoquistas o sufrían dolor crónico, que para ellos actuaba como una defensa contra las tensiones de la vida adulta. A veces, el dolor no tenía una causa física evidente. Decía que los individuos con tendencia al dolor presentaban indicios de maltrato físico y abandono en las primeras fases de su vida, pero estudios más recientes (Gamsa 1994, Roy 1985, Turk & Flor 1984) no han podido demostrar esta relación en la mayoría de los pacientes con dolor crónico. Sin embargo, en una extensa monografía sobre la relación entre maltratos infantiles y dolor crónico en la edad adulta Roy (1998) concluyó que si bien la asociación entre maltrato y dolor crónico es débil, posee cierto grado de sustento, y recomendó seguir investigando la posible relación.

Aparte de los acontecimientos traumáticos durante la infancia, y su posible relación con la aparición del dolor crónico en la edad adulta, también se han hecho investigaciones psicológicas en matrimonios con individuos con dolor crónico. El dolor crónico en uno de los cónyuges puede afectar a la salud emocional del otro, aunque esto es más frecuente cuando el paciente es el marido (Flor et al 1987, 1989). Estos estudios revelaron que los cónyuges pueden reforzar los comportamientos de dolor del paciente que lo sufre, y descubrieron que este refuerzo es mayor entre los que tienen los niveles más altos de dolor y discapacidad. Es evidente que las personas que tratan pacientes con dolor crónico deben tener en cuenta este comportamiento.

Cuadro 16.1• Clasificación multiaxial DSM IV-TR

Eje I	Trastornos clínicos
	Otros cuadros que puedan ser foco de atención médica
Eje II	Trastornos de la personalidad
	Retraso mental
Eje III	Cuadros médicos generales
Eje IV	Problemas psicológicos y ambientales
Eje V	Evaluación funcional global

Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición, revisada. Asociación Americana de Psiquiatría, 2000.

DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO. CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

En general, se utilizan dos sistemas de clasificación de los trastornos mentales: la *Clasificación internacional de las enfermedades* (CID) elaborada por la Organización Mundial de la Salud (actualmente en su décima edición), y el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, elaborado por la Asociación Americana de Psiquiatría (actualmente en su cuarta edición revisada; DSM IV-TR). Los trastornos psiquiátricos se clasifican en función de unos patrones de síntomas entre los que, con frecuencia, hay cierto grado variable de superposición. En concreto, el DSM IV-TR ofrece un amplio espectro de información sobre cada trastorno, bajo una serie de encabezamientos, incluyendo características del diagnóstico, subtipos y/o clasificadores, métodos de documentación, características y trastornos asociados, cultura específica, edad y sexo, prevalencia, curso, patrones familiares y diagnóstico diferencial. El uso del sistema axial antes descrito y el conjunto de la información listada ayudan a definir un trastorno dado con mayor claridad; pero, de todos modos, sigue habiendo un debate considerable sobre la formulación utilizada para determinados cuadros, y en concreto para los trastornos somatoformes.

La prevalencia de los trastornos mentales en la población general constituye el telón de fondo con el que comparar las tasas de prevalencia de las enfermedades médicas y, en especial, los trastornos del dolor. El nivel con que aparecen trastornos mentales antes de una enfermedad o una lesión álgidas guarda relación con la susceptibilidad de los pacientes a desarrollar trastornos mentales en presencia de síntomas físicos. Un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos por el Instituto Nacional de Salud Mental (Regier et al 1988) reveló que, durante el período de un mes, en la población general había una prevalencia del 7,3% para los trastornos de ansiedad, 5,1% para los trastornos del ánimo, y 3,8% para los problemas de alcohol y drogas. En conjunto, el 15,4% de una población no institucionalizada presentaba alguna forma de trastorno mental específico. Estas cifras pueden compararse con las obtenidas por Polatin et al (1993) que compararon la situación actual y el historial de trastornos mentales durante toda la vida en 200 pacientes con dolor lumbar crónico. Utilizando la técnica de entrevista estructurada basada en el DSM III-TR, y teniendo en cuenta diagnósticos de los ejes I y II, descubrieron que en términos de ocurrencia de síndromes psiquiátricos antes de la aparición del dolor lumbar, el 54% habían sufrido un trastorno depresivo mayor, el 94% tenían historia de toxicomanía y el 95% tenían antecedentes de trastorno de ansiedad. En términos de problemas psiquiátricos en curso, el 59% tenía, por lo menos, un trastorno psiquiátrico (lo más frecuente era un trastorno depresivo mayor), aunque también había toxicomanías y trastornos de ansiedad. El 51% de esta población cumplía los criterios de, por lo menos, un trastorno de la personalidad. La cuestión de si algún trastorno mental previo a la aparición de este dolor podría ser el responsable de la existencia del mismo, su continuidad o su gravedad, o si el dolor provoca trastornos mentales, se considera más adelante.

Trastornos afectivos

Depresión y dolor

Los datos publicados sobre la depresión mayor como factor de comorbilidad en pacientes con dolor crónico proporcionan unas tasas de prevalencia entre 1,5 y 57% (Woerz 2003), pudiendo llegar hasta el 72% (Gallagher et al 1995). La gran amplitud del intervalo dado se debe a diversos factores que subrayan las dificultades propias de los estudios clínicos de poblaciones heterogéneas de pacientes con dolor. Por ejemplo, los pacientes pueden agruparse en función del tipo de enfermedad, la localización anatómica del dolor o factores psicosociales. Los diseños de los estudios y los métodos aplicados para valorarlos son especialmente importantes. Uno de los principales factores de confusión es la presencia de síntomas físicos que forman parte del proceso de la enfermedad o están relacionados con una lesión, pero que, al mismo tiempo, constituyen la base para las preguntas contenidas en los instrumentos utilizados para evaluar el estado mental en general y la depresión en particular.

Los resultados varían incluso en pacientes con trastornos de dolor similares. Por ejemplo, Bouckans et al (1985) registraron la prevalencia de la depresión en el 26,1% del grupo de pacientes con fibrositis/fibromialgia. Fishbain et al (1986), utilizando una población similar, registraron que el 13,4% tenían depresión, y Magni et al (1990) notaron síntomas de depresión en el 18% de los pacientes con dolor musculoesquelético crónico, frente al 8% en la población general.

Los instrumentos utilizados habitualmente para valorar la depresión son el inventario Beck y, en menor medida, una entrevista clínica estructurada basada en los criterios de la depresión mayor del DSM III-TR (SCID, Williams et al 1994). Ambos son sumamente eficaces para valorar la depresión mayor clásica, pero los resultados obtenidos entre los pacientes con depresión y los que sufren algún trastorno físico doloroso están afectados por ciertos síntomas de la enfermedad (p. ej., fatiga, pérdida de peso y escasa concentración) y por los efectos de la medicación, sobre todo por los opiáceos. Para tener en cuenta este conjunto de factores es necesario concentrarse en la presencia o ausencia de fenómenos mentales sumamente específicos de los trastornos depresivos. Entre ellos, se incluye la depresión del estado de ánimo, pensamientos de autocompasión, culpabilidad, pérdida de la autoestima, ansiedad y agitación. Gallagher y Verma (2004), en una excelente revisión de este tema, sugieren el uso del cuestionario elaborado por Endicott (1984), que utiliza el umbral de cinco de nueve síntomas posibles, como se explica en el Cuadro 16.2, en el que se muestran los criterios del DSM IV-TR junto con los síntomas sustitutivos apropiados.

Está claramente establecido que, en toda una serie de trastornos físicos, la depresión aparece con mayor frecuencia en individuos con dolor que en los que no lo tienen. En la asistencia primaria, Kroenke y Price (1993) demostraron que cualquier síntoma físico incrementa la probabilidad de llegar a un diagnóstico de depresión; lo registraron en el 34% de pacientes con dolores articulares y de extremidades, en el 40% con cefalea, en el 46% con dolor torácico y en el 43% con dolor abdominal. Katon y Sullivan (1990) y Fishbain et al (1997) hicieron observaciones similares en pacientes con trastornos cardíacos o neurológicos, y publicaron que la gravedad de la depresión y la presencia o ausencia de pensamientos suicidas guardaba relación con la intensidad del dolor. Esto está en consonancia con el estudio familiar cuidadosamente realizado por Dohrenwend et al (1999). Reveló que el estrés de la vida con dolor es el principal factor precipitante de la depresión, y no la depresión premórbida, o la anamnesis personal o familiar de depresión. Sin embargo, según Gallagher y Verma (2004), los pacientes con este tipo de antecedentes desarrollan una depresión antes que los que no los tienen. Comentaron que, cuando esto sucedía, se podía argumentar como un caso de cierto grado de vulnerabilidad. Esta vulnerabilidad, como consecuencia de una susceptibilidad previa a la depresión, ya sea genética o adquirida, constituye la base de la «hipótesis de la cicatriz».

Por tanto, se comprueba que la depresión es más probable que se produzca durante la enfermedad física o tras las lesiones, y que aparezca antes si hay dolor crónico. Además, cuando aparece, la depresión va acompañada de un incremento de cualquier trastorno funcional. Esto hace que el alivio de la depresión no sea solamente una

Cuadro 16.2• Criterios para el diagnóstico de la depresión mayor

Preguntas para identificar síntomas	Posible síntoma sustitutivo
Criterios de depresión mayor (sensibilidad 90-95%)	
¿Se ha sentido bajo de ánimo o triste casi cada día, durante 2 semanas o más?	Ninguno
¿Ha dejado de disfrutar o de interesarse por hacer cosas casi cada día, durante 2 semanas o más?	Ninguno
Otros síntomas de depresión	
Durante 2 semanas o más, casi cada día, le ha sucedido lo siguiente:	
• ¿Sensación de no valer nada o de culpa excesiva?	
• ¿Pensamientos recurrentes de muerte o de no querer vivir; pensamientos, planes o incluso algún intento real de autolesionarse?	Pesimismo poco realista
• ¿Dificultades para concentrarse durante 2 semanas o más?	
• ¿Fatiga o falta de energía?	Crisis de llantos
• ¿Agitación y nerviosismo o intenso enlentecimiento general durante 2 semanas o más?	
• ¿Dificultad para dormir o sueño excesivo?	Falta de motivación en el trabajo, las relaciones, las aficiones
• ¿Cambios de apetito o pérdidas o ganancias significativas de peso sin pretenderlo?	Irritabilidad
Preguntas adicionales	
¿Ha perdido el interés sexual?	
¿Está más irritable en casa o en el trabajo?	

Reproducido con permiso de Dworkin & Breitbart 2000, pág. 143.

cuestión de reducción de tensiones sino también una forma de incrementar las respuestas positivas a la rehabilitación y al tratamiento para reducir la afección física de la discapacidad. El alivio de la depresión incluso puede anular una posible necesidad de tratamiento físico, como una operación quirúrgica (Long 1988). En la clínica del dolor es importante aliviar la depresión antes de empezar con un tratamiento cognitivo-comportamental.

Trastornos de ansiedad

La ansiedad es un cuadro habitual, comórbido con el dolor; los trastornos de ansiedad se cuentan entre los más habituales en psiquiatría. Main y Booker (2000) asumieron la naturaleza de la ansiedad al nivel de un trastorno de ansiedad como «un miedo incapacitante basado en creencias erróneas». Sin embargo, en circunstancias normales, la ansiedad es una forma de disfunción psicológica, más que un trastorno psiquiátrico.

La experiencia de la ansiedad es universal; el 25% de la población estudiada en Estados Unidos admitió haber tenido dicho cuadro (Brawman-Intzer 2001); en el estudio de Regier et al (1988), el 7,3% dijo haber experimentado algún trastorno de ansiedad durante un período de un mes. El dolor agudo tiende a generar sentimientos de ansiedad, igual que lo produce un cambio súbito del dolor de cierto tipo de enfermedades, como el cáncer. De hecho, cualquier enfermedad dolorosa durante la cual haya períodos de incertidumbre sobre la progresión de los síntomas, del tratamiento o de los efectos sobre la vida diaria, genera ansiedad. Estas emociones se consideran experiencias normales, a menos que la ansiedad llegue a ser incapacitante. Los trastornos psiquiátricos que se asocian con mayor frecuencia a la ansiedad y al dolor son trastornos específicos de ansiedad del estrés postraumático, trastornos de ansiedad debido a un cuadro médico, trastorno de ansiedad general y trastornos somatoformes, con excepción del trastorno de conversión y trastornos afectivos.

Trastorno de estrés postraumático

El estrés postraumático es un cuadro que abarca las consecuencias emocionales, cognitivas y comportamentales de un traumatismo. Existen ciertos cuadros relacionados con el traumatismo, y su percepción es necesaria para el diagnóstico. Por ejemplo:

- La persona que experimenta o presencia el traumatismo debe percibir el acontecimiento o acontecimientos como algo que implicará o podría llegar a implicar una lesión grave para sí mismo o para otros.
- Puede tratarse de una amenaza de muerte o la muerte real de otra persona.
- Las respuestas del individuo deben consistir en miedo intenso, desamparo u horror, aunque en algunos casos sólo sea durante un tiempo muy breve.

El acontecimiento se vuelve a vivir en forma de recuerdos frecuentes, recurrentes e intensivos, sueños y sensaciones del acontecimiento del traumatismo. Aparece un intenso agotamiento psicológico, con exposición a claves internas o externas que simbolizan o se parecen a algún aspecto del traumatismo, y asociadas con ellas habrá reacciones fisiológicas, como palpitaciones, sudor y dificultades respiratorias. Estas experiencias aparecen, sobre todo, en el despertar de sueños angustiantes o tras un estímulo o provocación externa.

El síndrome también incluye la evitación persistente de los estímulos que generan pensamientos o visiones del traumatismo, y bloquea la respuesta general a otros estímulos. Existen síntomas persistentes de un aumento de la excitación, incluidos trastornos importantes de los patrones del sueño, irritabilidad y ansiedad.

Los síntomas deben estar presentes durante un mes por lo menos, ser significativamente angustiantes o alterar las funciones sociales, profesionales u otras. La prevalencia del estrés postraumático, según el DSM IV-TR, oscila entre el 10 y el 35% en los centros de tratamiento del dolor, y es del 8% entre la población adulta de Estados Unidos. Benedikt y Kolb (1986) observaron que el 10% de una muestra de veteranos con dolor crónico sufrían estrés postraumático, mientras que Asmundson et al (1998, 2004) observaron su presencia en trabajadores heridos de ambos sexos. Por otra parte, se ha comprobado que la presencia de dolor crónico es del orden del 45% entre los bomberos con estrés postraumático (McFarlane et al 1994). Por tanto, existe un alto nivel de comorbilidad entre el

dolor y el estrés postraumático, lo que plantea la cuestión de si ambos cuadros se refuerzan entre sí o no, si comparten factores de vulnerabilidad, o ambas cosas. Diversos estudios han demostrado una íntima asociación entre el volver a experimentar aspectos del traumatismo y la severidad del dolor (Beckham et al 1997, McFarlane et al 1994); el estudio de Asmundson et al (2004) reveló que el dolor agrava la sobreexcitación (Asmundson et al 1998), lo que ilustra la comorbilidad entre el dolor y el estrés postraumático.

Los factores de vulnerabilidad preexistentes son importantes para desencadenar un estrés postraumático, sobre todo en los grados menos importantes de traumatismo. El traumatismo infantil (p. ej., cualquier tipo de maltrato físico, emocional o sexual) es una causa conocida de problemas psicológicos en la vida adulta. Las personas que presentan este tipo de historial tienen un mayor riesgo de padecer un trastorno de estrés postraumático que otras que no lo tienen. Dada la conexión de comorbilidad, en estas circunstancias existen factores preexistentes de vulnerabilidad al dolor. Aparte de la historia psiquiátrica premórbida del paciente, una explicación alternativa a la íntima asociación entre dolor y trastorno de estrés postraumático puede ser la aparición de síntomas postraumáticos de depresión para los cuales también se observa que existen factores de vulnerabilidad.

Trastornos somatoformes

Los trastornos somatoformes constituyen una categoría distinta dentro del DSM IV-TR e incluyen tres en los que el dolor es o bien el síntoma inicial o el más destacado (trastorno de dolor, hipocondría y trastorno de somatización), y uno en el que el dolor es un síntoma ocasional, pero no una característica esencial del diagnóstico, es decir, el trastorno de conversión.

La reticencia a revelar problemas psicológicos a otras personas es habitual, pero en la sociedad son aceptadas las quejas sobre síntomas físicos y la ansiedad que provocan, lo que da a la persona que se queja el permiso para ocupar el «papel de enfermo» si los síntomas son suficientemente graves. Está reconocido que quejarse de un síntoma físico legitima una visita del paciente al médico cuando el estrés está causado por algún factor psicológico subyacente, y quizá por factores sociales. La conexión entre los problemas psicológicos y las quejas de síntomas físicos a través del proceso de somatización es bien conocida por los médicos, pero la mayoría de los pacientes no relacionan conscientemente sus experiencias físicas con dificultades psicológicas. Sin embargo, la somatización se entiende mejor como proceso normal antes que patológico, a menos que adquiera un nivel extremo. Sullivan y Katon (1993) afirmaron que:

> La perspectiva de la asistencia primaria sobre la somatización revela que es un proceso ubicuitario y diverso que conecta la fisiología de la angustia y la psicología de la percepción de los síntomas. Casi toda somatización es transitoria, y tratable mediante la modificación del comportamiento médico y la aplicación adecuada de tratamientos psiquiátricos y psicológicos.

Main y Spanswick (2000), refiriéndose a pacientes con dolor crónico, afirmaron que «la experiencia de la ansiedad centrada somáticamente, aunque es una característica habitual y estable de los pacientes con dolor, quizá se entiende mejor como una distorsión cognitiva o una percepción errónea». Además, dado que el paciente tiene una fijación específica para la ansiedad sobre los síntomas médicos y de salud, el papel del médico es determinar si los miedos se basan o no en una comprensión errónea de la naturaleza del cuadro de dolor y del curso futuro de la enfermedad. Más adelante, se verá que la ansiedad centrada somáticamente se relaciona íntimamente con nuestro concepto de la hipocondría. Si el foco de ansiedad existe desde hace mucho tiempo y abarca un amplio segmento de síntomas, el paciente puede cumplir los criterios del cuadro de trastorno de somatización.

Muchos pacientes son remitidos a los médicos y cirujanos con trastornos crónicos que no se pueden explicar por procesos físicos. Por implicación, se cree que tienen problemas psiquiátricos, por lo que acaban siendo remitidos a un psiquiatra. Bass et al (2001) hicieron una imperativa petición a los psiquiatras para que prestaran mayor atención a los trastornos somatoformes, siendo sumamente críticos por el hecho de que los ignoraran. Consideraron que los psiquiatras estaban más centrados en las psicosis y observaron su falta de formación para la identificación y tratamiento de los trastornos somatoformes. Afirmaron que su falta de conocimiento también guarda relación con el hecho de que muchos psiquiatras no trabajan en hospitales generales, en los que los pacientes con trastornos somatoformes constituyen entre un tercio y la mitad de las referencias psiquiátricas en el Reino Unido (Katon et al 1984).

Contrastando con la aceptación implícita de los trastornos somatoformes por parte de Bass et al, Lipowski (1987), Sharpe & Mayou (2004) cuestionaron el propio concepto de los trastornos somatoformes como un grupo de diagnóstico psiquiátrico legítimo. Comentaron que «los médicos solamente pueden seguir asumiendo que todas las enfermedades de sus pacientes se justifican con una patología si pueden etiquetar a los pacientes cuyas quejas somáticas no encajan con esta suposición de que es un cuadro realmente psiquiátrico». A continuación, los autores hicieron una lista de objeciones prácticas al uso del término somatoforme, la principal de las cuales era la suposición de psicogénesis; en otras palabras, que los síntomas son consecuencia de mecanismos psicológicos y que, por tanto, los trastornos son trastornos mentales. Argumentaron que por el contrario, los trastornos somatoformes probablemente son multifactoriales y que, además de los factores psicosociales y sociales, también implican elementos fisiológicos o patológicos menores. Su insatisfacción fue todavía mayor al enfrentarse a la categoría diagnóstica de «trastorno del dolor» que, junto con el de la somatización y el trastorno somatoforme indiferenciado, se definen solamente en términos del número y tipo de síntomas presentados. Dijeron que estos trastornos se podían considerar mejor como cuadros médicos, o alternativamente, como grupos de síntomas somáticos funcionales. Merskey (2000), por el contrario, estaba bastante seguro de que el dolor puede ser causado por factores psicológicos solamente, y que ésta es la base del mecanismo del trastorno del dolor.

Trastorno del dolor

Dentro del grupo de los trastornos somatoformes, el trastorno del dolor se caracteriza por el hecho de que el dolor es su síntoma principal. Los criterios de trastorno del dolor del DSM IV-TR afirman que el dolor en una o más localizaciones constituye la base del cuadro, y se considera que los factores psicológicos son importantes para su inicio, gravedad, exacerbación o mantenimiento. Además, el dolor debe causar una tensión significativa, una disfunción o ambas cosas, y no se puede justificar mejor mediante un trastorno del ánimo, ansiedad o trastorno psicótico. La presencia de un trastorno evidente del ánimo o un cuadro psicótico elimina el diagnóstico de trastorno del dolor. La definición del DSM IV-TR no dice nada sobre la presencia o ausencia de una base física del cuadro. Sin embargo, si algún cuadro médico general desempeña algún papel esencial en el inicio, en la gravedad, exacerbación o mantenimiento del dolor, entonces el cuadro no constituye un trastorno del dolor, y éste se debe codificar como parte de algún cuadro médico subya-

cente. Finalmente, en el trastorno del dolor, el síntoma no se debe producir intencionadamente o ser fingido, lo que daría lugar a la ficción del cuadro.

En la clínica general, la médica, la quirúrgica y otras clínicas, a menudo es difícil encontrar las pruebas de un trastorno físico a pesar de las intensas quejas de dolor del paciente y su evidente discapacidad asociada. Entre los ejemplos clásicos encontramos el dolor lumbar y la cefalea. Anteriormente, se utilizaba el término «dolor psicógeno» para describir estos síntomas (DSM III-TR, 1980), y los criterios de diagnóstico de trastorno de dolor psicógeno que abarcaban este cuadro incluían dolor grave y persistente sin origen orgánico detectable ni mecanismo fisiopatológico evidente. Sin embargo, se hizo una concesión a una patología orgánica relacionada, en el caso de que el dolor y la discapacidad fuesen marcadamente excesivos para lo que cabría esperar en función del examen médico. El principal problema con esta categoría de diagnóstico era la dificultad para utilizar el término «psicógeno» en ausencia de cualquier mecanismo evidente de este tipo de proceso, y las dificultades diagnósticas para decidir si los síntomas eran o no excesivos para lo que cabría esperar. En el DSM IV-TR se ha abandonado el término «psicógeno» y el cuadro ha pasado a ser «trastorno de dolor asociado con factores psicológicos», en el que se considera que dichos factores psicológicos tienen un papel esencial en el inicio, gravedad, exacerbación y mantenimiento del dolor, teniendo en cuenta que, si existe algún cuadro médico general, no desempeña un papel esencial en el inicio, gravedad, exacerbación o mantenimiento del dolor. En lo que parece ser un intento para cubrir todas las parcelas de opinión en este discutido campo del diagnóstico, el DSM IV-TR también incluye la categoría de «trastorno de dolor asociado con factores psicológicos y con un cuadro médico general», en el que ambos conjuntos de factores se considera que desempeñan un papel importante en el inicio, gravedad, exacerbación o mantenimiento del dolor, pero el cuadro médico general se codifica en el eje III y el trastorno del dolor en el eje I. Igual que las definiciones anteriores, el nivel del dolor y la magnitud de la discapacidad deben ser manifiestamente excesivas con respecto a lo que cabría esperar tras el examen médico.

Cuando se sospecha el diagnóstico de trastorno del dolor, el paciente debe someterse a un examen médico cuidadoso y a una revisión detallada de su estado mental, porque solamente se puede establecer el diagnóstico de trastorno del dolor en ausencia de una causa física evidente y cuando no hay indicios de ansiedad primaria o trastorno depresivo. A menudo, la definición del trastorno del dolor en la experiencia clínica implica tener en cuenta el hecho de que una lesión o enfermedad menores provocaron el dolor, y que después, a pesar de haber desaparecido cualquier indicio de persistencia de la enfermedad o de la lesión, el paciente sigue con un dolor crónico grave, una discapacidad grave, comportamiento de dolor exagerado, incapacidad laboral y con un papel cambiado dentro de la familia. Puede haber indicios de agotamiento psicológico, y se pueden detectar ciertas mejoras, por ejemplo, la alteración de las relaciones con familiares directos o la evitación de dificultades en el trabajo. Esto representa la segunda de las dos categorías del trastorno del dolor antes mencionado.

Comportamiento de la enfermedad

La forma como los individuos piensan, sienten y actúan en relación con su estado de salud es algo con lo que nos encontramos en nuestra vida diaria. El comportamiento de la enfermedad es el que presentan las personas que tienen una lesión o una enfermedad. Habitualmente, adopta la forma de una adaptación positiva a la enfermedad, aunque en otras ocasiones puede ser de inadaptación, lo que significa que el individuo cree, siente y se comporta de una manera distinta a las normas socioculturales propias de la enfermedad determinada. El comportamiento de enfermedad es un término que se debe entender en el contexto del concepto del «papel de enfermo» (Parsons 1964) que la sociedad atribuye a los que tienen una enfermedad o una discapacidad. Las características clave son que el individuo tiene la oportunidad de descansar y tomarse unas vacaciones en el trabajo, puede esperar un comportamiento más solícito por parte de los demás, mientras se espera de él que busque una manera de aliviar su problema. Si los síntomas son excesivos en relación con el cuadro subyacente, la asunción del papel se ha extendido mucho más allá del tiempo normalmente aceptado o ambas cosas, el individuo ha adoptado la asunción del «papel del enfermo anormal». En estas circunstancias, la visión de la enfermedad que tienen el paciente y el médico son divergentes, pero es este último el que decide si el paciente adopta un papel anormal (Pilowsky 1978).

Un comportamiento «anormal» de enfermedad es la característica esencial de determinados cuadros de dolor crónico en los que existe una marcada discrepancia entre el comportamiento del individuo y la valoración objetiva de la patología subyacente.

Hipocondría

Una de las características habituales de la hipocondría es una preocupación moderada por todas las funciones corporales, y no más que una percepción más intensa de todo tipo de funciones corporales; como tal, es un indicio de ansiedad somática. Sin embargo, un *trastorno* hipocondríaco es un estado en el que un individuo siente una ansiedad excesiva por su salud, por la que está preocupado sin que haya ningún motivo de preocupación evidente. Va acompañado de una incapacidad para responder a la confianza ofrecida por los médicos, incluso después de realizar diversas exploraciones. A menudo, la ansiedad se basa en la convicción de que existe una enfermedad específica.

Pilowsky (1967) elaboró una definición de la hipocondría:

> Una preocupación con miedo a padecer un cuadro grave específico, o la idea de padecer dicho cuadro basándose en una interpretación errónea de los síntomas corporales o funciones fisiológicas, como el latido cardíaco, sudor, peristaltismo, síntomas médicos vagos o molestias y dolores menores, durante un mínimo de seis meses.

El examen y las exploraciones médicas no identifican ningún cuadro médico general que justifique completamente los síntomas, aunque puede que exista. En el caso del tratamiento, cualquier respuesta que se produce es breve, y el paciente vuelve a la consulta. A menudo, el núcleo de la ansiedad de los pacientes hipocondríacos lo constituye la ansiedad sobre un cáncer, una enfermedad cardíaca o un tumor cerebral.

Pilowsky (1967) demostró que se pueden identificar tres dimensiones de la hipocondría mediante un análisis de factores:

1. Una actitud fóbica ante la enfermedad.
2. Una convicción de la presencia de una enfermedad, junto con la falta de respuesta a cualquier noticia tranquilizadora.
3. Una preocupación por los síntomas corporales.

El miedo a tener una enfermedad es la característica más evidente de los pacientes hipocondríacos, que adopta la forma de ansiedad centrada en los síntomas corporales, y una preocupación acerca de algo que para el paciente indica la presencia de una enfermedad, por ejemplo, las palpitaciones, que sugieren la existencia de una enfermedad cardíaca, o cefaleas, que indican un tumor cerebral. La

principal preocupación del paciente se centra en el significado del síntoma, casi siempre dolor, en lugar de la supuesta enfermedad. Estos individuos pueden experimentar ataques de pánico por los cuales son ingresados en un hospital para hacer una exploración de su enfermedad cardíaca o de su situación cerebral. A menudo, sobre todo en los casos más leves, los pacientes aceptan que su miedo no es razonable, aunque tienden a buscar confirmación tranquilizadora periódicamente. Es habitual que el objetivo de la ansiedad cambie, por ejemplo, del corazón hacia un cuadro urogenital o a la preocupación por el dolor de cabeza. A menudo, el historial del paciente revela una lista de múltiples quejas diversas (p. ej., síndrome de colon irritable, dolor torácico, dolor de espalda, cefaleas), si bien todas son inespecíficas y no se encuentra ninguna causa física subyacente.

Los síntomas hipocondríacos pueden ser una característica de un trastorno de ansiedad generalizado, y debe tratarse el cuadro subyacente. Por el contrario, la convicción de padecer una enfermedad y la ausencia de respuesta a la información tranquilizadora representan un cuadro grave de hipocondría; si se mantiene la convicción con intensidad delirante, los síntomas hipocondríacos pueden formar parte de un trastorno psicótico, habitualmente depresión o esquizofrenia, del que también se detectan otros síntomas. Por tanto, es imprescindible examinar cuidadosamente a un paciente con quejas hipocondríacas por si presentara otros trastornos psiquiátricos. En estas condiciones, el tratamiento adecuado es el de la depresión o de cualquier otra psicosis detectable.

La mejor forma de tratar a los pacientes con hipocondría, pero sin psicosis, es la tranquilización, el tratamiento de la ansiedad o de la depresión. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para evitar un refuerzo del cuadro mediante exploraciones o tratamientos innecesarios. Los casos más graves deben considerarse para una terapia cognitiva-comportamental.

Trastorno de somatización

El trastorno de somatización adopta la forma de múltiples quejas de síntomas físicos que empiezan antes de que el individuo haya cumplido los 30 años, y se prolongan durante muchos más, lo que provoca un significativo trastorno social, profesional o de otro tipo. Las exploraciones médicas y las pruebas no revelan ninguna base fisiopatológica para los síntomas en ningún momento y, además, no se pueden explicar por una toxicomanía. Los criterios del DSM IV-TR, más allá de las características mencionadas, incluyen la necesidad de haber experimentado cuatro grupos distintos de síntomas durante todo el período de la enfermedad:

1. Un historial de cuatro o más síntomas de dolor que aparezcan en cuatro o más localizaciones distintas (p. ej., la cabeza, la espalda, el abdomen, las articulaciones, etc.), incluido el dolor durante la menstruación o las relaciones sexuales.
2. Dos síntomas gastrointestinales distintos del dolor, p. ej., náuseas, vómitos (no durante la gestación), diarrea, meteorismo, etc.
3. Un síntoma sexual o síntomas relacionados con el aparato reproductor, distintos del dolor, por ejemplo, indiferencia sexual, disfunción eréctil o de eyaculación, hemorragia menstrual excesiva, etc.
4. Un síntoma o déficit seudoneurológico, lo que sugiere un cuadro neurológico que no se limita al dolor (p. ej., parálisis, pérdida del habla, pérdida del oído, pérdida de visión, etc.); en otras palabras, el paciente debe haber tenido por lo menos un síntoma de conversión.

Los síntomas no se deben producir intencionadamente ni ser simulados.

El trastorno de somatización fue descrito por Bass et al (2001) como uno de los trastornos somatoformes más graves, dado que una proporción significativa de los pacientes que lo padecen sufren graves trastornos funcionales. Cita un estudio del Reino Unido en el que el 10% de los pacientes iba en silla de ruedas (Bass & Murphy 1991) y uno de Estados Unidos (Smith et al 1986) en el que se observó que los pacientes pasaban una media de 7 días al mes en cama. Bass & Murphy (1991) registraron que, de niños, más de la mitad de los pacientes habían presenciado la discapacidad física de uno o ambos padres y, por tanto, tenían un modelo de comportamiento de enfermedad crónica. Además, la presencia de un trastorno de personalidad, depresión y enfermedad crónica en uno o ambos padres constituían factores predisponentes significativos. Los pacientes con trastorno de somatización no solamente tienen múltiples síntomas físicos sino que también presentan labilidad emocional y susceptibilidad de padecer períodos de ansiedad o depresión. Estos factores, junto con una tendencia a un comportamiento dramático y manipulador (Kaminsky & Slavney 1976) dan lugar a estilos de vida considerablemente desorganizados y desorganizadores.

Trastorno de conversión

El término trastorno de conversión se aplica a un cuadro en el que el individuo sufre parálisis, pérdida de audición, pérdida de visión o pérdida de memoria a consecuencia de un trastorno psicológico grave subyacente. El «beneficio principal» obtenido es mantenerse fuera del alcance del conflicto emocional y reemplazarlo simbólicamente por un trastorno físico. A menudo, la tensión emocional que provoca este proceso es aguda, por ejemplo, una relación rota, la muerte de un ser querido o alguna dificultad conyugal. El paciente no percibe la conexión entre la tensión y la pérdida de la función y, por tanto, no es consciente de dicha conexión. Este cuadro también da lugar a lo que se conocen como beneficios secundarios, es decir, la presencia de síntomas neurológicos que pueden eximir al individuo de la responsabilidad de trabajar o de realizar otras actividades que, así, se pueden evitar.

Halligan et al (2000) comentan que hasta el 40% de los pacientes ambulatorios de clínicas neurológicas del Reino Unido tienen trastornos de conversión, y que en el resto de Europa los tienen entre el 1 y el 14% de los pacientes de consultorios médicos generales y clínicas quirúrgicas, y el 3% de los pacientes psiquiátricos ambulatorios. A pesar de que existen pocos indicios de cambios físicos subyacentes en el cerebro cuando se realiza una exploración médica, Marshall et al (1997) pudieron demostrar en un paciente con una parálisis de conversión del lado izquierdo que existía una excitación de la circunvolución del cíngulo anterior derecho y de la corteza orbitofrontal cuando el paciente hacía esfuerzos por mover la extremidad. Esto indicaba una inhibición del movimiento voluntario. El hecho de que la activación de estas áreas desempeñe un papel principal en la actividad emocional del cerebro también es significativo. Es posible que estos procesos de inhibición existan durante varios años, pero se «desbloqueen» con algún trastorno mayor de las funciones cerebrales, como una epilepsia. El dolor es un síntoma de conversión inusual, pero el autor ha conocido la experiencia de una mujer con paraplejía que tenía un dolor intenso en la mitad inferior del cuerpo (Cuadro 16.3). Estudios recientes con hipnosis y tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) han revelado que la hipnosis, que consiste en una sugestión muy potente, altera la función cerebral y puede eliminar selectivamente los elementos emocionales, sensitivos o ambos, del dolor inducido experimentalmente (Rainville et al 2000).

Halligan et al (2000) cita tres estudios en los que se utilizaron técnicas de imágenes funcionales para revelar que las áreas del cerebro

relacionadas con la parálisis inducida mediante hipnosis son similares a las que se observan en la parálisis del trastorno de conversión.

Cuadro 16.3• Un caso de trastorno de conversión con dolor

Mujer de 45 años, que hacía 3 años que estaba parapléjica a consecuencia de lo que se creía una esclerosis múltiple; ingresó en el hospital en un estado de gran agotamiento y pensando en suicidarse si no podían aliviarle el dolor. Sin que lo supiese el personal del hospital, había estado tomando altas dosis de barbitúricos. A las 12 horas del ingreso, entró en un estatus epiléptico del que, tras el tratamiento adecuado, salió a las 36 horas completamente consciente.

La sorpresa de todo el personal fue su capacidad para mover libremente las piernas y controlar la vejiga. Mostró una gran sorpresa cuando se le preguntó si recordaba haber estado parapléjica y con dolor muy intenso. No demostró tener ningún recuerdo de su estado físico previo ni de haber tenido que usar una silla de ruedas. Respondió bien a la fisioterapia, y abandonó el hospital andando.

Una investigación psiquiátrica reveló un problema conyugal grave en el momento del inicio del cuadro y en el momento del ingreso. Se estableció un programa corto de psicoterapia con la paciente y su marido. La paraplejía no reapareció.

Trastornos de la personalidad

Al principio de este capítulo se ha citado el trabajo de Polatin et al (1993) en términos de problemas psiquiátricos de pacientes con dolor lumbar crónico. En él se cita una cifra sorprendentemente alta, del 51%, de pacientes que se dijo que tenían, por lo menos, un trastorno de la personalidad. Fyer et al (1988) publicaron que los trastornos antisociales, trastorno límite y paranoide de la personalidad, como diagnóstico simultáneo en pacientes con dolor, iban acompañados de un mal pronóstico para el cuadro clínico y una mayor tasa de recidivas, que en pacientes con cuadros similares pero sin un trastorno de la personalidad similar. Por tanto, las pruebas sugieren que los trastornos de la personalidad, junto con las enfermedades psiquiátricas mayores, constituyen una combinación excepcionalmente mala para el pronóstico, y que generan una mayor vulnerabilidad frente a tensiones importantes, como dolor crónico y discapacidad. Además, la presencia del dolor parece intensificar la gravedad de los trazos de personalidad patológica preexistentes. El resultado final es una menor capacidad para afrontar el dolor, una prolongación de la duración del problema del dolor y la interferencia con los programas de tratamiento (Weisberg & Keefe 1997). Estudios recientes no han detectado ninguna combinación específica o atributos de personalidad anormales que den lugar a una mayor vulnerabilidad frente a las grandes tensiones, incluido el dolor crónico y la discapacidad.

Bibliografía

American Psychiatric Association 2000 Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th revision. DSM-IV-TR. American Psychiatric Association, Washington DC

Asmundson G J G, Norton G R, Allerdings M et al 1998 Post-traumatic stress disorder and work-related injury. Journal of Anxiety Disorders 12:57–69

Asmundson G J G, Wright K D, Stein M B 2004 Pain and PTSD symptoms in female veterans. European Journal of Pain 8:345–350

Bass C, Murphy M 1991 Somatisation disorder in a British teaching hospital. British Journal of Clinical Practice 45:237–244

Bass C, Peveler R, House A 2001 Somatoform disorders: severe psychiatric illnesses neglected by psychiatrists. British Medical Journal 179:11–14

Beckham J C, Crawford A L, Feldman M E 1997 Chronic post-traumatic stress disorder and chronic pain in Vietnam combat veterans. Journal of Psychosomatic Research 43:379–389

Benedikt R A, Kolb L C 1986 Preliminary findings on chronic pain and post-traumatic stress disorder. American Journal of Psychiatry 143:908–910

Bond M R, Pearson I B 1969 Psychological aspects of pain in women with advanced cancer of the cervix. Journal of Psychosomatic Research 13:13–19

Bouckans A J, Litman R E, Baer L 1985 Denial in the depressive and pain-prone disorder of chronic pain. In: Fields H C, Dubner R, Cevero F (eds) Advances in pain research and therapy, Vol 9. Raven Press, New York, p 879–888

Brawman-Intzer O 2001 Generalised anxiety disorder. Psychiatric Clinics of North America 24(1):11–12

Dohrenwend B, Morbach J, Raphael K et al 1999 Why is depression co-morbid with chronic pain? A family study test of alternative hypotheses. Pain 83:183–192

Dworkin R H, Breitbart W S (eds) 2000 Psychosocial aspects of pain: a handbook for health care providers. IASP Press, Seattle

Endicott J 1984 Measurement of depression in patients with cancer. Cancer 53(Suppl 10):2243–2249

Engel G L 1959 'Psychogenic' pain and the pain prone patient. American Journal of Medicine 26:899–918

Eysenck H J 1960 The structure of human personality. Wiley, New York

Fishbain, D A, Goldberg M, Meagher B R et al 1986 Male and female chronic pain patients categorised by DSM-III psychiatric diagnostic criteria. Pain 26:181–197

Fishbain D A, Cutler R B, Rosmoff H L 1997 Chronic pain associated with depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. Clinical Journal of Pain 13:116–137

Flor H, Kerns R D, Turk D C 1987 The role of the spouse in the maintenance of chronic pain. Journal of Psychosomatic Research 31:257–260

Flor H, Turk D C, Rudy T E 1989 Relationship of pain impact and significant other reinforcement of pain behaviours: the mediating role of gender, marital status and marital satisfaction. Pain 38:45–50

Fyer M R, Frances A J, Sullivan T et al 1988 Co-morbidity of borderline personality disorder. Archives of General Psychiatry 45:348–352

Gallagher K M, Verma S 2004 Mood and anxiety disorders in chronic pain. In: Dworkin R H, Breilbart W S (eds) Psychosocial aspects of pain: a handbook for healthcare providers. IASP Press, Seattle, p 139–179

Gallagher R M, Moore P, Chernoff I 1995 The reliability of depression diagnosis in chronic low back pain: a pilot study. General Hospital Psychiatry 17:399–413

Gamsa A 1994 The role of psychological factors in chronic pain: I. A half century of study. Pain 57:5–15

Geisser M E, Roth R S 1998 Knowledge of and agreement with pain diagnosis: relation to pain beliefs, pain severity, disability and psychological distress. Journal of Occupational Rehabilitation 8:73–88

Geisser M E, Haig A J, Theisen M E 2000 Activity avoidance and function in persons with chronic back pain. Journal of Occupational Rehabilitation 10:215–227

Gordon A, Hitchcock E R 1983 Illness behaviour and personality in intractable facial pain syndromes. Pain 17(3):267–276

Halligan P W, Bass C, Wade D T 2000 New approaches to conversion hysteria: functional imaging may improve understanding and reduce morbidity. British Medical Journal 320:1488–1489

Harkins S W, Price D D, Braith J 1989 Effects of extraversion and neuroticism on experimental pain, clinical pain, and illness behaviour. Pain 36(2):209–218

International Association for the Study of Pain (Subcommittee on Taxonomy) 1979 Pain terms: a list with definitions and notes as usage. Pain 6:249–252

Kaminsky M J, Slavney P R 1976 Methodology and personality in Briquet's syndrome: a re-appraisal. American Journal of Psychiatry 133:85–88

Katon W, Sullivan M D 1990 Depression and chronic medical illness. Journal of Clinical Psychiatry 57(Suppl 6):3–11

Katon W, Reis R, Kleinmann A 1984 A prospective study of 100 consecutive somatisation patients. Comprehensive Psychiatry 25:305–314

Kroenke K, Price R K 1993 Symptoms in the community: prevalence, classification and psychiatric co-morbidity. Archives of Internal Medicine 153:2474–2480

Large R G 1986 DSM-III diagnosis in chronic pain: confusion or clarity? Journal of Nervous and Mental Disorders 174:295–303

Lipowski Z J 1987 Somatisation: the experience and communication of psychological distress as somatic symptoms. Psychotherapy and Psychosomatics 47:160–167

Long D M 1988 Genesis of the failed back syndrome. In: Dubner R, Gebhart G F, Bond M R (eds) Proceedings of 5th World Congress on Pain. Elsevier, Amsterdam, p 244–247

Magni, G, Caldeeron C, Rigatti-Luchini S et al 1990 Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the general population. An analysis of the 1st National Health and Nutrition Examination survey data. Pain 43:299–307

Main C J, Booker C K 2000 The nature of psychological factors. In: Main C J, Spanswick C C (eds) Pain management: an interdisciplinary approach. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 19–43

Marshall J C, Halligan P W, Firk G K et al 1997 The functional anatomy of hysterical paralysis. Cognition 64:B1–8

McCrae R R 1993 Moderated analyses of longitudinal personality stability. Journal of Personality and Social Psychology 65(3):577–585

McFarlane A C, Atchison M, Rafalavitcz E et al 1994 Physical symptoms in post-traumatic-stress disorder. Journal of Psychosomatic Research 38:715–726

Merskey H 2000 Pain, psychogenesis, and psychiatric diagnosis. International Review of Psychiatry 12:99–102

Merskey H, Bogduk N (eds) 1994 Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. International Association for the Study of Pain, Seattle

Parsons T 1964 Social structure and personality. Collier Macmillan, London
Pilowsky I 1967 Dimensions of hypochondriasis. British Journal of Psychiatry 113:89–93
Pilowsky I 1978 A general classification of abnormal illness behaviour. British Journal of Medical Psychology 51:131–137
Polatin P B, Kinney R K, Gatchel R A et al 1993 Psychiatric illness and chronic low back pain. Spine 18:66–71
Price D D (ed) 1999 Psychological mechanisms of pain and analgesia: In: Progress in pain research and management, Vol 15. IASP Press, Seattle
Price D D, Bushnell M C (eds) 2004 Overview of pain dimensions and their psychological modulation. In: Psychological methods of pain control: basic science and clinical perspectives. Progress in pain research and management, Vol 29. IASP Press, Seattle
Rainville P, Bushnell M C, Duncan G H 2000 PET studies of the subjective experience of pain. In: Casey K L, Bushnell C M (eds) Pain imaging. Progress in pain research and management, Vol 18. IASP Press, Seattle, p 123–156
Regier D A, Boyd J A, Burke J D et al 1988 One month prevalence of mental disorders in the United States. Archives of General Psychiatry 45:977–986
Roy R 1985 Engel's pain prone disorder patient: 25 years after. Psychotherapy and Psychosomatics 43:126–135
Roy R 1998 Childhood abuse and chronic pain. University of Toronto Press, Toronto, p 31–32
Sharpe M, Mayou R 2004 Somatoform disorders: a help or hindrance to good patient care? British Medical Journal 184:465–467
Smith G R, Manson R A, Roy D C 1986 Psychiatric consultation in somatisation disorder – a randomised controlled study. New England Journal of Medicine 314:1407–1413
Sullivan M, Katon W 1993 Focus article. Somatisation: the path between distress and somatic symptoms. American Pain Society Journal 2:141–149
Turk D C, Flor H 1984 Etiological theories and treatment for chronic back pain. II: psychological models and interventions. Pain 19:209–233
Wade J B, Dougherty L M, Hart R P et al 1992 A canonical correlation analysis of the influence of neuroticism and extraversion on chronic pain, suffering and pain behaviour. Pain 51(1):67–73
Weisberg J N, Keefe F J 1997 Personality disorders in the chronic pain population: basic concepts, empirical findings, and clinical implications. Pain Forum 6:1–9
Williams J B W, Gibbon M, First M 1994 The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID): multisite test re-test reliability. Archives of General Psychiatry 49:630–636
Woerz R 2003 Pain in depression – depression in pain. Pain Clinical Updates X:No.5

CAPÍTULO 17

Estudios del dolor en el ser humano

Richard H. Gracely

Resumen

Los estudios de los mecanismos del dolor en individuos sanos sin dolor proporcionan un grado de control experimental que no se encuentra en los estudios del dolor clínico, y abren una ventana a la experiencia del dolor a la que no pueden acceder los estudios controlados con animales de laboratorio. Los objetivos de los estudios del dolor en individuos sanos pueden dividirse en cinco categorías que se solapan: 1) desarrollo y validación de métodos de medida; 2) evaluación de la eficacia analgésica; 3) evaluación de los mecanismos subyacentes del dolor y su control; 4) estudios de variables psicológicos y estructuras que participan en la experiencia y la comunicación del dolor, y 5) uso de métodos experimentales como complemento de la evaluación clínica del dolor. En este capítulo se describen los métodos habituales de evaluación del dolor en individuos sanos y se ilustra cómo se utilizan estos métodos para alcanzar estos cinco objetivos. También se puede encontrar material adicional y referencias en versiones anteriores de este capítulo y en las revisiones (Chapman & Loeser 1989, Chapman et al 1985, Gracely 1979,1991a, 1991b, 1999, Gracely & Naliboff 1996, Melzack 1983, Price 1988).

PROGRESOS DESDE LA EDICIÓN ANTERIOR

Algunos temas de investigación correspondientes a este capítulo han avanzado y madurado hasta tal punto que, actualmente, se citan en otros capítulos exclusivos para ellos. Son las técnicas de obtención de imágenes funcionales del cerebro, genética, placebo e hipnosis. Otros avances notables son un mayor conocimiento de las influencias del sexo, etnia, y estados y caracteres psicológicos, sobre la respuesta experimental al dolor, así como en los métodos de estudio, que se apartan de los métodos habituales de estímulos cutáneos para centrarse más sobre la estimulación de músculos y diversas vísceras, como el esófago, el estómago, el duodeno, el colon, la vejiga y el cuello uterino. Los mecanismos que participan en las lesiones clínicas se evalúan con un número cada vez mayor de estudios, que contrastan las respuestas a los estímulos experimentales breves con respuestas a estímulos tónicos más prolongados.

MÉTODOS DE ESTIMULACIÓN EXPERIMENTAL DEL DOLOR

Los estudios del dolor en personas sanas tienen una característica común: debe aplicarse un estímulo externo para crear la experiencia del dolor. Una vez producida, esta experiencia puede evaluarse con toda una serie de escalas verbales, comportamentales y fisiológicas. Sería ideal que la elección entre el gran número de combinaciones de métodos de estímulo y respuesta se basase en las propiedades de cada método y en los objetivos del experimento.

Las múltiples propiedades de los métodos de estimulación pueden organizarse en función de una serie de características deseables. Beecher (1959) describió diez propiedades. Un estímulo doloroso ideal debería:

1. Ser aplicado a una zona corporal que presente una variación neurohistológica mínima entre individuos.
2. Provocar la mínima lesión tisular posible.
3. Mostrar una relación entre estímulo e intensidad del dolor.
4. Proporcionar información sobre discriminación entre estímulos.
5. Permitir estímulos repetitivos sin interacción temporal.
6. Poderse aplicar fácilmente y producir sensaciones dolorosas distintas.
7. Permitir una determinación cuantificable de la calidad del dolor.
8. Ser sensible.
9. Presentar una relación con la dosis analgésica.
10. Ser aplicable a personas y animales.

A medida que el campo de la investigación del dolor se ha ido ampliando más allá de la demostración de la analgesia experimental, han surgido nuevas necesidades. Entre ellas se incluyen las siguientes:

11. Inicio rápido y controlado para estudios en los que el estímulo debe tener una duración muy precisa, como los estudios que utilizan mediciones medias de actividad cortical o muscular.
12. Terminación rápida para estímulos administrados a frecuencias muy rápidas, como uno cada 1-3 s.
13. Estímulo natural que se experimenta en la vida diaria o que podría experimentar un animal en la naturaleza.
14. Supresión de la actividad aferente específica.
15. Sensibilización de neuronas, activación de procesos que participan en los estados del dolor persistente, o ambas cosas.
16. Demostración de sensibilidades similares en individuos diferentes.
17. Excitación de un grupo restringido de aferentes primarios.

Calor

El calor es uno de los métodos usados con mayor frecuencia para provocar sensaciones experimentales de dolor. Sus propiedades temporal y espacial pueden modificarse con facilidad, y su estímulo explica un grupo de nociceptores desconocido. Habitualmente, suele aplicarse mediante contacto con fuentes radiantes. Los objetos calentados con baños de agua o con un termoelectrodo de contacto pueden proporcionar calor por contacto. Muchos termoelectrodos de contacto actuales utilizan el principio de Peltier, por el que el paso de la corriente a través de un sustrato semiconductor provoca un incremento de temperatura en un lado y un descenso de la temperatura en el otro. La magnitud y la dirección del cambio del estímulo son proporcionales a la magnitud y polaridad de la corriente estimulante (Kenshalo & Bergen 1975, Marchand & Arsenault 2002a). Otros estimuladores de contacto utilizan un fluido circulante o calentadores eléctricos que se pueden refrigerar mediante un líquido circulante (Chen et al 2001, Petzke et

al 2003). En la interfase termoelectrodo-piel se instala un termistor para controlar el circuito y conseguir un estímulo preciso y controlable. La velocidad de cambio es relativamente lenta con el termoelectrodo Peltier, y rápida con los calentadores eléctricos refrigerados por líquido. También se obtiene calor por contacto mediante la simple inmersión en agua caliente o por infusión de agua caliente en un músculo (Graven-Nielsen et al 2002).

El calor radiante es un método de estímulo clásico (Hardy et al 1952). Se dirige una fuente de luz infrarroja sobre un punto de la piel, habitualmente pintado de negro para aumentar la absorción. La intensidad del estímulo está determinada por el voltaje de la bombilla y la duración del estímulo, o mediante un interruptor mecánico. Existen adaptaciones modernas que utilizan una metodología similar (Sternberg et al 2001) o utilizan como estímulo una fuente de láser cuya longitud de onda puede modificarse (y, por tanto, sus propiedades de estimulación) dependiendo de la fuente utilizada (p. ej., CO_2, argón, diodo infrarrojo, YAG de talio, YAG de neodinio) (Grefftratt et al 2002, Lefaucheur et al 2001, Romaniello et al 2002, Satero et al 2000).

Frío

Los estímulos de frío se administran con los estimuladores de contacto citados anteriormente, mediante la administración de aerosoles refrigerantes o por inmersión en líquidos. Estos métodos se pueden dividir en dos: los que generan estímulos discretos y los métodos que generan un estímulo continuo. Un ejemplo común del último es el método criopresor, en el que el dolor se produce por inmersión de una extremidad en agua muy fría (0-4 °C; Lowery et al 2003, Polianskis et al 2002, Sternberg et al 2001). Produce un dolor intenso que aumenta rápidamente y que apenas se puede tolerar durante unos minutos.

Isquemia

Cuando se detiene el flujo de sangre en un brazo aplicando un torniquete y se mueve la mano con contracciones isotónicas o isométricas, se produce un dolor isquémico (Byas-Smith et al 1999, Edwards et al 2001, Graven-Nielsen et al 2003, Straneva et al 2002). Este método provoca un dolor intenso, continuo y creciente que, habitualmente, puede tolerarse durante 20 minutos. Es parecido al método criopresor y se utiliza como estímulo doloroso y como estresante experimental.

Presión mecánica

La presión mecánica es un método clásico en el que se evocan sensaciones de dolor deformando la piel mediante filamentos y agujas de Von Frey, aplicando una presión roma, pellizcando, con impactos a alta velocidad con sondas o proyectiles y mediante la distensión de vísceras con balones de aire o líquido. Los estímulos por fases o tónicos con sondas mecánicas afiladas o con punta son útiles para el estudio de la función de los nociceptores y fenómenos como la sumación temporal (Andrew & Greenspan 1999). En el síndrome de dolor miofascial y en la fibromialgia se detecta una mayor sensibilidad a la presión roma dolorosa, igual que en algunos cuadros viscerales, como en el síndrome del colon irritable (Gao et al 2002, Gracely et al 2003, Naliboff et al 2003, Petzke et al 2003). Por tanto, los métodos que ejercen una presión dolorosa proporcionan un estímulo relevante y adecuado para los estudios de los mecanismos de estos trastornos del dolor.

Los métodos mecánicos producen un amplio abanico de intensidades y duraciones del dolor. Los resultados están influidos por factores físicos, como elasticidad tisular, zona estimulada, intensidad y grado de la compresión (Greenspan & McGillis 1991, Jensen et al 1986, Kosek et al 1999), y en su aplicación clínica clásica, por factores psicológicos como la ansiedad (Petzke et al 2003).

Electricidad

Los estímulos eléctricos se aplican a la piel (Donaldson et al 2003, Sang et al 2003), dientes (Kemppainen et al 2001, Motohashi et al 2002), músculos (Kosek & Hansson 2002, Niddam et al 2002) y estómago o intestino (Arendt-Nielsen et al 1997); pueden aplicarse directamente a las neuronas periféricas (Wiedner et al 2002) o al sistema nervioso central (SNC) (Davis et al 2000, Lenz et al 1998). A menudo, la corriente estimulante se utiliza como la variable independiente, y los intervalos de corriente de los pulsos de estímulo suele ser de 0-30 mA para la piel (según la densidad del pulso) y 0-100 μA para los dientes.

Química

Se ha aplicado el estímulo químico a la piel intacta, tras una punción o a la piel erosionada; a la mucosa esofágica, gástrica, intestinal o nasal; a los dientes; al ojo; o se ha inyectado por vía intramuscular (Drewes et al 2003, Fass et al 1998, Gracely 1999, Svenson et al 1999, Zubieta et al 2001, 2003). Los estímulos químicos activan procesos de dolor exclusivos no evocados mediante otros métodos. El grado de control del estímulo, generalmente, es menor, aunque recientemente se han elaborado diversos métodos que mejoran dicho control y lo hacen comparable con otras modalidades de estímulo, como:

- Aplicación de CO_2 sobre la mucosa nasal (Anton et al 1992, Hummel et al 1996).
- Manipulación del pH tisular (Steen et al 1995, 1996).
- Iontoforesis del potasio (Humphries et al 1996).
- Microdiálisis de mediadores inflamatorios y agentes mediadores del prurito o del dolor (Lischetzki et al 2001, Schmelz & Kress 1996, Schmelz et al 2003).
- Infusión intramuscular de solución salina hipertónica (Drewes et al 2003, Svenson et al 1999, Zubeita et al 2001, 2003).

La aplicación por vía tópica o intradérmica de capsaicina, el ingrediente picante de la guindilla, es un caso especial en el que el dolor esencial de la aplicación tiene menos interés que el fenómeno de hiperalgesia primaria provocada por el calor y la alodinia e hiperalgesia mecánicas secundarias (Byas-Smith et al 1999, Gottrup et al 2000, Khalili et al 2001, Nolano et al 1999, Sang et al 1998, Wang et al 2000). Estos métodos, así como el uso de otros productos, como el aceite de mostaza o el veneno de avispa (Sumikura et al 2003) y quemaduras o congelaciones experimentales de la piel, se han utilizado ampliamente para evocar un cuadro de sensibilización central que, habitualmente, sólo se encuentra en condiciones clínicas de dolor persistente. La capsaicina también desensibiliza los nociceptores, y se utiliza tanto a nivel clínico como experimental para bloquear la activación de los nociceptores.

PROPIEDADES DE LOS MÉTODOS DE ESTIMULACIÓN

La relación entre los objetivos de investigación y los tipos de estímulo del dolor experimental se muestra en la Tabla 17.1. Está claro que los métodos específicos de producción de dolor satisfacen algunos criterios del estímulo ideal del dolor, pero no todos. Por ejemplo, el estímulo eléctrico de la pulpa dental proporciona una sensación controlable, repetitiva y con efectos temporales mínimos,

Tabla 17.1•Propiedades de los métodos experimentales de estimulación del dolor

	Eléctrica		Térmica					
Requisitos	Pulpa	Piel	Contacto	Radiación	Presión	Isquemia	Presión fría	Química
Inicio rápido	*	*	?	*	?			?
Final rápido	*	*	*					
Natural			*	*	*	*	*	*
Repetible	*	*						?
Objetivo		*	*	*	?	?	?	?
Severo, constante	?	?	?	?	?	*	*	*
Pocas fibras aferentes	*		*	*				*

Se muestran los requisitos necesarios para la estimulación eléctrica de la pulpa dental y de la piel, estimulación térmica por contacto o calor radiante, estimulación por presión, dolor isquémico producido por el movimiento de una extremidad en la que se ha obstruido la circulación mediante un torniquete, estimulación de presión fría conseguida por inmersión de la extremidad en agua fría y estimulación química de la piel, los dientes o la mucosa. El asterisco indica que el método cumple el requisito; el signo de interrogación indica que el método puede satisfacerlo en determinadas circunstancias.

excita un grupo relativamente restringido de fibras aferentes primarias y ofrece un inicio y una terminación muy precisos. Por eso, es un estímulo ideal para muchas investigaciones. Sin embargo, es un estímulo inadecuado para estudios comparativos de sensibilidad entre grupos, porque el rango de intensidades necesarias para evocar sensaciones de dolor varía mucho entre los individuos, probablemente a consecuencia de la distinta geometría dental de cada persona. El estímulo eléctrico de la pulpa dental también pasa por alto los mecanismos receptores, para producir una gran cantidad de actividad aferente sincronizada que tiene como resultado una sensación antinatural. La estimulación eléctrica cutánea también produce sensaciones antinaturales, pero la sensibilidad es parecida entre los distintos individuos, lo que permite comparaciones entre grupos. Sin embargo, las sensaciones evocadas mediante los estímulos eléctricos sobre la piel pueden contener un componente bastante potente de vibración y presión mediada por fibras Aβ. La sensación evocada puede percibirse como un pinchazo intenso desagradable o como una vibración, sin ser en realidad dolorosa. En estudios sobre alodinia mecánica mediada por fibras Aβ o hipersensibilidad táctil, los estímulos eléctricos pueden activar selectivamente las fibras aferentes Aβ a intensidades de estímulo propias del nivel de detección (Sang et al 2003). En estudios sobre aferentes nociceptivos, la contribución del estímulo de las fibras Aβ puede reducirse preparando el estímulo (Bromm & Meier 1984) o minimizándolo mediante la estimulación de los dientes. A pesar de que se han identificado fibras Aβ en la pulpa dental, la mayoría de fibras aferentes son nociceptivas y actúan en el rango de fibras Aδ y C (Dong et al 1985). La sensación evocada por el estímulo eléctrico de la pulpa dental contiene un componente preálgido medible (Chatrian et al 1982, McGrath et al 1983) a niveles casi umbrales. Sin embargo, el estímulo supraumbral provoca una sensación de dolor distinta sin las cualidades significativas no dolorosas que aparecen con la estimulación eléctrica de la piel.

El estímulo de calor radiante produce sensaciones similares en individuos distintos, lo que permite la comparación de la sensibilidad del dolor entre grupos. Excita un grupo restringido de fibras aferentes primarias, y su inicio es rápido. Sin embargo, su finalización es lenta, lo que hace que estos métodos sean menos apropiados para estudios en los que el estímulo se debe repetir rápidamente. El estímulo de calor por contacto tiene una terminación rápida, por lo que se puede utilizar para esos estudios. Excita un grupo restringido de fibras aferentes primarias, aunque también activa los receptores mecánicos de adaptación lenta. La estimulación con láser posee todas las ventajas de una fuente radiante. El retorno a la temperatura inicial es más rápido, gracias a la pequeña área estimulada; sin embargo, esta área tan pequeña puede ser inadecuada para estudios de sumación de calor, que requieren el estímulo de una superficie variable o grande. La presión aguda o casi aguda (punzante) activa predominantemente los nociceptores Aδ, mientras que la presión roma se caracteriza por una respuesta predominantemente de fibras C (Treede et al 2002). La sensibilidad al dolor por presión es clínicamente relevante, porque constituye una parte de los criterios de diagnóstico de los síndromes de fibromialgia y dolor miofascial, y es una característica de algunos cuadros viscerales, como el síndrome del colon irritable. Los métodos químicos oscilan desde muy controlables (quemazón con CO_2 a la mucosa nasal) a moderadamente (tampones de pH) y mínimamente controlables (aplicación de capsaicina y aceite de mostaza). El estímulo es natural, y en el caso de la capsaicina y el aceite de mostaza, es capaz de reproducir muchas de las características significativas de un síndrome clínico. El dolor prolongado evocado por la infusión de una solución salina hipertónica en el músculo genera una sensación de dolor profundo y difuso, que puede ser más parecida al dolor clínico. Se ha comprobado que este estímulo ha sido útil para diversas investigaciones, incluida la evaluación de los reflejos de los músculos de la mandíbula (Svensson et al 1999), de los nociceptores viscerales (Drewes et al 2003), de la unión de los opiáceos a nivel cerebral (Zubeita et al 2001) y de la influencia genética sobre dicha conexión (Zubeita et al 2003).

MEDIDAS SUBJETIVAS: PSICOFÍSICA DEL DOLOR

Mediciones simples, como el umbral y la tolerancia

El «umbral de dolor» es un término universal en la concepción de la sensibilidad al dolor en las personas no expertas. Se utiliza para describir una sensibilidad general al dolor. Su uso se asocia al concepto

de variabilidad entre distintos individuos; por ejemplo, un individuo puede tener un «umbral elevado» de dolor en relación con otros. Este umbral elevado implica una diferencia en el sistema nervioso consistente en que esa persona necesita un estímulo más intenso para sentir dolor o un estímulo mayor para sentir el mismo nivel de dolor que la persona con un umbral normal. Desgraciadamente, al umbral también van asociados los términos escogidos para describir la sensación procesada por el sistema nervioso. La comunicación de un dolor mínimo tanto puede representar un sistema nervioso insensible como un estilo de comunicación estoico en el que el término «doloroso» se aplica a una sensación más intensa. Un objetivo difícil de conseguir en la medición del dolor es la evaluación de la sensibilidad al dolor independientemente de su calificación, por ejemplo, evaluar un dolor subjetivo sin los sesgos que suponen la comunicación verbal.

El umbral del dolor se define como el estímulo mínimo capaz de evocar dolor con fiabilidad. Igualmente, la tolerancia al dolor se define como el tiempo que se puede soportar un estímulo continuo, o la máxima intensidad de estímulo tolerada. Las medidas del umbral y de la tolerancia son atractivas por su simplicidad tanto para el investigador como para el individuo. Además, la respuesta se expresa en unidades físicas de intensidad del estímulo o de tiempo, lo que evita la subjetividad de una escala psicológica del dolor. Estos métodos son útiles para muchas situaciones de medida, especialmente para la evaluación en clínica de la función sensitiva; sin embargo, son problemáticas en numerosas situaciones de investigación. Tanto el umbral como la tolerancia son medidas simples que, habitualmente, se confunden con estimaciones de tiempo o de intensidad. Un individuo puede ser fácilmente influenciado para responder más pronto o más tarde o a una mayor o menor intensidad. A diferencia de la determinación de los umbrales sensitivos en los que un individuo debe escoger entre la presencia o ausencia de sensación, el umbral de dolor en la mayoría de casos es un juicio sobre la calidad de una sensación que siempre está presente. Por tanto, los umbrales de dolor son más subjetivos, y el juicio puede hacerse basándose en características irrelevantes del estímulo. La medida de la tolerancia comparte el mismo problema. Además, la tolerancia a un estímulo doloroso ha demostrado estar relacionada con un factor de resistencia distinto, que no está asociado con la intensidad sensitiva (Cleeland et al 1996, Timmermans & Sternbach 1974, Wolff 1971). Estas mediciones de un solo dato pueden ser útiles en muchas situaciones de medición. Por ejemplo, la Figura 17.1 muestra una aplicación en la que los individuos determinan diferencias de temperaturas dolorosas, pero no la presencia de dolor. Sin embargo, cuando se utiliza para evaluar la sensibilidad al dolor, estos métodos solamente valoran los extremos del rango de dolor percibido. Proporcionan escasa información sobre los niveles de dolor que se observan clínicamente y que se pueden producir con métodos experimentales. Además, a causa de la vulnerabilidad ante sesgos de puntuación, estas medidas pueden estar contaminadas por factores como la tensión psicológica, que no afectan a las mediciones supraumbrales descritas en las secciones siguientes (Petzke et al 2003).

Puede utilizarse un gran número de métodos psicofísicos para evaluar el intervalo de sensación de dolor, desde el umbral hasta la tolerancia. Algunos consisten en una serie ascendente y son vulnerables a los mismos sesgos que pueden afectar a la medición ascendente del umbral o la tolerancia. Los métodos más complejos controlan muchos de estos sesgos. El ámbito de la medición del dolor superior al umbral puede dividirse en tres clases:

1. Métodos que tratan el dolor como una dimensión única y que evalúan el intervalo de dolor entre el umbral y el nivel de dolor intenso.

Fig. 17.1• Resultados de un individuo en una prueba de discriminación. Se pidió al sujeto que detectara los descensos de la temperatura cutánea de una serie de temperaturas de adaptación inocuas y de una serie de temperaturas de adaptación dolorosas, que son las que se muestran aquí. Los estímulos se generaban con un termoelectrodo de Peltier de 1 cm^2 aplicado a la región maxilar de la cara. El algoritmo aplicaba un método adaptativo por el que la magnitud del cambio de temperatura se reducía cuando el individuo alcanzaba una exactitud superior al 80%, y aumentaba si era inferior a dicho 80%. Los círculos gris claro muestran detecciones correctas, y los círculos gris oscuro indican ausencia de detección durante el período de respuesta (reproducido de Chen et al 1996. Copyright 1996, The International Association for the Study of Pain).

2. Separación de la dimensión única del dolor en dos dimensiones de intensidad sensitiva y sensación desagradable.
3. Evaluación multidimensional de los muchos atributos de la sensación del dolor, incluyendo sus aspectos de intensidad, calidad y aversión.

El dolor como dimensión única

La mayor parte de la investigación humana evalúa el «dolor» considerando la experiencia como una dimensión única de magnitud variable, igual que un sonido que va variando a medida que se gira el botón del volumen de una radio. Las mediciones clásicas de umbral y supraumbral consideran el dolor como una dimensión única. Las secciones siguientes describen brevemente estos métodos.

Umbral de dolor

El umbral de dolor puede determinarse mediante el clásico método de los límites (Engen 1971a) que aplica estímulos de intensidad creciente y decreciente; método de adaptación, en el que el individuo ajusta la intensidad del estímulo, y el método del estímulo constante, en el que se presenta un conjunto de estímulos fijos varias veces, con una secuencia aleatoria (Chen et al 1996). El resultado de cada método es una magnitud específica de intensidad del estímulo, que siempre es una aproximación. Como se ha citado antes, el umbral de dolor no es un hecho discreto sino más bien una función de probabilidades. Los criterios objetivos aplicados para utilizar el término «dolor» a una sensación específica varían entre individuos y en un mismo individuo.

Han existido diversas aplicaciones, sencillas y complejas de la metodología del umbral para evaluar el dolor. Los métodos más simples utilizan una modificación del Método de los límites. Un buen ejemplo es el método Marstock, descrito por Fruhstorfer et

al (1976). Se trata de un estímulo térmico que aumenta o disminuye lentamente a partir de un valor inicial neutro, hasta que el individuo refiere un umbral de detección de calor o frío, o de dolor por calor o por frío, pulsando un botón. La presión sobre el botón hace regresar el estímulo al valor inicial o iniciar su regreso en la dirección opuesta. A pesar de que este método adolece de controles psicofísicos rudimentarios, es adecuado para cambios importantes de umbral observados en muchos cuadros clínicos, y donde corresponde, es capaz de explicar eficazmente una alteración de la sensibilidad térmica.

En sorprendente contraste con la detección de grandes cambios mediante el método simple de Marstock, otros métodos utilizan complejos modelos de valoración para evaluar un comportamiento de dolor. Los potentes métodos de la teoría de decisión sensitiva (TDS) se han aplicado tanto al análisis de los umbrales de dolor como para clasificar las respuestas a las sensaciones de dolor superiores al umbral. Este método no ofrece un solo parámetro, sino dos:

- El criterio beta o de respuesta, parámetro que constituye una medida directa de los criterios subjetivos utilizados para calificar el término dolor; por ejemplo, los criterios pueden ser estoicos, aplicando el término de dolor solamente a sensaciones claramente dolorosas (o más).
- El segundo parámetro TDS (clásicamente denominado d') es una medida de discriminación: la capacidad para distinguir entre los estímulos.

A primera vista, parecería que la aplicación de este método podría alcanzar el difícil objetivo de separar la sensibilidad al dolor del comportamiento de comunicación del dolor (Clark & Yang 1983). Esta investigación identificó una serie de problemas y centró el interés sobre la medida del dolor (Chapman 1977, Rollman 1977). Uno de los problemas es el papel de los componentes externos de discriminación; por ejemplo, la Figura 17.2 muestra que las medidas de d' también están influidas por la variabilidad sensitiva y la variabilidad para escoger los términos que describen las sensaciones (Coppola & Gracely 1983). Los cambios de discriminación no indican necesariamente analgesia, aunque una discriminación inalterada es una buena prueba de que la sensibilidad al dolor no ha cambiado (Clark & Clark 1980). Otro problema es la interpretación de los cambios de criterios de respuesta. Puede consistir en cambios en la conducta para la calificación, o en otros aspectos de la sensación, como disconfort o dolor, que no altera la discriminación. En esta situación, un cambio en este parámetro de respuesta podría representar analgesia.

El Método de la elección forzada entre dos alternativas (2AFC) es otro ejemplo de método complejo que aporta una medida de la discriminación, y no está influido por los criterios de respuesta del individuo. En este método se presenta un estímulo en una o dos localizaciones o en uno o dos intervalos temporales durante cada prueba, y el individuo debe indicar la localización o el intervalo correctos. La proporción de respuestas correctas por encima del 50% que se conseguiría respondiendo al azar constituye la medida de la discriminación. Esta medida de la discriminación corresponde al parámetro TDS. Sin embargo, con el 2AFC no existe una correspondencia de la medida del criterio de respuesta de TDS. El método 2AFC proporciona una medida no sesgada de la sensibilidad de discriminación, pero no indica la magnitud ni la dirección del sesgo.

La precisión de TDS o 2AFC se consigue a expensas de prolongar el tiempo y del incremento del número de estímulos. En los estudios del dolor, este incremento de los requisitos puede ser excesivo debido a la naturaleza del estímulo (muy doloroso, prolongado) o del individuo (paciente con dolor crónico). También se han aplicado otros métodos complejos para evaluar el umbral del dolor, que reducen la cantidad de estímulo necesario. Los más destacados se denominan métodos adaptativos, de escalera o de dosificación del estímulo. Basados en simples reglas de escalas, estos métodos se aplicaron inicialmente al análisis de los umbrales de visión (Cornsweet 1962). Las aplicaciones al dolor expandieron el intervalo de respuestas para adaptarse a la evaluación del umbral y de intensidades superiores al umbral, por lo que se incluyen en la revisión de las medidas del dolor superior al umbral.

Clasificación de la sensación de dolor supraumbral: métodos dependientes de la respuesta

La medición de la tolerancia y los métodos umbral antes descritos pueden considerarse métodos «dependientes del estímulo», puesto que la variable dependiente es una cantidad de intensidad de estímulo (o de tiempo) que corresponde a una respuesta fija de umbral de dolor. Por el contrario, muchos de los métodos de escalado supraumbral pueden clasificarse como métodos «dependientes de la respuesta». Estos métodos generan una serie de estímulos discretos de intensidad variable, aunque fija, en una secuencia aleatoria. La variable dependiente es cierta medida de la respuesta subjetiva.

Los métodos dependientes de la respuesta son más complejos que los métodos que evalúan el umbral o la tolerancia mediante una serie ascendente. Sin embargo, estos métodos minimizan los nume-

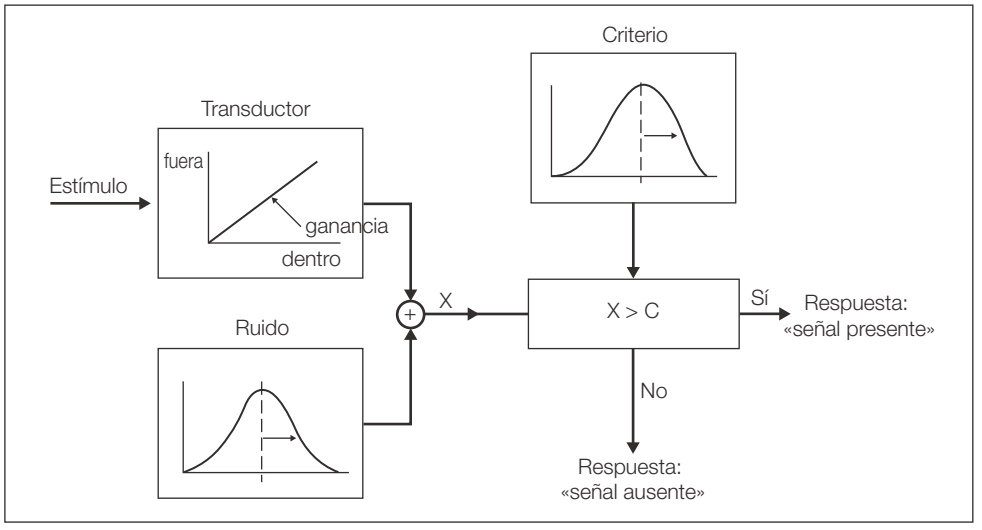


Fig. 17.2•Modelo que describe la discriminación sensitiva y los factores que influyen sobre la sensibilidad de la discriminación. Un transductor sonoro genera una señal perceptual «X» que se compara con el criterio variable «C». La localización media del criterio variable determina el parámetro de sesgo de la respuesta, mientras que la sensibilidad de la discriminación se determina mediante la ganancia del transductor, así como por el ruido en el transductor y el ruido en el criterio (mecanismo de elección). (Reproducido de Coppola & Gracely 1983. Copyright 1983 Elsevier Ltd.)

rosos sesgos que acompañan a los métodos ascendentes explicados antes. La presentación de secuencias de estímulos al azar evita las confusiones que conllevan el tiempo o el orden. La diferencia de intensidad debe ser lo bastante pequeña para crear confusión entre intensidades de estímulo adyacentes, lo que obliga a una elección basada en la valoración de la sensación y no en la identificación de la intensidad del estímulo específico (p. ej., denomino «4» al segundo estímulo contando desde abajo). Otra de las ventajas es que estos métodos generan sensaciones durante todo el intervalo de percepción, y no se centran solamente en la región de tolerancia más baja, el nivel umbral o la tolerancia más alta.

Estos métodos asumen que los individuos pueden cuantificar significativamente la sensación evocada en una escala psicológica de magnitud del dolor. Estos métodos dependientes de la respuesta varían tanto en el tipo de respuesta como en el análisis de estas respuestas. La Figura 17.3 muestra las respuestas habituales incluyendo escalas numéricas discretas (1-10) o verbales (leve, moderado, intenso), y dimensiones unidas a una respuesta continua, como la escala visual analógica (EVA). Teóricamente, las medidas no relacionadas, como números o duración temporal, se utilizan con técnicas de escalado psicofísico de estimación de magnitud y correspondencia entre dos modalidades.

Las escalas de categorías simples, como la de cuatro puntos (ninguno, leve, moderado e intenso), o la escala numérica habitual 1-10, se pueden puntuar de diversas formas. La más simple es con el Método de los intervalos de igual aparición, que asigna números sucesivos a las categorías verbales, o bien usa directamente categorías numéricas (Engen 1971b). El método más complejo es el de las Categorías sucesivas (Thurstone 1959), que determina valores específicos de categorías dependiendo de las proporciones de respuestas a cada intensidad de estímulo. Otro planteamiento determina valores numéricos específicos para cada categoría en una sesión aparte. Los individuos utilizan diversos tipos de método de escalado para cuantificar la magnitud atribuible a cada categoría de respuesta.

Las escalas categóricas han sido el estándar aplicado en los ensayos clínicos y en muchos estudios del dolor; se ha demostrado repetidas veces la fiabilidad y validez de las escalas limitadas de cuatro puntos para el dolor o su alivio. Entre las objeciones que se les hacen se incluyen la resolución proporcionada por un número limitado de categorías, y el número de sesgos asociado a los límites de las categorías disponibles, descritas más adelante en la discusión de las escalas asociadas. Además, la respuesta se recuerda con facilidad, lo que confunde la fiabilidad de las medidas de repetición o de los estudios de recuerdos del dolor.

Como se muestra en la Figura 17.3, la escala EVA empleada habitualmente consiste en una línea de 10 cm cuyos extremos están identificados como «indoloro» y «dolor máximo» o expresiones similares. Los individuos indican la magnitud de su dolor haciendo una marca en el punto correspondiente de la línea. La facilidad para administrarla y puntuarla ha difundido mucho el uso de esta escala. La ausencia de categorías de respuesta distintas evita la confusión del recuerdo de respuestas discretas. La validez de las escalas EVA de las sensaciones de dolor evocadas experimentalmente se ha demostrado en toda una serie de estudios (Price & McHaffie 1988). La fiabilidad de la EVA se ha evaluado recientemente y se ha comprobado que no era satisfactoria en un estudio (Yarnitsky et al 1996) y suficiente en otro, si se utilizaban métodos psicofísicos estándares para reducir el error de puntuación (Rosier et al 2002). La fiabilidad es una característica importante de la escala del dolor, además de otros factores, como la capacidad para discriminar entre distintas dimensiones del dolor y la sensibilidad a la manipulación de un supuesto analgésico. Es probable que las distintas escalas muestren diferencias entre estas funciones específicas de investigación, y que la elección de una escala dependa del objetivo de la valoración.

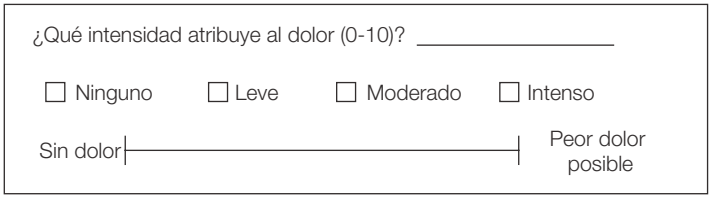


Fig. 17.3•Medidas habituales del dolor. A menudo el dolor se evalúa con una escala numérica simple de 0 a 10, y en farmacología clínica es habitual utilizar escalas categóricas de cuatro puntos. La escala utilizada más ampliamente es la escala visual analógica (EVA) que, habitualmente, se presenta como una línea horizontal de 10 cm, acotada por los extremos, aunque puede presentarse en diversas orientaciones y formatos de texto.

Tanto las escalas categóricas como las EVA están «condicionadas», pues aportan un número restringido de medidas limitado por unos extremos fijos. Cuando se utilizan estas escalas para describir un intervalo de estímulos dolorosos, habitualmente los individuos extienden sus respuestas para cubrir todo el abanico de respuestas posibles. En casos extremos esta tendencia hace que se use la misma escala para cualquier conjunto de estímulos. Pero, en la mayoría de los casos, hace que la EVA, las escalas categóricas y otras escalas condicionadas sean muy sensibles al rango de estímulos, a su intervalo y a su frecuencia (Beck & Shaw 1965, Parducci 1974). Este efecto reduciría la sensibilidad de la escala a una intervención de control del dolor, puesto que los individuos utilizarían las mismas respuestas antes y después de la manipulación. Esta tendencia sería más problemática en las mediciones repetidas que acompañan a la aplicación de estímulos dolorosos a individuos sanos, lo que, en teoría, sería un problema menor para la evaluación clínica. Este efecto se ha observado en estudios de escalado del dolor, pero no se ha investigado con detalle (Gracely et al 1984). A pesar de estas limitaciones teóricas, las escalas analógicas visuales se han utilizado con éxito para evaluar la intensidad sensitiva y el disconfort de las sensaciones experimentales del dolor, y para evaluar los mecanismos y la eficacia de las intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas. El uso de escalas analógica visuales más largas (Price & McHaffie 1988) con instrucciones específicas ha demostrado evitar muchos de estos problemas de las escalas condicionadas.

Muchos métodos psicofísicos modernos de escalado evitan el problema de las escalas condicionadas utilizando escalas con un intervalo de respuesta ilimitado. El ejemplo más ampliamente utilizado es el Método de estimación de la magnitud (Beydoun et al 1996) en el que los individuos describen la magnitud de la sensación evocada por el primer estímulo mediante un número, y después asignan números proporcionales a esta primera evaluación a los estímulos siguientes (Engen 1971b). Si la segunda sensación se considera el doble de intensa que la primera, se le da un número el doble de grande. El primer estímulo puede ser arbitrario o fijo (el estándar), y el primer valor respondido puede ser arbitrario o fijo (el módulo). Teóricamente, estos métodos son capaces de generar escalas proporcionales con un verdadero punto cero que permite afirmaciones de múltiplos como «el dolor es un tercio del que era antes del analgésico». Price y colaboradores aportaron las pruebas de que las escalas analógicas visuales también proporcionan una medición de cocientes de niveles (Price & McHaffie 1988). A pesar de haberse debatido las propiedades de cocientes de estos métodos en la bibliografía psicofísica y del dolor (Gracely & Dubner 1981),

por lo menos estos métodos proporcionan información sobre la distancia entre las categorías de respuesta, que no se obtiene con las escalas categóricas convencionales. También pueden ser menos sensibles a los sesgos que acompañan al intervalo de respuesta condicionada de las escalas EVA y las escalas categóricas. Los métodos de escalado de cocientes se han utilizado para evaluar la magnitud del dolor, incluidas variaciones en las que la respuesta es otra modalidad de estímulo ajustable (Gracely et al 1978a, Tursky 1976), se obtiene una respuesta tanto para el estímulo doloroso como para el indoloro (Duncan et al 1988), o se obtienen diversas respuestas a las etiquetas de una escala categórica de dolor, que determina los valores utilizados en el análisis de la escala cuando se aplica la medición del dolor (Gracely 1979). La cuantificación de la categoría verbal permite la representación de opciones de respuesta semántica de forma aleatoria, lo que requiere una tarea cognitiva que es exclusivamente distinta del resto de métodos. En lugar de escoger un espacio de respuesta determinado, ya sea en una escala EVA o en una escala categórica (que se puede tratar como una escala EVA ignorando el significado de las palabras), las listas de respuesta aleatoria obligan a dar respuestas en función del significado del descriptor en lugar de su localización espacial en una lista. Aunque puede ser difícil de usar para el individuo, este método puede ser especialmente eficaz para reducir al mínimo los sesgos de calificación (p. ej., distribuyendo las respuestas por la escala) que se encuentran con las escalas espaciales condicionadas. Al forzar la elección basándose en el significado, se puede facilitar la discriminación de las diferentes dimensiones del dolor revisadas más adelante.

Además de la distribución aleatoria, los valores de categorías cuantificadas permiten utilizar escalas híbridas, que combinan escalas de puntuación verbal y gráfica, que colocan los descriptores en un lugar apropiado sobre un continuo analógico (Naliboff et al 1997, Sternberg et al 2001). Estas escalas y las escalas visuales se han incorporado a sistemas automatizados que proporcionan una medida continua de la sensación del dolor a lo largo del tiempo. Estas mediciones pueden indicar estados patológicos, como sensaciones anormalmente prolongadas, que no pueden evaluarse mediante los métodos de escalado ordinario (Cooper et al 1986, Gracely 1991a, Graven-Nielsen et al 1997). Recientemente, se han desarrollado sistemas automatizados que recogen respuestas discretas secuenciales durante períodos de tiempo más largos, mediante agendas digitales portátiles (PDA). Si bien están diseñados para medir el dolor clínico, estos métodos utilizan escalas EVA o de respuesta analógica con descriptor, y se han validado en estudios que utilizan individuos sanos sin dolor (Gendreau et al 2003, Jamison et al 2001). En la Figura 17.4 se observa una comparación entre las clasificaciones alcanzadas por el dolor con una escala electrónica y con una escala analógica visual sobre papel. La Figura 17.5 ilustra otro ejemplo de escala híbrida que contiene descriptores separados adecuadamente sobre una escala de categorías numéricas de 0-20, que permite hacer la medición sin necesidad de marcar una línea (Naliboff et al 1997, Petzke et al 2003, Sternberg et al 2001). Estas escalas son útiles para evaluaciones telefónicas o para estudios como los de imágenes cerebrales en los que una respuesta motora es difícil o indeseable (Coghill & Gracely 1996, Gracely et al 2002).

Para evaluar el dolor se han aplicado métodos de escalado que requieren una mayor exigencia cognitiva. Existen dos métodos similares (medición funcional y medición conjunta) que requieren una única respuesta pero no a un solo estímulo sino a una impresión integral de dos o más estímulos. Estos dos estímulos pueden ser dolorosos (Heft & Parker 1984, Jones 1980) o los individuos pueden responder a una combinación de dolor evocado por un estímulo somatosensorial y el dolor que implica mediante un descriptor

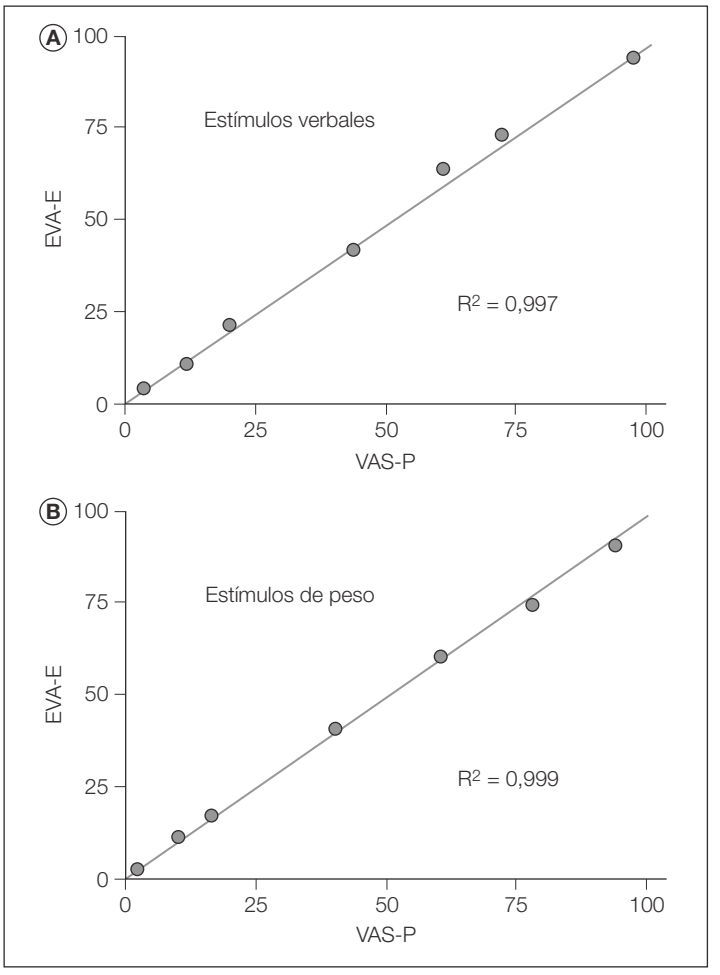


Fig. 17.4•Comparación de un papel de 10 cm (EVA-P) con una escala visual analógica electrónica (EVA-E). Los individuos tenían que utilizar una de las dos escalas para medir una sensación actual, el peso de unos objetos, o las sensaciones que implicaban descriptores verbales que iban desde «tenue» hasta «extremadamente intenso». Existe una gran concordancia entre los métodos de escalado para los estímulos sensitivos comunes y cognitivos. (Reproducido de Jamison et al 2002. Copyright 2002, The International Association for the Study of Pain.)

verbal (Gracely & Wolskee 1983), o el disconfort de un tono repulsivo (Algom et al 1986). Estos métodos de integración de estímulos aportan más información que la que se obtiene mediante los diseños de un estímulo-una respuesta. Evalúan simultáneamente una magnitud subjetiva y, además, valoran la capacidad de cada individuo para realizar la tarea de calificación.

Calificación de la sensación de dolor supraumbral: métodos dependientes del estímulo

Los métodos dependientes del estímulo son un conjunto de procedimientos que utilizan una medición física del estímulo como variable dependiente. Las escalas utilizadas habitualmente para medir el umbral del dolor, se han adaptado para evaluar la sensación de dolor supraumbral. En estos métodos, un programa de ordenador interactivo ajusta continuamente la intensidad de los estímulos de manera que algunos caen dentro de categorías de respuesta específicas. La Figura 17.6 muestra un ejemplo en el que las escalas vienen determinadas entre «indoloro» y «leve», «leve» y «moderado», o entre «moderado» e «intenso». El algoritmo de este ajuste puede

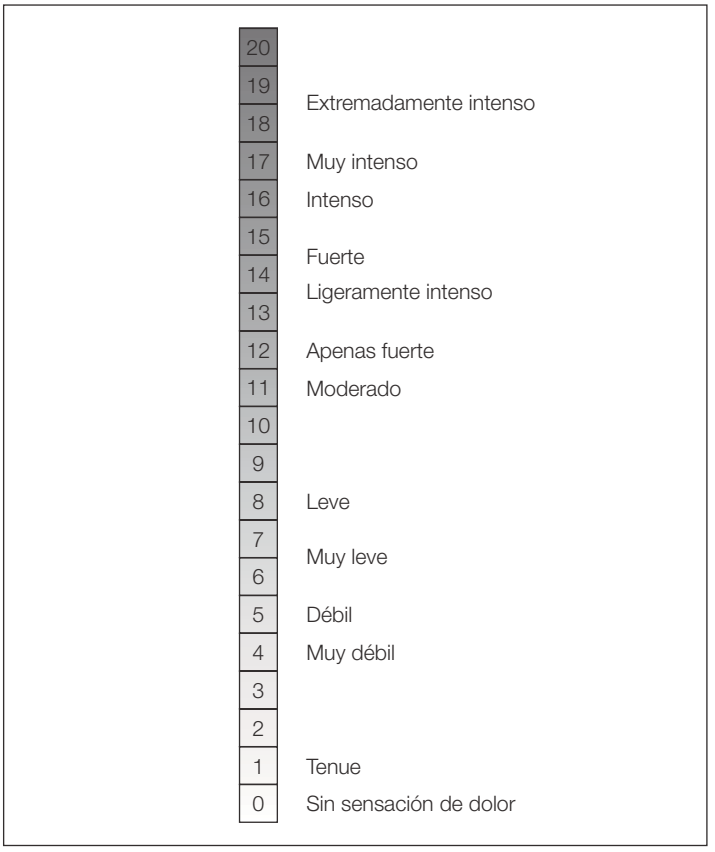


Fig. 17.5•Escala combinada de categoría verbal y numérica de la intensidad del dolor. Los descriptores verbales previamente cuantificados se espacian en una relación logarítmica sobre una escala numérica de categoría espacial 0-20. Se indica a los individuos que utilicen el espacio semántico de la derecha para elaborar una respuesta y que, después, le asignen un número adecuado a la izquierda. Este tipo de escala es especialmente útil para situaciones como encuestas telefónicas o estudios de imágenes neurológicas, en los que se debe evitar una respuesta manual o ésta es imposible.

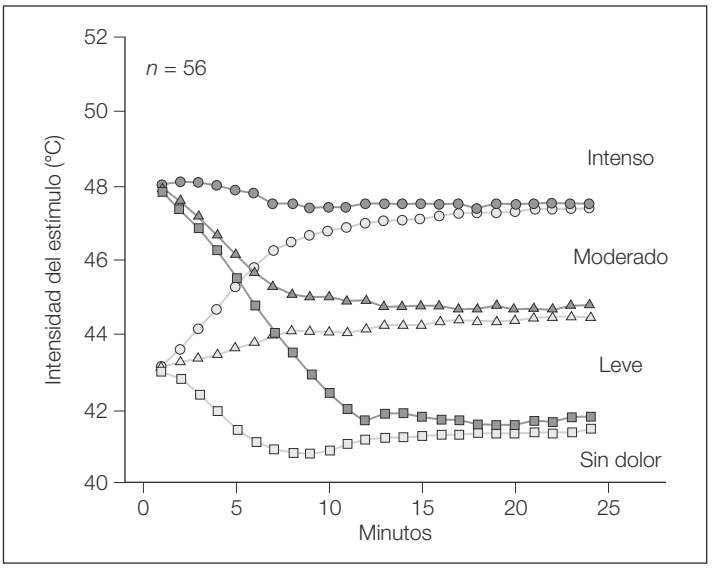


Fig. 17.6•Evaluación mediante la escala aleatoria múltiple de la intensidad del dolor evocado por un termoelectrodo de contacto de 1 cm^2. Un total de 56 individuos recibieron un estímulo de calor de 5 s aplicado a la cara palmar del antebrazo. En cada prueba se escoge al azar una de las seis escalas independientes entre sí, y se aplica el estímulo térmico asociado a dicha escala. Una respuesta de una de las cuatro posibles mostradas a la derecha, un criterio entre un par de categorías y el historial de respuestas determina el siguiente estímulo a aplicar con esa escala la próxima vez que se escoja al azar. En este ejemplo, se asocia un par de escalas con cada uno de los tres intervalos entre las categorías de respuesta. Para demostrar la capacidad del algoritmo de converger hacia un estímulo común de temperatura, una escala de cada par se inicia en 43 °C y la otra en 48 °C.

basarse en unas reglas de escala (Gracely et al 1988, Messinides & Naliboff 1992, Petzke et al 2003) o en estimaciones probabilísticas (Duncan et al 1992). Estos métodos de escalado dependiente del estímulo pueden tener distintas ventajas con respecto a las escalas dependientes de la respuesta usadas habitualmente; equiparan automáticamente el rango psicológico de sensaciones evocadas por el estímulo, asegurando que todos los individuos reciben una experiencia sensitiva similar. La equiparación tras la administración de una intervención analgésica minimiza indicaciones extrañas (p. ej., rango de estímulo reducido) de que la percepción ha sido alterada. La respuesta se expresa en unidades de intensidad de estímulo, lo que permite la comparación de los efectos entre distintos experimentos.

Escalas de sensaciones dolorosas supraumbrales: minimización de la influencia de factores como distrés durante la evaluación clínica de la sensibilidad del dolor

Existen abundantes pruebas de que la puntuación del dolor puede estar influida por toda una serie de factores psicológicos. La cuestión de si esta modulación afecta a la experiencia del dolor o es sólo un efecto de su método de puntuación (p. ej., sesgos de la puntuación) es importante desde el punto de vista de la investigación específica para cada tipo de factor de modulación y modalidad de dolor experimental. En la evaluación clínica, un ejemplo clásico de este fenómeno es la determinación de la sensibilidad en la fibromialgia. Además del dolor continuo y extenso, los criterios del American College of Rheumatology (1990) para diagnosticar una fibromialgia exigen que una presión manual de 4 kg provoque dolor por lo menos en 11 de los 18 puntos de sensibilidad definidos. Puesto que los pacientes son conscientes de la localización de estos puntos de sensibilidad, es fácil que este método sea sesgado. El uso de un dolorímetro mecánico, que proporciona una medida más objetiva del umbral de dolor, también puede estar sesgado porque el método se basa en una serie ascendente predecible. La influencia de los factores psicológicos en la determinación de la sensibilidad dolorosa clínica esta avalada por los resultados de los estudios de poblaciones que han encontrado una correlación entre el número de puntos sensibles y diversas mediciones de tensión psicológica (Croft et al 1994, Wolfe 1997). La cuestión de si esta modulación constituye un efecto del sesgo o un efecto del dolor recibido fue abordada por un estudio de Petzke et al (2003) que comparó la influencia de la tensión sobre una serie de puntos de dolor, mediciones de la sensibilidad con el dolorímetro en estos puntos y en el pulgar, y un escalado supraumbral de estímulos de presión discretos aleatorios aplicado sobre el pulgar. Estas mediciones se obtuvieron de una muestra de 47 individuos en el que había una mezcla de controles sanos y pacientes con dolor, que generó una distribución normal de la sensibilidad utilizando el dolorímetro aplicado a los puntos de sensibilidad (Tabla 17.2). Un análisis de regresión demostró que existía una influencia significativa de la tensión sobre la medida del punto de sensibilidad, y en menor medida, aunque aún significativa, la existencia de un efecto sobre las mediciones del dolorímetro. Contras-

Tabla 17.2•Resultados del análisis de regresión de cuatro medidas dependientes de la sensibilidad, usando el distrés (GSI) como la variable independiente

					Intervalo de confianza del 95%	
	R2	Coeficiente de regresión B	Error estándar de B	Significación	Inferior	Superior
MTPC	**0,23**	0,24	0,06	0,001	0,11	0,37
DM-PT	**0,15**	–0,02	0,009	0,008	–0,04	–0,007
DM-THU	**0,12**	–0,08	0,033	0,019	–0,15	–0,014
RAN	0,04	0,59	0,42	0,169	–0,26	1,44

Las negritas indican asociación estadísticamente significativa, $p < 0,05$.
DM-PT, evaluación por dolorimetría en las localizaciones del punto sensible; DM-THU, evaluación por dolorimetría en el pulgar; GSI, índice global de gravedad del Inventario breve de síntomas (BSI); MTPC, recuento manual del punto sensible; RAN, sensibilidad determinada por un método psicofísico aleatorizado.

tando con esto, los métodos de escalado supraumbral mostraban una asociación mínima no significativa con la tensión. Este resultado demuestra que la medición clínica habitualmente utilizada de la sensibilidad al dolor está contaminada por la tensión psicológica, y que la naturaleza de esta influencia afecta al proceso de calificación y no se refleja en un efecto fisiológico de mayor dolor.

Las mediciones relativamente puras de la sensibilidad al dolor, como las utilizadas por Petzke et al (2003), son críticas para conseguir una caracterización fenotípica exacta en los estudios de genética humana y para determinar con exactitud las diferencias individuales dentro de las poblaciones de pacientes. Como ejemplo de esto último, Giesecke et al (2003) aplicaron la misma medida, sin sesgos de la sensibilidad a la presión utilizada por Petzke et al (2003), a un gran grupo de pacientes con fibromialgia. La Tabla 17.3 muestran los resultados de un análisis de clases que también incluía la tensión psicológica, ansiedad y depresión, y un punto de dolor de control. La incorporación de la medida de la sensibilidad a la presión contribuyó a la clasificación del grupo, que contenía pacientes sin afección psicológica con una sensibilidad alta y baja a la presión, y un tercer grupo de pacientes moderadamente sensibles, con niveles elevados de tensión psicológica, ansiedad y depresión, y con escaso control sobre el dolor.

Psicofísica del dolor: el papel del sexo y la raza

Desde la última edición de este libro de texto, un gran número de estudios han utilizado métodos psicofísicos para valorar las diferencias de la percepción del dolor entre sexos. Se ha comprobado que distintos factores, como los olores agradables o desagradables, o una anamnesis familiar de dolor, influyen sobre la medición subjetiva del dolor térmico en las mujeres, pero no en los hombres (Fillingim et al 2000, Marchand & Arsenault 2002b). En otros experimentos distintos, la sumación temporal del estímulo térmico doloroso o el estímulo mecánico doloroso fue mayor en las mujeres que en los hombres. Otros estudios han comprobado que existe una mayor sensibilidad térmica en las mujeres a niveles umbral y supraumbral (Fillingim et al 1999a, 1999b, Paulson et al 1998), estando este último acompañado por una mayor actividad cerebral en la corteza prefrontal contralateral, la corteza insular y el tálamo. Tanto en los hombres como en las mujeres, se ha demostrado la existencia de una analgesia inducida por la competición atlética (Sternberg et al 1998), pero los mecanismos pueden ser distintos. El efecto en los hombres puede ser debido a aspectos cognitivos de la competición, mientras que el efecto en las mujeres puede estar relacionado con el esfuerzo físico (Sternberg et al 2001). Clínicamente, esta mayor sensibilidad de las mujeres puede ser debida a mecanismos que también están implicados en la preponderancia de los trastornos musculoesqueléticos en la mujer (Cairn et al 2001, Rollman y Lautenbacher 2001).

Además, se desconoce el papel de factores como la tensión psicológica. La mayoría de las diferencias en la sensibilidad al dolor térmico entre sexos han venido determinadas por medidas de umbral y tolerancia, o por puntuaciones de un único estímulo supraumbral. Los métodos posiblemente menos tendentes al sesgo, como la estimación o la discriminación de la magnitud no presentan diferencias entre sexos (Fillingim et al 1998). Se necesitan más

Tabla 17.3•Un valor constante y seis coeficientes con funciones discriminatorias para cada grupo

	Grupo		
Variable	1	2	3
Constante	–18,19352	–22,53864	–10,12578
Ansiedad STPI	0,36064	**0,59625**	0,37779
CESD	0,07713	**0,30474**	0,07287
Catastrofismo	0,24672	**0,61229**	0,27448
Control	1,93189	2,52485	**2,67505**
Dolorímetro	**1,16519**	0,64933	0,47685
RPS	**2,17562**	0,06690	0,26735

El catastrofismo y el control del dolor se evaluaron respectivamente con ítems del cuestionario de las estrategias de afrontamiento. La variable dolorímetro es el umbral del dolor determinado por una presión lentamente ascendente generada por una sonda de 1 cm. RPS es el resultado de un método de estímulo de presión aleatoria que evaluaba el nivel umbral y la sensibilidad al dolor supraumbral. El valor máximo de cada coeficiente se indica en negrita. CESD, Escala de la depresión del centro de estudios epidemiológicos; STPI, inventario de los rasgos de personalidad de Spielberg. (Modificado de Giesecke et al 2003.)

estudios para confirmar si las diferencias observadas entre sexos representan el efecto fisiológico del proceso de dolor o efectos psicológicos de la comunicación del dolor.

Esta breve descripción de la medida unidimensional del dolor indica cómo se adaptan mediciones como la estimación de la magnitud, o procedimientos como los descriptores verbales aleatorios, la coincidencia de magnitudes o las escalas dependientes del estímulo, a la medición de la magnitud del dolor supraumbral. Estos métodos pueden controlar sesgos específicos, como los que se asocian con las respuestas dispersas para cubrir todo el intervalo de una escala. Sin embargo, condensan la experiencia del dolor en una única dimensión; no evalúan las dimensiones relevantes de la experiencia.

Dimensión dual de la intensidad sensitiva y el disconfort

A lo largo de la historia científica y filosófica se ha reconocido la naturaleza dual del dolor. El dolor es a la vez una sensación somática y un poderoso estado de sentimiento que evoca comportamientos que reducen al mínimo el peligro para el organismo y favorecen la cicatrización (Wall 1979). Las mediciones de la magnitud del dolor difuminan esta distinción y crean confusión, porque no se conoce el significado subyacente de la expresión de una magnitud de dolor.

Esta confusión puede reducirse al mínimo mediante escalas que, esencialmente, preguntan: ¿hasta qué punto es intensa su sensación y cuánto le molesta? Existe un precedente para estas escalas puesto que la sensación de dolor no está dotada solamente de características motivacionales. Los sentidos químicos (tacto, olfato) y los térmicos (calor, frío) también pueden caracterizarse por una intensidad sensitiva y un estado de percepción. Estudios realizados con estas modalidades han demostrado distintos tipos de funciones psicofísicas para las escalas de intensidad sensitiva y escalas «hedonistas» de placer-disconfort. Además, la manipulación del medio interno (temperatura central, hambre) ha demostrado ser capaz de desviar las respuestas hedonistas sin alterar los valores de intensidad sensitiva (Gracely et al 1978b).

La intensidad y los componentes hedonistas (disconfort) del dolor se han evaluado mediante una serie de métodos de escalado. En algunos casos se han utilizado distintos tipos de escalas para medir las dos dimensiones. Los resultados de estos estudios deben interpretarse con precaución. Puesto que estos estudios confunden las distintas dimensiones con el tipo de escala, los resultados podrían ser debidos a variaciones del método y no al efecto diferencial de la dimensión del dolor (Gracely et al 1978b).

Las escalas de categorías verbales con palabras descriptivas para cada dimensión, distinguen entre intensidad del dolor y disconfort en un gran número de situaciones (Gracely 1979, Gracely & Kwilosz 1988, Gracely et al 1978a, Tursky 1976). El uso de un lenguaje específico para una dimensión se asume para facilitar la discriminación de estas dimensiones. A pesar de que la escala EVA y otras escalas similares usadas habitualmente también distinguen entre intensidad del dolor y disconfort, los resultados de diversos estudios sugieren que la combinación de instrucciones para el individuo y los términos de un EVA («la sensación de dolor más intensa imaginable», «el sentimiento más desagradable imaginable») son suficientes para discriminar entre intensidad y disconfort (Price 1988). Por otro lado, los estudios que han comparado directamente las escalas EVA y verbales han demostrado que los métodos verbales poseen un mayor poder de discriminación (Duncan et al 1989, Gendreau et al 2003, Gracely et al 1978b, 1979). La capacidad de los individuos para describir estas dimensiones con cada método, junto con el papel de las instrucciones iniciales, son temas evidentes de investigación para el futuro.

El aspecto no sensitivo de la experiencia del dolor ha recibido los nombres de componente reactivo, componente emocional, componente afectivo, componente evolutivo y otros términos, como disconfort, distrés y sufrimiento. El número y la estructura de estos componentes no se han establecido definitivamente, aunque propuestas recientes incluyen un componente de disconfort inmediato, similar a los sentimientos que acompañan a otros sentidos, y un componente afectivo secundario que incluye emociones y sensaciones de distrés mediadas por estímulos cognitivos (Gracely 1991a, Gracely & Gaughan 1991, Price & Harkins 1992, Wade et al 1990). Estos tipos de estudio y los descritos en la sección siguiente deberían continuar para aclarar los componentes sensitivo y emocional de la sensación del dolor.

Con las escalas duales de intensidad sensitiva y disconfort existen dos puntos relevantes con respecto a las escalas multidimensionales y las escalas descritas a continuación:

1. Las escalas separadas de intensidad sensitiva y disconfort, y las derivadas de estas escalas, evalúan dimensiones comunes a todo tipo de dolor, ya sea crónico, agudo o experimental. Estas escalas proporcionan un lenguaje común útil para describir y comparar la diversidad de las experiencias del dolor. Por el contrario, las escalas multidimensionales destacan las diferencias entre las sensaciones dolorosas, las características distintivas que separan a diversos síndromes de dolor.
2. Las escalas de intensidad sensitiva y disconfort, a priori, son escalas en el sentido de que asumen dos dimensiones significativas del dolor. Por el contrario, los métodos multidimensionales determinan empíricamente el número y el carácter de las dimensiones relevantes. A priori, no hacen ninguna suposición sobre la estructura de la experiencia dolorosa.

Múltiples dimensiones del dolor

Nuestra propia experiencia verifica la variedad de las cualidades del dolor. El dolor puede ser profundo o superficial, punzante, urente, pulsante, sordo o lancinante. Esta diversidad de la experiencia dolorosa se evalúa en individuos sanos mediante tres tipos de estudios:

1. Escalado multidimensional del dolor evocado experimentalmente para determinar las dimensiones de la escala.
2. Escalados multidimensionales compuestos por ítems con descriptores verbales, para construir una escala o verificar la estructura de una escala existente.
3. Uso de las escalas existentes para evaluar las sensaciones del dolor evocado experimentalmente.

Escalado multidimensional de la sensación de dolor evocado experimentalmente

El escalado multidimensional de sensaciones evocadas por un estímulo eléctrico o térmico (Clark et al 1986, Janal et al 1993) proporciona ejemplos del primer tipo. En estos estudios, los juicios de similitud de los pares de estímulos dieron lugar a una dimensión primaria de la intensidad sensitiva y dimensiones secundarias del disconfort o de la frecuencia cuando se variaba la frecuencia del estímulo (Clark et al 1986, Janal et al 1991, 1993).

Escalado multidimensional de ítems con descriptores verbales

Los ejemplos del segundo tipo de estudio incluyen diversos estudios que revisaban la estructura del cuestionario del dolor de

McGill (MPQ), que es probablemente el instrumento multidimensional más ampliamente utilizado (véase Capítulo 18). El cuestionario se desarrolló a partir de un estudio de Melzack y Torgerson (1971) en el que un gran número de descriptores de dolor se clasificaron en 20 categorías para describir las cualidades sensitivas, afectivas y una dimensión evolutiva. En la escala actual aparece un total de 78 descriptores, con dos a seis descriptores por categoría. Los estudios posteriores han aplicado este método o han derivado una estructura mediante el uso de métodos de escalado multidimensional (Boureau & Paquette 1988, Kwilosz DM, observaciones no publicadas, Reading 1982). Los resultados de estos experimentos confirmaron las dos dimensiones principales de la intensidad sensitiva y la emoción o disconfort, pero han dado como resultado diferentes asignaciones de categoría y variaciones en el esquema de organización general de la jerarquía de las categorías (Kwilosz et al 1983).

Un extenso estudio realizado por Torgerson y colaboradores (1988) desarrolló el modelo clásico ideal que califica a cada descriptor en una intensidad continua y, además, cuantifica la «calidad» en términos de un número de cualidades o tipos primarios ideales. El número de cualidades primarias y el grado con que contribuye cada una de ellas a un descriptor específico se determinan de una forma muy parecida a los componentes primarios de la mezcla de colores. Por el contrario, el MPQ solamente asigna una calidad a cada descriptor. Una revisión de todas estas estructuras de descriptores revela muchos puntos en común. La sensación de dolor se describe: mediante cualidades térmicas; con patrones temporales; por su localización o cambio de localización (superficial o profunda, radiante, móvil), y mediante una serie de cualidades mecánicas, como punción, tracción y compresión. Nuevos análisis han hecho distinciones más detalladas. Por ejemplo, el tipo ideal de modelo incluye «punzante» e «incisivo» en clases distintas a «perforante» y «taladrador», en la que esta última se caracteriza por su carácter rotatorio. La mayor variabilidad aparece en los componentes afectivos del dolor, con dimensiones que describen disconfort, sufrimiento, miedo, reacciones autónomas y fatiga.

Uso de las escalas existentes

La tercera clase utiliza escalas multidimensionales para evaluar la magnitud y la calidad de las sensaciones de dolor producidas por el estímulo experimental. Desde que estas escalas se utilizan predominantemente en las evaluaciones clínicas, se han hecho pocos estudios de este tipo. Un estudio antiguo comparó las respuestas de los pacientes con individuos sanos que recibían estímulos eléctricos cutáneos dolorosos (Crockett et al 1977). El análisis factorial identificó cinco factores comunes, destacando la utilidad de evaluar las dimensiones comunes del dolor experimental y el clínico. Otro experimento de Klepac et al (1981) evaluaba niveles altos o bajos de dolor provocado por un estímulo criopresor o por un estímulo eléctrico de la pulpa dental mediante un diseño factorial de 2×2. Las puntuaciones de intensidad global diferenciaron los dos tipos de estímulo, lo que también dio lugar a respuestas cualitativamente diferentes. Los autores observaron los problemas para evaluar estadísticamente las diferencias cualitativas mediante análisis de chi cuadrado y los tests de ítems simples.

Resumen de las múltiples dimensiones del dolor

En resumen, se han desarrollado métodos validados para evaluar una, dos y más dimensiones de la experiencia dolorosa. ¿Qué debería hacer un investigador? La respuesta dependerá del objetivo del estudio experimental. Naliboff (Gracely & Naliboff 1996) identificó cuatro criterios para aumentar el número de dimensiones:

> Un sistema multidimensional puede aumentar su utilidad si: 1) aporta una mayor precisión a la información del dolor. Si, por ejemplo, la puntuación de la intensidad y la emoción omite o difumina aspectos críticos de una sensación dolorosa, el dolor de un paciente o de un individuo puede cambiar a causa del tratamiento o de la manipulación experimental, y este cambio podría ser pasado por alto. Se trata esencialmente de una cuestión de fiabilidad. 2) Aumenta la sensibilidad del diagnóstico. Si, por ejemplo, la magnitud de la sensación punzante de un dolor es un claro marcador de determinados tipos de patología tisular, la evaluación solamente de la intensidad sensitiva y afectiva (disconfort) puede dar lugar a una menor discriminación diagnóstica. Igualmente, las puntuaciones del dolor con patrones muy inusuales de clasificaciones multidimensionales pueden indicar simulación o confusión. 3) Aumenta la comunicación sobre el dolor y, por tanto, la empatía con el sufrimiento del paciente, y 4) mejora la correlación entre los datos neurofisiológicos y los psicológicos. Con el incremento espectacular de la sensibilidad en la obtención de imágenes cerebrales podemos esperar más especificidad en la correlación entre las áreas cerebrales y las dimensiones del dolor.

El Capítulo 6 describe los estudios con imágenes cerebrales funcionales que han cumplido estas expectativas.

En el contexto de la medición, deben hacerse más elecciones entre dimensiones dobles y múltiples. Como se ha observado antes, los métodos multidimensionales no hacen asunciones sobre el número o el tipo de dimensiones significativas. El objetivo de los métodos multidimensionales es descubrir las dimensiones más sobresalientes, aunque los resultados de estos descubrimientos apoyen el concepto de dimensiones duales (Gracely y Naliboff 1996).

MEDIDAS NO VERBALES

Las dudas sobre la fiabilidad de la validez de las evaluaciones verbales han motivado el desarrollado de «mediciones objetivas» fisiológicas y comportamentales de la magnitud del dolor, que deberían ser relativamente insensibles a factores de sesgo y a las demandas psicológicas asociadas con la solicitud de informes introspectivos. También existen ejemplos en los que son necesarios este tipo de mediciones, como en la evaluación del dolor en animales, y en niños o adultos con escasa capacidad de comunicación lingüística.

A pesar de que se han dado argumentos para el uso exclusivo de métodos no verbales, estos procedimientos también pueden estar influidos por factores extraños. Además, los métodos no verbales carecen de la validez nominal del informe verbal. Recurren a la similitud con el informe verbal para establecer una validez concurrente, lo que sugiere que las mediciones verbales son preferibles si se dispone de ellas. Generalmente, los argumentos a favor de la superioridad de un método u otro suelen reflejar la tendencia de los laboratorios de investigación a especializarse en un único método de medida. Las diferencias resultantes han generado grandes debates, han identificado importantes defectos de medición y, generalmente, han mejorado la tecnología de la evaluación del dolor. Existe un consenso creciente de que en la mayoría de las situaciones, se puede llegar a hacer una evaluación eficaz del dolor a partir de un planteamiento que integre información de estas fuentes e informaciones separadas, aunque complementarias (Boureau et al 1991, Cleeland 1989, Craig 1989, Gracely et al 1992, Kiernan et al 1995, Luu et al 1988).

Medidas comportamentales

Es bien sabido que el dolor genera comportamientos estereotipados en personas y animales. Un estímulo doloroso provoca, con frecuencia, muecas, vocalización, lamidos, desmayos y movimientos de fricción. Estas reacciones naturales y los comportamientos aprendidos (como manipular una palanca para escapar de un estímulo doloroso) se han utilizado para evaluar la magnitud de la sensación del dolor provocada por el estímulo. Muchos se han utilizado más ampliamente para evaluar síndromes de dolor clínico (Craig & Prkachin 1983, Keefe & Block 1982, Keefe & Dolan 1986, McDaniel et al 1986). Entre las excepciones recientes pueden incluirse estudios de la expresión facial provocada por estímulos experimentales (Craig & Patrick 1985, Patrick et al 1986) o análisis de expresiones de dolor a partir de fotografías (LeResche 1982).

La medida comportamental del tiempo de latencia de reacción al estímulo térmico doloroso ha demostrado que guarda relación directa con la intensidad del estímulo, lo que permite utilizar el tiempo de reacción en condiciones controladas como una medida de la magnitud del dolor (Kenshalo et al 1989, Sternberg et al 1998).

Medidas fisiológicas

La búsqueda de una medida fisiológica del dolor que sea más objetiva que el informe verbal no es nueva. Antiguos estudios han evaluado las mediciones autónomas, como el ritmo cardíaco, o la conductividad y temperatura cutáneas, y han relacionado estas mediciones con la magnitud del estímulo doloroso. Aunque influidos por un estímulo doloroso, estas respuestas se habitúan rápidamente, y responden de forma no específica a los estímulos indoloros o nuevos (Bromm & Scharein 1982). Recientemente, una serie de estudios han evaluado las mediciones autónomas de vasodilatación (Del Bianco et al 1996, Drummond 1995a, Magerl & Treede 1996), vasoconstricción (Nordin & Fagius 1995) y lagrimeo (Drummond 1995a). Los resultados muestran indicios de asociación y disociación. En el caso de la asociación, todavía no se conoce la especificidad de la respuesta al dolor.

Progresando desde la periferia hacia el cerebro, la mayoría de los estudios sobre las consecuencias fisiológicas del estímulo doloroso han revisado registros microneurográficos de actividad aferente primaria, reflejos espinales, actividad cortical evocada, registro y estimulación del tálamo y el cerebro durante intervenciones de neurocirugía e imágenes cerebrales funcionales.

Microneurografía

El registro neurofisiológico de la actividad aferente en animales ha proporcionado gran cantidad de información sobre la función de los nociceptores. Recientemente, Andrew y Greenspan (1999) relacionaron estos métodos con las respuestas humanas a la presentación de protocolos de estímulos idénticos, incluyendo bloqueos nerviosos diagnósticos, tanto en personas como en ratas, y comparando las respuestas psicofísicas humanas con las respuestas fisiológicas de la rata. El incremento de sensación percibida observado durante el estímulo mecánico tónico se podría atribuir a la sumación central de la actividad de las fibras C y, posiblemente, de las fibras Aδ aferentes, y quizás también de mecanismos periféricos de excitación retardada de fibras C y nociceptores Ad.

Estas comparaciones de informes de fisiología humana y animal están limitadas por las diferencias entre especies. La microneurografía humana evita este problema mediante el uso de métodos de registro empleados en investigación en animales y de investigar los mecanismos periféricos en voluntarios sanos no anestesiados (Vallbo & Hagbarth 1968).

La microneurografía humana es una herramienta muy poderosa que puede:

1. Comparar la actividad aferente primaria que participa en el estímulo evocador y en la sensación resultante.
2. Estimular a través de un electrodo de registro y evaluar la sensación resultante y el campo sensitivo proyectado (localización de la sensación de dolor provocada).

Handwerker y colaboradores han utilizado estas técnicas para explorar las características funcionales de los nociceptores de fibras C, definiendo territorios de inervación de subclases, patrones temporales de actividad aferente y efectos postexcitación, y la naturaleza de la actividad en las ramas terminales de las fibras C aferentes (Hilliges et al 2002, Schmidt et al 2003, Weidmer et al 2000, 2002, 2003). La Figura 17.7 muestra el efecto de la frecuencia del estímulo en el retraso de la conducción en las fibras C aferentes.

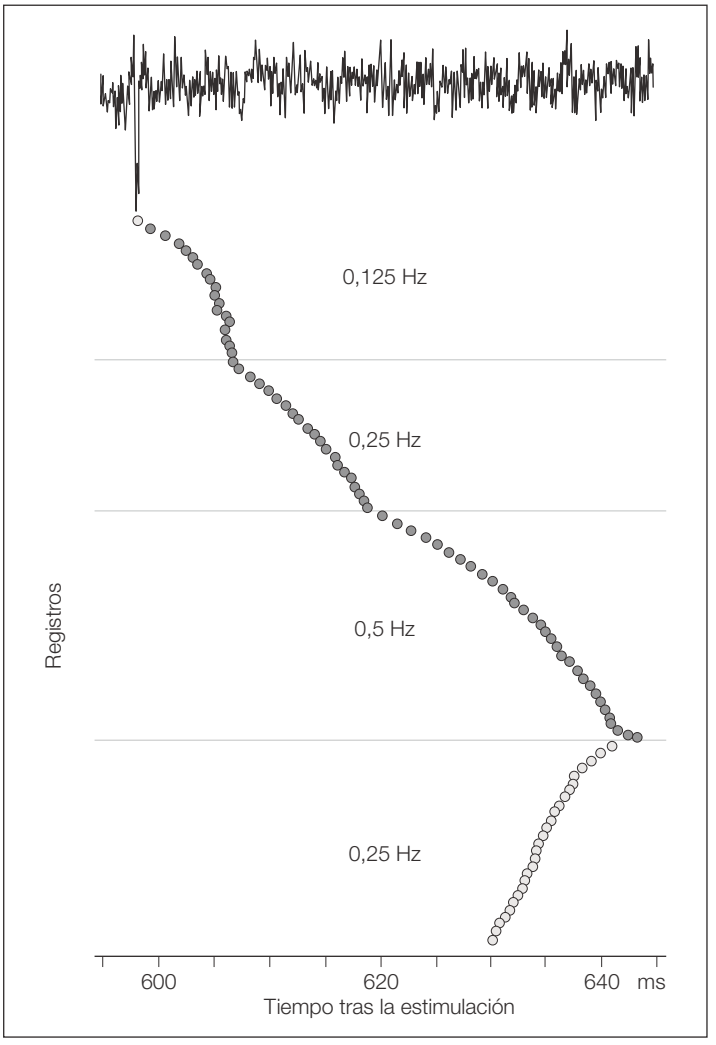


Fig. 17.7• Microneurografía. La influencia de la frecuencia del estímulo sobre los retrasos en la conducción en las fibras C humanas. De arriba abajo, el incremento de la frecuencia de un estímulo eléctrico a través de un microelectrodo, de 0,125 a 0,5 Hz incrementó el retraso entre el estímulo y la actividad evocada, en unos 45 ms; la posterior reducción en la frecuencia del estímulo redujo el retraso. (Reproducido de Wiedner et al 2003.)

Reflejos espinales

La mayoría de estudios sobre reflejos relacionados con el dolor evalúan la médula espinal mediante la respuesta del electromiograma (EMG) frente a un estímulo de intensidad breve. En el ser humano, se han investigado diversas medidas de la actividad refleja, como el reflejo H, el reflejo nociceptivo (RIII), los reflejos de inhibición mandibular y el reflejo palpebral. Estos reflejos suelen provocarse mediante un estímulo eléctrico, aunque algunos estudios han recurrido al estímulo con láser (De Tomaso et al 2001, Romaniello et al 2002) y estímulos mecánicos, como un impacto balístico (Beise et al 2002). Los estudios básicos han evaluado la especificidad nociceptiva (Cruccu et al 1999, De Tomaso et al 2001, Hansen et al 1999, Kaube et al 2000, Romaniello et al 2002), optimizando los parámetros (Katsarava et al 2002) y determinado la organización espacial de los reflejos en función de la intensidad y el punto de estimulación (Andersen et al 2001, Sonnenborg et al 2000). Los resultados de los diversos estudios sugieren que estos reflejos pueden servir como correspondencia fisiológica con el dolor subjetivo. Estas mediciones han demostrado que guardan relación con la información verbal, y sirven de marca del umbral nociceptivo, cuando se comparan con los resultados del potencial de acción compuesto (Dowman 1993). Estas medidas también responden adecuadamente a muchas intervenciones dolorosas, incluida la atenuación mediante estimulación nerviosa eléctrica trascutánea (TENS) y opiáceos (p. ej., morfina), y mediante la demostración de cambios producidos por el estrés antagonizados por la naloxona. Además, se ha demostrado que la amplitud de los reflejos provocados es proporcional a otros parámetros fisiológicos, como los potenciales cerebrales evocados, a la concentración de analgésicos o anestésicos administrados, o a los opiáceos circulantes (Gracely et al 2002, Skljarevski & Ramadan 2002).

A pesar de que es tentador considerar estas medidas de los reflejos como proporcionales a la experiencia subjetiva del dolor, cada vez hay más estudios que demuestran una disociación entre estas mediciones y la información verbal de dolor (Gracely 1999, Skjlarevski & Ramadan 2002, Terkelsen et al 2001, Walsh et al 2000). Mientras que se ha demostrado una disociación en individuos sanos (Campbell et al 1991), la mayoría de estas discrepancias se han puesto de manifiesto al comparar controles sanos con pacientes (Boureau et al 1991) o se han observado como respuesta diferencial a una intervención, ya sea no farmacológica (p. ej., asistencia, hipnosis, estimulación nociva segmentaria o heterotópica y estimulación gástrica o rectal) o la administración de un producto farmacológico (p. ej., opiáceos, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], anestésicos y antidepresivos) (Gracely 1999, Guirimand et al 2000, Luu et al 1988, Skjlarevski & Ramadan 2002).

Estas disociaciones pueden limitar la utilidad de estos métodos como medidas del dolor subjetivo; sin embargo, el contraste entre los resultados de los métodos de los reflejos y los informes subjetivos puede proporcionar una medida indirecta del procesado supraespinal de la información que se proyecta desde los niveles espinales (Gracely et al 1995). Por ejemplo, Kiernan et al (1995) evaluaron la analgesia hipnótica y encontraron una atenuación independiente de la intensidad sensitiva y el disconfort, más allá de lo que indicaría la reducción medida del reflejo nociceptivo. Más recientemente, Terkelsen et al (2001) comprobaron que el condicionamiento heterotópico y segmentario reducía las calificaciones subjetivas, con efectos variables sobre el reflejo nociceptivo de retirada, y escasa correlación entre el reflejo y los efectos subjetivos (Fig. 17.8). Los resultados de estos estudios sugieren que la metodología del reflejo puede evaluar la sensibilidad al dolor, y que la modulación de esta sensibilidad a partir de la periferia hacia el nivel

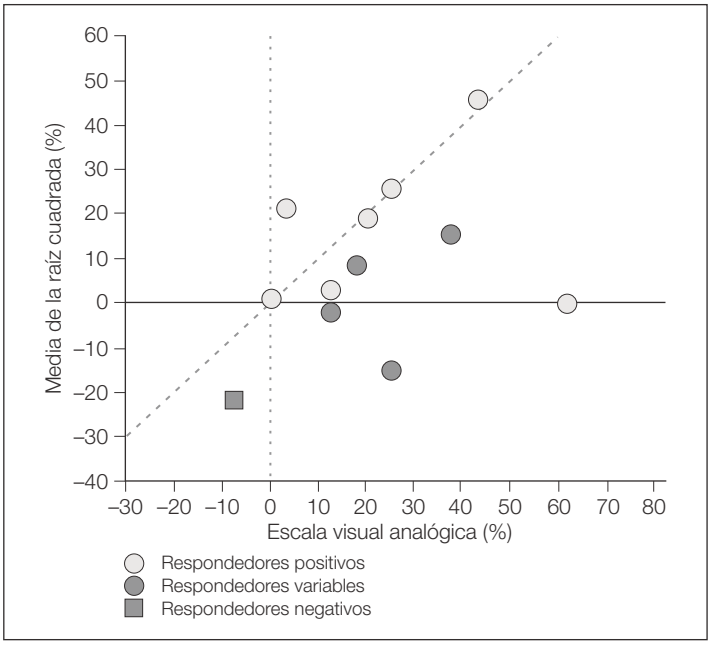


Fig. 17.8• Efecto de la contraestimulación nociceptiva segmentaria (inmersión de la mano derecha en agua helada) sobre el reflejo nociceptivo y las puntuaciones EVA subjetivas de estímulos eléctricos (series de cinco impulsos de 1 ms emitidos a 200 Hz) aplicados sobre el nervio sural. No existe una relación consistente entre estas medidas en los 12 individuos. (Reproducido de Terkelsen et al 2001. Copyright Blackwell Publishing Ltd.)

espinal, junto a la comparación de las respuestas reflejas con las respuestas supraespinales, como la información verbal (y, posiblemente, las medidas fisiológicas descritas más adelante), pueden constituir una medida indirecta del procesamiento supraespinal. Este planteamiento se complica por la inhibición supraespinal descendente, que puede afectar a la respuesta refleja. Un efecto de este tipo es el que puede haber estado operativo en un estudio de Danziger et al (1998) en el que las puntuaciones subjetivas y los potenciales corticales evocados en algunos individuos se redujeron tras la hipnosis, mientras que el reflejo nociceptivo quedó intensamente inhibido o bien se facilitó (Danziger et al 1998). Este resultado podría reflejar el efecto de la modulación descendente o sugerir que el reflejo nociceptivo puede que no siempre indique el estatus de la inhibición espinal nociceptiva, o que las influencias supraespinales pueden desbordar completamente las consecuencias de la modulación espinal.

Mientras que la utilidad de la metodología del reflejo como medida indirecta del procesado supraespinal puede estar abierta a debate, estos métodos tienen otras ventajas distintas para la investigación. Edwards et al (2001, 2002) aprovecharon las características de la precisión del tiempo del estímulo eléctrico cutáneo para conseguir estimular el nervio sural durante las distintas fases del ciclo cardíaco. Utilizando la amplitud del reflejo nociceptivo producido por intensidades específicas de estímulo o por la cantidad de corriente necesaria para provocar el reflejo, estos autores comprobaron que en la fase de presión sistólica del pulso había menos sensibilidad, lo que era coherente con el mecanismo arterial barorreceptor de la hipoalgesia hipertensiva. Diversos estudios han demostrado una modulación de los reflejos musculares de la extremidad inferior o de la mandíbula cuando se provoca un dolor muscular profundo mediante infusión de solución salina hipertónica (Andersen et al 2000, Matre et al 1999, Svensson et al 1999,

2000), mediante un calentamiento breve (Andersen et al 1998) o un frío tónico (Mason et al 2002, Van der Glas et al 2000), y mediante la estimulación mecánica de las áreas de alodinia en pacientes con dolor neuropático (Bouhassira et al 2003). Estos estudios también han evaluado diferencias críticas en esta modulación. Matre et al (1999) observaron que un dolor muscular profundo inhibía el reflejo de extensión del sóleo en reposo, pero no estando sentado o andando. Bouhassira et al (2003) observaron que una presión roma sobre una zona de alodinia mecánica estática inhibía el reflejo RIII y la sensación subjetiva del dolor de forma similar a la inhibición producida por un dolor de compresión fría o una isquemia por torniquete en los mismos pacientes. Por el contrario, un ligero roce de una zona de alodinia mecánica dinámica atenuaba la sensación de dolor subjetiva, sin reducir la magnitud del reflejo. De forma similar, Terkelsen et al (2001) detectaron diferencias en la naturaleza del reflejo RIII en la extremidad inferior producido por la aplicación de agua helada heterotópica (extremidad superior opuesta) o segmentaria (extremidad inferior opuesta). Estos estudios indican que la inhibición de los reflejos no es un efecto unitario y homogéneo sino que, por lo menos, varía en función del tipo y la localización del estímulo tónico condicionante.

También se ha observado que el reflejo nociceptivo se suprime en condiciones de dolor clínico (Langemark et al 1993) y varía durante el ciclo menstrual (Tassorelli et al 2002). Constituye un marcador muy útil de sumación central (Andersen et al 1995). Un estudio reciente demostró que la ketamina, antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), no tenía ningún efecto sobre la medición de impulsos eléctricos individuales del reflejo, sino más bien una atenuación de la sumación temporal observada tras la aplicación de impulsos repetidos a 1 Hz (Guirimand et al 2000).

Las mediciones reflejas de la sensibilidad al dolor también pueden ser relativamente inmunes a los factores psicológicos que influyen sobre la comunicación verbal del dolor. France et al (2001) han demostrado que el catastrofismo, evaluado mediante cuestionarios de estrategias de afrontamiento (CSQ) iba acompañado de puntuaciones subjetivas de dolor, pero no con umbrales reflejos a la estimulación eléctrica del nervio sural. Sin embargo, esta inmunidad no se extiende automáticamente a todas las influencias psicológicas posibles, puesto que la sugestión hipnótica de analgesia suprime el reflejo, posiblemente mediante mecanismos descendentes (Kiernan et al 1995).

Procesado supraespinal

Cada vez se aplican más métodos para evaluar el procesado supraespinal y, por tanto, cada vez es mayor el conocimiento obtenido con estos métodos. A modo de ejemplo, la tercera edición de este libro de texto publicada en 1994 explicaba los estudios que utilizaban la tomografía por emisión de positrones (PET), mientras que el método de imágenes de resonancia magnética funcional (RMf) estaba en fase de desarrollo y no se había aplicado al dolor. Cuando se publicó la edición anterior de 1999, la PET se había convertido en una tecnología madura, con docenas de aplicaciones al dolor, y se estaban haciendo los estudios con RMf aplicados al dolor. El campo se ha expandido rápidamente en los últimos 5 años y, actualmente, los métodos de diagnóstico por la imagen cerebral funcional se presentan en un capítulo aparte. El resto de esta sección se dedicará al campo activo del procesado supraespinal utilizando el electroencefalograma evocado y espontáneo (EEG), el magnetoencefalograma (MEG) y el registro intercelular de respuestas fisiológicas aplicado a la piel, músculos, vísceras y cerebro.

Potenciales corticales evocados

La aplicación de un estímulo controlado temporalmente puede invocar una breve respuesta sincronizada en el EEG mezclada con una actividad no sincronizada (ruidos) del EEG. Haciendo una media de múltiples pruebas se reduce la influencia del azar y la actividad no sincronizada, y se detecta una onda de, aproximadamente, 1 s de duración, que puede caracterizarse por la amplitud y la latencia de sus picos positivos y negativos. Los primeros componentes de latencia breve de la onda se asocian con componentes sensitivos de señal de entrada de dolor, mientras que los componentes tardíos se han asociado al procesamiento de la percepción de estas señales de entrada. Los denominados potenciales evocados corticales, potenciales cerebrales relacionados con un evento (CEP) o potenciales evocados somatosensoriales (SEP) se han estudiado extensamente y en determinadas circunstancias guardan relación con la intensidad del estímulo y la comunicación verbal (Kanda et al 2002). Estos estudios utilizan CEP evocados por estímulos eléctricos, estímulos con láser, por contacto por calor y estímulos mecánicos, para evaluar un buen número de objetivos de investigación. Muchos de éstos han examinado la forma de la onda y la topografía de las respuestas evocadas a estímulos aplicados en diversas localizaciones, incluyendo comparaciones entre la mano, la piel y los músculos (Niddam et al 2001), y entre el esófago y el colon (Rossel et al 2001).

Un gran número de estudios han valorado la topografía de los potenciales evocados mediante estimulación eléctrica (Motohashi et al 2002, Shimojo et al 2000), láser (Bentley et al 2001, 2003, Frot & Mauguiere 2003, Valeriani et al 2000a) y, más recientemente, mediante contacto por calor (Valeriani et al 2002). Los análisis de las fuentes localizan las áreas de activación que también se encuentran en los estudios de imágenes funcionales. La localización exacta de estas regiones se ha mejorado con métodos que utilizan imágenes de RM en los mismos individuos (Bentley et al 2001, 2003) u otros métodos (García-Larrea et al 2002) para transformar los resultados en unas coordenadas espaciales estándares. Los resultados de diversos estudios localizan picos de potenciales en los generadores de la corteza cingular anterior y posterior, corteza parietal posterior, corteza insular anterior y en regiones correspondientes a la corteza somatosensorial bilateral secundaria. Otras variantes de estos métodos mejoran la localización de las fuentes de los potenciales, registrándolos directamente desde la corteza durante las intervenciones de neurocirugía (Frot & Mauguiere 2003, Frot et al 2001, Lenz et al 1998) o evaluando los campos magnéticos (Inui et al 2002; explicados más adelante), y también detectando respuestas menos frecuentes de la corteza somatosensorial primaria contralateral. A pesar del rápido crecimiento de los métodos de diagnóstico mediante imágenes funcionales del cerebro en el dolor, los resultados de estos estudios CEP demuestran claramente las grandes ventajas de estos métodos, porque proporcionan una gran resolución en la dimensión del tiempo que complementa la resolución espacial obtenida con métodos como la RMf. Hasta la fecha, estos estudios han demostrado un patrón temporal constante que permite activar las cortezas somatosensoriales contralaterales primarias y secundarias prácticamente al mismo tiempo, y activar la corteza somatosensorial ipsolateral secundaria 13-18 ms más tarde (Frot & Mauguiere 2003, Inui et al 2002). Las respuestas de la corteza del cíngulo aparecen unos 50 ms después de la respuesta somatosensorial secundaria (Bentley et al 2003, Frot & Mauguiere 2003, Valeriani et al 2000a).

Además de la dinámica temporal de las respuestas cerebrales al estímulo doloroso, estos métodos se utilizan para responder a los mismos tipos de preguntas experimentales a que se enfrentan los mé-

todos reflejos y psicofísicos. Los CEP se utilizan para evaluar los efectos de la sumación espacial y temporal (Chen et al 2000, 2002), efectos sobre la estimulación cutánea, muscular y visceral (Hobson et al 2000, Nidam et al 2001, Rossel et al 2001), determinación de la velocidad de conducción (Quiu et al 2001) y la influencia de los cuadros clínicos (Gibson & Helme 2001, Lorenz 1998). Un gran número de estudios han evaluado los efectos de la modulación de CEP mediante factores cognitivos como la atención (Dowman 2001, Legrain et al 2003, Valeriani et al 2002), tareas de localización de puntos (Kanda et al 1999, Valeriani et al 2000b) y estrategias cognitivas durante la hipnosis (De et al 2001). De forma parecida a los experimentos psicofísicos y de reflejos relacionados, los CEP evocados por estimulación eléctrica o con láser también se modulan mediante un condicionamiento homotópico o extrasegmentario por un estímulo doloroso. Watanabe et al (1999) demostraron que el condicionamiento extrasegmentario por un dolor muscular tónico provocado por una solución salina hipertónica producía una atenuación del dolor subjetivo y de la amplitud de todos los CEP, coherente con una activación de los controles inhibitorios nocivos difusos (DNIC). Romaniello et al (2002) comprobaron que el dolor tónico homotópico segmentario, producido por una infusión de solución salina hipertónica en el músculo masetero o por la aplicación de capsaicina sobre la piel, reducía la valoración subjetiva y las amplitudes de CEP bilaterales, un efecto que podría representar una activación de los sistemas de inhibición segmentaria o difusa, o ambas.

Una ventaja universal de los métodos tales como los CEP y las respuestas reflejas motoras es que permite evaluar individuos con capacidades de lenguaje poco desarrolladas o comprometidas, y en niños o bebés (Andrews & Fitzgerald 1999). En una variante muy interesante de este planteamiento, Opsommer & Plaghki (2001) compararon los CEP evocados mediante estímulos láser en la mano de niños (media, 10 años) y adultos (media, 24 años). Comprobaron que se producía una reducción de la amplitud final de los CEP tardíos y una reducción de los tiempos de reacción con la edad, que podría reflejar una maduración del sistema del dolor por calor.

EEG espontáneo

Otras mediciones del EEG utilizan métodos clínicos de inspección visual para identificar cualquier actividad anormal que se pueda asociar con el condicionamiento doloroso, como una cefalea (Chen 2001). El EEG espontáneo también ha sido analizado mediante la transformación de Fourier de la señal, que da lugar a una medida de la potencia en bandas de frecuencia específicas y en regiones cerebrales específicas. El análisis de estas señales ha demostrado que codifican la intensidad del dolor evocado por una estimulación dolorosa repetida del músculo (Chang et al 2003) y las respuestas, sincronizadas o no, a una estimulación eléctrica breve o con láser (Babiloni et al 2002, Mouraux et al 2003).

Una de las posibles utilidades de este método es la evaluación de respuestas a estímulos prolongados, estímulos poco controlados o estímulos sin un inicio exacto. Puesto que los efectos del ejercicio de una extremidad isquémica o de la inmersión de la extremidad en agua fría no pueden evaluarse mediante los métodos de potenciales evocados corticales descritos en la sección anterior, se pueden evaluar en términos de alteraciones del EEG espontáneo. Se han observado diferencias en la topografía de las respuestas tras un estímulo auditivo repulsivo, tras el dolor producido por inmersión de una mano en agua fría, por inyección de solución salina hipertónica en el músculo o por inyecciones intramusculares o intradérmicas de capsaicina (Chang et al 2001a, 2001b, 2002a, 2002b, Le Pera et al 2000). Estos tipos de respuesta son modulados por la presencia de síndromes de dolor crónico (Chen 2001) como fibromialgia (Stevens et al 2000), migraña (Rainero et al 2001) y dolor neuropático (Oga et al 2002).

Métodos magnéticos

Las corrientes eléctricas medidas por el EEG también pueden estimarse midiendo los minúsculos campos magnéticos generados por las variaciones de estas corrientes. Se colocan detectores sensitivos superrefrigerados (dispositivo de inducción de superconductividad cuántica, SQUID) cerca de la cabeza. Una característica importante es que el análisis de la fuente de las señales magnéticas puede localizar las regiones donde se origina la actividad evocada. Estudios recientes han demostrado que aparecen campos magnéticos relacionados con el dolor evocado por el estímulo eléctrico (Inui et al 2002), el láser de CO_2 (Kakigi et al 2003, Kanda et al 2000, Watanabe et al 1998) y por distensión mecánica del esófago (Loose et al 1999). La Figura 17.9 muestra los resultados de impactos mecánicos balísticos dolorosos (Arendt-Nielsen et al 1999, Druschky et al 2000), en este caso provocados por balines de plástico disparados desde la sala de control a 220 cm de distancia. Esta figura muestra el transcurso del tiempo desde la localización computarizada de la señal, que se localizó en la corteza somatosensorial secundaria. Estudios anteriores detectaron que la actividad en la corteza somatosensorial secundaria era bilateral (Arendt-Nielsen et al 1999, Gracely 1999, Loose et al 1999, Watanabe et al 1998). También se ha observado actividad en la corteza somatosensorial primaria contralateral (Gracely 1999), en algunos casos con una activación casi simultánea de la corteza somatosensorial primaria y secundaria (Kanda et al 2000, Ploner et al 1999).

Los resultados de estudios más recientes que utilizan impulsos eléctricos, con láser o mecánicos sugieren una activación casi simultánea de las cortezas somatosensoriales primaria y secundaria contralaterales, y una activación casi simultánea (Raij et al 2003) o consecutiva (Druschky et al 2000, Inui et al 2002, Kakigi et al 2003) de la corteza somatosensorial secundaria ipsolateral. Actualmente, los estudios de segunda generación están examinando la modulación de la respuesta MEG. Se ha comprobado que la distracción no tiene ningún efecto sobre los componentes iniciales asociados con la corteza somatosensorial primaria y secundaria y la ínsula, pero atenúa las valoraciones del dolor y las respuestas tardías, incluidas las localizadas en el sistema límbico (Yamasaki et al 1999, 2000). Hoshiyama & Kakigi (2000) comprobaron que las medidas atenuadas de TENS de los potenciales corticales evocados no tenía ningún efecto sobre la valoración del dolor o sobre los campos magnéticos corticales evocados, desafiando el concepto de que las mediciones de MEG y los potenciales evocados constituyen medidas diferentes de los mismos mecanismos neurofisiológicos subyacentes.

Registros fisiológicos y estimulación de las estructuras cerebrales en humanos

Los estudios realizados durante las intervenciones neuroquirúrgicas sobre el dolor o los trastornos del movimiento proporcionan una oportunidad para evaluar la función de las estructuras centrales mediante diversos métodos. Paralelamente a los estudios electrofisiológicos realizado en animales, los investigadores pueden establecer un registro de células individuales a la vez que aplican estímulos periféricos. Estos métodos han identificado las células del núcleo sensitivo principal del tálamo humano que responden con una frecuencia reciente a medida que la magnitud del estímulo inocuo mecánico o térmico aumenta hasta llegar a un nivel nocivo (Lee et

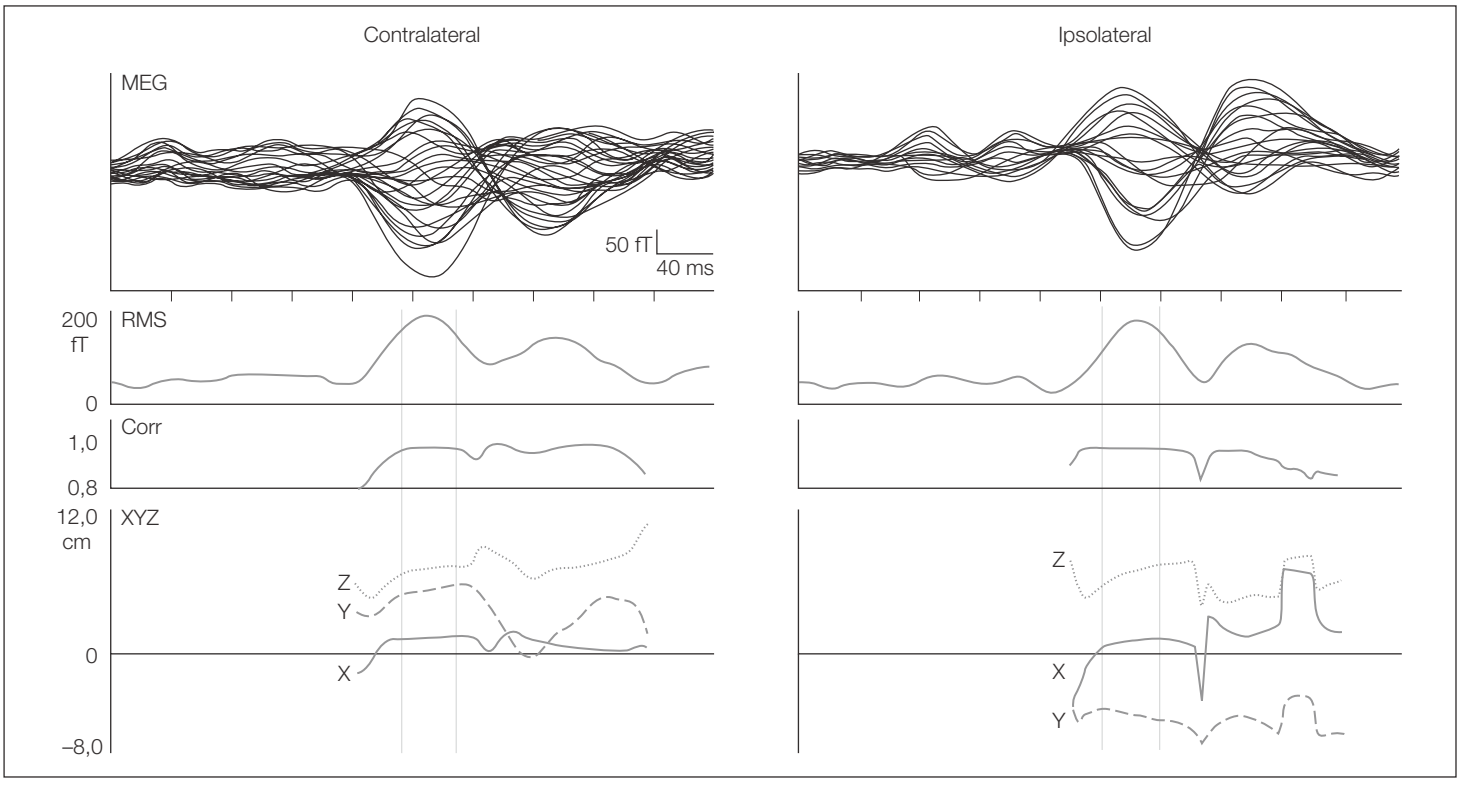


Fig. 17.9•Transcurso del tiempo en las respuestas magnéticas a un estímulo mecánico doloroso de alta velocidad. Se disparó un balín de plástico con un fusil de aire comprimido, que golpeaba el torso del individuo a una distancia de 220 cm. Los paneles muestran la evolución temporal de las respuestas localizadas en las regiones cerebrales contralateral e ipsolateral. Empezando por arriba, los paneles muestran la media de las respuestas magnéticas, el poder RMS de la respuesta, la relación entre los campos magnéticos medidos y estimados (bondad de ajuste del algoritmo de localización) y las coordenadas tridimensionales del espacio para la localización en el tiempo. La estabilidad de las coordenadas respecto al pico del período RMS avala la validez de la señal. (Reproducido con permiso de Arendt-Nielsen et al 1999. Copyright Elsevier Ltd.)

al 1999). Estos métodos también pueden utilizarse para examinar las propiedades temporales del disparo neuronal en ausencia de una estimulación periférica, por ejemplo, comparando los patrones de las neuronas centrales que se proyectan desde la región del dolor de los pacientes, con las que se proyectan de una región no afectada en los mismos pacientes, o con las de regiones similares de pacientes sin dolor (Lenz et al 1998). También se pueden registrar los potenciales evocados a partir de electrodos implantados en la superficie o en el interior del cerebro. Los resultados de los estudios demuestran que las neuronas del opérculo contralateral correspondientes a la corteza somatosensorial secundaria y las neuronas de la ínsula anterior son las primeras en responder a los estímulos dolorosos (Fig. 17.10). Estas regiones también muestran una respuesta ipsolateral con un retraso de 15 ms correspondiente a una transmisión transcallosa entre las cortezas (Frot & Mauguiere 1999, 2003). Estos estudios también demuestran que el área somatosensorial secundaria recibe tanto la señal de entrada inocua como la dolorosa, que terminan en regiones separadas, lo que sugiere que esta corteza puede integrar las señales de entrada inocuas y las dolorosas (Frot et al 2001, Vogel et al 2003).

Además de registrar la actividad de células o poblaciones de células, los estudios realizados durante las intervenciones neuroquirúrgicas pueden evaluar una respuesta subjetiva a un estímulo directo del tejido neuronal de una región cerebral específica. La mayoría de estos estudios han explorado el primer retraso del sistema ascendente en el que la proyección de las neuronas procedentes de la médula espinal termina en el tálamo. La microestimulación en las áreas posterior e inferior del núcleo sensitivo principal del tálamo (Vc) produce sensaciones térmicas y dolorosas (Lenz et al 1994a, Ohara & Lenz 2003). La Figura 17.11 muestra que la distribución de las localizaciones en las que la microestimulación evoca frío, calor o dolor, se superpone y aparecen tanto en el núcleo sensitivo principal del tálamo como en una zona posterioinferior del núcleo. En algunos casos la estimulación evoca un dolor visceral previo, como el dolor del apéndice (Davis et al 1995) o de angina (Lenz et al 1994b). Estas sensaciones evocadas de dolor no parecen ser simplemente una sensación evocada relacionada con el estímulo sino todo un recuerdo del dolor con sus correspondientes cualidades sensitivas y afectivas (Davis et al 1995, Lenz et al 1995). Estos resultados sugieren que existe un sistema límbico cortical de memoria del dolor similar al que existe para otros sistemas sensitivos (Lenz et al 1997).

Recientemente, Ostrowsky et al (2002) aplicaron técnicas de microestimulación para evaluar la representación de las sensaciones dolorosas e indoloras en la corteza insular. Observaron una región bilateral de la ínsula posterior en la que la estimulación del lado izquierdo o derecho evocaba sensaciones indoloras. También encontraron una región solamente en la ínsula posterosuperior derecha en la que la estimulación evocaba sensaciones dolorosas. Estos resultados complementan los de las imágenes funcionales en las que el dolor evocaba respuestas tanto en la ínsula anterior como en la posterior. Los resultados del dolor evocado solamente en la ínsula derecha constituyen un descubrimiento interesante que sugiere que existen respuestas lateralizadas que no se han investigado por completo con este método u otros (Coghill et al 2001, Gracely et al 2000).

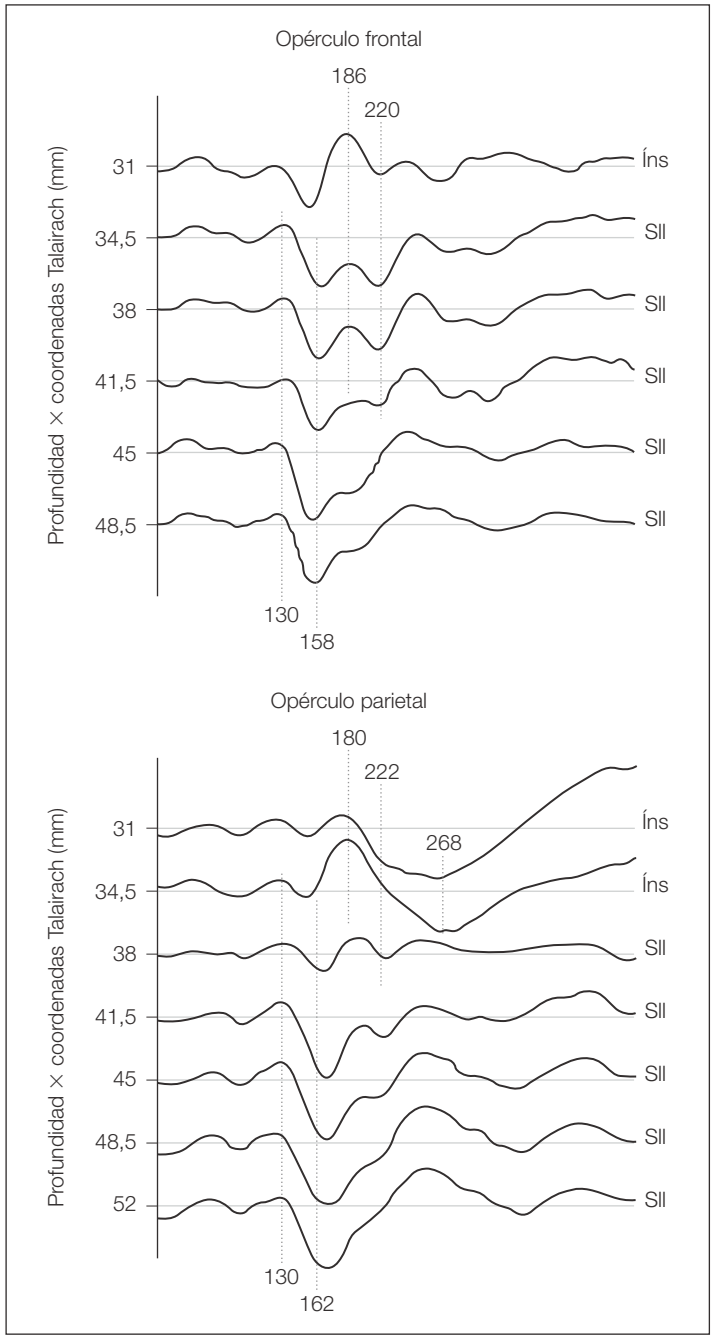


Fig. 17.10•Potenciales corticales evocados con láser, registrados directamente de la corteza operculoinsular. Los picos de respuestas están indicados por las líneas verticales etiquetadas con la latencia de cada pico. En ambos electrodos localizados en el opérculo frontal (arriba) y el opérculo parietal (abajo), los picos de la corteza somatosensorial secundaria (SII) precedieron a los picos de la ínsula (Íns) en 50-106 ms. (Reproducido de Frot & Mauguiere 2003. Copyright 2003 Oxford University Press.)

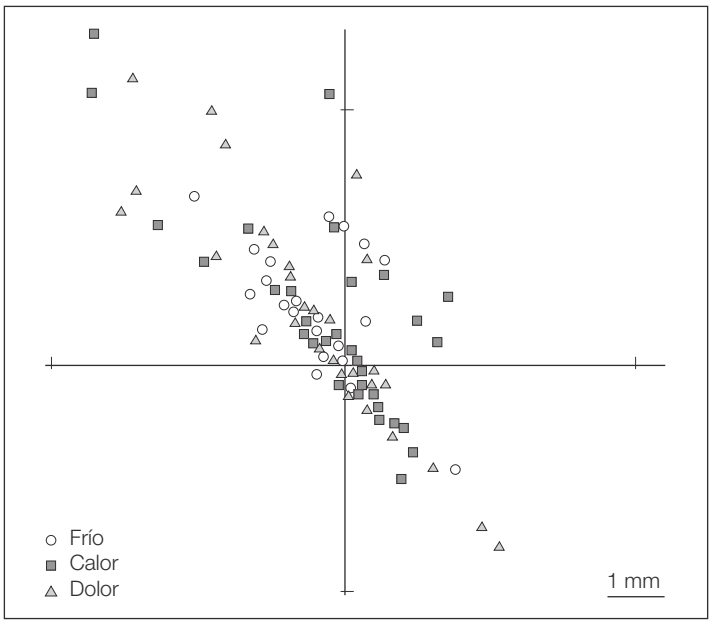


Fig. 17.11•Localización de los puntos de microestimulación del tálamo humano que evocaron sensaciones de frío, calor o dolor. Las coordenadas muestran los límites posterior e inferior de Vc, el núcleo caudal ventral, que es el principal núcleo sensitivo en el hombre. Las sensaciones térmica y de dolor se evocan en el interior del Vc y en la zona posteroinferior del mismo. (Reproducido de Ohara & Lenz 2003. Copyright 2003. The American Physiological Society.)

Estudios de lesiones cerebrales humanas

Antes de la llegada de las técnicas funcionales de imágenes cerebrales, mucho de lo que se sabe sobre la neuroanatomía funcional humana se deducía relacionando la localización de las lesiones cerebrales con la naturaleza de los déficit funcionales observados. Un estudio de 4 años de un paciente con una lesión unilateral en el tálamo lateral izquierdo mostró una interrupción diferencial del dolor evocado por estímulos mecánicos, calientes y fríos, y mejorías distintas de estas modalidades a lo largo del tiempo, lo que sugería la segregación de las modalidades del dolor en el tálamo lateral (Greenspan et al 1997). Un estudio de seis casos con lesiones que afectaban a la corteza cerebral parasilviana detectó que la sensibilidad cutánea al dolor estaba atenuada en el lado opuesto en tres casos en los que la lesión abarcaba las regiones correspondientes a la ínsula posterior y la corteza somatosensorial secundaria (Greenspan et al 1999). Dos pacientes con grandes lesiones en la ínsula presentaban un incremento de la tolerancia al dolor en el lado opuesto a la lesión. Estos resultados sugieren que la ínsula posterior y la corteza somatosensorial secundaria participan en el procesado de la discriminación sensitiva de los componentes de la sensación dolorosa, mientras que las partes más anteriores de la ínsula tienen su papel en la apreciación del disconfort del dolor, en la voluntad de soportar un estímulo doloroso, o en ambas cosas.

Imágenes cerebrales

El EEG y los métodos magnéticos revisados antes pueden aportar información espacial mediante el uso de múltiples detectores y el correspondiente programa informático de análisis. Los avances en las técnicas funcionales de imagen cerebral han dado lugar a un gran número de técnicas que visualizan la función cerebral en tres dimensiones, evaluando el consumo de glucosa o los cambios de riego sanguíneo cerebral local (rCBF). Aunque se han aplicado métodos como el rCBF para evaluar los estados de dolor con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y por inhalación de trazadores o espectroscopia RM, los métodos predominantes son PET y fMRI. Estos métodos se describen con detalle en el Capítulo 6.

RELEVANCIA DE LOS MÉTODOS EXPERIMENTALES DE DOLOR: EL OBJETIVO CLÁSICO DE LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANALGÉSICA

La evaluación de la eficacia analgésica ha sido un objetivo clásico de los estudios que utilizan la estimulación experimental (Beecher 1959, Gracely 1991b). El método ideal sería el que evitase la naturaleza incontrolada y sumamente variable del «estímulo» de dolor relacionada con los síndromes clínicos. Los primeros estudios tuvieron un éxito inicial, que fue seguido por la crítica y abundantes errores. Una serie de mejoras metodológicas renovaron el éxito gracias a la demostración de la analgesia de los opiáceos que, habitualmente, se observa en los experimentos actuales (Gracely 1991b).

Muchas de las características más importantes de los métodos actuales son una evolución de estos estudios iniciales. Al principio, los métodos con mayor éxito utilizaban el umbral del dolor ante estímulos térmicos como la variable dependiente en estudios sin controles. Los efectos positivos desaparecieron al introducir controles con placebo a doble ciego, aunque reaparecieron cuando se aplicaron sensaciones dolorosas intensas y duraderas producidas por la técnica del dolor continuo y creciente de la isquemia provocada por un torniquete (Beecher 1959, Smith et al 1966) o por el uso de estímulos discretos para generar una sensación dolorosa continua y creciente (Parry et al 1972). La demostración de la analgesia de los opiáceos con estas modalidades de estímulos se atribuyó a su severidad, que se consideró suficiente para evocar un «componente reactivo» suficiente, un componente afectivo asociado con el dolor clínicamente significativo, pero que habitualmente no se encuentra en los estímulos breves y discretos. Las pruebas actuales sugieren que este éxito no se debía a la presencia de un componente reactivo, sino a la aplicación de un estímulo supraumbral. Actualmente, un amplio intervalo de estímulos discretos suprasensoriales (en general estímulos térmicos generados por un termoelectrodo de contacto o un láser), controles con placebo a doble ciego y diversos métodos de respuesta, han demostrado repetidamente los efectos significativos de toda una serie de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas sobre el control del dolor. De todos modos, el componente reactivo ha seguido siendo un concepto muy influyente en la medida y el tratamiento del dolor.

Actualmente, la demostración experimental de la analgesia de los opiáceos se considera prácticamente inapelable. Habitualmente, los opiáceos producen una analgesia significativa con respecto al placebo, y demuestran poseer una relación significativa dosis-respuesta (Gracely 1994). El interés renovado por la sensibilización central ha impulsado un buen número de estudios que se centran en los supuestos mecanismos centrales responsables de la hiperalgesia secundaria y la alodinia mecánica. Los estudios de sensibilización experimental han demostrado la capacidad de atenuación de los opiáceos sobre la analgesia secundaria y la magnitud de la alodinia mecánica, tras inyecciones intradérmicas de capsaicina (Park et al 1995, Sethna et al 1998).

La especificidad de los efectos farmacológicos se ha evaluado con una extensa batería de medidas para valorar la acción de los opiáceos, los anestésicos locales y los antagonistas NMDA (Brennum et al 1993, Curatolo et al 2000, Koppert et al 2001, Luginbuhl et al 2003). Con estas tres clases de fármacos se han encontrado patrones específicos, con cierto grado de superposición. Estos resultados indican que no existe una sola acción analgésica sino diversas, que se observan con mayor eficacia ante modelos específicos. Los opiáceos producen una analgesia frente a la mayoría de modalidades de estímulo doloroso, aunque el efecto es mayor con estímulos más duraderos, y puede ser más intensa frente al estímulo muscular que frente al cutáneo. Los opiáceos también reducen los efectos observados de sensibilización central (hiperalgesia secundaria, alodinia mecánica), aunque estos efectos son más intensos tras la administración del antagonista NMDA ketamina. Al contrario que los opiáceos, la lidocaína demuestra ser más eficaz para estímulos breves y localizados producidos con láser, electricidad o impulsos mecánicos, además de atenuar la hiperalgesia secundaria.

Los estudios que se centran en una sensibilización central, a menudo administran estímulos más intensos y menos controlados, como quemaduras experimentales, inyecciones intradérmicas o aplicación tópica de capsaicina u otras sustancias similares, como el aceite de mostaza. La administración del antagonista NMDA ketamina (Andersen et al 1996, Kochs et al 1996, Park et al 1995, Sethna et al 1998) ha demostrado ser capaz de atenuar la hiperalgesia secundaria y la extensión de la alodinia mecánica, mientras que el antagonista dexametorfano es capaz de reducir la hiperalgesia secundaria tras una quemadura experimental (Ilkjaer et al 1997) pero no tras una inyección intradérmica de capsaicina (Kinnman et al 1997a). Un problema clínico con los antagonistas NMDA lo constituye su inespecificidad, que provoca efectos adversos, como sedación, distorsión sensitiva y disforia.

Los estudios de productos con acciones potencialmente más específicas también han atenuado aspectos de la sensibilización central. Por ejemplo, la administración de un antagonista AMPA kainato atenúa la alodinia mecánica mediada por la capsaicina y el dolor evocado por ésta, sin alterar las respuestas a estímulos dolorosos breves, eléctricos o estímulo de calor (Sang et al 1998). Estudios similares sobre los mecanismos adrenérgicos también han descubierto efectos específicos. Drummond (1995b) administró noradrenalina y observó un incremento de la hiperalgesia primaria provocada por el calor, lo que sugería una participación α-adrenérgica en el mecanismo que media la alodinia mecánica, pero no en la hiperalgesia mecánica puntiforme secundaria. La administración del antagonista α-adrenérgico fentolamina redujo el dolor continuo y la magnitud de la alodinia mecánica inducida por la capsaicina, sin provocar ningún efecto sobre la intensidad de la hiperalgesia secundaria al pinchazo (Kinnman et al 1997b, Liu et al 1996). Estos resultados indican una acción diferencial de los mecanismos adrenérgicos sobre la hiperalgesia periférica y central, y aportan más pruebas de que la sensibilidad alterada a la entrada nociceptiva y Aβ y nocivas está mediada por mecanismos independientes.

Los estudios de analgésicos más débiles se han hecho con menor frecuencia, y los resultados son menos consistentes. Se ha demostrado el efecto analgésico del opiáceo débil codeína en toda una serie de modelos, y los AINE de acción periférica (p. ej., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno) han reducido significativamente las mediciones del dolor experimental en algunos estudios, pero no en otros (Gracely 1994). Un estudio reciente del potente AINE ketorolaco sobre el dolor por presión fría no ha detectado un efecto general sino un efecto significativo en las mujeres, pero no en los hombres, tras análisis separados para cada sexo (Compton et al 2003). Por el contrario, un estudio sobre los efectos del ibuprofeno identificó una reducción significativa del dolor evocado por el estímulo eléctrico sobre el lóbulo temporal en los hombres, pero no las mujeres (Walker & Carmody 1998). Se ha observado que la aplicación tópica de productos como el ácido acetilsalicílico suprime el dolor evocado por la acidosis tisular (Steen et al 1995) y atenúa el dolor espontáneo, la zona de eritema, la hiperalgesia secundaria y la alodinia mecánica producidos por la capsaicina tópica (Schmelz & Kress 1996). La administración oral de AINE, como el ibuprofeno o el diclofenaco, reduce la hiperalgesia que acompaña a las lesiones por congelación, quemadura o lesiones mecánicas, presumiblemente por atenuación periférica de la señal de entrada nociceptiva, aunque manteniendo la sensibilización central (Bickel et al 1998, Sycha et al 2003), y posiblemente por otros efectos centrales más directos (Burian et al 2003).

Los métodos que recurren al estímulo experimental del dolor en individuos sanos también se han utilizado para evaluar los efectos de otros fármacos, incluyendo los efectos analgésicos observados con óxido nítrico, ketamina, tramadol, imipramina y lidocaína intradérmica combinada con morfina (Antanassoff et al 1997, Gracely 1991b, Kaufman et al 1992, Kochs et al 1996, Poulsen et al 1995, Thurauf et al 1996). Los resultados de estudios recientes con el antidepresivo tricíclico imipramina constituyen un ejemplo de la especificidad y complejidad de los mecanismos analgésicos. La imipramina reduce el dolor esofágico experimental, y tiene efectos analgésicos en modelos de tolerancia al dolor por presión, a la estimulación eléctrica y al umbral de sumación eléctrica (Enggaard et al 2001, Peghini et al 1998). Sin embargo, la imipramina no muestra actividad analgésica en la prueba de presión fría (lo que sí hace la codeína, un analgésico relativamente débil) o en modelos de dolor breve, como el umbral de dolor eléctrico, umbrales de dolor provocados por láser o potenciales cerebrales evocados (Enggaard et al 2001, Sindrup et al 1998).

La eficacia de los tratamientos no farmacológicos se ha evaluado en un buen número de estudios con individuos sanos. Los tratamientos somáticos, como la acupuntura o el TENS, se han investigado mediante diversos métodos de estimulación. En una serie de dos estudios con un total de 420 individuos, el diseño variaba sistemáticamente la frecuencia (4, 100 Hz) localización (segmentaria, extrasegmentaria, combinada) e intensidad (intenso aunque confortable, tolerancia), y se comprobó que se producía una analgesia significativa que duraba más que con el tratamiento TENS en dos circunstancias: baja frecuencia y alta intensidad segmentaria (Chesterton et al 2002) y alta frecuencia y alta intensidad segmentaria (Chesterton et al 2003). Es interesante destacar que, en cada caso, la situación de estimulación combinada segmentaria y extrasegmentaria también producía una analgesia, pero eliminaba el efecto beneficioso post-TENS. Estos resultados sugieren que tanto la magnitud como la duración de la analgesia de TENS tienen una dependencia crítica de los parámetros y la localización de la estimulación.

Una variación del TENS genera secuencias de corrientes eléctricas a través de una red rectangular de electrodos de aguja dispuestos en la unión dermoepidérmica. Este método, denominado estimulación de campo cutáneo (CFS) ha demostrado ser capaz de producir una atenuación prolongada del dolor mediado por fibras Aδ o C evocado por un láser o un pinchazo, efectos que pueden ser similares a la depresión prolongada que se ha observado en estudios con animales (Nilsson et al 2003).

Los estudios que valoran la eficacia analgésica mediante métodos experimentales han sido criticados por no ser relevantes para la condición clínica. Los críticos destacan con razón que la aplicación de estímulos dolorosos experimentales de laboratorio no puede reflejar las características fisiológicas de un cuadro de dolor agudo o crónico, ni reproducir las características psicológicas que lo acompañan, como ansiedad, incertidumbre, sufrimiento y suposiciones. Sin embargo, esta incapacidad para reflejar exactamente los síndromes de dolor clínico apenas impone límites modestos a la utilidad de estos métodos para deducir información. Los resultados consistentes obtenidos con opiáceos sugieren que la eficacia antinociceptiva de los agonistas o antagonistas de los opiáceos puede evaluarse utilizando métodos de laboratorio. Es probable que cualquier intervención que demuestre obtener una eficacia experimental también tenga eficacia clínica. Sin embargo, una cuestión importante puede ser saber si las relaciones entre dosis y potencia obtenidas experimentalmente permiten predecir los resultados de la clínica, y si los modelos están lo bastante desarrollados para predecir con exactitud una actividad analgésica clínica deficiente. Además, cada vez está más claro que el sistema aferente del dolor no es una simple línea de transmisión, sino una serie compleja de fases de procesado que cambian y aumentan en número a medida que se prolonga el dolor agudo. Los paradigmas específicos del dolor experimental son capaces de activar componentes específicos, como la activación de las fibras Aδ, de las fibras C, la sumación temporal de Aδ, la sumación (*wind-up*) de las fibras C, la sensibilización central y la hipersensibilidad táctil progresiva (Eliav & Gracely 1998, Gracely 1994, Ma & Wolf 1996). Los resultados de los estudios recientes sugieren con fuerza que la complejidad del procesado del dolor puede evaluarse mejor, y a veces únicamente así, mediante la administración de una batería de métodos de dolor experimental centrados en componentes específicos de este sistema. En este contexto, la utilidad de los modelos experimentales se extiende naturalmente más allá de las medidas de si un analgésico es eficaz y cómo lo es, para llegar a identificar los mecanismos de la acción analgésica.

Objetivos adicionales de los métodos experimentales de dolor

El objetivo experimental de la evaluación de la eficacia analgésica era el segundo de los cinco objetivos citados al principio de este capítulo. El primer objetivo, el desarrollo y validación de las mediciones, es intrínseco a los métodos, y se ha aludido en la descripción de los métodos. El tercer objetivo describe una de las principales utilidades de los métodos experimentales: la evaluación de los mecanismos del dolor y su control. A lo largo de todo este volumen se ofrecen ejemplos de estas aplicaciones. Al revisarlos, puede ser útil dividir estos estudios en divisiones anatómicas de mecanismos periféricos, espinales y supraespinales. Las mediciones físicas y fisiológicas pueden evaluar la función de los aferentes nociceptivos, y la reciente focalización en la sensibilización central y la hipersensibilidad táctil progresiva ha destacado la importancia de evaluar también la función de las fibras que normalmente median la sensación táctil no dolorosa. Una vez que entra en el asta dorsal, la información aferente primaria puede modularse mediante una serie de mecanismos. Evidentemente, la atenuación de esta señal de entrada mediante una u otra señal periférica o mediante mecanismos centrales endógenos, opiáceos y no opiáceos, ha marcado los principales hitos de investigación del dolor. Contrastando con estos mecanismos de atenuación, los estudios actuales se han concentrado en los mecanismos que agravan los síntomas en condiciones de dolor persistente. Aunque esencialmente espinales, estos mecanismos pueden investigarse bien con todos los métodos descritos en este capítulo. Los modelos de sensibilización espinal se producen mediante series rápidas de estímulos nocivos (sumación o *wind-up*), mediante la aplicación de productos químicos o por quemaduras (sensibilización central) y, en casos de alodinia o inflamación periférica, aplicando estímulos táctiles. También son útiles los estímulos fríos inocuos. Por ejemplo, Chen et al (1996) utilizaron un método adaptativo dependiente del estímulo y el método clásico de los estímulos constantes, para evaluar la detección del frío, los umbrales de dolor y las distintas temperaturas de adaptación. Estos autores encontraron pruebas de la existencia de distintos sistemas aferentes que median la sensación del frío y su dolor. Campero et al (1996) evaluaron los nociceptores polimodales C que respondían a la estimulación al calor y a la estimulación mecánica, y comprobaron que cerca del 40% de estas fibras también se activaban mediante la estimulación del frío. Estas fibras pueden representar el canal nociceptivo aferente de Chen et al (1996), y pueden mediar el síntoma de la hiperalgesia de frío que aparece en los síndromes de dolor neuropático (Campero et al 1996). Otros estudios psicofísicos adicionales y estudios de imagen cerebral funcional de procesa-

miento supraespinal también han identificado interacciones entre los síntomas de las fibras del frío y del calor, que provocan la clásica ilusión de parrilla térmica y que, probablemente, también contribuyan al síntoma de hiperalgesia del frío (Craig et al 1996).

El cuarto objetivo consiste en la evaluación de los factores psicológicos que participan en la experiencia del dolor y la influencia de estos factores en la medición del mismo. El entorno controlado de los estudios experimentales ha demostrado la influencia de los factores cognitivos, como la atención, excitación, recuerdos y sugestión, y también la influencia de los estados de ánimo de ansiedad y depresión (Gracely 1994). Otro tema importante es la importancia de estos hallazgos para el dolor crónico y agudo clínicamente significativo. Igual que las medidas experimentales de la eficacia analgésica, estos tipos de experimentos, al final, tienen que ser validados por la práctica clínica. Muchos de los estudios citados emplearon grupos de pacientes y voluntarios o provocaron estímulos experimentales a pacientes con dolor. Estos tipos de estudios están representados por el quinto objetivo: el uso de métodos experimentales en condiciones clínicas. Los métodos como la imitación experimental del dolor pueden utilizarse para mejorar la evaluación del dolor. El aumento de los estudios clínicos que recurren a las pruebas sensitivas cuantitativas es un ejemplo excelente del éxito obtenido con la unión de métodos experimentales y evaluación clínica. Actualmente, hay nuevos estudios que van más allá de este concepto, explorando la forma como los cuadros clínicos pueden modular las mediciones del procesado espinal y supraespinal. Estos experimentos, probablemente, aportarán piezas importantes del rompecabezas de los múltiples mecanismos de la percepción del dolor, y continuarán abordando uno de los objetivos más esquivos, una huella fisiológica asociada con lo que hasta ahora es un acontecimiento inobservable y privado.

Agradecimientos

El autor agradece la asistencia técnica de Kirsten Ambrose y Barbara Patrick.

Bibliografía

American College of Rheumatology 1990 Classification criteria of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. L'Union Medicale du Canada 119:272

Algom D, Raphaeli N, Cohen-Raz L 1986 Integration of noxious stimulation across separate somatosensory communications systems: a functional theory of pain. Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance 12:92–102

Andersen O K, Jensen L M, Brennum J et al 1995 Modulation of the human nociceptive reflex by cyclic movements. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology 70:311–321

Andersen O K, Felsby S, Nicolaisen L et al 1996 The effect of ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin – a double-blind, placebo-controlled, human experimental study. Pain 66:51–62

Andersen O K, Svensson P, Ellrich J et al 1998 Conditioning of the masseter inhibitory reflex by homotopically applied painful heat in humans. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 109:508–514

Andersen O K, Graven-Nielsen T, Matre D et al 2000 Interaction between cutaneous and muscle afferent activity in polysynaptic reflex pathways: a human experimental study. Pain 84:29–36

Andersen O K, Sonnenborg F A, Arendt-Nielsen L 2001 Reflex receptive fields for human withdrawal reflexes elicited by non-painful and painful electrical stimulation of the foot sole. Clinical Neurophysiology 112:641–649

Andrew D, Greenspan J D 1999 Peripheral coding of tonic mechanical cutaneous pain: comparison of nociceptor activity in rat and human psychophysics. Journal of Neurophysiology 82:2641–2648

Andrews K, Fitzgerald M 1999 Cutaneous flexion reflex in human neonates: a quantitative study of threshold and stimulus–response characteristics after single and repeated stimuli. Developmental Medicine and Child Neurology 41:696–703

Anton F, Euchner I, Handwerker H O 1992 Psychophysical examination of pain induced by defined CO_2 pulses applied to the nasal mucosa. Pain 49:53–60

Arendt-Nielsen L, Drewes A M, Hansen J B et al 1997 Gut pain reactions in man: an experimental investigation using short and long duration transmucosal electrical stimulation. Pain 69:255–262

Arendt-Nielsen L, Yamasaki H, Nielsen J et al 1999 Magnetoencephalographic responses to painful impact stimulation. Brain Research 839:203–208

Atanassoff P G, Brull S J, Printsev Y et al 1997 The effect of intradermal administration of lidocaine and morphine on the response to thermal stimulation. Anesthesia and Analgesia 84:1340–1343

Babiloni C, Babiloni F, Carducci F et al 2002 Human brain oscillatory activity phase-locked to painful electrical stimulations: a multi-channel EEG study. Human Brain Mapping 15:112–123

Beck J, Shaw W A 1965 Magnitude of the standard, numerical value of the standard, and stimulus spacing in the estimation of loudness. Perceptual and Motor Skills 21:151–156

Beecher H K 1959 Measurement of subjective responses. Oxford University Press, New York

Beise R D, Kohlloffel L U, Claus D 1999 Blink reflex induced by controlled, ballistic mechanical impacts. Muscle and Nerve 22:443–448

Bentley D E, Youell P D, Crossman A R et al 2001 Source localisation of 62-electrode human laser pain evoked potential data using a realistic head model. International Journal of Psychophysiology 41:187–193

Bentley D E, Derbyshire S W, Youell P D et al 2003 Caudal cingulate cortex involvement in pain processing: an inter-individual laser evoked potential source localisation study using realistic head models. Pain 102:265–271

Beydoun A, Dyke D B, Morrow T J et al 1996 Topical capsaicin selectively attenuates heat pain and A delta fiber-mediated laser-evoked potentials. Pain 65:189–196

Bickel A, Dorfs S, Schmelz M et al 1998 Effects of antihyperalgesic drugs on experimentally induced hyperalgesia in man. Pain 76:317–325

Bouhassira D, Danziger N, Atta N et al 2003 Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. Brain 126:1068–1078

Boureau F, Paquette C 1988 Translated versus reconstructed McGill Pain Questionnaires: a comparative study of two French forms. In: Dubner R, Gebhart G F, Bond M R (eds) Proceedings of the Vth World Congress on Pain. Elsevier, Amsterdam, p 395–402

Boureau F, Luu M, Doubrere J F 1991 Study of experimental pain measures and nociceptive reflex in chronic pain patients and normal subjects. Pain 44:131–138

Brennum J, Arendt-Nielsen L, Horn A et al 1993 Quantitative sensory examination during epidural anaesthesia and analgesia in man: effects of morphine. Pain 52:75–83

Bromm B, Meier W 1984 The intracutaneous stimulus: a new pain model for algesimetric studies. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology 6:405–410

Bromm B, Scharein E 1982 Response plasticity of pain evoked reactions in man. Physiology and Behavior 28:109–116

Burian M, Tegeder I, Seegel M et al 2003 Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in a model of human inflammatory pain. Clinical and Pharmacological Therapy 74:113–120

Byas-Smith M G, Bennett G J, Gracely R H et al 1999 Tourniquet constriction exacerbates hyperalgesia-related pain induced by intradermal capsaicin injection. Anesthesiology 91:617–625

Cairns B E, Hu J W, Arendt-Nielsen L et al 2001 Sex-related differences in human pain and rat afferent discharge evoked by injection of glutamate into the masseter muscle. Journal of Neurophysiology 86:782

Campbell I G, Carstens E, Watkins L R 1991 Comparison of human pain sensation and flexion withdrawal evoked by noxious radiant heat. Pain 45:259–268

Campero M, Serra J, Ochoa J L 1996 C-polymodal nociceptors activated by noxious low temperature in human skin. Journal of Physiology 497(Pt 2):565–572

Chang P F, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T et al 2001a Different EEG topographic effects of painful and non-painful intramuscular stimulation in man. Experimental Brain Research 141:195–203

Chang P F, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T et al 2001b Topographic effects of tonic cutaneous nociceptive stimulation on human electroencephalograph. Neuroscience Letters 305:49–52

Chang P F, Arendt-Nielsen L, Chen A C N 2002a Differential cerebral responses to aversive auditory arousal versus muscle pain: specific EEG patterns are associated with human pain processing. Experimental Brain Research 147:387–393

Chang P F, Arendt-Nielsen L, Chen A C N 2002b Dynamic changes and spatial correlation of EEG activities during cold pressor test in man. Brain Research Bulletin 57:667–675

Chang P F, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T et al 2003 Psychophysical and EEG responses to repeated experimental muscle pain in humans: pain intensity encodes EEG activity. Brain Research Bulletin 59:533–543

Chapman C R 1977 Sensory decision theory methods in pain research: a reply to Rollman. Pain 3:295–305

Chapman C R, Loeser J D 1989 Advances in pain research and therapy: issues in pain measurement, 12th edn. Raven Press, New York

Chapman C R, Casey K L, Dubner R et al 1985 Pain measurement: an overview. Pain 22:1–31

Chatrian G E, Fernandes de Lima V, Lettich E et al 1982 Electrical stimulation of tooth pulp in humans. II. Qualities of sensations. Pain 14:233–246

Chen A C N 2001 New perspectives in EEG/MEG brain mapping and PET/fMRI neuroimaging of human pain. International Journal of Psychophysiology 42:147–159

Chen A C N, Shimojo M, Svensson P et al 2000 Brain dynamics of scalp evoked potentials and current source densities to repetitive (5-pulse train) painful stimulation of skin and muscle: central correlate of temporal summation. Brain Topography 13:59–72

Chen A C N, Niddam D M, Arendt-Nielsen L 2001 Contact heat evoked potentials as a valid means to study nociceptive pathways in human subjects. Neuroscience Letters 316:79–82

Chen A C N, Niddam D M, Crawford H J et al 2002 Spatial summation of pain processing in the human

brain as assessed by cerebral event related potentials. Neuroscience Letters 328:190–194
Chen C C, Rainville P, Bushnell M C 1996 Noxious and innocuous cold discrimination in humans: evidence for separate afferent channels. Pain 68:33–43
Chesterton L S, Barlas P, Foster N E et al 2002 Sensory stimulation (TENS): effects of parameter manipulation on mechanical pain thresholds in healthy human subjects. Pain 99:253–262
Chesterton L S, Foster N E, Wright C C et al 2003 Effects of TENS frequency, intensity and stimulation site parameter manipulation on pressure pain thresholds in healthy human subjects. Pain 106:73–80
Clark W C, Clark S B 1980 Pain response in Nepalese porters. Science 209:410–411
Clark W C, Yang J C 1983 Applications of sensory decision theory to problems in laboratory and clinical pain. In: Melzack R (ed) Pain measurement and assessment. Raven Press, New York
Clark W C, Yang J C, Janal M N 1986 Altered pain and visual sensitivity in humans: the effects of acute and chronic stress. Annals of the New York Academy of Sciences 467:116–129
Cleeland C S 1989 Measurement of pain by subjective report. In: Chapman C R, Loeser J D (eds) Advances in pain research and therapy: issues in pain measurement, 12th edn. Raven Press, New York, p 391–403
Cleeland C S, Nakamura Y, Howland E W et al 1996 Effects of oral morphine on cold pressor tolerance time and neuropsychological performance. Neuropsychopharmacology 15:252–262
Coghill R C, Gracely R H 1996 Validation of combined numerical–analog descriptor scales for rating pain intensity and pain unpleasantness. American Pain Society Abstracts 15:A86
Coghill R C, Gilron I, Iadarola M J 2001 Hemispheric lateralization of somatosensory processing. Journal of Neurophysiology 85:2602–2612
Compton P, Charuvastra V C, Ling W 2003 Effect of oral ketorolac and gender on human cold pressor pain tolerance. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 30:759–763
Cooper B Y, Vierck C J Jr, Yeomans D C 1986 Selective reduction of second pain sensations by systemic morphine in humans. Pain 24:93–116
Coppola R, Gracely R H 1983 Where is the noise in SDT pain assessment? Pain 17:257–266
Cornsweet T N 1962 The staircase methods in psychophysics. American Journal of Psychology 75:485–493
Craig K D 1989 Clinical pain measurement from the perspective of the human laboratory. In: Chapman C R, Loeser J D (eds) Advances in pain research and therapy: issues in pain measurement, 12th edn. Raven Press, New York
Craig K D, Patrick C J 1985 Facial expression during induced pain. Journal of Personality and Social Psychology 48:1080–1091
Craig K D, Prkachin K M 1983 Nonverbal measures of pain. In: Melzack R (ed) Pain measurement and assessment. Raven Press, New York
Craig A D, Reiman E M, Evans A et al 1996 Functional imaging of an illusion of pain. Nature 384:258–260
Crockett D J, Prkachin K M, Craig K D 1977 Factors of the language of pain in patient and volunteer groups. Pain 4:175–182
Croft P, Schollum J, Silman A 1994 Population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia. British Medical Journal 309:696–699
Cruccu G, Romaniello A, Amantini A et al 1999 Assessment of trigeminal small-fiber function: brain and reflex responses evoked by CO_2-laser stimulation. Muscle and Nerve 22:508–516
Curatolo M, Petersen-Felix S, Gerber A et al 2000 Remifentanil inhibits muscular more than cutaneous pain in humans. British Journal of Anaesthesia 85:529
Danziger N, Fournier E, Bouhassira D et al 1998 Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: a neurophysiological study. Pain 75:85–92
Davis K D, Wood M L, Crawley A P et al 1995 fMRI of human somatosensory and cingulate cortex during painful electrical nerve stimulation. Neuroreport 7:321–325
Davis K D, Taub E, Duffner F et al 2000 Activation of the anterior cingulate cortex by thalamic stimulation in patients with chronic pain: a positron emission tomography study. Journal of Neurosurgery 92:64–69
De P V, Magurano M R, Bellusci A et al 2001 Somatosensory event-related potential and autonomic activity to varying pain reduction cognitive strategies in hypnosis. Clinical Neurophysiology 112:1475–1485
De Tommaso M, Libro G, Guido M et al 2001 The blink reflex and the corneal reflex are followed by cortical activity resembling the nociceptive potentials induced by trigeminal laser stimulation in man. Neuroscience Letters 310:37–40
Del Bianco E, Geppetti P, Zippi P et al 1996 The effects of repeated dermal application of capsaicin to the human skin on pain and vasodilatation induced by intradermal injection of acid and hypertonic solutions. British Journal of Clinical Pharmacology 41:1–6
Donaldson G W, Chapman C R, Nakamura Y et al 2003 Pain and the defense response: structural equation modeling reveals a coordinated psychophysiological response to increasing painful stimulation. Pain 102:97–108
Dong W K, Chudler E H, Martin R F 1985 Physiological properties of intradental mechanoreceptors. Brain Research 334:389–395
Dowman R 1993 A noninvasive strategy for identifying and quantifying innocuous and nociceptive peripheral afferent activity evoked by nerve stimulation. Physiology and Behavior 53:1163–1169
Dowman R 2001 Attentional set effects on spinal and supraspinal responses to pain. Psychophysiology 38:451–464
Drewes A M, Babenko L, Birket-Smith L et al 2003 Induction of non-painful and painful intestinal sensations by hypertonic saline: a new human experimental model. European Journal of Pain 7:81–91
Drummond P D 1995a Lacrimation and cutaneous vasodilatation in the face induced by painful stimulation of the nasal ala and upper lip. Journal of the Autonomic Nervous System 51:109–116
Drummond P D 1995b Noradrenaline increases hyperalgesia to heat in skin sensitized by capsaicin. Pain 60:311–315
Druschky K, Lang E, Hummel C et al 2000 Pain-related somatosensory evoked magnetic fields induced by controlled ballistic mechanical impacts. Journal of Clinical Neurophysiology 17:613–622
Duncan G H, Feine J S, Bushnell M C et al 1988 Use of magnitude matching for measuring group differences in pain perception. In: Dubner R, Gebhart G R, Bond M R (eds) Proceedings of the Vth World Congress on Pain. Elsevier, Amsterdam
Duncan G H, Bushnell M C, Lavigne G J 1989 Comparison of verbal and visual analogue scales for measuring the intensity and unpleasantness of experimental pain. Pain 37:295–303
Duncan G H, Miron D, Parker S R 1992 Yet another adaptive scheme for tracking threshold. Annual Meeting of the International Society for Psychophysics 8:1–5
Edwards C L, Fillingim R B, Keefe F J 2001 Race, ethnicity, and pain. Pain 94:133–137
Edwards L, McIntyre D, Carroll D et al 2002 The human nociceptive flexion reflex threshold is higher during systole than diastole. Psychophysiology 39:678–681
Eliav E, Gracely R H 1998 Sensory changes in the territory of the lingual and inferior alveolar nerves following lower molar extraction. Pain 77:191–199
Engen T 1971a Psychophysics I: discrimination and detection. In: Kling J W, Riggs L A (eds) Experimental psychology, 3rd edn. Holt, New York
Engen T 1971b Psychophysics II: scaling methods. In: Kling J W, Riggs L A (eds) Experimental psychology, 3rd edn. Holt, New York
Enggaard T P, Poulsen L, Arendt-Nielsen L et al 2001 The analgesic effect of codeine as compared to imipramine in different human experimental pain models. Pain 92:277–282
Fass R, Naliboff B, Higa Let al 1998 Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. Gastroenterology 115:1363–1373
Fillingim R B, Maixner W, Kincaid S et al 1998 Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. Pain 75:121–127
Fillingim R B, Edwards R R, Powell T 1999a The relationship of sex and clinical pain to experimental pain responses. Pain 83:419–425
Fillingim R B, Maddux V, Shackelford J A 1999b Sex differences in heat pain thresholds as a function of assessment method and rate of rise. Somatosensory and Motor Research 16:57–62
Fillingim R B, Edwards R R, Powell T 2000 Sex-dependent effects of reported familial pain history on recent pain complaints and experimental pain responses. Pain 86:87–94
France C R, Froese S A, Stewart J C 2002 Altered central nervous system processing of noxious stimuli contributes to decreased nociceptive responding in individuals at risk for hypertension. Pain 98:101–108
Frot M, Mauguiere F 1999 Operculo-insular responses to nociceptive skin stimulation in humans. A review of the literature. Neurophysiology Clinics 29:401–410
Frot M, Mauguiere F 2003 Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. Brain 126:438–450
Frot M, Garcia-Larrea L, Guenot M et al 2001 Responses of the supra-sylvian (SII) cortex in humans to painful and innocuous stimuli. A study using intracerebral recordings. Pain 94:65–73
Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt W C 1976 Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 39:1071–1075
Gao C, Petersen P, Liu W et al 2002 Sensory-motor responses to volume-controlled duodenal distension. Neurogastroenterology and Motility 14:365– 374
Garcia-Larrea L, Convers P, Magnin M et al 2002 Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. Brain 125:2766–2781
Gendreau M, Hufford M R, Stone A A 2003 Measuring clinical pain in chronic widespread pain: selected methodological issues. Best Practice and Research. Clinical Rheumatology 17:575–592
Gibson S J, Helme R D 2001 Age-related differences in pain perception and report. Clinics in Geriatric Medicine 17:433–456; v–vi
Giesecke T, Williams D A, Harris R E et al 2003 Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure–pain thresholds and psychological factors. Arthritis and Rheumatism 48:2916–2922
Gottrup H, Bach F W, Arendt-Nielsen L et al 2000 Peripheral lidocaine but not ketamine inhibits capsaicin-induced hyperalgesia in humans. British Journal of Anaesthesia 85:520
Gracely R H 1979 Psychophysical assessment of human pain. In: Bonica J J (ed) Advances in pain research and therapy, 3rd edn. Raven Press, New York
Gracely R H 1991a Theoretical and practical issues in pain assessment in central pain syndromes. In: Casey K L (ed) Pain and central nervous system disease. Raven Press, New York, p 85–101
Gracely R H 1991b Experimental pain models. In: Max M, Portenoy R, Laska E (eds) Advances in pain research and therapy, Vol 18. The design of analgesic clinical trials. Raven Press, New York, p 33–47
Gracely R H 1994 Methods of testing pain mechanisms in normal man. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain, 3rd edn. Churchill Livingstone, London, p 315–336
Gracely R H 1999 Pain measurement. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 43:897–908
Gracely R H, Dubner R 1981 Pain assessment in humans – a reply to Hall. Pain 11:109–120
Gracely R H, Gaughan A M 1991 Staircase assessment of simulated opiate potentiation. In: Bond M R, Charlton J E, Woolf C J (eds) Proceedings of the Sixth World Congress on Pain. Elsevier, Amsterdam, p 547–551
Gracely R H, Kwilosz D M 1988 The descriptor differential scale: applying psychophysical principles to clinical pain assessment. Pain 35:279–288
Gracely R H, Naliboff B 1996 Measurement of pain sensation. In: Kruger L (ed) Handbook of perception and cognition: somatosensory systems. Raven Press, New York, p 243–313
Gracely R H, Wolskee P J 1983 Semantic functional measurement of pain: integrating perception and language. Pain 15:389–398
Gracely R H, McGrath F, Dubner R 1978a Ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors. Pain 5:5–18

Gracely R H, McGrath P, Dubner R 1978b Validity and sensitivity of ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors: manipulation of affect by diazepam. Pain 5:19–29
Gracely R H, Dubner R, McGrath P A 1979 Narcotic analgesia: fentanyl reduces the intensity but not the unpleasantness of painful tooth pulp sensations. Science 203:1261–1263
Gracely R H, Taylor F, Schilling R M et al 1984 The effect of a simulated analgesic on verbal description and category responses to thermal pain. Pain Suppl 2:173
Gracely R H, Lota L, Walter D J et al 1988 A multiple random staircase method of psychophysical pain assessment. Pain 32:55–63
Gracely R H, Lynch S A, Bennett G J 1992 Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. Pain 51:175–194
Gracely R H, Smith W B, Dionne R A et al 1995 Fentanyl, but not the substance P antagonist CP99, reduces A-delta and C-fiber mediated heat pain sensations in normal and capsaicin-treated skin. American Pain Society Abstracts 14:38
Gracely R H, Petzke F, Grant M A et al 2000 Symmetrical and lateralized supraspinal responses to bilateral painful blunt pressure. Society for Neuroscience Abstracts 20
Gracely R H, Petzke F, Wolf J M et al 2002 Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 46:1333–1343
Gracely R H, Grant M A, Giesecke T 2003 Evoked pain measures in fibromyalgia. Best Practice and Research. Clinical Rheumatology 17:593–609
Graven-Nielsen T, McArdle A, Phoenix J et al 1997 In vivo model of muscle pain: quantification of intramuscular chemical, electrical, and pressure changes associated with saline-induced muscle pain in humans. Pain 69:137–143
Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Mense S 2002 Thermosensitivity of muscle: high-intensity thermal stimulation of muscle tissue induces muscle pain in humans. The Journal of Physiology Online 540:647
Graven-Nielsen T, Jansson Y, Segerdahl M et al 2003 Experimental pain by ischaemic contractions compared with pain by intramuscular infusions of adenosine and hypertonic saline. European Journal of Pain 7:93–102
Greenspan J D, McGillis S L 1991 Stimulus features relevant to the perception of sharpness and mechanically evoked cutaneous pain. Somatosensory and Motor Research 8:137–147
Greenspan J D, Joy S E, McGillis S L et al 1997 A longitudinal study of somesthetic perceptual disorders in an individual with a unilateral thalamic lesion. Pain 72:13–25
Greenspan J D, Lee R R, Lenz F A 1999 Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasylvian cortex. Pain 81:273–282
Greffrath W, Nemenov M I, Schwarz S et al 2002 Inward currents in primary nociceptive neurons of the rat and pain sensations in humans elicited by infrared diode laser pulses. Pain 99:145–155
Guirimand F, Dupont X, Brasseur L et al 2000 The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. Anesthesia and Analgesia 90:408–414
Hansen P O, Svensson P, Arendt-Nielsen L et al 1999 Relation between perceived stimulus intensity and exteroceptive reflex responses in the human masseter muscles. Clinical Neurophysiology 110:1290–1296
Hardy J D, Wolff H G, Goodell H 1952 Pain sensation and reactions. Williams and Wilkins, Baltimore
Heft M W, Parker S R 1984 An experimental basis for revising the graphic rating scale for pain. Pain 19:153–161
Hilliges M, Weidner C, Schmelz M et al 2002 ATP responses in human C nociceptors. Pain 98:59–68
Hobson A R, Sarkar S, Furlong P L et al 2000 A cortical evoked potential study of afferents mediating human esophageal sensation. American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology 279:G139–G147
Hoshiyama M, Kakigi R 2000 After-effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on pain-related evoked potentials and magnetic fields in normal subjects. Clinical Neurophysiology 111:717–724
Hummel T, Schiessl C, Wendler J et al 1996 Peripheral electrophysiological responses decrease in response to repetitive painful stimulation of the human nasal mucosa. Neuroscience Letters 212:37–40
Humphries S A, Johnson M H, Long N R 1996 An investigation of the gate control theory of pain using the experimental pain stimulus of potassium iontophoresis. Perceptions and Psychophysics 58:693–703
Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J et al 1997 Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. British Journal of Anaesthesia 79:600–605
Inui K, Tran T D, Qiu Y et al 2002 Pain-related magnetic fields evoked by intra-epidermal electrical stimulation in humans. Clinical Neurophysiology 113:298–304
Jamison R N, Gracely R H, Raymond S A et al 2002 Comparative study of electronic vs. paper VAS ratings: a randomized, crossover trial using healthy volunteers. Pain 99:341–347
Janal M N, Clark W C, Carroll J D 1991 Multidimensional scaling of painful and innocuous electrocutaneous stimuli: reliability and individual differences. Perception and Psychophysics 50:108–116
Janal M N, Clark W C, Carroll J D 1993 Multidimensional scaling of painful electrocutaneous stimulation: INDSCAL dimensions, signal detection theory indices, and the McGill Pain Questionnaire. Somatosensory and Motor Research 10:31–39
Jensen K, Andersen H O, Olesen J et al 1986 Pressure–pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. Pain 25:313–323
Jones B 1980 Algebraic models for integration of painful and nonpainful electric shocks. Perception and Psychophysics 28:572–576
Kakigi R, Tran T D, Qiu Y et al 2003 Cerebral responses following stimulation of unmyelinated C-fibers in humans: electro- and magneto-encephalographic study. Neuroscience Research 45:255–275
Kanda M, Shindo K, Xu X et al 1999 Cortical mechanisms underlying point localization of pain spot as studied by event-related potentials following CO2 laser stimulation in man. Experimental Brain Research 127:131–140
Kanda M, Nagamine T, Ikeda A et al 2000 Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human. Brain Research 853:282–289
Katsarava Z, Ellrich J, Diener H C et al 2002 Optimized stimulation and recording parameters of human 'nociception specific' blink reflex recordings. Clinical Neurophysiology 113:1932–1936
Kaube H, Katsarava Z, Kaufer T et al 2000 A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. Clinical Neurophysiology 111:413–416
Kaufman E, Chastain D C, Gaughan A M et al 1992 Staircase assessment of the magnitude and time-course of 50% nitrous-oxide analgesia. Journal of Dental Research 71:1598–1603
Keefe F J, Block A R 1982 Development of an observation method for assessing pain behavior in chronic low back pain patients. Behavior Therapy 13:363–375
Keefe F J, Dolan E 1986 Pain behavior and pain coping strategies in low back pain and myofascial pain dysfunction syndrome patients. Pain 24:49–56
Kemppainen P, Vaalamo I, Leppala N et al 2001 Changes in tooth pulpal detection and pain thresholds in relation to jaw movement in man. Archives of Oral Biology 46:33–37
Kenshalo D R, Bergen D C 1975 A device to measure cutaneous sensibility in human and subhuman species. Journal of Applied Physiology 39:1038–1040
Kenshalo D R Jr, Anton F, Dubner R 1989 The detection and perceived intensity of noxious thermal stimuli in monkey and in human. Journal of Neurophysiology 62:429–436
Khalili N, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy W R et al 2001 Influence of thermode size for detecting heat pain dysfunction in a capsaicin model of epidermal nerve fiber loss. Pain 91:241–250
Kiernan B D, Dane J R, Phillips L H et al 1995 Hypnotic analgesia reduces R-III nociceptive reflex: further evidence concerning the multifactorial nature of hypnotic analgesia. Pain 60:39–47
Kinnman E, Nygards E B, Hansson P 1997a Effects of dextromethorphan in clinical doses on capsaicin-induced ongoing pain and mechanical hypersensitivity. Journal of Pain and Symptom Management 14:195–201
Kinnman E, Nygards E B, Hansson P 1997b Peripheral alpha-adrenoreceptors are involved in the development of capsaicin induced ongoing and stimulus evoked pain in humans. Pain 69:79–85
Klepac R K, Dowling J, Hauge G 1981 Sensitivity of the McGill Pain Questionnaire to intensity and quality of laboratory pain. Pain 10:199–207
Kochs E, Scharein E, Mollenberg O et al 1996 Analgesic efficacy of low-dose ketamine. Somatosensory-evoked responses in relation to subjective pain ratings. Anesthesiology 85:304–314
Koppert W, Dern S K, Sittl R et al 2001 A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin: the effects of intravenous alfentanil, S(+)-ketamine, and lidocaine. Anesthesiology 95:395–402
Kosek E, Hansson P 2002 The influence of experimental pain intensity in the local and referred pain area on somatosensory perception in the area of referred pain. European Journal of Pain 6:413–425
Kosek E, Ekholm J, Hansson P 1999 Pressure pain thresholds in different tissues in one body region. The influence of skin sensitivity in pressure algometry. Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine 31:89–93
Langemark M, Bach F W, Jensen T S et al 1993 Decreased nociceptive flexion reflex threshold in chronic tension-type headache. Archives of Neurology 50:1061–1064
Le Pera D, Svensson P, Valeriani M et al 2000 Long-lasting effect evoked by tonic muscle pain on parietal EEG activity in humans. Clinical Neurophysiology 111:2130–2137
Lee J, Dougherty P M, Antezana D et al 1999 Responses of neurons in the region of human thalamic principal somatic sensory nucleus to mechanical and thermal stimuli graded into the painful range. Journal of Comparative Neurology 410:541–555
Lefaucheur J P, Debray S, Jarry G 2001 Laser evoked potentials using the Nd:YAG laser. Muscle and Nerve 24:496–501
Legrain V, Guerit J M, Bruyer R et al 2003 Electrophysiological correlates of attentional orientation in humans to strong intensity deviant nociceptive stimuli, inside and outside the focus of spatial attention. Neuroscience Letters 339:107–110
Lenz F A, Gracely R H, Rowland L H et al 1994a A population of cells in the human thalamic principal sensory nucleus respond to painful mechanical stimuli. Neuroscience Letters 180:46–50
Lenz F A, Gracely R H, Hope E J et al 1994b The sensation of angina can be evoked by stimulation of the human thalamus. Pain 59:119–125
Lenz F A, Gracely R H, Romanoski A J et al 1995 Stimulation in the human somatosensory thalamus can reproduce both the affective and sensory dimensions of previously experienced pain. Nature Medicine 1:910–913
Lenz F A, Gracely R H, Zirh T A et al 1997 Human thalamic nucleus mediating taste and multiple other sensations related to ingestive behavior. Journal of Neurophysiology 77:3406–3409
Lenz F A, Garonzik I M, Zirh T A et al 1998 Neuronal activity in the region of the thalamic principal sensory nucleus (ventralis caudalis) in patients with pain following amputations. Neuroscience 86:1065–1081
LeResche L 1982 Facial expression in pain: a study of candid photographs. Journal of Nonverbal Behavior 7:56–76
Lischetzki G, Rukwied R, Handwerker H O et al 2001 Nociceptor activation and protein extravasation induced by inflammatory mediators in human skin. European Journal of Pain 5:49–57
Liu M, Max M B, Prada S et al 1996 The sympathetic nervous system contributes to capsaicin-evoked mechanical allodynia but not pinprick hyperalgesia in humans. Journal of Neuroscience 16:7331–7335
Loose R, Schnitzler A, Sarkar S et al 1999 Cortical activation during oesophageal stimulation: a neuromagnetic study. Neurogastroenterology and Motility 11:163–171
Lorenz J 1998 Hyperalgesia or hypervigilance? An evoked potential approach to the study of fibromyalgia

syndrome. Zeitschrift fur Rheumatologie 57(Suppl 2):19–22
Lowery D, Fillingim R B, Wright R A 2003 Sex differences and incentive effects on perceptual and cardiovascular responses to cold pressor pain. Psychosomatic Medicine 65:284–291
Luginbuhl M, Gerber A, Schnider T W et al 2003 Modulation of remifentanil-induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. Anesthesia and Analgesia 96:726
Luu M, Bonnel A M, Boureau F 1988 Multidimensional experimental pain study in normal man: combining physiological and psychological indices. In: Dubner R, Bond M, Gebhart G (eds) Proceedings of the Vth World Congress on Pain. Elsevier, Amsterdam, p 375–382
Ma Q P, Woolf C J 1996 Progressive tactile hypersensitivity: an inflammation-induced incremental increase in the excitability of the spinal cord. Pain 67:97–106
Magerl W, Treede R D 1996 Heat-evoked vasodilatation in human hairy skin: axon reflexes due to low-level activity of nociceptive afferents. Journal of Physiology 497(Pt 3):837–848
Marchand S, Arsenault P 2002a Spatial summation for pain perception: interaction of inhibitory and excitatory mechanisms. Pain 95:201–206
Marchand S, Arsenault P 2002b Odors modulate pain perception: a gender-specific effect. Physiology and Behavior 76:251–256
Mason A G, Scott B J, van der Glas H W et al 2002 Remote noxious stimuli modulate jaw reflexes evoked by activation of periodontal ligament mechanoreceptors in man. Experimental Physiology 87:699–706
Matre D A, Sinkjaer T, Knardahl S et al 1999 The influence of experimental muscle pain on the human soleus stretch reflex during sitting and walking. Clinical Neurophysiology 110:2033–2043
McDaniel L K, Anderson K O, Bradley L A et al 1986 Development of an observation method for assessing pain behavior in rheumatoid arthritis patients. Pain 24:165–184
McGrath P A, Gracely R H, Dubner R et al 1983 Non-pain and pain sensations evoked by tooth pulp stimulation. Pain 15:377–388
Melzack R 1983 Pain measurement and assessment. Raven Press, New York
Melzack R, Torgerson W S 1971 On the language of pain. Anesthesiology 34:50–59
Messinides L, Naliboff B D 1992 The impact of depression on acute pain perception in chronic back pain patients. 11th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society, Abstract 59
Motohashi K, Umino M, Fujii Y 2002 An experimental system for a heterotopic pain stimulation study in humans. Brain Research. Brain Research Protocols 10:31–40
Mouraux A, Guerit J M, Plaghki L 2003 Non-phase locked electroencephalogram (EEG) responses to CO_2 laser skin stimulations may reflect central interactions between a partial partial differential- and C-fibre afferent volleys. Clinical Neurophysiology 114:710–722
Naliboff B D, Munakata J, Fullerton S et al 1997 Evidence for two distinct perceptual alterations in irritable bowel syndrome. Gut 41:505–512
Naliboff B D, Berman S, Chang L et al 2003 Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli. Gastroenterology 124:1738–1747
Niddam D M, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L et al 2001 Non-painful and painful surface and intramuscular electrical stimulation at the thenar and hypothenar sites: differential cerebral dynamics of early to late latency SEPs. Brain Topography 13:283–292
Niddam D M, Yeh T C, Wu Y T et al 2002 Event-related functional MRI study on central representation of acute muscle pain induced by electrical stimulation. Neuroimage 17:1437–1450
Nilsson H J, Psouni E, Schouenborg J 2003 Long term depression of human nociceptive skin senses induced by thin fibre stimulation. European Journal of Pain 7:225–233
Nolano M, Simone D A, Wendelschafer-Crabb G et al 1999 Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. Pain 81:135–145
Nordin M, Fagius J 1995 Effect of noxious stimulation on sympathetic vasoconstrictor outflow to human muscles. Journal of Physiology 489(Pt 3):885–894
Oga K, Kojima T, Matsuura M et al 2002 Effects of low-dose ketamine on neuropathic pain: an electroencephalogram–electrooculogram/behavioral study. Psychiatry and Clinical Neurosciences 56:355–363
Ohara S, Lenz F A 2003 Medial lateral extent of thermal and pain sensations evoked by microstimulation in somatic sensory nuclei of human thalamus. Journal of Neurophysiology 90:2367–2377
Opsommer E, Plaghki L 2001 Maturational changes in the thermoalgesic system in humans from childhood to adulthood revealed by CO_2 laser evoked brain potentials following cutaneous heat stimuli. Neuroscience Letters 316:137–140
Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P et al 2002 Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. Cerebral Cortex 12:376–385
Parducci A 1974 Contextual effects: a range–frequency analysis. In: Carterette E C, Friedman M P (eds) Handbook of perception, 2nd edn. Academic Press, New York
Park K M, Max M B, Robinovitz E et al 1995 Effects of intravenous ketamine, alfentanil, or placebo on pain pinprick hyperalgesia, and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. Pain 63:163–172
Parry W L, Smith G M, Denton J E 1972 An electric-shock method of inducing pain responsive to morphine in man. Anesthesia and Analgesia 51:573–578
Patrick C J, Craig K D, Prkachin K M 1986 Observer judgments of acute pain: facial action determinants. Journal of Personality and Social Psychology 50:1291–1298
Paulson P E, Minoshima S, Morrow T J et al 1998 Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. Pain 76:223–229
Peghini P L, Katz P O, Castell D O 1998 Imipramine decreases oesophageal pain perception in human male volunteers. Gut 42:807–813
Petzke F, Clauw D J, Ambrose K et al 2003 Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. Pain 105:403–413
Ploner M, Schmitz F, Freund H J et al 1999 Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. Journal of Neurophysiology 81:3100–3104
Polianskis R, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L 2002 Modality-specific facilitation and adaptation to painful tonic stimulation in humans. European Journal of Pain 6:475–484
Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K et al 1995 The hypoalgesic effect of imipramine in different human experimental pain models. Pain 60:287–293
Price D D 1988 Psychological and neural mechanisms of pain. Raven Press, New York
Price D D, Harkins S W 1992 The affective–motivational dimension of pain: a two stage model. APS Journal 1:229–239
Price D D, McHaffie J G 1988 Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: a psychophysical evaluation in humans. Pain 34:245–252
Qiu Y, Inui K, Wang X et al 2001 Conduction velocity of the spinothalamic tract in humans as assessed by CO_2 laser stimulation of C-fibers. Neuroscience Letters 311:181–184
Raij T T, Vartiainen N V, Jousmaki V et al 2003 Effects of interstimulus interval on cortical responses to painful laser stimulation. Journal of Clinical Neurophysiology 20:73–79
Rainero I, Amanzio M, Vighetti S et al 2001 Quantitative EEG responses to ischaemic arm stress in migraine. Cephalalgia 21:224–229
Reading A E 1982 A critical analysis of psychological factors in the management and treatment of chronic pelvic pain. International Journal of Psychiatry in Medicine 12:129–139
Rollman G B 1977 Signal detection theory measurement of pain: a review and critique. Pain 3:187–211
Rollman G B, Lautenbacher S 2001 Sex differences in musculoskeletal pain. Clinical Journal of Pain 17:20–24
Romaniello A, Arendt-Nielsen L, Cruccu G et al 2002 Modulation of trigeminal laser evoked potentials and laser silent periods by homotopical experimental pain. Pain 98:217–228
Rosier E M, Iadarola M J, Coghill R C 2002 Reproducibility of pain measurement and pain perception. Pain 98:205–216
Rossel P, Pedersen P, Niddam D et al 2001 Cerebral response to electric stimulation of the colon and abdominal skin in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. Scandinavian Journal of Gastroenterology 36:1259–1266
Sang C N, Hostetter M P, Gracely R H et al 1998 AMPA/kainate antagonist LY293558 reduces capsaicin-evoked hyperalgesia but not pain in normal skin in humans. Anesthesiology 89:1060–1067
Sang C N, Max M B, Gracely R H 2003 Stability and reliability of detection thresholds for human A-beta and A-delta sensory afferents determined by cutaneous electrical stimulation. Journal of Pain and Symptom Management 25:64–73
Satero P, Klingenstierna U, Karlsson T et al 2000 Pain threshold measurements with cutaneous argon laser, comparing a forced choice and a method of limits. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 24:397–407
Schmelz M, Kress M 1996 Topical acetylsalicylate attenuates capsaicin induced pain flare and allodynia but not thermal hyperalgesia. Neuroscience Letters 214:72–74
Schmelz M, Schmidt R, Weidner C et al 2003 Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. Journal of Neurophysiology 89:2441–2448 (Epub 2003 Jan 22)
Schmidt R, Schmelz M, Weidner C et al 2002 Innervation territories of mechano-insensitive C nociceptors in human skin. Journal of Neurophysiology 88:1859–1866
Sethna N F, Liu M, Gracely R et al 1998 Analgesic and cognitive effects of intravenous ketamine–alfentanil combinations versus either drug alone after intradermal capsaicin in normal subjects. Anesthesia and Analgesia 86:1250–1256
Shimojo M, Svensson P, Arendt-Nielsen L et al 2000 Dynamic brain topography of somatosensory evoked potentials and equivalent dipoles in response to graded painful skin and muscle stimulation. Brain Topography 13:43–58
Sindrup S H, Nielsen J C, Bjerring P et al 1998 Imipramine does not affect argon-laser-induced pin-prick pain thresholds and laser-evoked cerebral potentials. European Journal of Pain 2:127–132
Skljarevski V, Ramadan N M 2002 The nociceptive flexion reflex in humans – review article. Pain 96:3–8
Smith G M, Egbert L D, Markowitz R A et al 1966 An experimental pain method sensitive to morphine in man: the submaximum effort tourniquet technique. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 154:324–332
Sonnenborg F A, Andersen O K, Arendt-Nielsen L 2000 Modular organization of excitatory and inhibitory reflex receptive fields elicited by electrical stimulation of the foot sole in man. Clinical Neurophysiology 111:2160–2169
Steen K H, Reeh P W, Kreysel H W 1995 Topical acetylsalicylic, salicylic acid and indomethacin suppress pain from experimental tissue acidosis in human skin. Pain 62:339–347
Steen K H, Steen A E, Kreysel H W et al 1996 Inflammatory mediators potentiate pain induced by experimental tissue acidosis. Pain 66:163–170
Sternberg W F, Bailin D, Grant M et al 1998 Competition alters the perception of noxious stimuli in male and female athletes. Pain 76:231–238
Sternberg W F, Bokat C, Kass L et al 2001 Sex dependent components of the analgesia produced by athletic competition. Journal of Pain 2:65–75
Stevens A, Batra A, Kotter I et al 2000 Both pain and EEG response to cold pressor stimulation occurs faster in fibromyalgia patients than in control subjects. Psychiatry Research 97:237–247
Straneva P A, Maixner W, Light K C et al 2002 Menstrual cycle, beta-endorphins, and pain sensitivity in premenstrual dysphoric disorder. Health Psychology 21:358–367
Sumikura H, Andersen O K, Drewes A M et al 2003 A comparison of hyperalgesia and neurogenic inflammation induced by melittin and capsaicin in humans. Neuroscience Letters 337:147–150
Svensson P, McMillan A S, Graven-Nielsen T et al 1999 Modulation of an inhibitory reflex in single motor units in human masseter by tonic painful stimulation. Pain 83:441–446

Svensson P, Miles T S, Graven-Nielsen T et al 2000 Modulation of stretch-evoked reflexes in single motor units in human masseter muscle by experimental pain. Experimental Brain Research 132:65–71

Sycha T, Gustorff B, Lehr S et al 2003 A simple pain model for the evaluation of analgesic effects of NSAIDs in healthy subjects. British Journal of Clinical Pharmacology 56:165–172

Tassorelli C, Sandrini G, Cecchini A P et al 2002 Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women. Psychosomatic Medicine 64:621–626

Terkelsen A J, Andersen O K, Hansen P O et al 2001 Effects of heterotopic- and segmental counter-stimulation on the nociceptive withdrawal reflex in humans. Acta Physiologica Scandinavica 172:211–217

Thurauf N, Fleischer W K, Liefhold J et al 1996 Dose dependent time course of the analgesic effect of a sustained-release preparation of tramadol on experimental phasic and tonic pain. British Journal of Clinical Pharmacology 41:115–123

Thurstone L I 1959 The measurement of values. University of Chicago Press, Chicago

Timmermans G, Sternbach R A 1974 Factors of human chronic pain: an analysis of personality and pain reaction variables. Science 184:806–808

Torgerson W S, BenDebba M, Mason K J 1988 Varieties of pain. In: Dubner R, Gebhart G F, Bond M R (eds) Proceedings of the Vth World Congress on Pain. Elsevier, Amsterdam, p 368–374

Treede R D, Rolke R, Andrews K et al 2002 Pain elicited by blunt pressure: neurobiological basis and clinical relevance. Pain 98:235–240

Tursky B 1976 The development of a pain perception profile: a psychological approach. In: Weisenberg M, Tursky B (eds) Pain: new perspectives in therapy and research. Plenum Press, New York

Valeriani M, Restuccia D, Barba C et al 2000a Sources of cortical responses to painful CO_2 laser skin stimulation of the hand and foot in the human brain. Clinical Neurophysiology 111:1103–1112

Valeriani M, Restuccia D, Le Pera D et al 2000b Unmasking of an early laser evoked potential by a point localization task. Clinical Neurophysiology 111:1927–1933

Valeriani M, Le Pera D, Niddam D et al 2002 Dipolar modelling of the scalp evoked potentials to painful contact heat stimulation of the human skin. Neuroscience Letters 318:44–48

Vallbo A B, Hagbarth K E 1968 Activity from skin mechanoreceptors recorded percutaneously in awake human subjects. Experimental Neurology 21:270–289

Van der Glas H W, Cadden S W, Bilt A van der 2000 Mechanisms underlying the effects of remote noxious stimulation and mental activities on exteroceptive jaw reflexes in man. Pain 84:193–202

Vogel H, Port J D, Lenz F A et al 2003 Dipole source analysis of laser-evoked subdural potentials recorded from parasylvian cortex in humans. Journal of Neurophysiology 89:3051–3060

Wade J B, Price D D, Hamer R M et al 1990 An emotional component analysis of chronic pain. Pain 40:303–310

Walker J S, Carmody J J 1998 Experimental pain in healthy human subjects: gender differences in nociception and in response to ibuprofen. Anesthesia and Analgesia 86:1257–1262

Wall P D 1979 On the relation of injury to pain. The John J. Bonica lecture. Pain 6:253–264

Walsh D M, Noble G, Baxter G D et al 2000 Study of the effects of various transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) parameters upon the RIII nociceptive and H-reflexes in humans. Clinical Physiology 20:191–199

Wang K, Svensson P, Arendt-Nielsen L 2000 Effect of tonic muscle pain on short-latency jaw-stretch reflexes in humans. Pain 88:189–197

Watanabe I, Svensson P, Arendt-Nielsen L 1999 Influence of segmental and extra-segmental conditioning, stimuli on cortical potentials evoked by painful electrical stimulation. Somatosensory and Motor Research 16:243–250

Watanabe S, Kakigi R, Koyama S et al 1998 Pain processing traced by magnetoencephalography in the human brain. Brain Topography 10:255–264

Weidner C, Schmidt R, Schmelz M et al 2000 Time course of post-excitatory effects separates afferent human C fibre classes. Journal of Physiology 527(Pt 1):185–191

Weidner C, Schmelz M, Schmidt R et al 2002 Neural signal processing: the underestimated contribution of peripheral human C-fibers. Journal of Neuroscience 22:6704–6712

Weidner C, Schmidt R, Schmelz M et al 2003 Action potential conduction in the terminal arborisation of nociceptive C-fibre afferents. Journal of Physiology 547:931–940

Wolfe F 1997 The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. Annals of the Rheumatic Diseases 56:268–271

Wolff B B 1971 Factor analysis of human pain responses: pain endurance as a specific pain factor. Journal of Abnormal Psychology 78:292–298

Yamasaki H, Kakigi R, Watanabe S et al 1999 Effects of distraction on pain perception: magneto- and electro-encephalographic studies. Brain Research. Cognitive Brain Research 8:73–76

Yamasaki H, Kakigi R, Watanabe S et al 2000 Effects of distraction on pain-related somatosensory evoked magnetic fields and potentials following painful electrical stimulation. Brain Research. Cognitive Brain Research 9:165–175

Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R et al 1996 Multiple session experimental pain measurement. Pain 67:327–333

Zubieta J K, Smith Y R, Bueller J A et al 2001 Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. Science 293:311–315

Zubieta J K, Heitzeg M M, Smith Y R et al 2003 COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. Science 299:1240–1243

CAPÍTULO 18

Evaluación del dolor en pacientes adultos

Ronald Melzack y Joel Katz

Resumen

El dolor es una experiencia personal y subjetiva que comprende una serie de dimensiones, como la sensitiva-discriminativa, la afectiva-emocional y la cognitiva-evaluativa. Existen diferentes procedimientos para la medición y la evaluación del dolor: escalas de puntuación verbales y numéricas, escalas visuales analógicas, escalas de observación conductual y evaluación de la respuesta fisiológica. La naturaleza compleja de la experiencia del dolor hace que el grado de concordancia de las mediciones que se realizan en los diferentes dominios no sea siempre elevada.

Dado que el dolor es de carácter subjetivo, el autoinforme del paciente representa la medida más válida de esta experiencia. Las escalas analógicas visuales y el Cuestionario del Dolor de McGill son los instrumentos de autoevaluación utilizados con más frecuencia tanto en la clínica como en la investigación. El Cuestionario del Dolor de McGill ha sido diseñado para evaluar la naturaleza multidimensional de la experiencia del dolor, y ha demostrado ser un instrumento de medida fiable, válido y consistente. Existe una forma abreviada de este cuestionario (la SF-MPQ) para su utilización en determinados contextos de investigación, cuando hay poco tiempo para obtener información del paciente y en los casos en los que es necesario obtener información que va más allá de la simple intensidad del dolor.

La Escala Diferencial de Descriptores ha sido diseñada utilizando técnicas psicofísicas muy complejas, y sirve para medir por separado las dimensiones sensitiva y displacentera del dolor. Ha demostrado ser un instrumento válido y fiable, con propiedades de proporcionalidad de escala y, recientemente, ha empezado a utilizarse en la clínica. Los procedimientos conductuales para medir el dolor también proporcionan una información muy valiosa. En el futuro, el perfeccionamiento de estas técnicas permitirá disponer de instrumentos más precisos y de mayor capacidad predictiva.

INTRODUCCIÓN

Cuando una persona sufre un dolor crónico o agudo, se tiene una oportunidad excelente para estudiar los mecanismos del dolor y de la analgesia. Por tanto, la medición del dolor es esencial para determinar la intensidad, las cualidades perceptuales y el curso temporal del dolor, de tal forma que sea posible valorar e investigar las diferencias entre los distintos síndromes dolorosos. Además, la medición de estas variables proporciona una información muy valiosa que puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la causa del dolor. También sirve para determinar cuál puede ser el tratamiento más eficaz (p. ej., tipo de analgésico u otras terapias) para controlar el dolor, y son esenciales para evaluar la eficacia comparativa de los diferentes tipos de tratamiento. Por tanto, la medición del dolor es importante para:

- Determinar la intensidad, las características y la duración del dolor.
- Contribuir al diagnóstico.
- Ayudar a decidir en la elección del tratamiento.
- Evaluar la eficacia comparativa de los diferentes tipos de tratamiento.

DIMENSIONES DE LA EXPERIENCIA DEL DOLOR

La investigación sobre el dolor, desde comienzos del siglo xx, ha estado dominada por la idea de que el dolor es, simplemente, una experiencia sensitiva. Sin embargo, también tiene características distintas a las meramente sensitivas, como el disconfort y la emoción. El dolor se hace ineludible a la atención del sujeto, demanda una atención inmediata por parte de éste y altera la conducta y los pensamientos que en ese momento se están ejecutando. Motiva o empuja al organismo a poner en marcha una acción que detenga el dolor lo antes posible. Considerar sólo las características sensitivas del dolor implica pasar por alto sus componentes motivacionales-afectivos y, por tanto, atender únicamente a una parte del problema. Incluso el concepto de dolor como percepción (prestando la debida atención a las experiencias anteriores del sujeto, a la atención y a otros factores cognitivos) no tiene en cuenta la dimensión motivacional, que es un componente esencial de la experiencia dolorosa.

Estas consideraciones llevaron a Melzack & Casey (1968) a indicar que existen tres dimensiones principales del dolor: la sensitiva-discriminativa, la emocional-afectiva y la cognitivo-evaluativa. Además, estos autores proponen que estas dimensiones dependen de sistemas fisiológicos especializados situados en el cerebro.

- La dimensión sensitiva-discriminativa del dolor depende fundamentalmente de los sistemas espinales de conducción rápida.
- El empuje motivacional y el afecto displacentero afectan a las características del dolor, y dependen de las acciones que tienen lugar en las estructuras límbicas y reticulares que, a su vez, dependen fundamentalmente de los sistemas espinales de conducción lenta.
- Los procesos neocorticales o superiores del sistema nervioso central, como la evaluación del estímulo de entrada basándose en las experiencias que ha tenido el sujeto anteriormente, son los encargados de controlar la actividad de los sistemas motivacional y discriminativo.

Se parte de la base de que estas tres dimensiones del dolor interactúan unas con otras para proporcionar la información perceptiva sobre la localización, la magnitud y las características espaciotemporales de los estímulos nociceptivos. La tendencia motivacional hacia la fuga o el ataque, y la información cognitiva basada en experiencias anteriores y en las probabilidades de éxito de cada una de las estrategias posibles para hacer frente al dolor también dependen de la interacción de estas tres dimensiones (Melzack & Casey 1968). Las tres dimensiones pueden verse, a su vez, influidas por los mecanismos motores responsables de los patrones complejos de respuesta abierta que caracterizan al dolor.

LENGUAJE DEL DOLOR

Hace ya tiempo que los investigadores clínicos son conscientes de la gran variedad que se observa en la experiencia del dolor. Las descripciones de las características urentes del dolor que tiene su origen en una lesión en un nervio periférico, las características punzantes o cólicas del dolor visceral, son ejemplos de experiencias dolorosas que, muchas veces, proporcionan

al médico indicaciones muy valiosas que le permiten establecer el diagnóstico e, incluso, pueden sugerirle cuál es el tratamiento más adecuado. A pesar de la frecuencia de estas descripciones en la práctica clínica, y de que, según parece, existe una acuerdo muy amplio en que son válidas, los estudios sobre su uso y significado son muy recientes.

Cualquier persona que sufra un dolor intenso e intente describirlo a un amigo o al médico se encuentra, muchas veces, con que le faltan las palabras. La razón de esta dificultad para expresar el dolor que realmente se siente no se debe a que las palabras no existan. Como se verá más adelante, en todos los idiomas hay una gran abundancia de palabras que sirven para describir el dolor. Esta dificultad se debe más bien a que, por suerte, se trata de palabras que no tenemos la oportunidad de utilizar con frecuencia. Otra razón es que las palabras pueden parecer absurdas. Podemos utilizar descriptores como desgarro, disparo, corrosivo, que arranca o aguijoneante, pero se trata sólo de metáforas, y no existe ningún referente objetivo externo para estas palabras con las que se intenta describir el dolor. Si yo hablo acerca de un bolígrafo azul o de un lapicero amarillo, podemos señalar un objeto externo y decir «Esto es a lo que me refiero cuando digo el bolígrafo azul» o «Éste es el color del lapicero del que hablo». Pero, ¿a qué objeto externo podemos señalar para explicar a alguien lo que queremos decir cuando decimos escozor, hormigueo o áspero? Una persona que sufre un dolor terrible puede decir que el dolor es quemante, y añadir que «Es como si alguien me estuviera metiendo un tizón al rojo vivo entre los dedos del pie». Estas frases que empiezan con un «como si» son muchas veces necesarias cuando intentamos comunicar a otras personas la cualidad de la experiencia.

Si queremos que la evaluación del dolor que sienten las personas tenga una base científica, es esencial cuantificarlo; es decir, medirlo. Si queremos saber hasta qué punto es eficaz un nuevo medicamento, necesitamos números para poder decir cuánto ha disminuido el dolor. Si bien la intensidad del dolor es una variable muy importante, también será conveniente saber si el medicamento que se está probando es capaz o no de disminuir la sensación de quemazón (por ejemplo) del dolor o cualquier otra característica cualititativa de éste.

ESCALAS DE PUNTUACIÓN DEL DOLOR

Hasta hace poco, los métodos que se utilizaban para medir el dolor partían de la base de que éste tenía un único componente que variaba sólo en intensidad (Beecher 1959). Estos métodos incluyen escalas de puntuación verbales, escalas de puntuación numéricas y escalas visuales analógicas. Se trata de métodos sencillos que se han utilizado con éxito en los hospitales y han servido para obtener una información muy valiosa sobre el dolor y la analgesia. Las escalas de puntuación verbal, las escalas de puntuación numérica y las escalas visuales analógicas ofrecen medidas de la intensidad del dolor sencillas, eficaces y poco molestas para el paciente, y se utilizan con mucha frecuencia tanto en la clínica como en la investigación cuando se necesita un índice rápido del dolor al que se le pueda asignar un valor numérico.

Escalas de puntuación verbales y numéricas

Las escalas verbales consisten en una serie de descriptores verbales del dolor ordenados empezando por aquel que indica menos intensidad (p, ej., no hay dolor, leve, moderado, intenso) (Jensen & Karoly, 2001). El paciente lee la lista y elige la palabra que mejor describe la intensidad del dolor que siente en ese momento. Se asigna la puntuación 0 al descriptor que refleja el rango más bajo del dolor, la puntuación 1 se asigna al siguiente, y así sucesivamente. Las escalas numéricas consisten en una serie de números que, generalmente, oscilan de 0 al 10 o del 0 al 100. Los valores extremos representan los extremos de la experiencia del dolor, y equivalen a «no siento dolor» y «es el dolor más intenso que me pueda imaginar». El paciente elige el número de la escala que se corresponde mejor con la intensidad del dolor que está sintiendo en ese momento.

Aunque las escalas de puntuación verbales y numéricas son fáciles de utilizar y han demostrado tener fiabilidad y validez, las ventajas que presentan las escalas visuales analógicas hacen que estas escalas sean el instrumento de elección cuando se quiere obtener una medida unidimensional del dolor. Sin embargo, esto no es así cuando se evalúa el dolor crónico o agudo en las personas mayores. Los estudios realizados a este respecto demuestran que los pacientes de mayor edad con dolor crónico comenten menos errores en las escalas de puntuación verbales que en las visuales analógicas (Gagliese & Melzack 1997), y que las escalas visuales analógicas pueden no ser tan sensibles para detectar diferencias de edad en el dolor postoperatorio como en el caso de otras medidas (Gagliese & Katz 2003). Además, las medidas unidimensionales de dolor como éstas no son capaces de captar la complejidad de la experiencia dolorosa (Williams et al 2000). Por tanto, siempre que sea posible deben utilizarse junto con una medida multidimensional del dolor.

Escalas visuales analógicas

El tipo más utilizado de escala visual analógica consiste (EVA) en una línea horizontal o vertical de 10 cm de longitud, en cuyos extremos se colocan los puntos más extremos: («no siento dolor» y «es el dolor más intenso que me pueda imaginar», o descriptores verbales similares). Se le pide al paciente que haga una marca en la línea de 10 cm que corresponda al nivel de intensidad del dolor que siente en ese momento. A continuación, se mide en centímetros la distancia que hay entre el extremo más bajo de la línea («no siento dolor») y la marca que ha hecho el paciente. Esta distancia es el índice numérico de la intensidad del dolor.

Se han desarrollado escalas visuales analógicas para medir la dimensión afectiva del dolor en un intento de incluir dominios cuantificables de la experiencia nociceptiva distintos a la intensidad. Se le pide al paciente que clasifique el carácter displacentero del dolor (es decir, hasta qué punto el dolor que siente en ese momento es perturbador). Los puntos de los extremos son «no está tan mal» y «es la cosa más desagradable que me pueda imaginar» (Price et al 1986, 1987).

Las escalas visuales analógicas son sensibles para la evaluación de los procedimientos farmacológicos y no farmacológicos que alteran la experiencia del dolor agudo de las quemaduras (Choinière et al 1990) y del dolor postoperatorio (Jensen et al 2002, Katz et al 2003), así como del dolor crónico no maligno (Becker et al 2000, Price et al 1983). Estas escalas correlacionan bastante bien con el dolor medido mediante escalas de puntuación verbales y numéricas (Bijur et al 2003, Ekblom & Hansson 1988, Kremer & Atkinson 1983, Ohnhaus & Adler 1975). Las instrucciones que se dan al paciente para que indique la cantidad o el porcentaje de alivio del dolor (p. ej., después de la administración de un tratamiento diseñado para reducir el dolor) pueden introducir un sesgo innecesario (p. ej., expectativa de que se va a producir un cambio o confianza en la memoria), que reduce la validez de la medida. Por tanto, algunos autores han indicado que se puede obtener una medida más apropiada del cambio pidiendo al paciente que indique la cantidad absoluta de dolor en diferentes puntos temporales, como antes y después de la intervención terapéutica (Carlsson 1983). La evidencia indica que la sensibilidad relativa de las medidas en serie (repetidas) del dolor comparada con una sola medida del alivio del dolor es dependiente de las características intrínsecas de la muestra y no necesariamente de las propiedades psicométricas del instrumento utilizado (Jensen et al 2002). Esto subraya la importancia de utilizar múltiples medidas del dolor en los estudios sobre resultados del tratamiento.

Un avance importante que se ha realizado en las escalas visuales analógicas para medir la intensidad del dolor es sus propiedades de proporcionalidad de escala (Price 1988, Price & Harkins 1987, Price et al 1983). Al contrario de lo que sucede con otros muchos instrumentos de medida, la igualdad de los cocientes está implícita, lo que permite referirse a las diferencias porcentuales entre las mediciones de la escala visual analógica obtenidas bien en varios puntos temporales o bien a partir de muestras independientes de sujetos. Otras ventajas de las escalas visuales analógicas son las siguientes:

- Son fáciles de utilizar y puntuar; además, se tarda poco tiempo.
- Apenas causan molestias al paciente.
- Tienen mayor sensibilidad para detectar los cambios en el dolor producidos por la intervención.
- Son conceptualmente muy sencillas, siempre que al paciente se le den instrucciones claras.

Sin embargo, las escalas visuales analógicas convencionales tienen, varias limitaciones e inconvenientes: dificultad para utilizarlas en pacientes que presentan problemas perceptuales-motores, método de puntuación poco práctico en los contextos clínicos, en los que la medición inmediata de la respuesta del paciente puede no ser posible, y dificultad por parte de algunos pacientes para comprender las instrucciones.

Se ha intentado resolver las limitaciones e inconvenientes de las escalas visuales analógicas mediante el desarrollo de un termómetro visual analógico (Choinière & Amsel 1996), que consiste en una tira rígida de cartón plastificado de color blanco con una abertura horizontal negra. Mide 10 cm de largo y 2 cm de ancho. En los extremos de la abertura se lee: «no hay dolor» y «dolor insoportable». Una tira roja opaca cubre la abertura, y se puede deslizar de izquierda a derecha con una lengüeta situada en la parte posterior del termómetro. La tira roja se va moviendo de izquierda a derecha a lo largo de la abertura de color negro hasta que el paciente se detiene en un punto, que corresponde a la intensidad del dolor que siente en ese momento. En la parte posterior del termómetro visual analógico hay una regla de 10 cm para obtener la puntuación más fácilmente. El termómetro visual analógico correlaciona bien con una escala visual analógica convencional de lápiz y papel y con una escala de puntuación numérica, y hay muchos pacientes que prefieren el termómetro antes que las escalas visuales analógicas convencionales (Choinière & Amsel, 1996).

Inconvenientes de las escalas de puntuación del dolor

El principal inconveniente de las escalas de puntuación verbales, numéricas y visuales analógicas es el supuesto teórico en el que se basan. Según éste, el dolor es una experiencia unidimensional que puede medirse con una escala de un solo ítem (Melzack 1975). Si bien la intensidad es, sin lugar a dudas, una dimensión muy importante del dolor, está claro que la palabra *dolor* hace referencia a una variedad infinita de características que se categorizan con una única etiqueta lingüística. El dolor no es una sensación específica y única que varía sólo en intensidad. El desarrollo de escalas de puntuación para medir la dimensión afectiva o la displacentera supone, en parte, un intento de resolver este inconveniente; sin embargo, las limitaciones que encontramos a la hora de medir la intensidad del dolor son las mismas que aparecen cuando se quiere medir su dimensión afectiva. Cada dolor tiene características propias. El disconfort es una de esas características. El dolor provocado por una muela, obviamente es distinto del dolor producido por el pinchazo de una aguja, al igual que el dolor asociado con la oclusión de la arteria coronaria es muy diferente del que se siente cuando tenemos una pierna rota. Describir el dolor únicamente en términos de intensidad o afecto es como referirse al mundo visual únicamente en términos de flujo de luz, sin hacer referencia a las configuraciones visuales, los colores, las texturas ni a ninguna otra de las muchas dimensiones que constituyen la experiencia visual.

CUESTIONARIO DEL DOLOR DE MCGILL

Desarrollo y descripción

Melzack & Torgerson (1971) desarrollaron un procedimiento para especificar las cualidades del dolor. En la primera parte de su estudio, se les pidió a médicos y a otros licenciados universitarios que clasificaran 102 palabras sacadas de la literatura médica en subgrupos que describieran distintos aspectos de la experiencia del dolor. A partir de los datos obtenidos, estas palabras fueron categorizadas en tres clases principales y en 16 subclases (Fig. 18.1). Las tres clases principales son las siguientes:

- Palabras que describen las cualidades sensitivas de la experiencia en términos temporales, espaciales, de presión, térmicos y de otras propiedades.
- Palabras que describen las cualidades afectivas en términos de tensión, miedo y otras características del sistema nervioso autónomo que forman parte de la experiencia del dolor.
- Palabras evaluativas que describen la intensidad global subjetiva del dolor.

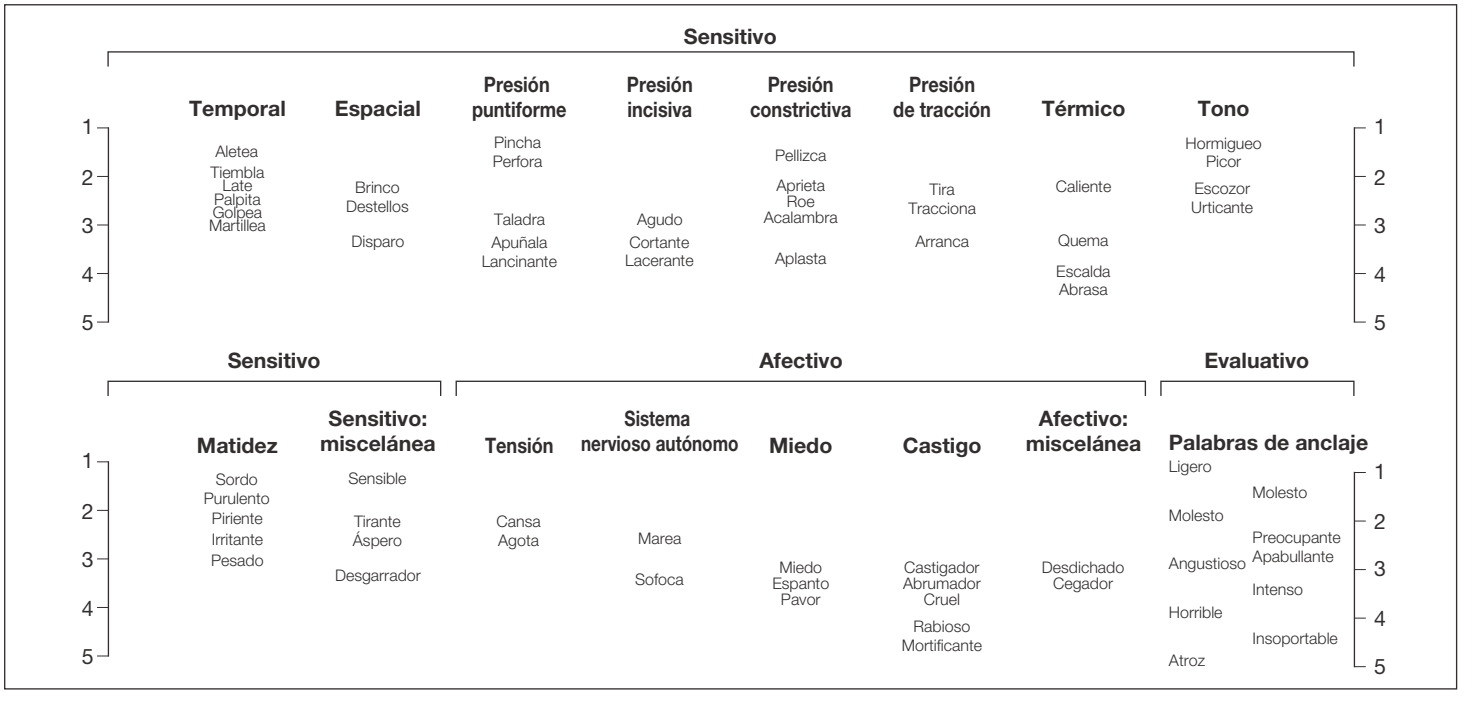


Fig. 18.1•Disposición espacial de los descriptores del dolor basada en las puntuaciones de intensidad asignadas por los pacientes. Los valores de la escala de intensidad oscilan entre 1 (leve) y 5 (insoportable).

A cada subclase se le asignó una etiqueta descriptiva, utilizándose palabras que la mayoría de los sujetos consideraban cualitativamente similares. Algunas de estas palabras eran obviamente sinónimos, otras parecían ser sinónimos pero variaban en intensidad, mientras que otras aportaban alguna diferencia sutil o matiz, a pesar de su parecido, que podría ser de importancia para el paciente cuando está intentando desesperadamente describir al médico el dolor que siente.

La segunda parte del estudio de Melzack & Torgerson (1971) consistió en un intento de determinar la intensidad del dolor que implicaban las palabras pertenecientes a cada subclase. Para ello, se les pidió a tres grupos de personas (médicos, pacientes y estudiantes) que asignaran un valor de intensidad a cada palabra utilizando una escala numérica que iba desde el dolor menos intenso (leve) al peor (insoportable). Una vez hecho esto, resultó obvio que varias palabras dentro de cada una de las subclases tenían las mismas relaciones de intensidad relativa en los tres grupos. Por ejemplo, se encontró que la subclase espacial *disparó* representaba más dolor que *destello*, la cual, a su vez, implicaba más dolor que *sacudida*. Aunque los valores de la escala de intensidad diferían para los tres grupos, los tres estaban de acuerdo en la posición de unas palabras con respecto a otras. En la Figura 18.1 se muestran los valores de la escala de palabras en el grupo de pacientes, basados en los valores numéricos precisos que aparecen en Melzack & Torgerson (1971).

Dado el alto grado de acuerdo sobre las relaciones de intensidad entre los descriptores del dolor por parte de sujetos de diferente nivel socioeconómico, cultural y educativo, se realizó un cuestionario (Fig. 18.2) para que sirviera como instrumento experimental para los estudios sobre los efectos de diferentes métodos para el tratamiento del dolor. Además de la lista de descriptores del dolor, el cuestionario contiene un dibujo de la silueta del cuerpo humano para mostrar la distribución espacial del dolor, así como palabras que describen las propiedades temporales del dolor y descriptores de la intensidad global de éste. Se registra la intensidad del dolor que siente el paciente en ese momento con una escala numérica del 1 al 5, en la cual cada número está asociado con las siguientes palabras: 1, leve; 2, molesto; 3, muy molesto; 4, horrible, y 5, insoportable. Los valores medios de la escala de estas palabras, que fueron elegidos a partir de la categoría evaluativa, están aproximadamente a la misma distancia, de tal forma que representan intervalos iguales en la escala y, por tanto, sirven como puntuaciones de anclaje para especificar la intensidad global del dolor (Melzack & Torgerson 1971).

En un estudio preliminar, el cuestionario del dolor estaba formado por las 16 subclases de descriptores que se muestran en la Figura 18.1, así como por una información adicional que se consideraba necesaria para la evaluación del dolor. Sin embargo, pronto se vio claro que muchos paciente encontraban a faltar algunas palabras clave. Luego, se seleccionaron estas palabras a partir de la lista inicial de palabras utilizada por Melzack & Torgerson (1971), categorizadas de forma apropiada y jerarquizadas según sus valores medios en la escala. Otro conjunto de palabras (fresco, frío y helado) fue utilizado por los pacientes en raras ocasiones, pero resultaron ser esenciales para poder realizar una descripción adecuada de algunos tipos de dolor. Por tanto, se añadieron cuatro subclases complementarias a la lista de palabras del cuestionario (Fig. 18.2). La clasificación final parecía ser el conjunto de subclases más simple y significativo y, al mismo tiempo, no se omitía ninguna subclase que pudiera representar propiedades cualitativas importantes. Este cuestionario, que se conoce con el nombre de Cuestionario del Dolor de McGill (Melzack 1975) se ha convertido en un instrumento muy utilizado tanto en la clínica como en la investigación (Melzack 1983, Wilkie et al 1990).

Medidas de la experiencia del dolor

Se leen al paciente las listas de descriptores del Cuestionario del Dolor de McGill y se le pide que elija sólo las palabras que describen sus sentimientos y sensaciones en ese momento. Se obtienen tres índice principales:

- El índice de clasificación del dolor (PRI), basado en los valores jerarquizados de las palabras. En este sistema de puntuación, a las palabras que implica el dolor menos inteso se le da el valor 1, a la siguiente el valor 2, y así sucesivamente. Los valores jerarquizados de las palabras elegidas por el paciente se suman para obtener una puntuación separada para la dimensión sensitiva (subclases 1-10), afectiva (subclases 11-15), evaluativa (subclase 16) y otras (subclases 1-20). En la Figura 18.3 se muestran las puntuaciones del Cuestionario del Dolor de McGill (puntuación total de las subclases 1-20) obtenidas por diferentes pacientes con distintos tipos de dolor crónico y agudo.
- El número de palabras elegidas por el paciente.
- La intensidad del dolor en ese momento, la combinación número-palabra elegida como indicador de la intensidad global del dolor en el momento de la administración del cuestionario.

Utilidad del Cuestionario del Dolor de McGill

Una medida debe ser válida, fiable, consistente y, sobre todo, útil. El Cuestionario del Dolor de McGill parece reunir todos estos requisitos (Chapman et al 1985, Melzack 1983, Wilkie et al 1990) y, además, proporciona una forma relativamente rápida de medir la experiencia subjetiva del dolor (Melzack 1975). Cuando se utiliza leyendo al paciente todas las subclases, puede completarse en unos 5 minutos. En otra forma de uso alternativa, el paciente puede rellenar un cuestionario (versión en lápiz y papel) de forma más tranquila, si bien en esta versión las puntuaciones son algo diferentes (Klepac et al 1981).

Desde su introducción en 1975, el Cuestionario del Dolor de McGill se ha utilizado en más de 500 estudios sobre dolor crónico, dolor agudo y dolor inducido en el laboratorio. Ha sido traducido a varios idiomas y ha servido de base para el desarrollo de cuestionarios similares en otros países (Tabla 18.1).

Dado que el dolor es una experiencia subjetiva y privada, nos resulta imposible saber qué dolor está sintiendo otra persona en un momento determinado. Ningún hombre puede saber cómo es el dolor de la menstruación o del parto. De la misma forma, una persona psicológicamente sana no puede saber qué sienten los pacientes psicóticos cuando dicen que experimentan un dolor atroz (Veilleux & Melzack 1976). Sin embargo, el Cuestionario del Dolor de McGill proporciona un instrumento para conocer algunas características de los diferentes tipos de dolor que sufren los seres humanos.

Los estudios indican que cada tipo de dolor se caracteriza por una constelación de palabras asociadas. Existe una coherencia y consistencia notables en la elección de las palabras por parte de los pacientes que padecen el mismo o parecido síndrome (Graham et al 1980, Grushka & Sessle 1984, Katz 1992, Katz & Melzack 1991, Melzack et al 1981, Van Buren & Kleinknecht 1979). Por ejemplo, en un estudio con pacientes amputados con dolor del miembro fantasma (grupo DMF) y sin dolor del miembro fantasma (grupo N-DMF), todos los descriptores del Cuestionario del Dolor de McGill elegidos por el 33% o más de los sujetos del grupo N-DMF fueron también elegidos por el 33% o más de los sujetos del grupo DMF, aunque hubo otros descriptores que este último grupo eligió con más frecuencia (Katz & Melzack 1991). Estos datos indican que la experiencia del miembro fantasma en los dos grupos tienen en común una sensación parestésica (p. ej., hormigueo y entumecimiento), si bien el miembro fantasma doloroso tiene, además, otros componentes.

Fiabilidad y validez del Cuestionario del Dolor de McGill

Reading, Everitt y Sledmere han estudiado la fiabilidad de la agrupación de los adjetivos en el Cuestionario del Dolor de McGill utilizando diferentes métodos y pruebas estadísticas (Reading et al 1982). Los sujetos tenían que clasificar cada una de las 78 palabras del Cuestionario del Dolor de

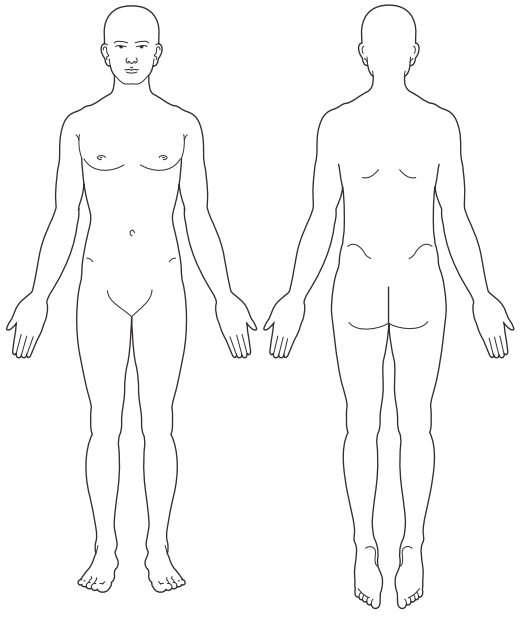
Cuestionario del Dolor de McGill
Ronald Melzack

Nombre y apellidos del paciente _____ Fecha _____ Hora _____ a.m./p.m.

PRI: S _____ A _____ E _____ M _____ PRI (T) _____ IAD _____
(1-10) (11-15) (16) (17-20) (1-20)

1	ALETEA	11	CANSA		
	TIEMBLA		AGOTA		
	LATE				
	PALPITA	12	MARCA		
	GOLPEA		SOFOCA		
	MARTILLEA				
2	BRINCO	13	MIEDO		
	DESTELLO		ESPANTO		
	DISPARO		PAVOR		
3	PINCHA	14	CASTIGADOR		
	PERFORA		ABRUMADOR		
	TALADRA		CRUEL		
	APUÑALA		RABIOSO		
	LANCINANTE		MORTIFICANTE		
4	AGUDO	15	DESDICHADO		
	CORTANTE		CEGADOR		
	LACERANTE				
5	PELLIZCA	16	MOLESTO		
	APRIETA		PREOCUPANTE		
	ROE		APABULLANTE		
	ACALAMBRA		INTENSO		
	APLASTA		INSOPORTABLE		
6	TIRA	17	DIFUSO		
	TRACCIONA		IRRADIA		
	ARRANCA		PENETRANTE		
			PUNZANTE		
7	CALIENTE	18	APRETADO		
	QUEMA		ENTUMECIDO		
	ESCALDA		EXPRIMIDO		
	ABRASA		ESTRUJADO		
			DESGARRADO		
8	HORMIGUEO	19	FRESCO		
	PICOR		FRÍO		
	ESCOZOR		HELADO		
	URTICANTE				
9	SORDO	20	DESAGRADABLE		
	PENOSO		NAUSEABUNDO		
	HIRIENTE		AGÓNICO		
	IRRITANTE		TERRIBLE		
	PESADO		TORTURANTE		
10	SENSIBLE	IAD			
	TIRANTE	0	NO DOLOR		
	ÁSPERO	1	LIGERO		
	DESGARRADOR	2	MOLESTO		
		3	ANGUSTIOSO		
		4	HORRIBLE		
		5	ATROZ		

BREVE	RÍTMICO	CONTINUO
MOMENTÁNEO	PERIÓDICO	INVARIABLE
TRANSITORIO	INTERMITENTE	CONSTANTE



E = Externo
I = Interno

OBSERVACIONES:

© R. Melzack, 1975.

Fig. 18.2•Cuestionario del Dolor de McGill. Los descriptores se dividen en cuatro grupos principales: sensitivo (1-10), afectivo (11-15), evaluativo (16) y miscelánea (17-20). El valor de rango de cada descriptor se basa en su posición dentro del conjunto de palabras. La suma de los valores de rango es el índice de puntuación del dolor (PRI). La intensidad actual del dolor (IAD) se obtiene en una escala del 0 al 5.

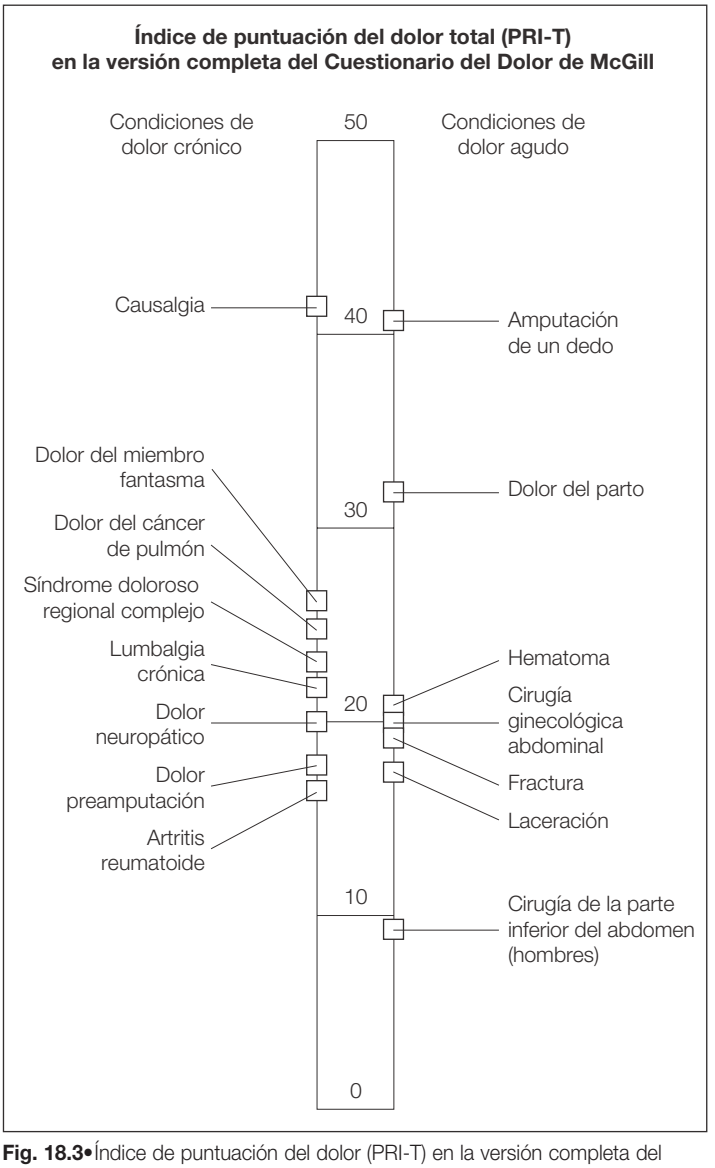


Fig. 18.3•Índice de puntuación del dolor (PRI-T) en la versión completa del cuestionario del Dolor de McGill (MPQ). Comparación de los PRI-T obtenidos en mujeres durante el parto (Melzack et al 1981), en pacientes ingresados en un hospital general (Melzack 1975) y en pacientes que acudieron a un servicio de urgencias (Melzack et al 1982). El PRI-T para la causalgia nos ha sido notificado por Tamoush (1981). Otros PRI-T proceden de estudios realizados con pacientes con dolor crónico: cáncer de pulmón (Wilkie et al 2001), lumbalgia (Scrimshaw & Maher 2001), síndrome doloroso regional complejo (Birklein et al 2000), dolor neuropático (Lynch et al 2003), dolor preamputación (Nikolajsen et al 1997) y artritis reumatoide (Roche et al 2003), así con pacientes con dolor agudo en el postoperatorio de cirugía abdominal ginecológica (Katz et al 2003) y de cirugía de la parte inferior del abdomen (Katz et al 1994).

Tabla 18.1•Cuestionarios del dolor en diferentes idiomas basados en el Cuestionario del Dolor de McGill

Idioma	Referencia
Alemán	Kiss et al (1987), Radvila et al (1987), Stein & Mendl (1988)
Amárico (Etiopía)	Aboud et al (2003)
Árabe	Harrison (1988)
Chino	Hui & Chen (1989)
Danés	Drewes et al (1993)
Eslovaco	Bartko et al (1984)
Español	Bejarano et al (1985), Escalante et al (1996), Laheurta et al (1982), Lázaro et al (1994, 2001), Masedo et al (2000)
Finlandés	Ketovuori & Pöntinen (1981)
Francés	Boureau et al (1984, 1992)
Griego	Georgoudis et al (2000, 2001), Mystakidou et al (2002)
Holandés (flamenco)	van der Kloot et al (1995), van Lankveld et al (1992), Vanderiet et al (1987), Verkes et al (1989)
Italiano	De Benedittis et al (1988), Ferracuti et al (1990), Maiani & Sanavio (1985)
Japón	Hasegawa et al (2001), Hobara et al (2003), Satow et al (1990)
Noruego	Kim et al (1995), Strand & Wisnes (1991)
Polaco	Sedlak (1990)
Portugués	Pimenta & Teixeiro (1996)

McGill en grupos que describieran características similares del dolor. El número medio de grupos fue de 19 (intervalo: 7-31), lo que está sorprendentemente cerca de los 20 grupos que forman el Cuestionario del Dolor de McGill. Además, había grupos distintos para las palabras sensitivas y para las afectivas-evaluativas. Teniendo en cuenta que el nivel cultural de los sujetos que participaron en este estudio era diferente al de los que participaron en el estudio de Melzack & Torgerson (1971), y también lo eran la metodología y el procedimiento para el análisis de los datos, el grado de correspondencia de los resultados es impresionante. Más recientemente, Gaston-Johansson y colaboradores han informado que sujetos de diferentes razas y nivel cultural y educativo utilizan adjetivos similares a los del Cuestionario del Dolor de McGill para describir las palabras utilizadas con más frecuencia, como dolor, doler, molestar y molestia (Gaston-Johansson et al 1990). Sin embargo, se observan diferencias interesantes entre los estudios, lo que sugiere la posibilidad de enfoques alternativos para las revisiones que se hagan en el futuro del Cuestionario del Dolor de McGill.

Puede ser difícil realizar una evaluación de la estabilidad de las medidas del dolor, dado que muchos dolores fluctúan a lo largo del tiempo, se resuelven espontáneamente o mejoran debido a una intervención terapéutica. En estos casos, no cabe esperar que la utilización repetida del mismo instrumento para la medición del dolor dé resultados similares. Las enfermedades dolorosas crónicas que, permanecen relativamente constantes a lo largo del tiempo, permiten evaluar la estabilidad de las medidas del dolor. La evidencia sobre la estabilidad del Cuestionario del Dolor de McGill procede de un estudio realizado con individuos que padecían lumbalgia crónica. Se administró el cuestionario a estos pacientes en dos ocasiones, con una separación de varios días (Love et al 1989). Los resultados demuestran que los coeficientes de fiabilidad test-retest son muy elevados para el PRI y para algunas de las 20 categorías. Los coeficientes más bajos para algunas categorías pueden deberse a que se producen fluctuaciones en las características del dolor a lo largo del tiempo, aunque a la persona que lo padece le parezca el «mismo dolor». Más recientemente, un estudio con 120 pacientes afectados de artritis reuma-

toide ha demostrado que las puntuaciones del Cuestionario del Dolor de McGill presentan patrones estables en tres evaluaciones realizadas a lo largo de 6 años (Roche et al 2003). En este caso, el dolor siguió siendo moderado durante los 6 años que duró el estudio, a pesar de que la enfermedad siguió su curso normal, y el Cuestionario del Dolor de McGill mostró una elección consistente de los descriptores, sin cambios significativos en las puntuaciones a lo largo del tiempo.

Se han realizado muchos estudios de validez sobre el enfoque tridimensional que se utiliza en el Cuestionario del Dolor del McGill. Generalmente, la distinción entre las dimensiones sensitiva y afectiva se ha mantenido bien; sin embargo, las cosas no están tan claras en lo que respecta a la diferencia entre las dimensiones afectiva y evaluativa. No obstante, varios estudios de excelente calidad han demostrado que existe un factor evaluativo discreto (Holroyd et al 1992, McCreary et al 1981, Prieto et al 1980, Reading 1979). Los diferentes procedimientos de análisis factorial utilizados explican sin lugar a dudas por qué en algunos estudios se informa de cuatro factores (Holroyd et al 1992, Reading 1979), mientras que en otros se informa de cinco factores (Crockett et al 1977), de seis factores (Burkhardt 1984) e, incluso, de siete (Leavitt et al 1978). La principal fuente de desacuerdo, sin embargo, parece estar en las diferencias existentes entre las poblaciones que los autores han utilizado para obtener los datos para realizar el análisis factorial. Las muestras van desde pacientes con dolor de corta duración provocado en el laboratorio hasta pacientes con cáncer, pasando por mujeres que sufrían dolor asociado a la dismenorrea. En algunos estudios, el número de palabras elegidas era relativamente bajo, mientras que en otros se elegía una gran cantidad de palabras. Por tanto, no tiene nada de extraño que los estudios de análisis factorial basados en poblaciones de pacientes tan distintas, más que aclarar algunos temas hayan creado una confusión considerable.

Turk y colaboradores examinaron la estructura interna del Cuestionario del Dolor de McGill utilizando técnicas que no planteaban la mayoría de los problemas que han aparecido en los estudios anteriores. Estos autores confirmaron la existencia de tres dimensiones (sensitiva, afectiva y evaluativa) (Turk et al 1985). Más recientemente, el grupo de investigación de Lowe confirmó la estructura tridimensional de este cuestionario utilizando procedimientos estadísticos muy elegantes y una muestra amplia de sujetos (Lowe et al 1991). Por último, en un estudio de revisión realizado por Chen y colaboradores se demuestra que el Cuestionario del Dolor de McGill tiene una consistencia notable según los resultados de cinco estudios diferentes en los que se utilizaron pruebas de dolor provocado por el frío (Chen et al 1989). Pearce & Morley (1989), por su parte, confirmaron la validez de construcción del Cuestionario del Dolor de McGill utilizando el test de palabra-color de Stroop en pacientes con dolor crónico.

Sensibilidad del Cuestionario del Dolor de McGill

Los estudios demuestran que el Cuestionario del Dolor de McGill es sensible a las intervenciones terapéuticas dirigidas a disminuir el dolor (Dworkin et al 2003, Lynch et al 2003, Nikolajsen et al 1996). La sensibilidad relativa del cuestionario para detectar los cambios que se producen en el dolor postoperatorio después de la administración de analgésicos por vía oral ha sido evaluada comparando el cuestionario con las medidas de intensidad del dolor obtenidas en una escala de puntuación verbal y en una escala visual analógica (Jenkinson et al 1995). Si bien las tres medidas del dolor mostraron el mismo patrón de cambio a lo largo del tiempo, el tamaño del efecto en el Cuestionario del Dolor de McGill se correlacionaba consistentemente con el cambio del dolor evaluado directamente mediante autoinforme utilizando una escala de puntuación verbal. Estos hallazgos, probablemente, subestiman la verdadera sensibilidad del Cuestionario del Dolor de McGill para detectar los cambios, porque el criterio de referencia para el cambio fue una escala de puntuación verbal. En apoyo de esta idea, parece que el Cuestionario del Dolor de McGill proporciona una medida más sensible del dolor postoperatorio leve que las escalas visuales analógicas simples que evalúan sólo la intensidad del dolor, ya que los pacientes pueden ser más precisos al describir su experiencia cuando tienen la oportunidad de elegir los descriptores apropiados (Katz et al 1994). La mayor capacidad del Cuestionario del Dolor de McGill para detectar las diferencias en el dolor en la parte más baja del continuo del dolor probablemente se debe a la naturaleza funcional del cuestionario y al gran número de descriptores que pueden elegirse.

Capacidad discriminativa del Cuestionario del Dolor de McGill

Una de las características más interesantes del Cuestionario del Dolor de McGill es su posible utilidad para el diagnóstico diferencial de los diversos síndromes dolorosos. El primer estudio que se realizó para intentar demostrar la capacidad discriminativa de este cuestionario fue el de Dubuisson & Melzack (1976). Estos autores aplicaron el cuestionario a 95 pacientes que sufrían alguno de los siguientes síndromes dolorosos: neuralgia postherpética, dolor del miembro fantasma, carcinoma metastático, dolor dental, discopatía degenerativa, artritis reumatoide o artrosis, dolor del parto y dolor menstrual. Un análisis discriminatorio con múltiples grupos reveló que cada tipo de dolor se caracterizaba por una constelación distinta de descriptores verbales. Además, cuando el conjunto de descriptores de cada paciente se clasificó en una de las ocho categorías diagnósticas, la clasificación fue correcta en el 77% de casos. En la Tabla 18.2 se muestran los descriptores más característicos de cada una de las ocho categorías diagnósticas según los resultados del estudio de Dubuisson & Melzack (1976).

Los patrones de los descriptores también pueden proporcionar una base para discriminar entre los dos tipos principales de lumbalgia. Algunos pacientes presentan una causa física muy clara de la discopatía degenerativa que afecta a las vértebras lumbares, mientras que otros padecen lumbalgia sin que sea posible encontrar ninguna causa física que la explique. Utilizando una versión modificada del Cuestionario del Dolor de McGill, Leavitt & Garron (1980) demostraron que los pacientes con lumbalgia orgánica («física») utilizaban constelaciones de palabras diferentes a las que usaban los que tenían lumbalgia sin causa física demostrable (dolor funcional). Se encontró una concordancia del 87% entre el diagnóstico realizado por un médico y la clasificación basada en la elección que el paciente había hecho de los descriptores verbales del Cuestionario del Dolor de McGill. De forma similar, Perry y colaboradores informan de diferencias en el patrón de subescalas del cuestionario en pacientes que padecían dolor con y sin causa física demostrable de patología orgánica (Perry et al 1988, 1991).

Más evidencia de la capacidad discriminativa del Cuestionario del Dolor de McGill ha sido aportada por Melzack y colaboradores, quienes pudieron diferenciar entre el dolor de la neuralgia del trigémino y el dolor facial atípico (Melzack et al 1986). Se realizó una exploración neurológica exhaustiva en un total de 53 pacientes. Sobre la base de los resultados de esta exploración, se hicieron dos diagnósticos: bien neuralgia del trigémino o bien dolor facial atípico. Todos los pacientes puntuaron el dolor que sufrían utilizando el Cuestionario del Dolor de McGill, y las puntuaciones fueron sometidas a análisis discriminativo. El 91% de los pacientes fueron clasificados correctamente utilizando los descriptores clave. Para determinar hasta qué punto estos descriptores eran capaces de predecir el diagnóstico, se aplicó la función discriminativa derivada a partir de los 53 pacientes a las puntuaciones del Cuestionario del Dolor de McGill obtenidas en una segunda muestra independiente de validación de pacientes con neuralgia del trigémino o dolor facial atípico. Los resultados indicaron que la predicción era correcta en el 90% de pacientes.

Se ha demostrado también que algunos descriptores verbales del Cuestionario del Dolor de McGill sirven para diferenciar entre la lesión reversible o irreversible causada a las fibras nerviosas de una pieza dental (Grushka & Sessle 1984), entre diferentes trastornos faciales (Mongini & Italiano 2001, Mongini et al 2000), y entre el dolor en las piernas causado por la

Tabla 18.2• Descripciones características de diferentes síndromes dolorosos[a]

Grupo descriptor	Síndrome doloroso (*n*)							
	Menstrual (25)	Artrítico (16)	Parto (11)	Discopatía (10)	Dolor dental (10)	Cáncer (8)	Dolor miembro fantasma (8)	Dolor postherpético (6)
Sensitivo	Calambres (44) Irritante (44)	Roe (38) Irritante (50)	Martillea (37) Disparo (46) Apuñala (37) Agudo (64) Acalambra (82) Irritante (46)	Palpita (40) Disparo (50) Apuñala (40) Agudo (60) Acalambra (40) Irritante (40) Pesado (40) Sensible (50)	Palpita (50) Perfora (40) Agudo (50)	Disparo (50) Agudo (50) Roe (50) Quema (50) Pesado (50)	Palpita (38) Apuñala (50) Agudo (38) Acalambra (50) Quema (50) Irritante (38)	Agudo (84) Tracciona (67) Irritante (50) Sensible (83)
Afectivo	Cansa (44) Marea (56)	Agota (50)	Cansa (37) Agota (46) Miedo (36)	Cansa (46) Agota (40)	Marea (40)	Agota (50)	Cansa (50) Cruel (38)	Agota (38) Agota (50)
Evaluativo	–	Molesto (38)	Intenso (46)	Insoportable (40)	Molesto (50)	Insoportable (50)	–	–
Temporal	Constante (56)	Rítmico (56) Constante (44)	Rítmico (91)	Constante (80) Rítmico (70)	Constante (60) Rítmico (40)	Constante (100) Rítmico (88)	Constante (88) Rítmico (63)	Constante (50) Rítmico (50)

[a] *Sólo se presentan las palabras elegidas por más de un tercio de los pacientes. Entre paréntesis aparece el porcentaje de pacientes que eligió cada palabra.*

neuropatía diabética y el dolor en la pierna asociado con otras causas (Masson et al 1989). El grupo de investigación de Mongini ha demostrado, además, que el Cuestionario del Dolor de McGill discrimina consistentemente entre la migraña y la cefalea de tipo tensional (Mongini et al 2003), lo que viene a confirmar los resultados de un estudio anterior que indicaban que el dolor de la cefalea en racimos es más intenso e incómodo que el de otras cefaleas de origen vascular (migraña y cefaleas mixtas), y se caracteriza por una constelación diferente de descriptores verbales (Jerome et al 1988). Wilkie y colaboradores compararon los descriptores del Cuestionario del Dolor de McGill elegidos por pacientes con cáncer de pulmón que habían sido previamente clasificados según el tipo de dolor (nociceptivo o neuropático) (Wilkie et al 2001). Encontraron que cuatro descriptores (lacerante, aguijoneante, pesado y sofocante) eran utilizados con una frecuencia significativamente más elevada para describir el dolor nociceptivo que el neuropático, y que otros 11 descriptores se usaban con más frecuencia para describir el dolor neuropático que el nociceptivo. Mediante una ecuación de regresión multivariante, los autores encontraron que en el 78% de casos se podía identificar la localización del dolor correctamente utilizando 10 descriptores del Cuestionario del Dolor de McGill (la sensibilidad fue del 81%, y del 59%, para el dolor nociceptivo y el neuropático, respectivamente).

Sin embargo, es evidente que la capacidad discriminativa del Cuestionario de Dolor de McGill tiene algunas limitaciones. Los niveles elevados de ansiedad y otras alteraciones psicológicas pueden producir puntuaciones más elevadas de lo normal en la dimensión afectiva, lo que afecta negativamente a la capacidad discriminativa del cuestionario (Kremer & Atkinson 1983). Además, algunas palabras clave que discriminan entre síndromes específicos pueden no estar en el cuestionario (Reading 1982). Sin embargo, está claro que existen diferencias apreciables y cuantificables en la forma en la que los pacientes describen los distintos tipos de dolor, y que los pacientes que tienen la misma enfermedad o síndrome doloroso tienden a utilizar palabras muy similares para comunicar lo que sienten.

Modificaciones del Cuestionario del Dolor de McGill

En general, las modificaciones que se han hecho del Cuestionario del Dolor de McGill han consistido en cambios en el método de puntuación (Charter & Nehemkis 1983, Hartman & Ainsworth 1980, Melzack et al 1985), así como en intentos de reclasificar los descriptores del dolor de la versión original (Clark et al 1995, Fernandez & Towery 1996, Towery & Fernandez 1996). Hartman & Ainsworth (1980) han propuesto transformar los datos obtenidos en el Cuestionario del Dolor de McGill en un cociente o fracción del dolor. «El cociente del dolor se calcula en cada sesión dividiendo la puntuación postsesión por la suma de las puntuaciones presesión y postsesión» (pág. 40). Kremer y colaboradores aconsejan dividir la suma de los rangos obtenidos dentro de cada dimensión por la puntuación total posible para una determinada dimensión, para que las diferencias entre las dimensiones sensitiva, afectiva, evaluativa y «otras» sean más fácilmente interpretables (Kremer et al 1982).

Una forma más compleja de cálculo (Melzack et al 1985) puede ser útil, ya que se ha planteado que el Cuestionario del Dolor de McGill no tiene en cuenta la verdadera intensidad relativa de los descriptores verbales (Charter & Nehmkis 1983) debido a que en el sistema de puntuación por orden de rangos se pierde la intensidad precisa de los valores de la escala obtenida por Melzack & Torgersen (1971). Por ejemplo, en la Figura 18.1 se observa que los descriptores afectivos tienen, generalmente, valores de la escala más elevados que las palabras que pertenecen a la dimensión sensitiva. Esto está claro cuando se considera el hecho de que las palabras *pulsátil* y *violento* reciben un valor de rango de 4, pero tiene valores de escala de 2,68 y 4,26, respectivamente, lo que indica que el segundo descriptor implica una intensidad del dolor considerablemente mayor que el primero. Se ha desarrollado una técnica muy sencilla para convertir los valores de rango en valores de rango sopesados que se aproximen más a los valores originales en la escala obtenidos por Melzack & Torgerson (1971) (Melzack et al 1985). Con este procedimiento se puede conseguir una mayor sensibilidad en algunos análisis estadísticos (Melzack et al 1985).

Los intentos de modificar el Cuestionario del Dolor de McGill han dado como resultado un subconjunto de descriptores verbales menos amplio obtenido a partir de la dimensión sensitiva (Fernandez & Towery 1996, Towery & Fernandez 1996). En dos estudios distintos, se pidió a una muestra de estudiantes universitarios que clasificaran los descriptores del cuestionario y dieran una estimación de la intensidad de cada descriptor, utilizando para ello una escala numérica del 0 al 10. Se aplicó una regla de decisión de tres pasos a cada descriptor para decidir su inclusión o exclu-

sión en el subconjunto modificado de palabras. De los 84 descriptores, 32 (38%) cumplieron los criterios de inclusión. Es interesante observar que las puntuaciones de intensidad de los descriptores modificados se correlacionaban significativamente (r = 0,91) con las de los descriptores originales del estudio de Melzack & Torgerson (1971), lo que, una vez más, habla a favor de la fiabilidad del Cuestionario del Dolor de McGill. Si bien estos intentos de modificar el cuestionario han dado como resultado la obtención de subconjuntos menos amplios de adjetivos, la decisión de limitar los descriptores a las subcategorías sensitivas hace que la escala resultante sea unidimensional, ya que las escalas afectiva y evaluativa quedan omitidas. La decisión de excluir descriptores importantes que pueden ser de utilidad diagnóstica (p. ej., hormigueo y entumecimiento) por considerarse ambiguos parece demasiado estricta. Las comparaciones con el Cuestionario del Dolor de McGill en contextos clínicos y experimentales servirán para determinar si las modificaciones que se han realizado en el cuestionario son o no más útiles que la versión original.

VERSIÓN BREVE DEL CUESTIONARIO DEL DOLOR DE MCGILL

El SF-MPQ (siglas en inglés de la versión breve del Cuestionario del Dolor de McGill) (Melzack 1987; Fig. 18-4) fue desarrollado para su uso en contextos de investigación en los que se dispone de poco tiempo para obtener información de los pacientes, y cuando se quiere conseguir una información que vaya más allá de las medidas de intensidad del dolor, como las que se obtienen con las escalas visuales analógicas y las medidas de intensidad del dolor que el paciente siente en ese momento. El SF-MPQ está formado por 15 palabras representativas procedentes de las categorías sensitiva (n = 11) y afectiva (n = 4) del cuestionario original. Se incluyen la intensidad del dolor que siente el sujeto en ese momento y una escala visual analógica para disponer de índices de la intensidad global del dolor. Los 15 descriptores que forman el SF-MPQ fueron elegidos sobre la base de la frecuencia con la que los elegían los pacientes con una serie de dolores agudos, crónicos e intermitentes. Se ha añadido una palabra nueva, *desgarrador*, ya que se ha informado que es una palabra discriminativa clave para referirse al dolor dental (Grushka & Sessle 1984). Cada descriptor es puntuado por el paciente en una escala de intensidad: 0, no hay dolor; 1, dolor leve; 2, dolor moderado, y 3, dolor intenso. El SF-MPQ existe en dos versiones: inglés (canadiense) y francés (Melzack 1987).

El SF-MPQ se correlaciona muy bien con el PRI principal (sensitivo, afectivo y total) de la versión original del Cuestionario del Dolor de McGill (Dudgeon et al 1993, Melzack 1987), y es sensible para detectar los cambios clínicos producidos por diferentes tipos de intervenciones terapéuticas con analgésicos por vía oral (Rice & Maton 2001, Ruoff et al 2003), analgésicos administrados por vía espinal o epidural (Harden et al 1991, Melzack 1987, Serrao et al 1992), estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (Melzack 1897), acupuntura (Birch & Jamison 1998) y fototerapia de baja intensidad (Stelian et al 1992). Además, la validez concurrente del SF-MPQ ha sido evaluada en un estudio con pacientes que sufrían dolor crónico oncológico (Dudgeon et al 1993). En este estudio, el SF-MPQ se aplicó en tres ocasiones separadas por 3 semanas como mínimo, y se observó que las puntuaciones sensitivas y afectivas y el IPD total

Cuestionario del Dolor de McGill, versión abreviada
Ronald Melzack

NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE: _____ FECHA: _____

	NO HAY DOLOR	LIGERO	MODERADO	SEVERO
PALPITA	0)	1)	2)	3)
DISPARO	0)	1)	2)	3)
APUÑALA	0)	1)	2)	3)
AGUDO	0)	1)	2)	3)
ACALAMBRA	0)	1)	2)	3)
ROE	0)	1)	2)	3)
QUEMA	0)	1)	2)	3)
IRRITANTE	0)	1)	2)	3)
PESADO	0)	1)	2)	3)
SENSIBLE	0)	1)	2)	3)
DESGARRADOR	0)	1)	2)	3)
CANSA-AGOTA	0)	1)	2)	3)
MAREA	0)	1)	2)	3)
MIEDO	0)	1)	2)	3)
CASTIGADOR CRUEL	0)	1)	2)	3)

IAD — SIN DOLOR — EL PEOR DOLOR POSIBLE

0	SIN DOLOR	_____
1	LIGERO	_____
2	MOLESTO	_____
3	ANGUSTIOSO	_____
4	HORRIBLE	_____
5	ATROZ	_____

© R. Melzack,1984.

Fig. 18.4•Forma abreviada del Cuestionario del Dolor de McGill. Con descriptores 1-11 representa la dimensión sensitiva de la experiencia del dolor y los descriptores 12-15 representan la dimensión afectiva. Cada descriptor es puntuado en una escala de intensidad de 0, no dolor; 1, leve; 2, moderado; y 3, severo. La intensidad del dolor actual (IAD) del cuestionario del dolor de McGill es extenso y ha sido analógica visual que se incluyen para proporcionar colores de intensidad del dolor total.

correlacionaban muy significativamente con las puntuaciones del Cuestionario del Dolor de McGill original.

La Figura 18.5 muestra las puntuaciones del SF-MPQ obtenidas por una muestra de pacientes que sufrían una serie de dolores agudos y crónicos. Como se puede observar, el SF-MPQ se ha utilizado en estudios de dolor crónico (Al Balawi et al 1996, Bruehl et al 2003, Burckhardt et al 1992, Dudgeon et al 1993, Gagliese & Melzack 1997, Grönblad et al 1990, Ruoff et al 2003, Stelian et al 1992, Turner et al 2001) y de dolor agudo (Hack et al 1999, Harden et al 1991, King 1993, McGuire et al 1993, Melzack 1987, Thomas et al 1995, Watt-Watson et al 2000) de diferentes etiologías, así como para evaluar el dolor y el malestar provocado por diferentes intervenciones médicas (Fowlow et al 1995). Además, los datos iniciales indican que el SF-MPQ es capaz de discriminar entre diferentes síndromes dolorosos (Melzack 1987), siendo ésta una propiedad importante de la versión original del cuestionario. Se ha informado que el SF-MPQ tiene una capacidad discriminativa modesta para distinguir entre el dolor de origen neuropático y el musculoesquelético en los pacientes con lesiones medulares (Putzke et al 2002).

Se ha desarrollado una versión checa (Solcovä et al 1990) y una versión sueca (Burckhardt & Bjelle 1994) del SF-MPQ. Además, se ha creado un instituto de traducción (Mapi Research Institute 2003) encargado de realizar la traducción del SF-MPQ utilizando la técnica consistente en traducir a partir del original inglés y, luego, a partir de esa traducción, al inglés de nuevo para ver el grado de correlación, a los siguientes idiomas: croata, checo, holandés (para Bélgica), holandés (para Holanda), francés, alemán, hebreo, húngaro, italiano, polaco, portugués (para Portugal), portugués (para Brasil), ruso, eslovaco, español (para Argentina), español (para Colombia), español (para Méjico), español (para España) y español (para Estados Unidos), entre otros.

Los resultados de un estudio con pacientes afectados de artritis crónica indican que el SF-MPQ puede ser apropiado para los pacientes geriátricos (Gagliese & Melzack 1997). En este estudio, la frecuencia de pacientes que no completaron el cuestionario adecuadamente no era diferente entre los pacientes jóvenes, de mediana edad y mayores. Además, las subescalas mostraron intercorrelaciones y consistencia elevadas. Aunque los pacientes de mayor edad utilizaban menos adjetivos que los pacientes más jóvenes, hubo consistencia entre los tres grupos de edad en los descriptores del dolor escogidos con mayor frecuencia. Estos resultados indican que los pacientes con dolor manejan el SF-MPQ de una forma similar con independencia de la edad. Es necesario realizar más estudios para evaluar la fiabilidad y validez del SF-MPQ en pacientes ancianos.

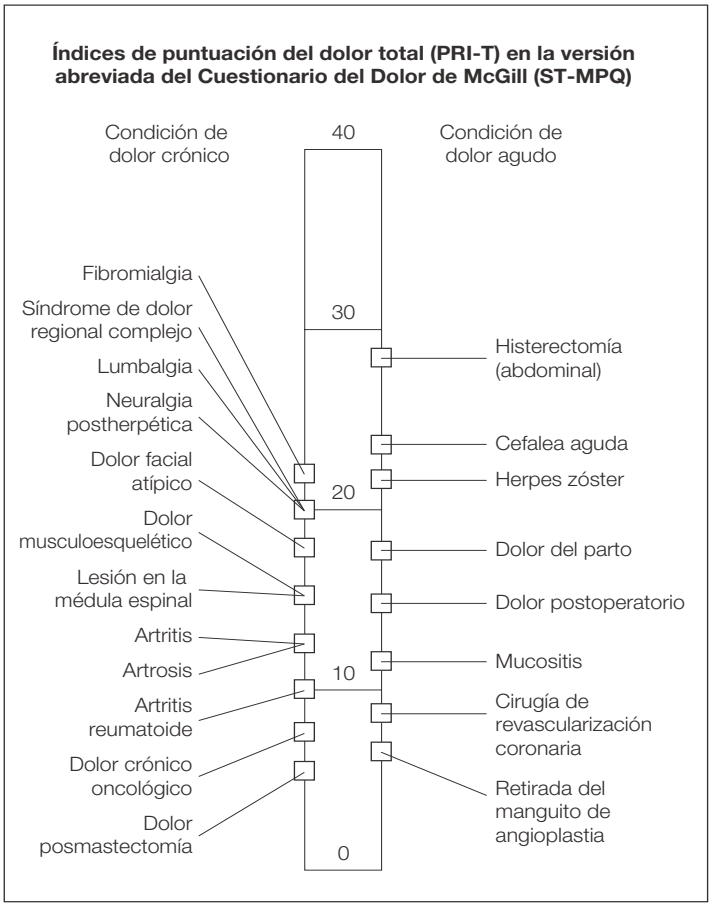


Fig. 18.5• Comparación de los índices de puntuación del dolor totales (PRI-T) en la versión abreviada del Cuestionario del Dolor de McGill (ST-MPQ) en el dolor crónico y agudo. Las referencias para los distintos tipos de dolor son las siguientes: dolor del parto, dolor musculoesquelético y dolor postoperatorio (Melzack 1987); histerectomía abdominal (Thomas et al 1995); cefalea aguda (Harden et al 1991); herpes zóster y neuralgia postherpética (King 1993); mucositos (McGuire et al 1993); retirada del manguito de angioplastia (Fowlow et al 1995); fibromialgia y artritis reumatoide (Burckhardt & Bjelle 1994); dolor facial atípico (Al Balawi et al 1996); artritis (Gagliese & Melzack 1997); artrosis (Stelian et al 1992); dolor crónico oncológico (Dudgeon et al 1993); dolor posmastectomía (Hack et al 1999); lesión en la médula espinal (Turner et al 2001); síndrome de dolor regional complejo (Bruehl et al 2003); lumbalgia (Ruoff et al 2003) y cirugía de revascularización coronaria (Watt-Watson et al 2000).

EL DOLOR COMO EXPERIENCIA MULTIDIMENSIONAL

Turk y colaboradores y, más recientemente, Holroyd y colaboradores han evaluado la estructura teórica del Cuestionario del Dolor de McGill utilizando métodos de análisis factorial (Holroyd et al 1992, Turk et al 1985). El grupo de investigación de Turk concluyó que la estructura en tres factores (sensitivo, afectivo y evaluativo) del cuestionario quedaba claramente demostrada por los análisis factoriales. Sin embargo, para el grupo de Holroyd la estructura del cuestionario puede interpretarse mejor con cuatro factores obtenidos mediante rotación oblicua. Estos autores identificaron dos factores sensitivos, además de un factor afectivo y un factor evaluativo.

Como la mayoría de los autores que han estudiado el Cuestionario del Dolor de McGill, los grupos de Turk y Holroyd han encontrado intercorrelaciones elevadas entre los factores. Sin embargo, estos autores señalan que, dado que los factores medidos por el Cuestionario del Dolor de McGill están altamente correlacionados, no son distintos. Concluyen que el cuestionario no discrimina entre los factores y, según Turk y colaboradores, sólo se debería utilizar el PRI total (Turk et al 1985). Es falso y, además, puede conducir a interpretaciones erróneas, afirmar que el Cuestionario del Dolor de McGill carece de capacidad discriminativa y de utilidad clínica por el hecho de que los análisis factoriales revelen intercorrelaciones significativas entre los factores identificados (Gracely 1992). De hecho, existe evidencia considerable de que el Cuestionario del Dolor de McGill es eficaz para discriminar entre los tres factores, a pesar de las intercorrelaciones elevadas.

En primer lugar, Gracely (1992) ha señalado convincentemente que los métodos de análisis factorial pueden ser inapropiados para evaluar la estructura factorial del Cuestionario del Dolor de McGill, aunque este tipo de análisis proporcione información útil sobre las características de los pacientes. Torgerson (1988), por su parte, distingue entre el significado semántico (cómo están dispuestos los descriptores del cuestionario) y el significado asociativo (cómo disponen los pacientes los descriptores del cuestionario). Esta distinción sirve para subrayar que el análisis factorial proporciona una estructura dependiente del contexto del significado asociativo; es decir, el resultado dependerá de la forma en la que una muestra concreta de pacientes haga uso de los descriptores del cuestionario. Gracely (1992) profundiza en esta diferencia entre el significado semántico y el significado asociativo, y concluye que las técnicas de análisis factorial «no evalúan directamente la estructura semántica del cuestionario».

En segundo lugar, una correlación elevada entre las variables no implica necesariamente una falta de capacidad discriminativa. La psicofísica tradicional ha demostrado repetidamente que, en el caso de la visión, aumentar la intensidad de la luz produce una mayor capacidad discriminativa del color, los contornos, las texturas y la distancia (Kling & Riggs 1971). De la misma forma, en el caso de la audición, los aumentos en el volumen producen una mayor discriminación del timbre, el tono y la localización espacial (Kling & Riggs 1971). En estos casos, existen correlaciones muy elevadas entre las variables en cada una de las modalidades sensitivas, pero esto no significa que debamos olvidarnos de las diferencias entre el color y la textura o entre el timbre y el tono por el hecho de que la correlación entre estas variables sea muy elevada. Este método nos llevaría a la pérdida de datos muy importantes (Gracely 1992).

En tercer lugar, muchos estudios han demostrado la validez discriminativa del Cuestionario del Dolor de McGill. Reading & Newton (1977) demostraron, en una comparación entre el dolor de la dismenorrea primaria y el provocado por el dispositivo intrauterino (DIU), que «las puntuaciones de intensidad del dolor se reflejaban en un componente sensitivo más amplio en las usuarias del DIU, mientras que en la dismenorrea predominaba el componente afectivo». En otro estudio, Reading (1982) comparó los perfiles de las mujeres que padecían dolor crónico en la pelvis en el Cuestionario del Dolor de McGill con los perfiles de las mujeres que sufrían el dolor asociado a la episiotomía, y concluye que:

«Las pacientes con dolor agudo utilizaban más las palabras sensitivas, lo que demuestra un estímulo de entrada sensitivo pronunciado procedente de la lesión en el periné. Las pacientes con dolor crónico utilizaban más las palabras de los subgrupos afectivo y de reacción».

En un estudio con hipnosis y retroalimentación, Melzack & Perry (1975) encontraron que «había decrementos significativos tanto en la dimensión sensitiva como en la afectiva, así como en el PRI global, pero la dimensión afectiva era la que mostraba los mayores decrementos». En estudios sobre el dolor del parto, Melzack y colaboradores han encontrado que diferentes variables se correlacionan de forma distinta con las dimensiones sensitiva, afectiva y evaluativa (Melzack et al 1981, 1984). Las clases de preparación para el parto, por ejemplo, se correlacionan significativamente con las dimensiones sensitiva y afectiva, pero no con la evaluativa. Los problemas de la menstruación correlacionan con la dimensión afectiva, pero no con la sensitiva y la evaluativa. Algunos factores físicos, como el peso corporal de la madre y del niño, también se correlacionan selectivamente con unas dimensiones, pero no con otras.

De forma parecida, un estudio sobre dolor agudo realizado en el servicio de urgencias de un hospital, encontró «una distribución normal de la puntuaciones sensitivas, pero puntuaciones afectivas muy bajas, comparadas con las de los pacientes con dolores crónicos» (Melzack et al 1982). Por último, Chen y colaboradores han identificado de forma consistente un grupo de sujetos sensibles al dolor y otro de sujetos tolerantes al dolor en cinco estudios de laboratorio de dolor tónico (prolongado) (Chen et al 1989). Comparados con los sujetos tolerantes al dolor, los pacientes sensibles tuvieron puntuaciones significativamente más elevadas en todos los PRI, excepto en la dimensión sensitiva. Atkinson y colaboradores llevan razón cuando afirman que las puntuaciones altas en la dimensión afectiva tienen tendencia a disminuir la capacidad discriminativa del Cuestionario del Dolor de McGill, de tal forma que, cuando los niveles de ansiedad o depresión son elevados, el cuestionario pierde algo de capacidad discriminativa (Atkinson et al 1982). Sin embargo, el Cuestionario del Dolor de McGill sigue teniendo una buena capacidad discriminativa incluso en pacientes con un nivel de ansiedad elevado.

Hay un estudio especialmente importante porque analiza los modelos de laboratorio de dolor fásico (breve) y tónico (prolongado), y los compara utilizando el Cuestionario del Dolor de McGill. Chen & Treede (1985) encontraron una carga sensitiva muy elevada en el dolor fásico, y una elección relativamente escasa de palabras afectivas y evaluativas. Por el contrario, el dolor tónico se caracterizaba por puntuaciones mucho más elevadas en las dimensiones afectivas y evaluativas. Además, los autores encontraron que cuando el dolor tónico se utiliza para inhibir el dolor fásico «el componente sensitivo se reducía hasta un 32%, mientras que el componente afectivo desaparecía casi completamente».

En resumen,

- Las intercorrelaciones elevadas entre las variables psicológicas no significa que sean las mismas y que puedan ser convertidas en una única variable (p. ej., intensidad); más bien ocurre que ciertas variables biológicas y psicológicas pueden covariar en un grado elevado, aunque representen entidades distintas y discriminables.
- El Cuestionario del Dolor de McGill ha demostrado en muchos estudios que es capaz de discriminar entre los tres componentes de la experiencia dolorosa.

ESCALA DIFERENCIAL DE DESCRIPTORES

Se han aplicado técnicas psicofísicas sencillas pero muy eficaces al desarrollo de los instrumentos para la medición del dolor que luego se han utilizado para evaluar el dolor clínico y el inducido en el laboratorio en situaciones experimentales (Gracely & Kwilosz 1988, Priece et al 2001). El método psicofísico utiliza procedimientos de emparejamiento cruzado de modalidades (Gracely et al 1978a) o de comparación de estímulos bimodales (Doctor et al 1995) para determinar las magnitudes relativas de los descriptores verbales del dolor.

La Escala Diferencial de Descriptores (Gracely & Kwilosz 1988) ha sido desarrollada por el grupo de investigación de Gracely (Gracely et al 1978a) para resolver una serie de deficiencias asociadas con los instrumentos de medición del dolor. La Escala Diferencial de Descriptores fue diseñada para reducir los sesgos, evaluar por separado la intensidad sensitiva y las dimensión «de disconfort» del dolor, y proporcionar una cuantificación mediante procedimientos de escalas proporcionales (Gracely 1983). Esta escala está formada por dos componentes que miden por separado la intensidad sensitiva y el grado de disconfort (cualitativo) del dolor. Cada componente consiste en 12 descriptores verbales. Cada descriptor está centrado sobre una escala de 21 puntos, con un signo menos en uno de los extremos y un signo más en el otro. El paciente puntúa la magnitud de la intensidad sensitiva o el grado de disconfort del dolor que siente en ese momento. A la magnitud del dolor establecida por el paciente en relación con cada descriptor se le asigna un puntuación que oscila desde 0 (signo menos) hasta 20 (signo más). La puntuación 10 representa una intensidad del dolor o un grado de disconfort igual a la magnitud implicada por el descriptor. Se pueden obtener puntuaciones totales medias para la intensidad sensitiva y el grado de disconfort promediando las puntuaciones del paciente en cada uno de los componentes de 12 ítems.

La Escala Diferencial de Descriptores ha demostrado ser diferencialmente sensible a las intervenciones farmacológicas que alteran la dimensión sensitiva o la dimensión de disconfort (Atkinson et al 1998, 1999, Gracely et al 1978b, 1979, 1982). Los resultados subrayan la importancia de utilizar medidas multidimensionales del dolor, con instrucciones claras al paciente, para poder puntuar por separado la intensidad sensitiva y los aspectos de disconfort del dolor (Gracely & Dubner 1987). Cuando se utiliza junto con técnicas de emparejamiento cruzado de modalidades, la Escala Diferencial de Descriptores ha demostrado ser un instrumento fiable y válido, con propiedades de proporcionalidad de escala (Gracely et al 1979a,b).

Gracely & Kwilosz (1988) han evaluado las propiedades psicométricas de la Escala Diferencial de Descriptores para su uso en la medición clínica del dolor. Para ello, utilizaron una muestra de 91 pacientes odontológicos que acababan de sufrir la extracción del tercer molar. A estos pacientes, se les administró el componente de intensidad y el componente de disconfort de la Escala Diferencial de Descriptores 1 y 2 horas después de la intervención. Las puntuaciones totales en ambos componentes mostraron una elevada fiabilidad test-retest, al igual que en las puntuaciones derivadas de

cada uno de los ítems. Los coeficientes de correlación entre los ítems y la puntuación total revelaron que existía un grado elevado de consistencia interna en los dos componentes de la Escala Diferencial de Descriptores. Una de las características más útiles de esta escala es su capacidad para definir una medida de la consistencia de la escala que puede utilizarse para identificar perfiles no válidos del paciente, generados por una forma de respuesta inconsistente. La eliminación de los perfiles no válidos mejora la fiabilidad y la consistencia interna de la Escala Diferencial de Descriptores.

Más recientemente, se ha encontrado que la dimensión de intensidad de la Escala (DDS-I) satisface los tres criterios que debe reunir cualquier instrumento para la medición del dolor. Doctor y colaboradores han demostrado que la DDS-I es sensible para detectar pequeños cambios (1 mA) en la estimulación eléctrica aplicada a la piel (Doctor et al 1995). Debido a su varianza de error relativamente grande, las puntuaciones de intensidad del dolor de las escalas visuales analógicas carecen del grado de sensibilidad que se ha encontrado en la DDS-I. En este estudio también se confirmó la propiedad de proporcionalidad de escala de la DDS-I, y se obtuvieron datos que hablan a favor de su consistencia interna (Doctor et al 1995).

PROCEDIMIENTOS CONDUCTUALES PARA MEDIR EL DOLOR

La investigación reciente en el desarrollo de medidas conductuales para medir el dolor ha producido una serie muy amplia y compleja de técnicas observacionales y de escalas de puntuación, diseñadas para evaluar las conductas objetivas que acompañan a la experiencia dolorosa (Keefe et al 2001). Las técnicas que han demostrado tener otra fiabilidad y validez son especialmente útiles para medir el dolor en lactantes y niños en edad preverbal, así como en adultos que, por diferentes razones, no dominan el idioma o padecen algún tipo de trastorno mental que les impide comunicarse de forma eficaz. En todos estos casos, las medidas conductuales del dolor proporcionan información importante que, de otra forma, no podría obtenerse basándose únicamente en el autoinforme del paciente. Además, cuando se administran junto con una medida subjetiva puntuada por el paciente, las medidas conductuales pueden darnos un cuadro más amplio y preciso de la experiencia dolorosa completa. Sin embargo, las medidas conductuales del dolor no pueden sustituir a las medidas basadas en la autopuntuación cuando el paciente es capaz de comunicarse con eficacia y la aplicación de estas medidas es factible.

La experiencia subjetiva del dolor y las conductas relacionadas con él son, aparentemente, un reflejo de los mismos procesos nerviosos. No obstante, la complejidad del cerebro humano sugiere que, aunque la experiencia y la conducta se suelen correlacionar, están lejos de ser dos hechos idénticos. Un sujeto puede tener una personalidad estoica, de tal forma que una conducta tranquila será el reflejo de lo que realmente siente. Otro sujeto puede estar buscando la compasión de las personas que están con él (o un analgésico o cualquier otro objetivo deseado), y puede, por tanto, exagerar sus quejas, hasta el punto de presentar una conducta que no suele observarse en las personas que sienten ese tipo de dolor. La concordancia entre las autopuntuaciones del sujeto sobre el dolor que siente, por un lado, y las puntuaciones dadas por las enfermeras y los médicos, por otro, puede ser bastante baja (Choinière et al 1990, Cleeland 1989, Loeser 1989, Teske et al 1983, Van der Does 1989), pero, incluso en presencia de una correlación significativa entre el personal sanitario y el paciente, los primeros tienden a subestimar el grado del dolor que el paciente describe, especialmente cuando el dolor es muy intenso (Baker et al 2001). Además, cuando el personal sanitario observa una discordancia entre la conducta no verbal y las quejas verbales del paciente, la discrepancia se resuelve generalmente no prestando atención a lo que el paciente dice (Craig 1989, Craig & Prkachin 1983). Estos estudios subrayan la importancia de obtener múltiples medidas del dolor, y deben hacernos pensar que, dado que el dolor es una experiencia subjetiva, el autoinforme del paciente es la medida más válida de esta experiencia.

PROCEDIMIENTOS FISIOLÓGICOS PARA MEDIR EL DOLOR

El dolor va acompañado muchas veces de cambios fisiológicos profundos, especialmente cuando la lesión o la enfermedad es de carácter agudo (Kehlet & Wilmore 2002). Los correlatos fisiológicos del dolor pueden servir para clarificar los mecanismos que subyacen a la experiencia dolorosa, y, por tanto, pueden darnos una información muy útil que, a su vez, puede servir para desarrollar nuevas modalidades terapéuticas (Chapman et al 1985, Price 1988). Los correlatos fisiológicos de la experiencia dolorosa que suelen medirse son la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la actividad electrodérmica, la actividad electromiográfica y los potenciales evocados corticales. A pesar de las elevadas correlaciones iniciales entre el inicio del dolor y los cambios en estas respuestas fisiológicas, se produce una habituación a lo largo del tiempo, a modo de una adaptación al dolor (Gracely 1989). Además, estas respuestas fisiológicas no son específicas para la experiencia dolorosa per se, y se observan también en situaciones de excitación y estrés. Los estudios que han examinado la respuesta endocrino-metabólica al estrés producido por las incisiones quirúrgicas indican que, bajo ciertas condiciones, es posible disociar los diferentes aspectos de la respuesta al estrés y al dolor (Kehlet 1986, 1988). Una lesión grave en un miembro denervado produce una respuesta corticosuprarrenal importante (Kehlet 1988), pero el uso de la anestesia general elimina claramente la experiencia consciente del dolor en respuesta a la incisión quirúrgica, sin alterar el aumento rápido e inmediato que se produce en los niveles plasmáticos de cortisol (Brandt et al 1976, Christensen et al 1982). Estos estudios indican que, aunque se produzcan muchos cambios fisiológicos, inmunitarios y endocrinos en la experiencia del dolor, son inespecíficos, ya que aparecen también en la respuesta general al estrés.

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado gracias a una beca de investigación de los Canadian Institutes of Health Research concedida a JK, así como a la beca A7891 del Natural Sciences and Engineering Reasearch Council de Canadá concedida a RM.

Bibliografía

Aboud F E, Hiwot M G, Arega A et al 2003 The McGill Pain Questionnaire in Amharic: Zwai Health Center patients' reports on the experience of pain. Ethiopian Medical Journal 41(1):45–61

al Balawi S, Tariq M, Feinmann C 1996 A double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the efficacy of subcutaneous sumatriptan in the treatment of atypical facial pain. International Journal of Neuroscience 86(3–4):301–309

Atkinson J H, Kremer E F, Ignelzi R J 1982 Diffusion of pain language with affective disturbance confounds differential diagnosis. Pain 12:375–384

Atkinson J H, Slater M A, Williams R A et al 1998 A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. Pain 76(3):287–296

Atkinson J H, Slater M A, Wahlgren D R et al 1999 Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. Pain 83(2):137–145

Baker A, Ferguson S A, Roach G D et al 2001 Perceptions of labour pain by mothers and their attending midwives. Journal of Advanced Nursing 35(2):171–179

Bartko D, Kondos M, Jansco S 1984 Slovak version of the McGill-Melzack's questionnaire on pain. Ceskoslovenska Neurologie a Neurochirurgie 47:113–121

Becker N, Sjogren P, Bech P et al 2000 Treatment outcome of chronic non-malignant pain patients managed in a Danish multidisciplinary pain centre compared to general practice: a randomised controlled trial. Pain 84(2–3):203–211

Beecher H K 1959 Measurement of subjective responses. Oxford University Press, New York

Bejarano P F, Noriego R D, Rodriguez M L et al 1985 Evaluación del dolor: adaptatión del cuestionario del McGill [Evaluation of pain: adaptation of the McGill pain questionniare.]. Revista Columbia Anesesia 13:321–351

Bijur P E, Latimer C T, Gallagher E J 2003 Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. Academic Emergency Medicine 10(4):390–392

Birch S, Jamison R N 1998 Controlled trial of Japanese acupuncture for chronic myofascial neck

pain: assessment of specific and nonspecific effects of treatment. Clinical Journal of Pain 14(3):248–255
Birklein F, Riedl B, Sieweke N et al 2000 Neurological findings in complex regional pain syndromes—analysis of 145 cases. Acta Neurologica Scandinavica 101(4):262–269
Boureau F, Luu M, Doubrère J F et al 1984 Elaboration d'un questionnaire d'auto-évaluation de la douleur par liste de qualicatifs [Development of a self-evaluation questionnaire comprising pain descriptors]. Thérapie 39:119–129
Boureau F, Luu M, Doubrère J F 1992 Comparative study of the validity of four French McGill Pain Questionnaire (MPQ) versions. Pain 50:59–65
Brandt M R, Kehlet H, Binder C et al 1976 Effect of epidural analgesia on the glucoregulatory endocrine response to surgery. Clinical Endocrinology 5:107–114
Bruehl S, Chung O Y, Burns J W 2003 Differential effects of expressive anger regulation on chronic pain intensity in CRPS and non-CRPS limb pain patients. Pain 104(3):647–654
Burckhardt C 1984 The use of the McGill Pain Questionnaire in assessing arthritis pain. Pain 19:305–314
Burckhardt C S, Bjelle A 1994 A Swedish version of the short-form McGill Pain Questionnaire. Scandinavian Journal of Rheumatology 23(2):77–81
Burckhardt C S, Clark S R, Bennett R M 1992 A comparison of pain perceptions in women with fibromyalgia and rheumatoid arthritis: relationship to depression and pain extent. Arthritis Care and Research 5(4):216–222
Carlsson A M 1983 Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. Pain 16:87–101
Chapman C R, Casey K L, Dubner R et al 1985 Pain measurement: an overview. Pain 22:1–31
Charter R A, Nehemkis A M 1983 The language of pain intensity and complexity: new methods of scoring the McGill Pain Questionnaire. Perceptual and Motor Skills 56:519–537
Chen A C N, Treede R D 1985 McGill Pain Questionnaire in assessing the differentiation of phasic and tonic pain: behavioral evaluation of the 'pain inhibiting pain' effect. Pain 22:67–79
Chen A C N, Dworkin S F, Haug J et al 1989 Human pain responsivity in a tonic pain model: psychological determinants. Pain 37:143–160
Choinière M, Amsel R 1996 A visual analogue thermometer for measuring pain intensity. Journal of Pain and Symptom Management 11(5):299–311
Choinière M, Melzack R, Girard N et al 1990 Comparisons between patients' and nurses' assessments of pain and medication efficacy in severe burn injuries. Pain 40:143–152
Christensen P, Brandt M R, Rem J et al 1982 Influence of extradural morphine on the adrenocortical and hyperglycaemic response to surgery. British Journal of Anaesthesia 54:23–27
Clark W C, Fletcher J D, Janal M N et al 1995 Hierarchical clustering of pain and emotion descriptors: toward a revision of the McGill Pain Questionnaire. In: Bromm B, Desmedt J E (eds) Advances in pain research and therapy. Raven Press, New York, p 319–330
Cleeland C S 1989 Measurement of pain by subjective report. In: Chapman C R, Loeser J D (eds) Advances in pain research and therapy, vol 12. Raven Press, New York, p 391–401
Craig K D 1989 Clinical pain measurement from the perspective of the human laboratory. In: Chapman C R, Loeser J D (eds) Advances in pain research and therapy, vol 12. Raven Press, New York, p 433–442
Craig K D, Prkachin K M 1983 Nonverbal measures of pain. In: Melzack R (ed) Pain measurement and assessment. Raven Press, New York, p 173–182
Crockett D J, Prkachin K M, Craig K D 1977 Factors of the language of pain in patients and normal volunteer groups. Pain 4:175–182
De Benedittis G, Massei R, Nobili R et al 1988 The Italian pain questionnaire. Pain 33:53–62
Doctor J N, Slater M A, Atkinson J H 1995 The Descriptor Differential Scale of pain intensity: an evaluation of item and scale properties. Pain 61(2):251–260
Drewes A M, Helweg-Larsen S, Petersen P et al 1993 McGill Pain Questionnaire translated into Danish: experimental and clinical findings. Clinical Journal of Pain 9(2):80–87
Dubuisson D, Melzack R 1976 Classification of clinical pain descriptors by multiple group discriminant analysis. Experimental Neurology 51:480–487
Dudgeon D, Ranbertas R F, Rosenthal S 1993 The short-form McGill Pain Questionnaire in chronic cancer pain. Journal of Pain and Symptom Management 8:191–195
Dworkin R H, Corbin A E, Young J P Jr et al 2003 Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology 60(8):1274–1283
Ekblom A, Hansson P 1988 Pain intensity measurements in patients with acute pain receiving afferent stimulation. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 51:481–486
Escalante A, Lichtenstein M J, Rios N et al 1996 Measuring chronic rheumatic pain in Mexican Americans: cross-cultural adaptation of the McGill Pain Questionnaire. Journal of Clinical Epidemiology 49(12):1389–1399
Fernandez E, Towery S 1996 A parsimonious set of verbal descriptors of pain sensation derived from the McGill Pain Questionnaire. Pain 66(1):31–37 [See erratum in Pain 68(2–3):437]
Ferracuti S, Romeo G, Leardi M G et al 1990 New Italian adaptation and standardization of the McGill Pain Questionnaire. Pain Suppl 5:S300
Fowlow B, Price P, Fung T 1995 Ambulation after sheath removal: a comparison of 6 and 8 hours of bedrest after sheath removal in patients following a PTCA procedure. Heart and Lung 24(1):28–37
Gagliese L, Katz J 2003 Age differences in postoperative pain are scale dependent: a comparison of measures of pain intensity and quality in younger and older surgical patients. Pain 103(1–2):11–20
Gagliese L, Melzack R 1997 Age differences in the quality of chronic pain: a preliminary study. Pain Research and Management 2:157–162
Gaston-Johansson F, Albert M, Fagan E et al 1990 Similarities in pain descriptors of four different ethnic–culture groups. Journal of Pain and Symptom Management 5:94–100
Georgoudis G, Watson P J, Oldham J A 2000 The development and validation of a Greek version of the short-form McGill Pain Questionnaire. European Journal of Pain 4(3):275–281
Georgoudis G, Oldham J A, Watson P J 2001 Reliability and sensitivity measures of the Greek version of the short form of the McGill Pain Questionnaire. European Journal of Pain 5(2):109–118
Gracely R H 1983 Pain language and ideal pain assessment. In: Melzack R (ed) Pain measurement and assessment. Raven Press, New York, p 71–78
Gracely R H 1989 Pain psychophysics. In: Chapman C R, Loeser J D (eds) Advances in pain research and therapy, vol 12. Raven Press, New York, p 211–229
Gracely R H 1992 Evaluation of multi-dimensional pain scales. Pain 48:297–300
Gracely R H, Dubner R 1987 Reliability and validity of verbal descriptor scales of painfulness. Pain 29:175–185
Gracely R H, Kwilosz D M 1988 The Descriptor Differential Scale: applying psychophysical principles to clinical pain assessment. Pain 35:279–288
Gracely R H, McGrath P A, Dubner R 1978a Ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors. Pain 5:5–18
Gracely R H, McGrath P A, Dubner R 1978b Validity and sensitivity of ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors: manipulation of affect by diazepam. Pain 5:19–29
Gracely R H, McGrath P A, Dubner R 1979 Narcotic analgesia: fentanyl reduces the intensity but not the unpleasantness of painful tooth pulp sensations. Science 203:1361–1379
Gracely R H, Dubner R, McGrath P A 1982 Fentanyl reduces the intensity of painful tooth pulp sensations: controlling for detection of active drugs. Anesthesia and Analgesia 61:751–755
Graham C, Bond S S, Gerkovitch M M et al 1980 Use of the McGill Pain Questionnaire in the assessment of cancer pain: replicability and consistency. Pain 8:377–387
Grönblad M, Lukinmaa A, Konttinen Y T 1990 Chronic low-back pain: intercorrelation of repeated measures for pain and disability. Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine 22:73–77
Grushka M, Sessle B J 1984 Applicability of the McGill Pain Questionnaire to the differentiation of 'toothache' pain. Pain 19:49–57
Hack T F, Cohen L, Katz J et al 1999 Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. Journal of Clinical Oncology 17(1):143–149
Harden R N, Carter T D, Gilman C S et al 1991 Ketorolac in acute headache management. Headache 31:463–464
Harrison A 1988 Arabic pain words. Pain 32:239–250
Hartman L M, Ainsworth K D 1980 Self-regulation of chronic pain. Canadian Journal of Psychiatry 25:38–43
Hasegawa M, Hattori S, Mishima M et al 2001 The McGill Pain Questionnaire, Japanese version, reconsidered: confirming the theoretical structure. Pain Research and Management 6(4):173–180
Hobara M, Fujiwara H, Clark W C et al 2003 A translation of the multidimensional affect and pain survey (MAPS) from English to Japanese. Gan To Kagaku Ryoho 30(5):721–729
Holroyd K A, Holm J E, Keefe F J et al 1992 A multi-center evaluation of the McGill Pain Questionnaire: results from more than 1700 chronic pain patients. Pain 48:301–311
Hui Y L, Chen A C 1989 Analysis of headache in a Chinese patient population. Ma Tsui Hsueh Tsa Chi 27:13–18
Jenkinson C, Carroll D, Egerton M et al 1995 Comparison of the sensitivity to change of long and short form pain measures. Quality of Life Research 4(4):353–357
Jensen M P, Karoly P 2001 Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk D C, Melzack R (eds) Handbook of pain assessment, 2nd edn. Guilford Press, New York, p 15–34
Jensen M P, Chen C, Brugger A M 2002 Postsurgical pain outcome assessment. Pain 99(1–2):101–109
Jerome A, Holroyd K A, Theofanous A G et al 1988 Cluster headache pain vs. other vascular headache pain: differences revealed with two approaches to the McGill Pain Questionnaire. Pain 34:35–42
Katz J 1992 Psychophysical correlates of phantom limb experience. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 55:811–821
Katz J, Melzack R 1991 Auricular TENS reduces phantom limb pain. Journal of Pain and Symptom Management 6:73–83
Katz J, Clairoux M, Kavanagh B P et al 1994 Pre-emptive lumbar epidural anaesthesia reduces postoperative pain and patient-controlled morphine consumption after lower abdominal surgery. Pain 59:395–403
Katz J, Cohen L, Schmid R et al 2003 Postoperative morphine use and hyperalgesia are reduced by preoperative but not intraoperative epidural analgesia: implications for preemptive analgesia and the prevention of central sensitization. Anesthesiology 98(6):1449–1460
Keefe F J, Williams D A, Smith S J 2001 Assessment of pain behavior. In: Turk D C, Melzack R (eds) Handbook of pain assessment, 2nd edn. Guilford Press, New York, p 170–187
Kehlet H 1986 Pain relief and modification of the stress response. In: Cousins M J, Phillips G D (eds) Acute pain management. Churchill Livingstone, New York, p 49–75
Kehlet H 1988 Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications. In: Cousins M J, Bridenbaugh P O (eds) Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain, 2nd edn. JB Lippincott, Philadelphia, p 145–188
Kehlet H, Wilmore D W 2002 Multimodal strategies to improve surgical outcome. American Journal of Surgery 183(6):630–641
Ketovuori H, Pöntinen P J 1981 A pain vocabulary in Finnish—the Finnish pain questionnaire. Pain 11:247–253
Kim H S, Schwartz-Barcott D, Holter I M et al 1995 Developing a translation of the McGill Pain Questionnaire for cross-cultural comparison: an example from Norway. Journal of Advanced Nursing 21(3):421–426
King R B 1993 Topical aspirin in chloroform and the relief of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia. Archives of Neurology 50(10):1046–1053
Kiss I, Müller H, Abel M 1987 The McGill Pain Questionnaire—German version. A study on cancer pain. Pain 29:195–207
Klepac R K, Dowling J, Rokke P et al 1981 Interview vs. paper-and-pencil administration of the McGill Pain Questionnaire. Pain 11:241–246
Kling J W, Riggs L A 1971 Experimental psychology. Holt, Rinehart, and Winston, New York
Kremer E, Atkinson J H 1983 Pain language as a measure of effect in chronic pain patients. In: Melzack R (ed) Pain measurement and assessment. Raven Press, New York, p 119–127
Kremer E, Atkinson J H, Ignelzi R J 1982 Pain measurement: the affective dimensional measure of the McGill Pain Questionnaire with a cancer pain population. Pain 12:153–163
Lahuerta J, Smith B A, Martinez-Lage J L 1982 An adaptation of the McGill Pain Questionnaire to the Spanish language. Schmerz 3:132–134

Lázaro C, Bosch F, Torrubia R et al 1994 The development of a Spanish questionnaire for assessing pain: preliminary data concerning reliability and validity. European Journal of Psychological Assessment 10:145–151
Lázaro C, Caseras X, Whizar-Lugo V M et al 2001 Psychometric properties of a Spanish version of the McGill Pain Questionnaire in several Spanish-speaking countries. Clinical Journal of Pain 17(4):365–374
Leavitt F, Garron D C 1980 Validity of a back pain classification scale for detecting psychological disturbance as measured by the MMPI. Journal of Clinical Psychology 36:186–189
Leavitt F, Garron D C, Whisler W W et al 1978 Affective and sensory dimensions of pain. Pain 4:273–281
Loeser J D 1989 Pain relief and analgesia. In: Chapman C R, Loeser J D (eds) Advances in pain research and therapy, vol 12. Raven Press, New York, p 175–182
Love A, Leboeuf D C, Crisp T C 1989 Chiropractic chronic low back pain sufferers and self-report assessment methods. Part I. A reliability study of the visual analogue scale, the pain drawing and the McGill Pain Questionnaire. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics 12:21–25
Lowe N K, Walker S N, McCallum R C 1991 Confirming the theoretical structure of the McGill Pain Questionnaire in acute clinical pain. Pain 46:53–60
Lynch M E, Clark A J, Sawynok J 2003 Intravenous adenosine alleviates neuropathic pain: a double blind placebo controlled crossover trial using an enriched enrolment design. Pain 103(1–2):111–117
McCreary C, Turner J, Dawson E 1981 Principal dimensions of the pain experience and psychological disturbance in chronic low back pain patients. Pain 11:85–92
McGuire D B, Altomonte V, Peterson D E et al 1993 Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. Oncology Nursing Forum 20(10):1493–1502
Maiani G, Sanavio E 1985 Semantics of pain in Italy: the Italian version of the McGill Pain Questionnaire. Pain 22:399–405
Mapi Research Institute 2003 Quality of life instruments data base. Online. Available: http://www.qolid.org
Masedo A I, Esteve R 2000 Some empirical evidence regarding the validity of the Spanish version of the McGill Pain Questionnaire (MPQ-SV). Pain 85(3):451–456
Masson E A, Hunt L, Gem J M et al 1989 A novel approach to the diagnosis and assessment of symptomatic diabetic neuropathy. Pain 38:25–28
Melzack R 1975 The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain 1(3):277–299
Melzack R 1983 Pain measurement and assessment. Raven Press, New York
Melzack R 1987 The short-form McGill Pain Questionnaire. Pain 30:191–197
Melzack R, Casey K L 1968 Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo D (ed) The skin senses. Thomas, Springfield, p 423–443
Melzack R, Perry C 1975 Self-regulation of pain: the use of alpha-feedback and hypnotic training for the control of chronic pain. Experimental Neurology 46:452–469
Melzack R, Torgerson W S 1971 On the language of pain. Anesthesiology 34:50–59
Melzack R, Taenzer P, Feldman P et al 1981 Labour is still painful after prepared childbirth training. Canadian Medical Association Journal 125:357–363
Melzack R, Wall P D, Ty T C 1982 Acute pain in an emergency clinic: latency of onset and description patterns related to different injuries. Pain 14:33–43
Melzack R, Kinch R, Dobkin P et al 1984 Severity of labour pain: influence of physical as well as psychologic variables. Canadian Medical Association Journal 130:579–584
Melzack R, Katz J, Jeans M E 1985 The role of compensation in chronic pain: analysis using a new method of scoring the McGill Pain Questionnaire. Pain 23:101–112
Melzack R, Terrence C, Fromm G et al 1986 Trigeminal neuralgia and atypical facial pain: use of the McGill Pain Questionnaire for discrimination and diagnosis. Pain 27:297–302
Mongini F, Italiano M 2001 TMJ disorders and myogenic facial pain: a discriminative analysis using the McGill Pain Questionnaire. Pain 91(3):323–330
Mongini F, Italiano M, Raviola F et al 2000 The McGill Pain Questionnaire in patients with TMJ pain and with facial pain as a somatoform disorder. Cranio 18(4):249–256
Mongini F, Deregibus A, Raviola F et al 2003 Confirmation of the distinction between chronic migraine and chronic tension-type headache by the McGill Pain Questionnaire. Headache 43(8):867–877
Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E et al 2002 Greek McGill Pain Questionnaire: validation and utility in cancer patients. Journal of Pain and Symptom Management 24(4):379–387
Nikolajsen L, Hansen C L, Nielsen J et al 1996 The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. Pain 67(1):69–77
Nikolajsen L, Ilkjaer S, Kroner K et al 1997 The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. Pain 72(3):393–405
Ohnhaus E E, Adler R 1975 Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. Pain 1:374–384
Pearce J, Morley S 1989 An experimental investigation of the construct validity of the McGill Pain Questionnaire. Pain 39:115–121
Perry F, Heller P H, Levine J D 1988 Differing correlations between pain measures in syndromes with or without explicable organic pathology. Pain 34:185–189
Perry F, Heller P H, Levine J D 1991 A possible indicator of functional pain: poor pain scale correlation. Pain 46:191–193
Pimenta C A, Teixeiro M J 1996 [Proposal to adapt the McGill Pain Questionnaire into Portuguese.] Revista Da Escola de Enfermagem Da USP 30(3):473–483
Price D D 1988 Psychological and neural mechanisms of pain. Raven Press, New York
Price D D, Harkins S W 1987 Combined use of experimental pain and visual analogue scales in providing standardized measurement of clinical pain. Clinical Journal of Pain 3:1–8
Price D D, McGrath P A, Rafii A et al 1983 The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. Pain 17:45–56
Price D D, Harkins S W, Rafii A et al 1986 A simultaneous comparison of fentanyl's analgesic effects on experimental and clinical pain. Pain 24:197–203
Price D D, Harkins S W, Baker C 1987 Sensory-affective relationships among different types of clinical and experimental pain. Pain 28:297–307
Price D D, Riley J L III, Wade J B 2001 Psychophysical approaches to measurement of the dimensions and stages of pain. In: Turk D C, Melzack R (eds) Handbook of pain assessment, 2nd edn. Guilford Press, New York, p 53–75
Prieto E J, Hopson L, Bradley L A et al 1980 The language of low back pain: factor structure of the McGill Pain Questionnaire. Pain 8:11–19
Putzke J D, Richards J S, Hicken B L et al 2002 Pain classification following spinal cord injury: the utility of verbal descriptors. Spinal Cord 40(3):118–127
Radvila A, Adler R H, Galeazzi R L et al 1987 The development of a German language (Berne) pain questionnaire and its application in a situation causing acute pain. Pain 28:185–195
Reading A E 1979 The internal structure of the McGill Pain Questionnaire in dysmenorrhea patients. Pain 7:353–358
Reading A E, Newton J R 1977 On a comparison of dysmenorrhea and intrauterine device related pain. Pain 3:265–276
Reading A E, Everitt B S, Sledmere C M 1982 The McGill Pain Questionnaire: a replication of its construction. British Journal of Clinical Psychology 21:339–349
Reading A L 1982 An analysis of the language of pain in chronic and acute patient groups. Pain 13:185–192
Rice A S, Maton S 2001 Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. Pain 94(2):215–224
Roche P A, Klestov A C, Heim H M 2003 Description of stable pain in rheumatoid arthritis: a 6 year study. Journal of Rheumatology 30(8):1733–1738
Ruoff G E, Rosenthal N, Jordan D et al 2003 Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. Clinical Therapeutics 25(4):1123–1141
Satow A, Nakatani K, Taniguchi S et al 1990 Perceptual characteristics of electrocutaneous pain estimated by the 30-word list and visual analog scale. Japanese Psychological Review 32:155–164
Scrimshaw S V, Maher C G 2001 Randomized controlled trial of neural mobilization after spinal surgery. Spine 26(24):2647–2652
Sedlak K 1990 A Polish version of the McGill Pain Questionnaire. Pain Suppl 5:S308
Serrao J M, Marks R L, Morley S J et al 1992 Intrathecal midazolam for the treatment of chronic mechanical low back pain: a controlled comparison with epidural steroid in a pilot study. Pain 48:5–12
Solcová I, Jacoubek B, Sÿkora J et al 1990 Characterization of vertebrogenic pain using the short form of the McGill Pain Questionnaire. Casopis Lekaru Ceskych 129:1611–1614
Stein C, Mendl G 1988 The German counterpart to McGill Pain Questionnaire. Pain 32:251–255
Stelian J, Gil I, Habot B et al 1992 Improvement of pain and disability in elderly patients with degenerative osteoarthritis of the knee treated with narrow-band light therapy. Journal of the American Geriatrics Society 40:23–26
Strand L I, Wisnes A R 1991 The development of a Norwegian pain questionnaire. Pain 46:61–66
Tahmoush A J 1981 Causalgia: redefinition as a clinical pain syndrome. Pain 10:187–197
Teske K, Daut R L, Cleeland C S 1983 Relationships between nurses' observations and patients' self-reports of pain. Pain 16:289–296
Thomas V, Heath M, Rose D et al 1995 Psychological characteristics and the effectiveness of patient-controlled analgesia. British Journal of Anaesthesia 74(3):271–276
Torgerson W S 1988 Critical issues in verbal pain assessment: multidimensional and multivariate issues. In: American Pain Society abstracts. American Pain Society, Washington
Towery S, Fernandez E 1996 Reclassification and rescaling of McGill Pain Questionnaire verbal descriptors of pain sensation: a replication. Clinical Journal of Pain 12(4):270–276
Turk D C, Rudy T E, Salovey P 1985 The McGill Pain Questionnaire reconsidered: confirming the factor structures and examining appropriate uses. Pain 21:385–397
Turner J A, Cardenas D D, Warms C A et al 2001 Chronic pain associated with spinal cord injuries: a community survey. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 82(4):501–509
Van Buren J, Kleinknecht R 1979 An evaluation of the McGill Pain Questionnaire for use in dental pain assessment. Pain 6:23–33
Van der Does A J W 1989 Patients' and nurses' ratings of pain and anxiety during burn wound care. Pain 39:95–101
van der Kloot W A, Oostendorp R A, van der Meij J et al 1995 [The Dutch version of the McGill Pain Questionnaire: a reliable pain questionnaire.] Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 139(13):669–673
van Lankveld W, van 't Pad Bosch P, van de Putte L et al 1992 [Pain in rheumatoid arthritis measured with the visual analogue scale and the Dutch version of the McGill Pain Questionnaire.] Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 136(24):1166–1170
Vanderiet K, Adriaensen H, Carton H et al 1987 The McGill Pain Questionnaire constructed for the Dutch language (MPQ-DV). Preliminary data concerning reliability and validity. Pain 30:395–408
Veilleux S, Melzack R 1976 Pain in psychotic patients. Experimental Neurology 52:535–563
Verkes R J, Van der Kloot W A, Van der Meij J 1989 The perceived structure of 176 pain descriptive words. Pain 38:219–229
Watt-Watson J, Stevens B, Costello J et al 2000 Impact of preoperative education on pain management outcomes after coronary artery bypass graft surgery: a pilot. Canadian Journal of Nursing Research 31(4):41–56
Wilkie D J, Savedra M C, Holzemier W L et al 1990 Use of the McGill Pain Questionnaire to measure pain: a meta-analysis. Nursing Research 39:36–41
Wilkie D J, Huang H Y, Reilly N et al 2001 Nociceptive and neuropathic pain in patients with lung cancer: a comparison of pain quality descriptors. Journal of Pain and Symptom Management 22(5):899–910
Williams A C de C, Davies H T, Chadury Y 2000 Simple pain rating scales hide complex idiosyncratic meanings. Pain 85(3):457–463w

CAPÍTULO 19

Medición y evaluación del dolor en pacientes pediátricos

Patrick J. McGrath y Anita M. Unruh

Resumen

El tratamiento adecuado del dolor en los niños depende de una evaluación y medición apropiadas. En las dos últimas décadas, se han producido importantes avances en la medición del dolor en la población pediátrica, y actualmente se dispone de muchos instrumentos de medida adecuados para la medición del dolor agudo de corta duración en todos los niños, y de excelentes medidas para los niños que, debido a su edad, no pueden hacer un autoinforme. En este momento, hay instrumentos muy prometedores para la medición del dolor a más largo plazo en niños que no pueden realizar un autoinforme.

Las escalas conductuales pueden servir para evaluar el dolor en niños de menos de 6 años. En el caso de los niños de más de 6 años, se pueden utilizar las escalas de autoinforme con caras. En torno a la edad de 8 años, los niños ya son capaces de puntuar el dolor que sienten en una escala de 0 a 10, y pueden, incluso, utilizar descriptores del dolor. Cuando el paciente sufre un déficit cognitivo importante, se utilizan las escalas conductuales, con independencia de la edad.

Debido a las normas impuestas por las autoridades sanitarias y otros organismos oficiales, en muchos centros médicos de Estados Unidos y Canadá se lleva a cabo una evaluación del dolor en todos los pacientes hospitalizados, pero no está claro si esta medición se hace de forma correcta y si el personal sanitario actúa o no en consonancia con los resultados obtenidos. Se ha prestado menos atención a medir la influencia del dolor sobre el paciente, lo cual es especialmente importante en el caso del dolor crónico o recidivante. Proponemos la utilización de un esquema que incluye el dolor y la influencia de éste sobre conductas específicas (restricción de la actividad) y sobre el desempeño del rol social. Este esquema de evaluación puede servir para detectar problemas concretos que pueden requerir asistencia médica, psicológica o social.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se han producido avances importantes en la medición del dolor en los niños, y los investigadores están ahora prestando la debida atención a la fiabilidad y validez de los instrumentos utilizados para este fin. Según parece, la medición del dolor suele realizarse en los hospitales, pero se hace con mucha menor frecuencia en el contexto de la atención ambulatoria.

El dolor es un hecho privado, personal y subjetivo que sólo puede medirse objetivamente utilizando una de estas tres estrategias:

- Atender a lo que el niño dice sobre el dolor que siente (medidas de autoinforme).
- Atender a la forma en que reacciona el niño en respuesta al dolor (medidas conductuales).
- Atender a la forma en que reacciona el organismo del niño al dolor (medidas fisiológicas).

Los neonatos, los niños en edad preverbal y los que sufren una discapacidad sensorial o cognitiva importante no pueden describir sus experiencias, por lo que es necesario utilizar medidas conductuales y fisiológicas. Incluso en el caso de los niños que ya pueden hablar, no siempre es posible utilizar las medidas de autoinforme.

EVALUACIÓN Y MEDICIÓN

La medición se refiere al hecho de aplicar unidades de medida a algún aspecto del dolor (p. ej., la intensidad). Es como utilizar una regla para determinar la altura de un objeto, mientras que la evaluación consiste en decidir si lo que es importante medir es la altura, la longitud, el peso o la resistencia. Por tanto, la evaluación es un concepto mucho más amplio que la medición, y debe adaptarse al objeto que se está investigando.

Si bien los instrumentos para la medición del dolor son cada más vez complejos, la evaluación no ha progresado en la misma medida. Hay por lo menos cuatro grupos de investigadores que han elaborado baterías de pruebas estandarizadas para la evaluación del dolor en la población pediátrica (Abu-Saad 1990, McGrath 1990, Savedra & Tesler 1989, Varni et al 1987). Estas pruebas están inspiradas en el Cuestionario del Dolor de McGill (Melzack 1975). Cada una de estas baterías mide la localización e intensidad del dolor y algunos factores que pueden estar relacionados con el dolor pero a los que no suele prestarse mucha atención ni en la investigación ni en la clínica.

El dolor y su influencia sobre el niño pueden conceptualizarse en cuatro niveles:

- El primer nivel es el de la aparición de una enfermedad o alteración que produce el dolor.
- El segundo nivel consiste en el desarrollo de los síntomas asociados con el dolor.
- El tercer nivel es el de las restricciones de la actividad, que se producen cuando, por culpa del dolor, el niño no es capaz de realizar una determinada actividad de forma normal.
- El cuarto nivel es el de las limitaciones para el desempeño del rol social, que tienen lugar cuando la experiencia del niño se traslada al contexto social (las limitaciones para el desempeño del rol social tienen que ver con la desventaja social que sufre el niño por culpa del dolor, y de las restricciones de la actividad que éste provoca).

En la Tabla 19.1 se expone la relación existente entre estos cuatro niveles. Para ello se presenta el caso de tres niños ficticios.

Las enfermedades y las distintas alteraciones que puede sufrir un niño, a veces, producen una cantidad importante de dolor, pero otras veces no. Por ejemplo, algunos niños que padecen artritis reumatoide sufren dolor, pero no todos. De la misma forma, el dolor no siempre da lugar a una restricción de la actividad del niño. Algunos niños siguen realizando las mismas actividades a pesar del dolor, mientras que otros dejan de hacer determinadas cosas aunque el dolor que sufren es menos intenso. También hay que considerar la posibilidad de que la restricción de las actividades no tenga un efecto negativo sobre el desempeño del rol social. Por ejemplo, un niño que no puede practicar deporte, puede desarrollar otras aficiones e intereses que le permitirán interactuar de forma normal con

Tabla 19.1•Ejemplos de niños que sufren dolor, restricción de las actividades y dificultades para el desempeño del rol social

	James	Duyen	Erin
Enfermedad	Operación quirúrgica para el tratamiento de un osteosarcoma en la pierna	Jaqueca y cefalea tensional	Síndrome doloroso regional complejo tipo I
Tipo de dolor	Dolor frecuente en la pierna de tipo urente, sordo, en puñalada	Episodios intensos una vez al mes, dolor de cabeza todos los días	Dolor urente e intenso en la pierna derecha
Restricción de las actividades	Anda con dificultad Ha dejado de jugar al fútbol Juega al baloncesto en silla de ruedas	Evita las situaciones asociadas con la aparición de los episodios de jaqueca	Anda con dificultad
Dificultades para el desempeño del rol social	Ninguna dificultad	Dificultades graves para el desempeño del rol social en la familia, en el colegio y en la relación con otros niños. Muchos días se queda en cama, se siente deprimida	No participa activamente en los deportes pero le gusta ser espectador Falta poco al colegio Muy pocas dificultades para el desempeño del rol social

sus amigos y compañeros de colegio. Muchos niños que padecen un dolor crónico o recidivante consiguen adaptarse muy bien a su situación, pero éste no es siempre el caso. A veces, el dolor no es la causa, y las limitaciones en el desempeño del rol social no es el efecto, pues también puede ocurrir a la inversa. Por ejemplo, un niño puede estar siempre en cama y socialmente aislado (limitación del desempeño del rol social), lo cual puede exacerbar el dolor y disminuir la forma física del pequeño. Es muy importante tener en cuenta los cuatro niveles que se han señalado, porque la causa de los problemas puede ser diferente en cada nivel, y, por tanto, las intervenciones diseñadas para solucionar el problema también deberán ser distintas. Así, por ejemplo, cuando el niño presenta dolor y falta al colegio, se debería poner el mismo interés en que el niño vuelva al colegio como en prescribirle un tratamiento médico. Además, lo que provoca el dolor puede no ser lo mismo que lo mantiene, y, lo que es más importante, puede que no tenga nada que ver con lo que hace que el niño falte al colegio. El tratamiento seguramente no tendrá éxito si se dirige únicamente al dolor como síntoma. Aunque existe una relación muy clara entre la enfermedad, el dolor, la restricción de la actividad y las limitaciones en el desempeño del rol social, la correlación entre estos cuatro factores está muy lejos de ser perfecta.

La intervención dirigida a tratar la enfermedad que provoca el dolor siempre es importante, pero hay que tener en cuenta que, en algunos casos, la causa del dolor no puede determinarse, o la enfermedad no es susceptible de tratamiento. Siempre que hay dolor se debe proceder a una intervención para intentar suprimirlo o aliviarlo; sin embargo, la mayoría de los niños en los que se observa restricción de la actividad o limitaciones del desempeño del rol social necesitarán, además, intervenciones específicas para resolver estos problemas.

Discrepancias en la evaluación del dolor

Tanto dentro de un mismo nivel como entre dos o más niveles, pueden producirse concordancias y discrepancias en la medición y evaluación del dolor. La concordancia no suele provocar ningún problema, por lo que la atención debe dirigirse a las discrepancias. Cuando un niño funciona a un nivel superior del que cabría esperar, no es sólo aceptado sino que, además, puede ser admirado, y los adultos le animarán a seguir funcionando de esa manera. Esto puede ser un problema cuando la actividad del niño empeora el daño producido por la enfermedad. Así, por ejemplo, los niños que practican un deporte de forma regular pueden querer competir, o el entrenador puede animarles a hacerlo, sin tener en cuenta que esto puede agravar la enfermedad que sufren.

La discrepancia más problemática se produce cuando la restricción de la actividad del niño o las limitaciones del desempeño de su rol social son mayores de lo que cabría esperar teniendo en cuenta la enfermedad que sufre. Una reacción frecuente a esta discrepancia es «pasar a lo psicológico» (Wall 1989), que consiste en asumir que el niño está simulando o que padece alguna alteración psicológica, incluso cuando no hay evidencia de ninguna de estas dos cosas.

La discrepancia dentro de un mismo nivel puede producirse debido a las contradicciones entre distintos tipos de conductas, contextos o momentos temporales. La discrepancia entre el autoinforme del dolor que hace el niño y la evaluación que hacen los observadores no es algo inusual. Por ejemplo, los niños que informan de niveles moderados de dolor cuando se les pregunta, pueden estar jugando tranquilamente y dar la sensación de que no sienten ningún tipo de dolor. Sin embargo, esto puede ser una forma normal de adaptación al dolor.

Un médico o un psicólogo que tiene que vérselas con información contradictoria sobre la cantidad de dolor que sufre el niño puede tener dificultades para decidir qué hacer. Incluso, puede ver esta discrepancia con excesiva preocupación, y pensar que el niño está fingiendo o que tiene algún problema psicológico. De hecho, el diagnóstico de trastorno por somatización se establece muchas veces cuando se observa una discrepancia entre la enfermedad y los síntomas que presenta el niño. En muchos casos, este diagnóstico no está justificado, y siempre que se observa una discrepancia es necesario proceder a una evaluación más atenta y exhaustiva.

Psicometría de la medición del dolor

El objetivo de la medición del dolor es asignar un valor al dolor. El nivel más sencillo de medición es el nominal o, en el caso del dolor, el dicotómico (es decir, determinar simplemente si hay o no dolor). Este nivel de medición puede ser útil para las pruebas de detección sistemática (*screening*) o para el triaje. Por ejemplo, utilizamos un juicio dicotómico para decidir si nuestro hijo pequeño siente o no dolor, y, por tanto, si debemos hacer o no algo al respecto. El segundo nivel de medida es el ordinal, y consiste en atribuir un rango al dolor. Con las medidas ordinales se puede determinar si el dolor es más o menos intenso que otro dolor; es decir, se pueden hacer comparaciones cuantitativas. Este nivel de medida es necesario cuando se trata de tomar una decisión sobre qué hacer con el paciente. Por ejemplo, es necesario saber si el dolor es suficientemente intenso como para que merezca la pena realizar algún tipo de intervención terapéutica. También hay que saber si la intervención propuesta será capaz o no de reducir el dolor. El tercer nivel de medida es la medición en intervalos, en la cual existen intervalos iguales entre cada uno de los valores o rangos. En este nivel, se parte del valor 0, a partir del cual se construye una escala, dentro de la cual todos los valores a partir del 0

están separados por un mismo espacio. Aunque existe algún debate al respecto (Bieri et al 1990), la mayoría de las medidas del dolor en los niños son mediciones de nivel ordinal.

Fiabilidad y validez

Dos de las propiedades psicométricas más importantes de la medición del dolor son la fiabilidad y la validez. La fiabilidad se refiere a la consistencia o reproducibilidad de las mediciones. La fiabilidad interna se refiere al grado de similitud existente entre los diferentes puntos que componen el instrumento de medida. Por ejemplo, si en una escala para la medición del dolor se utilizan tres puntos que miden la respuesta facial, cabe esperar que exista un grado razonablemente alto de interrelación o fiabilidad interna entre estos tres puntos. La fiabilidad interna perfecta indica que no es necesario incluir tantos puntos en el instrumento de medida, mientras que la fiabilidad interna baja indica que el instrumento no está midiendo lo que se pretende medir (el dolor) o que está midiendo, además, otras cosas distintas. La fiabilidad interjueces se refiere al grado de concordancia entre dos o más observadores cuando se trata de puntuar el hecho observado, utilizando el mismo instrumento de medida. Muchas medidas de autoinforme del dolor en niños, como las escalas faciales y las escalas de puntuación numérica, son instrumentos formados por un único punto (una cara o un número), y, por tanto, no es posible calcular la fiabilidad interna. Por otro lado, dado que el dolor varía muchas veces a lo largo del tiempo, ha habido poco interés por parte de los investigadores en la fiabilidad temporal, denominada fiabilidad test-retest.

La validez se refiere a hasta qué punto el instrumento de medida mide realmente lo que pretende medir. La validez teórica se refiere a si la medida tiene o no sentido. Por ejemplo, utilizar la respuesta facial tiene sentido para medir el dolor, y, por tanto, tiene una validez teórica elevada. La validez de constructo se refiere a cualquier evidencia que haga más creíble la medida. Por ejemplo, si la medida del dolor que se ha obtenido con un determinado instrumento aumenta cuando se somete al sujeto a un procedimiento médico invasivo, y disminuye cuando se le administra un analgésico, sugiere la validez de constructo de este instrumento para medir el dolor. Dado que el dolor es una experiencia subjetiva y, por tanto, no se puede medir directamente, la medición sólo se puede llevar a cabo indirectamente mediante autoinforme u observación de la conducta o de las variables fisiológicas. Esto quiere decir que ni en los niños ni en los adultos puede existir un instrumento de medida del dolor definitivo que tenga una fiabilidad y una validez perfectas. En el caso de los niños más pequeños, no es posible utilizar medidas de autoinforme, por lo que es necesario recurrir a las medidas conductuales y fisiológicas.

Utilidad

La utilidad de un instrumento de medida se refiere al grado en el cual es útil para lograr un fin práctico. Un aspecto de la utilidad es la facilidad de uso, y otro es la versatilidad. Un instrumento de medida del dolor que tenga que ser administrado por un profesional específicamente entrenado para ello, que requiera un tiempo de administración de 10 minutos y que sólo se pueda aplicar a adolescentes que presentan dolor agudo, es menos fácil de aplicar y menos versátil (y, por tanto, también menos útil) que un instrumento de medida del dolor que puede ser administrado por cualquiera en unos cuantos segundos y a sujetos de diferentes grupos de edad y con dolor tanto agudo como crónico. Algunas medidas del dolor se utilizan en la investigación, pero no en la clínica, debido a que son demasiado caras, llevan demasiado tiempo o tienen que ser administradas por un profesional con un nivel demasiado elevado de especialización. Además, algunas medidas del dolor, como el autoinforme de un niño sobre la intensidad promedio de la cefalea durante la semana anterior, pueden no ser lo suficientemente precisas o detalladas para utilizarlas como base de una decisión clínica, pero pueden muy útiles en un estudio epidemiológico.

ESTRATEGIAS PARA LA MEDICIÓN DEL DOLOR

Los tres aspectos del dolor que se tienen en cuenta con mayor frecuencia son el subjetivo (medido mediante autoinforme), el conductual (medido mediante muestreo de las conductas del sujeto y codificación, clasificación o puntuación del comportamiento) y el biológico (medido mediante el muestreo de respuestas fisiológicas, potenciales eléctricos y pruebas de laboratorio). Todas las medidas del dolor son indirectas, y todas están sujetas a sesgos en la recogida e interpretación de los datos. No hay evidencia que indique que los niños de más de 6 o 7 años sean menos precisos que los adultos a la hora de realizar un autoinforme. Tampoco hay evidencia de que los niños tengan más tendencia a introducir sesgos en sus autoinformes, conductas y respuestas fisiológicas que los adultos.

Medidas de autoinforme

Las medidas de autoinforme dependen de la descripción y valoración que el niño haga del dolor. Este informe puede incluir descripciones de las características más relevantes del dolor, como la intensidad, el patrón espacial/temporal y las cualidades del dolor. Puede incluir también afirmaciones, imágenes o sugerencias que el niño asocia con el dolor. Estas medidas, cuando es posible obtenerlas, deben considerarse como la forma más importante de evaluar y medir el dolor. Sin embargo, requieren que el niño tenga un desarrollo cognitivo y lingüístico apropiado, lo cual excluye a los niños en edad preverbal y a otros niños pequeños que, aunque sean capaces de hablar, no tienen aún la madurez suficiente para realizar un autoinforme. Los niños que se encuentran en las primera etapas del desarrollo lingüístico, pueden responder a preguntas sencillas (p. ej., «¿te duele?»).

Las medidas de autoinforme pueden verse afectadas por distintos sesgos. Después de una intervención quirúrgica, el niño puede negar que sienta dolor cuando se le pregunta, porque cree que si dice que siente dolor se le pondrá una inyección o cualquier otra cosa que le asusta, por lo que prefiere ocultar el dolor que siente. Además, cuando les pregunta su madre pueden describir el dolor de una forma diferente a como lo hacen cuando les pregunta una persona que ellos consideran que tiene autoridad, como el médico o la enfermera. Además, el tipo de pregunta y las opciones de respuesta (p. ej., preguntas de respuesta abierta o, por el contrario, una lista de comprobación) también pueden afectar de forma importante a la respuesta del niño.

Los métodos que se utilizan para obtener los autoinformes sobre el dolor son las preguntas directas, los adjetivos descriptores del dolor, las escalas de autopuntuación, las escalas de puntuación numérica y los procedimientos no verbales. Los informes espontáneos (p. ej., «me duele la barriguita») y las preguntas directas pueden ser útiles en el caso de los niños en edad preescolar que ya dominan el lenguaje, y también en los niños en edad escolar. No obstante, confiar únicamente en los informes espontáneos puede conducir a una subestimación importante del verdadero dolor que siente el niño, ya que muchos niños que sienten dolor no lo dicen. Los siguientes son ejemplos de preguntas directas:

- «¿El dolor que sientes ahora es igual que el dolor de estómago que tuviste la semana pasada?» (este tipo de preguntas sirve para ayudar al niño a realizar comparaciones entre lo que siente ahora y los que ha sentido en ocasiones anteriores).
- «¿Te duele desde que te despertaste esta mañana?» (esto sirve para dar al niño referencias temporales que le ayuden a fijar la duración del dolor).
- «¿Cuánto te duele? ¿Un poquito o mucho?» (se puede ayudar al niño a responder a estas preguntas de tipo cuantitativo utilizando objetos o gestos).

Si bien este tipo de preguntas es útil, también tiene sus limitaciones. Preguntas como «¿cómo está tu dolor hoy?» más que para medir el dolor suelen servir únicamente para iniciar una conversación, al tratarse de una pregunta de respuesta abierta, que son justamente las que más riesgos presentan de introducir sesgos. Además, no se puede asociar ningún número a la respuesta del niño. Por otro lado, incluso si se hacen preguntas específicas sobre la frecuencia, la intensidad y la duración del dolor, pueden tener carácter retrospectivo, y este tipo de preguntas suelen dar una información imprecisa o inexacta.

Preguntar a la madre sobre el dolor que sufre su hijo proporciona, en algunos casos, información suficiente para orientar el diagnóstico y el tratamiento, pero, en muchos otros casos, es insuficiente, especialmente cuando hay variaciones importantes en la expresión del dolor. Se puede obtener información más precisa sobre el dolor a partir del propio niño, utilizando medidas prospectivas adecuadamente validadas.

Las listas de adjetivos del dolor, como el Cuestionario del Dolor de McGill (Melzack 1975), se han utilizado con éxito en adolescentes para medir el dolor. Una ventaja importante de este tipo de escalas es que no están restringidas únicamente a la intensidad del dolor sino que miden también los aspectos afectivos y evaluativos. Wilkie et al (1990) han desarrollado una lista que incluye palabras de tipo sensitivo, afectivo y evaluativo, dirigida a niños de más de 8 años. Sin embargo, hasta la fecha, los autores aún no han podido determinar los diferentes patrones de palabras. Aunque estos métodos son interesantes debido a la riqueza de palabras con las que se puede describir el dolor, tienen el inconveniente de que no pueden aplicarse a los niños de menos de 8 años. Además, aún no se ha podido demostrar que en la práctica clínica sean superiores a los métodos más sencillos que miden únicamente la intensidad del dolor.

Las escalas de autoinforme de la intensidad del dolor varían en función del tipo y el número de puntos de anclaje. Estas escalas son de tres tipos: las escalas visuales analógicas, las escalas de categorías y las escalas de puntuación numérica.

Escalas visuales analógicas

Las escalas visuales analógicas (EVA) consisten en una línea vertical u horizontal, generalmente de 10 cm de longitud, con puntos de anclaje que pueden ser palabras o imágenes. La línea representa un *continuum*, en uno de cuyos extremos figura «no hay dolor» y en el otro «dolor máximo». Se pide al niño que indique en la línea cuánto dolor siente. Los niños de más de 5 o 6 años pueden utilizar las EVA con fiabilidad y validez. Se ha comprobado que las puntuaciones del niño en la escala se correlacionan con las de los padres, enfermeras y médicos (O'Hara et al 1987), y también se correlacionan con una serie de medidas conductuales del dolor (McGrath et al 1985). La Figura 19.1 proporciona un ejemplo clásico de una EVA (en la realidad, la línea tiene una longitud de 10 cm).

Algunos autores indican que la línea vertical es más apropiada que la horizontal porque en la vertical los niños pueden conceptualizar más fácilmente la idea de mayor o menor referida a la intensidad del dolor, ya que, para ellos, el concepto de alto y bajo está asociado con el de más y menos, pero no el concepto de derecha e izquierda. Maunuksela et al (1987) han desarrollado y validado una variante de EVA en forma de cuña de color rojo y blanco. Otros tipos de cuñas, aparte de la de estos autores, también se utilizan. Para utilizar una EVA, el niño debe tener la capacidad cognitiva necesaria para traducir la experiencia a un formato analógico y, además, debe comprender el concepto de proporcionalidad. Hay que tener cuidado cuando se reproduce varias veces la escala, para que el proceso no altere la longitud de la línea y produzca confusiones en la puntuación.

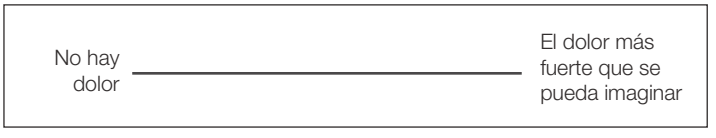


Fig. 19.1• Escala visual analógica.

Escalas de categorías

Las escalas de categorías (EC) consisten en una serie de palabras ordenadas a lo largo de un *continuum* de valor creciente (p. ej., no hay dolor, dolor suave, dolor medio, dolor intenso). El Poker Chip Tool (Instrumento de Fichas de Póquer) (Hester 1979) es un ejemplo de EC, en la que se pide al niño que evalúe la intensidad del dolor eligiendo entre 1 y 4 fichas de póquer que representan las «fichas del dolor» que el niño siente. Se ha observado que la elección del niño en esta prueba se correlaciona con la conducta observada durante la vacunación. Hester et al (1990) compararon la elección que hacían los niños con la de los padres y enfermeras, y demostraron que el instrumento tiene validez convergente. Además, los datos hablan a favor de la posibilidad de que tenga también validez discriminante en el caso de los niños de entre 4 y 8 años.

Las escalas de cara son otra forma de EC. Se utilizan caras que expresan diferentes intensidades del dolor. La Oucher Scale (Escala del ¡Ay!) (Beyer 1984) es una variante de las escalas de caras, y ha sido diseñada para medir la intensidad del dolor en niños de entre 3 y 12 años. Se presenta en formato póster, y consiste en una escala numérica vertical (0-100) colocada a la izquierda y en seis fotografías de niños con grados variables de dolor colocadas verticalmente a la derecha (Fig. 19.2). Los estudios de validez indican que los niños son capaces de clasificar las fotografías en la secuencia correcta y que las puntuaciones presentan una correlación elevada con las EVA y con el Instrumento de Fichas de Póquer de Hester (Beyer & Aradine 1987). Las puntuaciones de la Escala del ¡Ay! son sensibles a la reducción del dolor causada por la analgesia (Aradine et al 1988). Se han desarrollado y validado variantes de la Escala del ¡Ay! para niños de raza negra y de origen iberoamericano («hispanos»), ya que las fotografías que aparecen en la versión original son todas de niños de raza blanca.

Bieri et al (1990) han desarrollado una escala de caras para evaluar el dolor en niños de entre 6 y 8 años. En esta escala, se utilizan dibujos de caras de niños, y su diseño se basó en la literatura existente sobre la codificación de la expresión facial en los humanos. Se ha observado que existe un nivel elevado de acuerdo en la forma en la que los niños ordenan las caras en función de la intensidad del dolor que expresa cada una. Además, los niños perciben las caras como representando intervalos iguales. Se ha desarrollado y validado una versión de esta escala (Fig. 19.3) (Hicks et al 2001). Los resultados pueden transformarse en puntuaciones numéricas en una escala de 0 a 10, con el fin de poder hacer constar la puntuación en la historia clínica del niño. En resumen, las escalas de caras son fáciles de comprender por los niños, son baratas y tienen unas propiedades psicométricas excelentes.

Escalas de puntuación numérica

En las escalas de puntuación numérica se utilizan números (p. ej., 0-5, 0-10, 0-100) que reflejan el nivel creciente de intensidad del dolor. Para usar este tipo de escalas, el niño debe comprender el concepto de número. No se puede asumir que los intervalos a lo largo de la escala son iguales, y un cambio entre 0 y 3 no es necesariamente lo mismo que un cambio entre 6 y 9. Si bien se han realizado muy pocos estudios sobre las propiedades psicométricas de las escalas de puntuación numérica en niños, sin duda pueden desempeñar un papel importante en la práctica clínica, ya que parecen funcionar bien, no requiere el uso de ningún material especial, pueden ser comprendidas fácilmente por el personal sanitario y es fácil incluir el resultado en la historia clínica (p. ej., «el resultado de James es 7/10»).

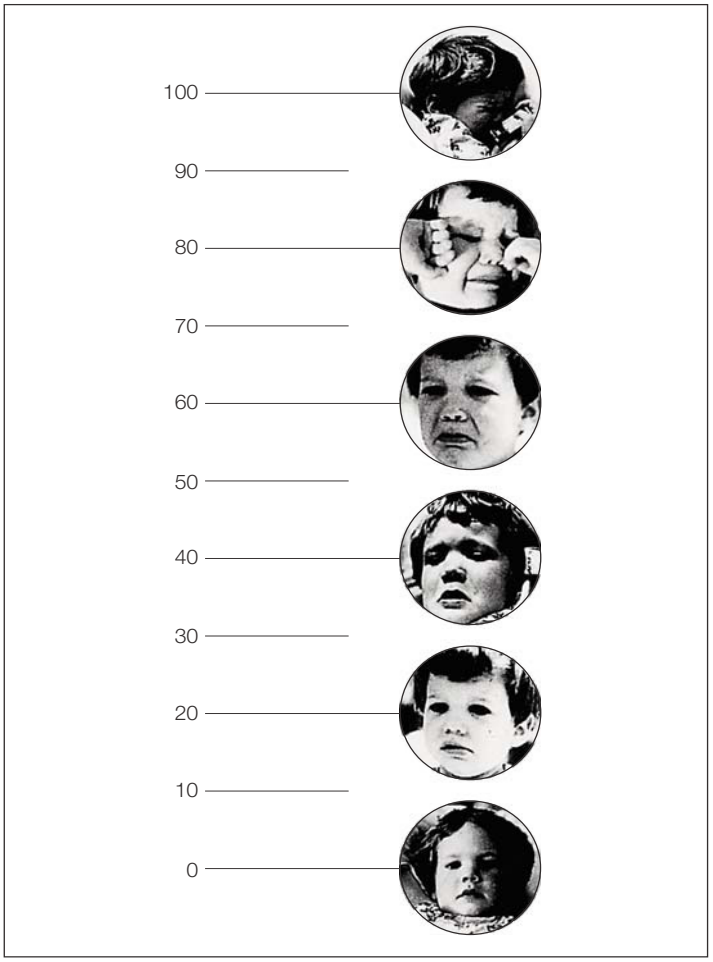


Fig. 19.2 •Escala del ¡Ay! (Oucher Scale). (Reproducido de Beyer 1984, con permiso del autor.)

Los diarios son un tipo especial de escalas de puntuación numérica en los que se toman medidas en serie del dolor. Los diarios del dolor se han utilizado para la medición de la cefalea, del dolor abdominal y del dolor de las extremidades. En el caso del formato más utilizado, la puntuación oscila entre 0 y 5, y cada número corresponde a una descripción verbal de la intensidad del dolor. La escala requiere una cantidad mínima de instrucciones, y tiene una fiabilidad interjueces satisfactoria cuando se realizan comparaciones entre las puntuaciones de los niños y las de los padres (Richardson et al 1983). Los diarios del dolor también pueden utilizarse para entrenar a los pacientes en estrategias de autocuidados. En la Figura 19.4 se presenta un diario que utilizamos en nuestra clínica y en nuestro trabajo de investigación. Los diarios del dolor electrónicos, como los de Internet o los asistentes digitales personales (PDA) son más fiables en los adultos que los diarios del dolor convencionales (Stone et al 2004), pero son más caros. En un estudio aleatorio, Palermo et al (2004) demostraron que los niños de más de 8 años, especialmente los de sexo masculino, tenían más tendencia a completar el diario del dolor cuando éste era un PDA que cuando se trataba de un diario convencional de lápiz y papel. Además, los que utilizaron un diario electrónico cometieron menos errores que los otros niños. Los diarios electrónicos pueden programarse para hacer y responder preguntas.

Medición no verbal del dolor

Los métodos no verbales se han utilizado fundamentalmente para evaluar los autoinformes del dolor. Se pide al niño que elija el color del dolor que siente o que haga un dibujo para describirlo. Según se ha informado, los niños tienen tendencia a asociar el dolor intenso con los colores rojo y negro (Unruh et al 1983). Además, el rojo y el negro son los colores que más utilizan los niños cuando se les pide que hagan un dibujo para describir el dolor que sienten, incluso cuando se trata de un dolor de baja intensidad (Kurylyszyn et al 1987). Los dibujos de los niños son ricos en detalles, están llenos de proyecciones emocionales y proporcionan una buena base para iniciar la conversación con el niño sobre el dolor que siente en ese momento. Si bien los dibujos pueden ser interpretados de forma fiable por personas especializadas y pueden indicar diferencias evolutivas, no está claro que los dibujos puedan darnos mucha información sobre la intensidad y el origen del dolor.

Las técnicas proyectivas no han demostrado ser eficaces para la medición del dolor en niños. Sin embargo, estas técnicas pueden ser de alguna utilidad cuando se realiza una evaluación más amplia de la actitud del niño frente a la experiencia dolorosa, así como de la percepción de la respuesta de la familia al dolor y de las estrategias de afrontamiento.

En resumen, existen varias medidas de autoinforme del dolor que son fáciles de utilizar en la práctica clínica. Sin embargo, los limites más bajos de estas medidas no han sido suficientemente investigados, y tampoco se ha demostrado aún claramente que uno de estos instrumentos de medida sea superior a los otros.

Medidas conductuales del dolor

El segundo componente del dolor que puede medirse es el comportamiento. Conductas como vocalizaciones, expresión facial y movimientos del cuerpo están muchas veces asociadas con el dolor. Anand y Craig (1996) han señalado que, en el caso de los niños en edad preverbal, la conducta debe considerarse el equivalente al autoinforme. No obstante, existe el problema aún no resuelto de distinguir entre la conducta asociada con formas de malestar distintas al dolor (p. ej., hambre, sed, ansiedad) y las asociadas con el dolor. La evidencia más sólida sobre la fiabilidad y la validez de las medidas conductuales del dolor provienen de estudios sobre tipos de dolor de poca duración, como la venopunción, la punción en el talón para obtener una muestra de sangre y la aspiración de la médula ósea. En estos casos sencillos, los períodos temporales después del pinchazo con la aguja se comparan con los períodos de tiempo durante los cuales no se realiza ningún procedimiento médico doloroso.

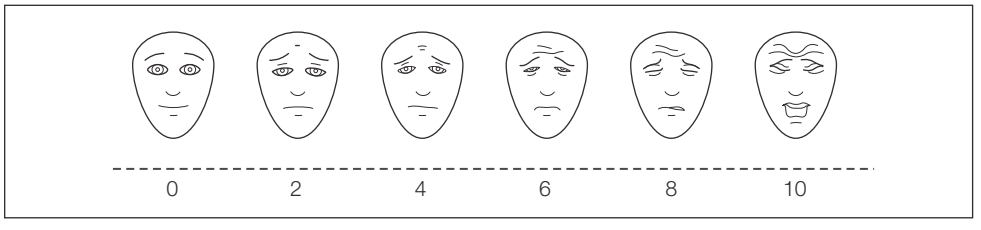


Fig. 19.3 •Faces Pain Scale-Revised (FPS-R) (Escala del Dolor con Caras-Revisada). Se le dan al niño las siguientes instrucciones: «Estas caras muestran cuánto le duele a cada persona. Esta cara (la persona que administra la prueba señala la cara situada más a la izquierda) muestra que no le duele nada. Las caras van mostrando cada vez más dolor (la persona que administra la prueba va señalando todas las caras de una en una de izquierda a derecha). Ésta (la persona que administra la prueba señala la cara situada más a la derecha) muestra el máximo de dolor. Señala la cara que muestra el dolor que sientes tú ahora». El niño no ve los números situados por debajo de la línea negra discontinua. (Reproducido de Hicks et al 2001. Copyright 2001The International Association for the Study of Pain.)

Semana 1
Diario del dolor de cabeza

Haz una anotación en el diario a la hora del desayuno, la comida y la cena y cuando te vayas a acostar

Nombre: ..... Semana que empezó:.....

Fecha	Hora	Puntuación intensidad	Otros síntomas	Medicación	Posibles causas del dolor
	Desayuno				
	Comida				
	Cena				
	Al acostarse				
	Desayuno				
	Comida				
	Cena				
	Al acostarse				
	Desayuno				
	Comida				
	Cena				
	Al acostarse				
	Desayuno				
	Comida				
	Cena				
	Al acostarse				
	Desayuno				
	Comida				
	Cena				
	Al acostarse				
	Desayuno				
	Comida				
	Cena				
	Al acostarse				
	Desayuno				
	Comida				
	Cena				
	Al acostarse				

Puntuaciones de intensidad del dolor
0 = No hay dolor de cabeza
1 – Dolor de cabeza – Sólo me doy cuenta de que me duele si presto atención
2 – Dolor de cabeza – A veces, puedo pasar del dolor sin ningún problema
3 – Dolor de cabeza – A veces, no puedo pasar del dolor, pero puedo hacer las actividades normales sin demasiados problemas
4 – Dolor de cabeza – Me resulta difícil concentrarme por culpa del dolor. Sólo puedo hacer tareas fáciles
5 – Dolor de cabeza – Por culpa del dolor, no puedo hacer nada

Fig. 19.4•Diario del dolor.

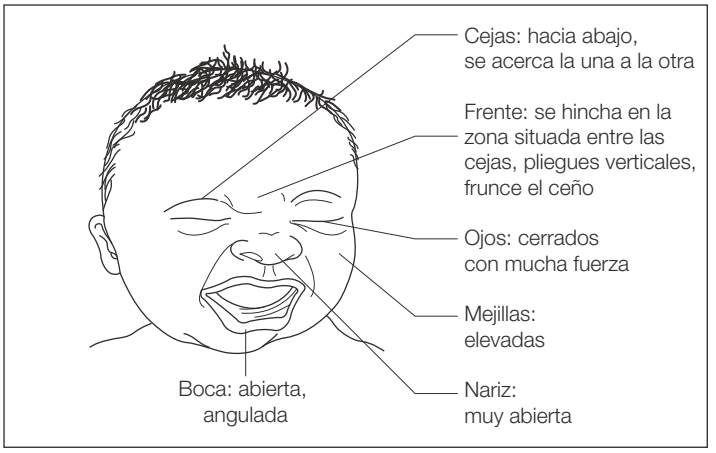


Fig. 19.5•Respuesta facial al dolor.

Además, se puede determinar la validez concurrente entre las diferentes medidas. Fradet et al (1990), por ejemplo, observaron que los autoinformes de los niños se correlacionaban de forma estadísticamente significativa, aunque modesta, con un medida conductual discreta con respecto al dolor (r = 0,54), así como con las estimaciones realizadas por las enfermeras (r = 0,52) y por los padres (r = 0,42).

Grunau y Craig (1987) han desarrollado el Neonatal Facial Action Coding System (Sistema de Codificación de la Acción Facial de los Neonatos, SCAFNN), que consiste en 10 acciones faciales que los codificadores entrenados pueden identificar a partir de una cinta de vídeo. También se ha desarrollado y validado un instrumento denominado Child Facial Action Coding System (Sistema de Codificación de la Acción Facial de los Niños, SCAFN) (Breau et al 2001, Gilbert et al 1999). La Figura 19.5 muestra las principales acciones faciales que se utilizan en estas escalas. Los movimientos faciales observados en respuesta al pinchazo en el talón para la obtención de una muestra de sangre son: abultamiento de la frente, ojos cerrados muy apretados, arrugamiento del área nasolabial, separación de los labios, lengua tensa, estiramiento de la boca y temblor en las mejillas (Grunau & Craig 1987). Los resultados indican que la respuesta facial al pinchazo en el talón es mayor en los bebés que están tranquilos y despiertos que en los que están dormidos. Las expresiones faciales son interesantes porque están relativamente exentas de comportamientos aprendidos, y pueden representar la respuesta innata del niño frente al dolor.

Hasta la fecha, los sistemas de codificación facial se han utilizado fundamentalmente en contextos de investigación y para dolores agudos de poca duración. Esta técnica requiere la grabación en vídeo, y se tarda bastante tiempo en puntuar las respuestas. Por estas razones, el SCAFNN y el SCAFN completos no son apropiados para su uso sistemático en la práctica clínica diaria. No obstante, Stevens (Stevens et al 1996, Stevens 1998) ha utilizado con éxito el análisis de las acciones faciales mediante un instrumento denominado Premature Infant Pain Profile (Perfil del Dolor en Lactantes Prematuros), que no requiere grabación en vídeo. El análisis de las acciones faciales puede ser difícil de grabar en bebés que tenían la cara obstruida debido a una intervención médica. Grunau et al (1998) han demostrado también que las acciones faciales de los bebés pueden ser codificadas sin necesidad de grabación en vídeo.

Varios investigadores (Craig et al 1984, Johnston & Strada 1986) han observado en los lactantes y niños pequeños movimientos corporales en repuesta al dolor. Las conductas observadas con mayor frecuencia son movimientos generales difusos en los neonatos, retirada de la extremidad afectada en los lactantes de 6 meses de edad, y tocarse la zona afectada en los lactantes de 12 meses. La Infant Pain Behaviour Rating Scale (Escala de Puntuación de la Conducta frente al Dolor en Lactantes) (Craig et al 1984) se basa en un muestreo temporal de la conducta de los lactantes, y recoge conductas relacionadas con el dolor (p. ej., rigidez, patalear), así como expresiones faciales y vocalizaciones en lactantes y niños pequeños. Esta escala ha demostrado tener una buena fiabilidad interjueces para la mayoría de los puntos que la componen. La validez también es satisfactoria. En un estudio sobre percepciones de las enfermeras del servicio de neonatología sobre el dolor de los recién nacidos, hubo un nivel elevado de acuerdo al clasificar las conductas de los niños como muestras de dolor, pero las enfermeras participantes en el estudio no pudieron asociar cada unas de estas conductas con mayor o menor intensidad del dolor (Pigeon et al 1989).

La Procedural Behavioural Rating Scale (Escala Procedimental para el Registro de Conductas) (Katz et al 1980) y la Observational Scale of Behavioural Distress (Escala para la Observación de las Conductas Indicativas de Malestar) (Jay et al 1983) fueron diseñadas para medir el dolor y las molestias causados por la aspiración de la médula ósea y la punción lumbar en pacientes oncológicos pediátricos. Las conductas incluidas en estas escalas son el llanto, los gritos, las restricciones de los movimientos, las restricciones de la conducta verbal, las demandas de apoyo emocional a los padres o al personal sanitario, la rigidez muscular, las expresiones verbales indicativas de dolor, la agitación de brazos y piernas, el nerviosismo y la búsqueda de información. Estas escalas tienen una fiabilidad interjueces satisfactoria por encima de 0,75 (Katz et al 1980, Jay et al 1983), y las conductas registradas mediante la Observational Scale of Behavioural se correlacionan con los autoinformes sobre el

dolor realizados por los niños y con las puntuaciones en un test de ansiedad (Jay et al 1983).

El llanto ha recibido mucha atención por parte de los investigadores. Se ha intentado establecer las características del llanto indicativo de dolor de los lactantes en términos de sus propiedades psicoacústicas (Grunau & Craig 1987, Johnston & Strada 1986). Grunau y Craig (1987) observaron que tanto el sexo como el estado psicológico afectaba al llanto. En lo que se refiere a la respuesta a la punción en el talón para la obtención de una muestra de sangre, los lactantes de sexo masculino empezaban a llorar antes y tenían más ciclos de llanto que las niñas. Los niños que estaban dormidos tardaban más tiempo en empezar a llorar que los que estaban despiertos. Si bien se han podido identificar algunas características del patrón del llanto durante la realización de procedimientos médicos, no se ha detectado ningún patrón único del llanto en respuesta a los estímulos dolorosos.

En el área de las medidas conductuales para el dolor más prolongado, existen tres escalas para medir el dolor que sienten los niños en el postoperatorio. Estas escalas han sido validadas en la primera fase del postoperatorio. La Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (Escala del Dolor del Hospital Infantil de Eastern Ontario) (McGrath et al 1985) consiste en seis conductas (llanto, expresión facial, expresión verbal, posición del tronco, posición como reacción al toque y posición de las piernas). La fiabilidad interjueces de esta escala es superior a 0,80, es sensible para detectar los cambios que tienen lugar después de la administración intravenosa de analgésicos opioides y se correlaciona con las puntuaciones de dolor dadas por las enfermeras de forma independiente. Hay diferentes variantes de esta escala. Beyer et al (1990) observaron que conductas como las muecas y los movimientos corporales se ven muy rara vez en los niños que sufren dolor postoperatorio una vez que han salido de la sala de recuperación postanestésica.

Gauvain-Piquard et al (1987), por su parte, han desarrollado una escala conductual de 15 puntos para evaluar el dolor en pacientes oncológicos pediátricos con edades comprendidas entre los 2 y los 6 años. Está formada por tres subescalas: conductas asociadas con el dolor, conducta psicomotora (p. ej., lentificación de los movimientos) y conductas indicativas de ansiedad. Esta escala parece tener una buena sensibilidad cuando se comparan los resultados obtenidos en diferentes pacientes, así como una fiabilidad interjueces adecuada.

La Postoperative Pain Measure for Parents (Medida Postoperatoria del Dolor para Padres) (Chambers et al 1996) se elaboró basándose en los informes de los padres en los que explicaban cuáles eran las conductas en las que solían fijarse para saber si sus hijos sentían o no dolor (Reid et al 1995). En la Tabla 19.2 aparecen los apartados de esta escala. Se correlaciona muy bien con los autoinformes, y tiene una sensibilidad y especificidad muy elevadas para detectar el dolor clínicamente importante. Además, está claro que mide el dolor, no la ansiedad. Ha sido validada en niños de menos de 2 años (Chambers et al 1996, 2003, Finley et al 2003).

La Non-Communicating Children's Pain Checklist (Lista de Comprobación para el Dolor en Niños Discapacitados para la Comunicación) (McGrath et al 1998) mide el dolor en niños que no pueden comunicarse debido a una deficiencia física o mental. En la Tabla 19.3 aparecen los apartados de esta escala. En Francia e Inglaterra, se han desarrollado escalas similares (Giusiano et al 1995, Stallard et al 2000). Breau ha llevado a cabo una serie muy extensa de estudios para la validación de esta escala en padres y personal sanitario, tanto para el dolor de larga duración como para el dolor postoperatorio (Breau et al 2002). Estos estudios han demostrado que la escala es válida y, además, es sensible para detectar los cambios producidos por las intervenciones farmacológicas dirigidas a disminuir el dolor.

Medidas conductuales. Resumen

Los investigadores han trabajado mucho en el campo de las medidas conductuales para el dolor agudo de poca duración en los niños. El interés por la medida del dolor de más larga duración ha aumentando en los últimos tiempos. Estos instrumentos de medida oscilan desde los que registran movimientos corporales hasta los que detectan la expresión facial del niño. El reto más importante para el futuro es el desarrollo de instrumentos de medida para el dolor a largo plazo y para poblaciones especiales, como niños con discapacidad física o mental.

Tabla 19.2•Cuestionario del dolor postoperatorio para los padres. (Reproducido de Chambers et al 1996. Elsevier Ltd.© 1996)

Por favor, conteste a las siguientes preguntas sobre su hijo:
¿Lloriquea o se queja más de lo normal?
¿Llora con más facilidad de lo que es habitual?
¿Juega menos de lo habitual?
¿No hace cosas que antes solía hacer?
¿Se le ve más serio y preocupado de lo normal?
¿Está más quieto de lo habitual?
¿Tiene menos energía de lo habitual?
¿Se niega a comer?
¿Come menos de lo normal?
¿Esconde la parte que le duele o no la utiliza cuando hace algo?
¿Intenta no golpearse en la parte que le duele?
¿Gime más de lo normal?
¿Tiene la cara más colorada de lo normal?
¿Quiere estar pegado a la madre (padre o persona que lo cuida) más de lo normal?
¿Toma la medicación a pesar de que normalmente se niega a tomarla?
Un punto por cada pregunta contestada con un «sí». *Seis o más puntos indican que existe dolor clínicamente importante.*

Medidas biológicas

Las medidas biológicas del dolor pediátrico presentan muchos de los problemas que tienen las medidas conductuales. Sobre todo, muchas veces es difícil determinar si la perturbación que se está midiendo se debe al dolor o a otras causas (p. ej., hambre). Algunos autores (p. ej., Porter 1993) señalan que la discriminación entre el dolor y otras situaciones de estrés carece de sentido en el caso de los lactantes, por lo que debe abandonarse cualquier intento de desarrollar una medida específica para el dolor en este grupo de edad y buscarse, en su lugar, una medida biológica del estrés. De forma parecida a como ocurre con las medidas conductuales del dolor, parece que las variables biológicas indicativas del dolor se van habituando o adaptando al dolor a largo plazo.

Existen suficientes datos sobre la frecuencia cardíaca, el oxígeno transcutáneo, la sudoración y las respuestas al estrés que permiten utilizar estas variables como medidas válidas del dolor, en algunas circunstancias. Hay menos datos que avalen el uso de las endorfinas, la respiración y la presión arterial. Sin embargo, es posible que, en el futuro, los investigadores encuentren que estas variables también son útiles para la medición del dolor.

Tabla 19.3• Non-Communicating Children's Pain Checklist (Lista de Comprobación para el Dolor en Niños Discapacitados para la Comunicación.) (Reproducido de McGrath et al. Mackeith Press © 1998)

Puntos y áreas de la lista de comprobación
Vocal
Gemidos, quejas, lloriqueos
Gritos/chillidos
Un sonido o vocalización específico de dolor
Comida/sueño
Come menos, no se interesa por la comida
Duerme más de lo normal
Duerme menos de lo normal
Relaciones sociales/personalidad
No colabora, está de mal humor, irritable o triste
Tiene menos relaciones sociales, se le ve retraído
Busca ponerse cómodo, busca la proximidad física con las personas
Tiene dificultad para distraerse, nada le distrae, le interesa o le satisface
Expresión facial del dolor (muecas, encogimiento de la cara)
Frunce el ceño
Cambios en los ojos (entorna los ojos, los abre mucho, los cierra muy apretados)
Mueca de la boca hacia abajo, no sonríe
Pone morritos (como si fuese a hacer pucheros), hace mohínes, cierra los labios muy fuerte o le tiemblan
Aprieta los dientes, le rechinan los dientes, mastica sin tener comida en la boca, saca la lengua
Actividad
No se mueve, menos activo de lo normal, está siempre quieto
Salta de un lado para otro, agitado, está inquieto
Se toca la parte del cuerpo que le duele o la señala
Protege la parte del cuerpo que le duele
Le duele cuando se le toca en la parte afectada; retira la parte afectada cuando se le toca
Mueve el cuerpo de tal forma que queda claro que le duele (cabeza hacia atrás, brazos caídos, se acurruca, se hace un ovillo)
Cuerpo y extremidades
Blando, desmadejado
Rígido, espástico, tenso
Se toca la parte que le duele o la señala
Protege la parte del cuerpo que le duele
Le duele cuando se le toca en la parte afectada; retira la parte afecta cuando se le toca
Mueve el cuerpo de tal forma que queda claro que le duele (cabeza hacia atrás, brazos caídos, se acurruca, se hace un ovillo)
Respuestas fisiológicas al dolor
Escalofríos
Cambios en la coloración de la piel, palidez
Sudoración
Lágrimas
Dificultad para respirar (coge el aire con ansia, respira con rapidez y profundidad)
Mantiene la respiración

Frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca es la medida biológica del dolor más utilizada en los lactantes y en los niños. En general, la frecuencia cardíaca aumenta en respuesta a los procedimientos médicos invasivos. No obstante, dependiendo de la duración del período durante el cual se ha realizado el muestreo, puede producirse una lentificación de la frecuencia cardíaca como primera respuesta al dolor (Johnston & Strada 1986). Parece haber diferencias importantes entre los recién nacidos sanos y los enfermos, y entre niños prematuros y los nacidos a término. En los neonatos enfermos y en los prematuros se observan, generalmente, respuestas más débiles, más variables y más desorganizadas (Field & Goldson 1984, Porter 1993). Porter (1993) ha descrito el uso del tono vagal como medida directa del control del sistema nervioso parasimpático, y como posible índice de estrés y malestar. Sin embargo, hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio para demostrar la superioridad de esta medida frente a la frecuencia cardíaca. Además, hasta ahora, no se ha llevado a cabo ningún estudio para intentar evaluar la frecuencia cardíaca como índice del dolor a largo plazo, aunque está claro que la frecuencia cardíaca no está significativamente elevada en el postoperatorio de niños mayores (O'Hara et al 1987).

Oxígeno transcutáneo

La medida transcutánea de la saturación de oxígeno de la hemoglobina disminuye durante la realización de procedimientos médicos dolorosos, como la circuncisión (Williamson & Williamson 1983), la punción lumbar (Porter et al 1987) y la intubación (Kelly & Finer 1984). Esto puede deberse a los cambios que se producen en la ventilación, o a la vasoconstricción producida por el estrés, como ocurre también durante la manipulación no dolorosa de los recién nacidos. El oxígeno transcutáneo es una medida que suele estar disponible en las Unidades de Cuidados Intensivos. No obstante, hay que tener en cuenta que la medida del nivel de oxigenación de la hemoglobina periférica puede verse influida por una serie de factores de confusión, especialmente en el caso de los pacientes en estado crítico.

Sudoración

Harpin y Rutter (1983) demostraron que en los recién nacidos a términos (pero no en los prematuros) la sudoración en la palma de la mano medida mediante un evaporímetro era un índice sensible del dolor producido por el pinchazo en el talón para la obtención de una muestra de sangre. Gedaly-Duff (1989) estudió el uso de una medida diferente: el índice de sudoración en la palma de la mano. Este índice mide el número de glándulas sudoríparas activas, más que la cantidad de sudoración. La sudoración en la palma de la mano se utiliza, generalmente, más como una medida de estrés que como una medida del dolor.

Respuesta al estrés

La cirugía y los traumatismos activan la liberación de las hormonas del estrés (hormonas corticoesteroideas, catecolaminas, glucagón y somatotropina). Esto da lugar a una cascada de acontecimientos que pueden tener efectos positivos sobre la curación de la herida, pero, en el caso de los recién nacidos enfermos, pueden tener un efecto desastroso. Anand y colaboradores (Anand et al 1987a, 1987b, Anand 1993) han descrito con detalle la respuesta al estrés producida por la cirugía en recién nacidos prematuros y a término. Esta respuesta, generalmente, consiste en un aumento importante de los niveles plasmáticos de catecolaminas, glucagón y hormonas corticoesteroideas y una disminución de la producción de insulina, lo que provoca hiperglucemia y acidosis láctica. La reacción a la anestesia es indicativa de la validez de las medidas, pero está claro que la respuesta al estrés es algo más que una simple medida del dolor. Aunque son útiles en el contexto de la investigación, su utilidad en la práctica clínica es bastante limitada.

La liberación de cortisol ha sido estudiada extensamente en adultos y, en menor medida, en lactantes y niños (Gunnar 1986). La liberación de cortisol no es específica del dolor, y se observa en muchas situaciones aversivas. Se han observado cambios importantes en los niveles plasmáticos de cortisol en respuesta a la circuncisión (Gunnar et al 1981). Sin embargo, los recién nacidos prematuros enfermos pueden tener niveles muy inestables, por lo que puede ser imposible detectar las pequeñas perturbaciones en los niveles de cortisol producidas por un procedimiento médico doloroso.

Lewis y Thomas (1990) realizaron un estudio transversal de lactantes sanos de 2, 4 y 6 meses de edad. Los resultados proporcionan datos muy

importantes sobre la complejidad de la respuesta al estrés, incluso en lactantes sanos de diferentes edades. Los autores estudiaron la respuesta de estos niños a la vacuna de la difteria-tos ferina-tétanos, y observaron que el aumento más pronunciado de los niveles de cortisol (medidos mediante una muestra de la saliva) se producía en los lactantes de 2 meses. En los de 4 meses, los cambios en los niveles de cortisol fueron muy pequeños, y la respuesta fue moderada en los de 6 meses. Las diferencias de edad en la respuesta del cortisol desaparecieron cuando la respuesta conductual se utilizó como covariable. Además, los valores iniciales (basales) de cortisol fueron importantes a la hora de interpretar la respuesta del cortisol a la estimulación dolorosa.

Últimamente, los investigadores se han interesado por la medición de los cambios que se producen en el sistema nervioso central durante las experiencias dolorosas en los adultos, utilizando técnicas de imagen. Si bien estas medidas sirven para mejorar nuestro conocimiento de la representación central del dolor, los hallazgos realizados en este campo no han sido replicados en niños debido a que la medición requiere el uso de procedimientos invasivos. Además, aún no se sabe cuál puede ser la utilidad clínica de estas medidas.

Medidas biológicas. Resumen

Los métodos biológicos para medir el dolor proporcionan información importante sobre la respuesta del organismo al daño. Estas medidas son especialmente importantes en la práctica clínica cuando indican que algo no funciona bien en el niño y puede afectar a la estabilidad médica del paciente. Sin embargo, las medidas biológicas no son específicas para el dolor. Además, en el caso del dolor a largo plazo, las variables biológicas se estabilizan debido a la adaptación que realiza el organismo. Otro problema es que se trata de medidas que muchas veces no están disponibles en la práctica clínica diaria.

Medidas compuestas

Dado que el dolor es un fenómeno multidimensional, y que ninguna medida del dolor por sí misma tiene suficiente fiabilidad y validez, se han elaborado medidas compuestas del dolor (Stevens 1998). Combinar descriptores puede servir para aumentar la fiabilidad y validez de los instrumentos de medida. Se han desarrollado varias escalas de este tipo, tanto para recién nacidos como para niños. Una revisión de estas escalas ha sido llevada a cabo por Stevens (1998). Dos de las más utilizadas y mejor validadas son el Premature Infant Pain Profile (PIPP) (Perfil del Dolor en Lactantes Prematuros) (Stevens et al 1996) y la COMFORT Scale (Ambuel et al 1992). La PIPP está formada por seis puntos cuyo valor varía según la edad gestacional que tiene el niño en el momento en el que se realiza la observación. Estos puntos son: estado conductual, cambios en la frecuencia cardíaca, cambios en la saturación de oxígeno, hinchazón de la frente, ojos apretados y arrugamiento de la zona nasolabial. Esta escala tiene unas propiedades psicométricas excelentes, y se utiliza actualmente en la práctica clínica (Ballantyne et al 1999).

La COMFORT Scale (Ambuel et al 1992) es una escala de 8 puntos pensados para medir el malestar (incluyendo el dolor) en las Unidades de Cuidados Intensivos pediátricas. Los puntos son: movimiento, tranquilidad, tensión facial, actitud de alerta, respuesta respiratoria, tono muscular, frecuencia cardíaca y presión arterial. Sus propiedades psicométricas son excelentes, y se puede realizar en sólo unos minutos. En un estudio recientemente realizado (Carnevale & Razack 2002) con niños intubados con ventilación mecánica en una Unidad de Cuidados Intensivos se encontró que el 97% de la varianza era explicada por los seis primeros puntos de la escala, mientras que la frecuencia cardíaca y la presión arterial tenían poca fiabilidad y validez. Los autores recomiendan revisar la COMFORT Scale y eliminar los dos últimos puntos.

RECOMENDACIONES Y DIRECTRICES PARA LA MEDICIÓN DEL DOLOR EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

La presión por parte de los profesionales y de los padres para que se realice la evaluación y medición del dolor en los niños ha llevado a las organizaciones profesionales y a los organismos públicos a publicar una serie de recomendaciones y directrices sobre este tema (Jacox & Spengler 2003). La American Society of Anesthesiologists (1994) aconseja administrar la analgesia adecuada a los lactantes intervenidos quirúrgicamente, teniendo en cuenta los resultados de la investigación de Anand et al (1987a, 1987b) y la campaña realizada por Jim Lawson para mejorar el tratamiento del dolor en los recién nacidos (Scanlon 1985). La American Academy of Pediatrics y la Canadian Paediatric Society (2000) han publicado un documento conjunto en el que se resume la extensa literatura existente sobre el dolor en los recién nacidos y se hacen una serie de recomendaciones. En Reino Unido, el Royal College of Paediatrics and Child Health (1997) ha publicado el libro titulado *Prevention and Control of Pain in Children. A Manual for Health Professionals*, y en 2002 el Royal College of Nursing publicó una serie de directrices clínicas para la detección y evaluación del dolor agudo en los niños. En Estados Unidos, entre 1992 y 1996, la Agency for Health Care Policy and Research (ahora denominada Agency for Healthcare Research and Quality) patrocinó la elaboración de directrices clínicas, divididas en tres documentos: dolor oncológico, dolor crónico y dolor agudo. Estos documentos incluían una sección sobre el dolor en la población pediátrica. Todas estas recomendaciones y directrices han servido para aumentar el grado de concienciación de los profesionales sanitarios hacia la evaluación y el tratamiento del dolor en los pacientes pediátricos.

Normas sobre la calidad de la asistencia sanitaria en lo que se refiere a la evaluación y al tratamiento del dolor. Las primeras fueron las de la Commission on Accreditation of Rehabilitative Facilities (1983). En 2000, la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) aprobó una serie de normas sobre la evaluación y el tratamiento del dolor que fueron puestas en práctica en el 2001. Estas normas exigen que el dolor sea evaluado y tratado, y se pongan en marcha medidas para valorar los resultados del tratamiento. Aún no se ha evaluado detalladamente la influencia de estas normas sobre la valoración y el tratamiento del dolor en la población pediátrica, pero parece que han servido para aumentar los esfuerzos dirigidos a evaluar, medir y tratar el dolor en los niños. Normas similares han sido publicadas en Canadá.

En Estados Unidos, además, la evaluación, medición y tratamiento del dolor se ha convertido en una estrategia de márketing para atraer clientes en un mercado tan competitivo como es el de la asistencia sanitaria. Weisman (2001) ha descrito la puesta en marcha de la denominada Comfort Zone™ en el Hospital Infantil de Wisconsin. Se trata de un programa que implica la puesta en práctica de una serie de estrategias y protocolos hospitalarios, formación y entrenamiento del personal sanitario, y seguimiento de los resultados obtenidos en el tratamiento del dolor.

El mayor problema para realizar la medición del dolor en los niños es que, a veces, no se hace lo más elemental y conocido. Todos los niños que presentan riesgo de sufrir dolor, incluyendo los que han sufrido una intervención quirúrgica y los que tienen una enfermedad que puede ser dolorosa, como el cáncer, la anemia drepanocítica, jaqueca o artritis, deben someterse cada cierto tiempo a pruebas para la detección y evaluación del dolor. El dolor de los niños hospitalizados debe anotarse en una hoja de registro varias veces al día (McGrath & Unruh 1987). Stevens (1990) ha demostrado que estas hojas de registro sirven para mejorar el tratamiento del dolor. El diario del dolor, cumplimentado por el niño o por uno de los padres, puede utilizarse en niños que presentan un riesgo importante de dolor recidivante. La medición del dolor debe ser uno de los parámetros a tener en cuenta en la evaluación de la calidad de la asistencia sanitaria en los hospitales. La medición y evaluación del

dolor pediátrico es un imperativo ético que todos los profesionales sanitarios están obligados a cumplir.

¿ES NECESARIO TRATAR SIEMPRE EL DOLOR?

Últimamente se han publicado varios trabajos sobre el desarrollo de los umbrales para el tratamiento del dolor en la población pediátrica. Los mismos niños consideran que no todos los dolores deben ser tratados. Por ejemplo, Gauthier et al (1998) y Demyttenaere et al (2001) observaron que los niños opinaban que sólo el dolor por encima de 3/10 debía ser tratado farmacológicamente. La erradicación del dolor en su totalidad es un objetivo poco realista en la práctica clínica. Sin embargo, el dolor que interfiere en las actividades diarias y en el desempeño del rol social del niño siempre debe ser tratado.

Limitación de las actividades debida al dolor

La limitación de las actividades por culpa del dolor se considera, a veces, una forma de discapacidad, y ha recibido poca atención, por lo menos de forma sistemática, en la literatura pediátrica. El cuestionario para la evaluación del dolor Varni (Thompson & Varni 1986, Varni et al 1987) y el instrumento de evaluación de Patricia McGrath (1990) contienen una medida de la discapacidad producida por el dolor. Sin embargo, no se conoce la validez de estas medidas ni la extensión de este tipo de discapacidad en las diferentes poblaciones. Walker y Greene (1991) han desarrollado y validado el Functional Disability Inventory (Cuestionario de Discapacidad Funcional). Se trata de una escala de 15 puntos que fue elaborada con mucho cuidado, y tiene una validez predictiva, concurrente y de construcción excelentes. Las medidas son estables a lo largo del tiempo y, a la vez, es sensible para detectar los cambios producidos por el tratamiento médico. Se trata de uno de los instrumentos más utilizados para la evaluación del dolor crónico pediátrico (Eccleston et al 2005).

Dificultades para el desempeño del rol social

Los tres roles principales de los niños están en la familia, en el colegio y en la relación con otros niños. En consecuencia, las limitaciones para el desempeño del rol social por culpa del dolor se observan en la familia, en el colegio y en las relaciones sociales. También en estos casos, a veces, se habla de discapacidad. Si bien los datos que existen sobre este tema son muy escasos, el absentismo escolar debido al dolor parece ser bastante infrecuente en la población infantil (Collin et al 1985); sin embargo, el efecto negativo del dolor sobre la familia y la calidad de vida del niño parece ser más importante (Hunfeld et al 2002a, 2002b). Hershey et al (2001) han desarrollado y validado un instrumento de medida denominado Ped-MIDAS, pensado para medir el efecto del dolor de cabeza sobre el desempeño del rol social en niños y adolescentes.

El dolor es una queja frecuente en los niños que tienen fobia al colegio. Sin embargo, el engaño es tan claro que los padres y el médico casi nunca prestan atención al dolor que dicen sentir estos niños. La prevalencia de las restricciones para la participación en las actividades sociales de los niños por culpa del dolor, probablemente, es más baja que la que se observa en los adultos. No obstante, los niños que presentan restricciones en el desempeño del rol social debido al dolor plantean un problema especialmente complicado al sistema sanitario, y una evaluación adecuada puede dar como resultado la puesta en práctica de un tratamiento más eficaz. Se ha realizado poca investigación sobre los factores que se correlacionan con las restricciones en el desempeño del rol social. En un estudio con una muestra pequeña, se encontró que las madres de los adolescentes que faltaban con frecuencia al colegio por culpa del dolor mostraban demasiada preocupación cuando sus hijos tenían que hacer alguna tarea que podría provocarles dolor, y apenas les dejaban que las hicieran ellos solos (Dunn-Geier et al 1986).

MEDICIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO QUE UTILIZAN LOS NIÑOS PARA EL DOLOR

Se han desarrollado instrumentos para medir la forma en que los niños se enfrentan al dolor. El más utilizado (Eccleston et al 2005) es el desarrollado por Reid et al (1998), denominado Pain Coping Questionnaire (Cuestionario de Afrontamiento del Dolor). Se trata de una escala de 39 puntos, divididos en tres subescalas principales: métodos, problemas y emociones. Crombez et al (2003), por su parte, desarrollaron y realizaron una validación preliminar de una escala de estrategias negativas de afrontamiento formada por 13 puntos y tres subescalas: meditación obsesiva, exageración e impotencia. No está claro qué papel desempeñan las estrategias de afrontamiento del dolor en niños y adolescentes, pero se trata de un tema fundamental para las intervenciones psicoterapéuticas basadas en el enfoque conductual-cognitivo. Las estrategias de afrontamiento negativas pueden llevar al niño a desarrollar conductas evitativas del dolor y, por tanto, pueden contribuir a aumentar las restricciones en el desempeño del rol social.

CONCLUSIONES

Existen medidas de autoinforme para la medición del dolor en niños, que han sido correctamente validadas. Las medidas conductuales cada vez están mejor validadas y se utilizan con mayor frecuencia. Las medidas fisiológicas todavía no han sido bien validadas, excepto en lo se refiere al dolor agudo de corta duración. Existen muy pocos instrumentos para medir y evaluar las restricciones en las actividades y en el desempeño del rol social en niños y adolescentes debidas al dolor.

Bibliografía

Abu-Saad H H 1990 Toward the development of an instrument to assess pain in children: Dutch study. In: Tyler D C, Krane E J (eds) Advances in pain research and therapy: pediatric pain. Raven Press, New York, p 101–106

Ambuel B, Hamlett K W, Marx C M et al 1992 Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. Journal of Pediatric Psychology 17:95–109

American Academy of Pediatrics and the Canadian Paediatric Society 2000 Prevention and management of pain and stress in the neonate. Pediatrics 105(2):454–461

American Society of Anesthesiologists 1994 Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting (Approved by the House of Delegates, October 16, 1994). Accessed at *www.asahq.org* October 1, 2004

Anand K J S 1993 The applied physiology of pain. In: Anand K J S, McGrath P J (eds) Pain in the neonate. Elsevier, Amsterdam p 39–66

Anand K J S, Craig K D 1996 New perspectives on the definition of pain. Pain 67:3–6

Anand K J S, Sippell W G, Aynsley-Green A 1987a Randomized trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. Lancet 1(8526):234

Anand K J S, Sippell W G, Schofield N M et al 1987b Does halothane anaesthesia decrease the stress response of newborn infants undergoing operation? British Medical Journal 296:668–672

Aradine C, Beyer J, Tompkins J 1988 Children's pain perceptions before and after analgesia: a study of instrument construct validity. Journal of Pediatric Nursing 3:11–23

Ballantyne M, Stevens B, McAllister M et al 1999 Validation of the premature infant pain profile in the clinical setting. Clinical Journal of Pain 15(4):297–303

Beyer J E 1984 The Oucher: a user's manual and technical report. Hospital Play Equipment, Evanston, IL

Beyer J E, Aradine C R 1987 Patterns of pediatric pain intensity: a methodological investigation of a self-report scale. Clinical Journal of Pain 3:130–141

Beyer J, Knott C B 1998 Construct validity estimation of the African–American and Hispanic versions of the Oucher Scale. Journal of Pediatric Nursing 13:20–31

Beyer J E, McGrath P J, Berde C 1990 Discordance between self-report and behavioral pain measures in 3–7 year old children following surgery. Journal of Pain and Symptom Management 5:350–356

Bieri D, Reeve R A, Champion G D et al 1990 The faces pain scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. Pain 41:139–150
Breau L M, McGrath P J, Craig K D et al 2001 Facial expression of children receiving immunizations: a principal components analysis of the child facial coding system. Clinical Journal of Pain 17(2):178–186
Breau L M, McGrath P J, Camfield C S et al 2002 Psychometric properties of the non-communicating children's pain checklist–revised. Pain 99:349–357
Carnevale F A, Razack S 2002 An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. Pediatric Critical Care Medicine 3(2):177–180
Chambers C T, Reid G J, McGrath P J et al 1996 Development and preliminary validation of a postoperative pain measure for parents. Pain 68:307–313
Chambers C T, Finley G A, McGrath P J et al 2003 The parents' postoperative pain measure: replication and extension to 2–6-year-old children. Pain 105(3):437–443
Collin C, Hockaday J M, Waters W E 1985 Headache and school absence. Archives of Disease in Childhood 60:245–247
Commission on Accreditation of Rehabilitation Facilities 1983 Accessed at *http://www.carf.org/* October 1, 2004
Craig K D, McMahon R J, Morison J D et al 1984 Developmental changes in infant pain expression during immunization injections. Social Science in Medicine 19:1331–1337
Crombez G, Bijttebier P, Eccleston C et al 2003 The child version of the pain catastrophizing scale (PCS-C): a preliminary validation. Pain 104:639–646
Demyttenaere S, Finley G A, Johnston C et al 2001 Pain treatment thresholds in children following major surgery. Clinical Journal of Pain 17:173–177
Dunn-Geier B J, McGrath P J, Rourke B P et al 1986 Adolescent chronic pain: the ability to cope. Pain 26:23–32
Eccleston C, Jordan A L, Crombez G 2005 The impact of chronic pain on adolescents: a review of previously used measures. Journal of Pediatric Psychology (in press)
Field T, Goldson E 1984 Pacifying effects of nonnutritive sucking on term and preterm neonates during heelstick procedures. Pediatrics 74:1012–1015
Finley G A, Chambers C T, McGrath P J et al 2003 Construct validity of the parents' postoperative pain measure. Clinical Journal of Pain 19:329–334
Fradet C, McGrath P J, Kay S et al 1990 A prospective survey of reactions to blood tests by children and adolescents. Pain 40:53–60
Gauthier J C, Finley G A, McGrath P J 1998 Children's self-report of postoperative pain intensity and treatment threshold: determining the adequacy of medication. Clinical Journal of Pain 14:116–120
Gauvain-Piquard A, Rodary C, Rezvani A et al 1987 Pain in children aged 2–6 years: a new observational rating scale elaborated in a pediatric oncology – preliminary report. Pain 31:177–188
Gedaly-Duff V 1989 Palmar sweat index use with children in pain research. Journal of Pediatric Nursing 4:3–8
Gilbert C A, Lilley C M, Craig K D et al 1999 Postoperative pain expression in preschool children: validation of the child facial coding system. Clinical Journal of Pain 15(3):192–200
Giusiano B, Jimeno M T, Collignon P et al 1995 Utilization of a neural network in the elaboration of an evaluation scale for pain in cerebral palsy. Methods of Information in Medicine 34:498–502
Grunau R V E, Craig K D 1987 Pain expression in neonates: facial action and cry. Pain 28:395–410
Grunau R E, Oberlander T, Holsti L et al 1998 Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. Pain 76(3):277–286
Gunnar M E, Fisch R O, Korsvik S et al 1981 The effects of circumcision on serum cortisol and behaviour. Psychoneuroendocrinology 6:269–275
Gunnar M R 1986 Human developmental psychoneuroendocrinology: a review of research on neuroendocrine response to challenge and threat in infancy and childhood. In: Lamb M E, Brown S L, Rogoff B (eds) Advances in developmental psychology, Vol 9. Erlbaum, Hillsdale NJ, p 51–103
Harpin V A, Rutter N 1983 Making heel pricks less painful. Archives of Disease in Childhood 58:2216–2228
Hershey A D, Powers S W, Vockell A L et al 2001 PedMIDAS: development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. Neurology 57(11):2034–2039
Hester N K 1979 The preoperational child's reaction to immunization. Nursing Research 28(4):250–255
Hester N K, Foster R, Kristensen K 1990 Measurement of pain in children: generalizability and validity of the pain ladder and the poker chip tool. In: Tyler D C, Krane E J (eds) Advances in pain research and therapy: pediatric pain. Raven Press, New York, p 79–84
Hicks C L, von Baeyer C L, Spafford P A et al 2001 The faces pain scale–revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain 93(2):173–183
Hunfeld J A, Perquin C W, Hazebroek-Kampschreur A A et al 2002a Physically unexplained chronic pain and its impact on children and their families: the mother's perception. Psychology and Psychotherapy 75(Pt 3):251–260
Hunfeld J A, Perquin C W, Bertina W et al 2002b Stability of pain parameters and pain-related quality of life in adolescents with persistent pain: a three-year follow-up. Clinical Journal of Pain 18(2):99–106
Jacox A K, Spengler C D 2003 Health centre policies and accreditation. In: McGrath P J, Finley G A (eds) Pediatric pain: biological and social context. IASP Press, Seattle, p 183–199
Jay S M, Ozolins M, Elliott C et al 1983 Assessment of children's distress during painful medical procedures. Journal of Health Psychology 2:133–147
Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations 2000 Pain assessment and management: an organizational approach. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, Washington
Johnston C C 1989 Pain assessment and management in infants. Pediatrician 16:16–23
Johnston C C, Strada M E 1986 Acute pain response in infants: a multidimensional description. Pain 24:373–382
Katz E R, Kellerman J, Seigel S E 1980 Distress behavior in children with cancer undergoing medical procedures: developmental considerations. Journal of Consulting and Clinical Psychology 48:356–365
Kelly M A, Finer N N 1984 Nasotracheal intubation in the neonate: physiologic responses and effects of atropine and pancuronium. Journal of Pediatrics 105:303–309
Kurylyszyn N, McGrath P J, Cappelli M et al 1987 Children's drawings: what can they tell us about intensity of pain? Clinical Journal of Pain 2:155–158
Lewis M, Thomas D 1990 Cortisol release in infants in response to inoculation. Child Development 61:50–59
Maunuksela E L, Olkkola K T, Korpela R 1987 Measurement of pain in children with self-reporting and behavioral assessment. Clinical Pharmacology and Therapeutics 42:137–141
McGrath P A 1990 Pain in children: nature, assessment, treatment. Guilford, New York
McGrath P J, Unruh A M 1987 Pain in children and adolescents. Elsevier, Amsterdam
McGrath P J, Johnson G, Goodman J T et al 1985 The CHEOPS: a behavioral scale to measure post-operative pain in children. In: Fields H L, Dubner R, Cervero F (eds) Advances in pain research and therapy. Raven Press, New York, p 395–402
McGrath P J, Rosmus C, Camfield C et al 1998 Behaviour caregivers use to determine pain in non-verbal, cognitively impaired individuals. Developmental Medicine and Child Neurology 40:340–343
Melzack R 1975 The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. Pain 1:227–299
O'Hara M, McGrath P J, D'Astous J et al 1987 Oral morphine versus injected meperidine (Demerol) for pain relief in children after orthopedic surgery. Journal of Pediatric Orthopedic Surgery 7:78–82
Palermo T M, Valenzuela D, Stork P P 2004 A randomized trial of electronic versus paper pain diaries in children: impact on compliance, accuracy, and acceptability. Pain 107(3):213–219
Pigeon H, McGrath P J, Lawrence J et al 1989 Nurses' perceptions of pain in the neonatal intensive care unit. Journal of Pain and Symptom Management 4:179–183
Porter F 1993 Pain assessment in children: infants. In: Schechter N L, Berde C B, Yaster M (eds) Pain in infants, children and adolescents. Williams and Wilkins, Baltimore, p 87–96
Porter F, Miller J P, Marshall R E 1987 Local anaesthesia for painful medical procedures in sick newborns. Pediatric Research 21:374
Reid G J, Hebb J P O, McGrath P J et al 1995 Clues parents use to assess postoperative pain in their children. Clinical Journal of Pain 11:229–235
Reid G J, Gilbert C A, McGrath P J 1998 The Pain Coping Questionnaire: preliminary validation. Pain 76(1–2):83–96
Richardson G M, McGrath P J, Cunningham S J et al 1983 Validity of the headache diary for children. Headache 23:184–187
Royal College of Nursing 2002 Clinical practice guidelines. The recognition and assessment of acute pain in children: audit protocol. Royal College of Nursing, London
Royal College of Paediatrics and Child Health 2001 Recognition and assessment of acute pain in children. Royal College of Paediatrics and Child Health, London
Savedra M C, Tesler M D 1989 Assessing children's and adolescents' pain. Pediatrician 16:24–29
Scanlon J W 1985 Barbarism (editorial). Perinatal Press 9:103–104
Stallard P, Williams L, Velleman R et al 2002 The development and evaluation of the pain indicator for communicatively impaired children (PICIC), Pain 98(1–2):145–149
Stevens B 1990 Development and testing of a pediatric pain management sheet. Pediatric Nursing 16:543–548
Stevens B 1998 Composite measures of pain. In: Finley G A, McGrath P J (eds) Measurement of pain in infants and children. IASP Press, Seattle, p 161–178
Stevens B, Johnston C C, Petryshen P et al 1996 Premature infant pain profile: development and initial validation. Clinical Journal of Pain 12:13–22
Stone A A, Broderick J E, Shiffman S S et al 2004 Understanding recall of weekly pain from a momentary assessment perspective: absolute agreement, between- and within-person consistency, and judged change in weekly pain. Pain 107(1–2):61–69
Sweet S D, McGrath P J 1998 Physiological measures of pain. In: Finley G A, McGrath P J (eds) Measurement of pain in infants and children. IASP Press, Seattle, p 59–81
Thompson K I, Varni J W 1986 A developmental cognitive–biobehavioral approach to pediatric pain assessment. Pain 25:283–296
Unruh A, McGrath P J, Cunningham S J et al 1983 Children's drawings of their pain. Pain 17:385–392
Varni J W, Thompson K L, Hanson V 1987 The Varni/Thompson pediatric pain questionnaire. 1. Chronic musculo-skeletal pain in juvenile rheumatoid arthritis. Pain 28:27–38
Walker L S, Greene J W 1991 The functional disability inventory: measuring a neglected dimension of child health status. Journal of Pediatric Psychology 16:39–58
Wall P D 1989 Introduction. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 1–18
Weisman S J 2001 Toward a pain-free hospital. In: Finley G A, McGrath P J (eds) Acute and procedure pain in infants and children. IASP Press, Seattle
Wilkie D J, Holzemer W L, Tesler M D et al 1990 Measuring pain quality: validity and reliability of children's and adolescents' pain language. Pain 41:151–159
Williamson P S, Williamson M L 1983 Physiologic stress reduction by a local anesthetic during newborn circumcision. Pediatrics 71:36–40

CAPÍTULO 20

Evaluación de las creencias sobre el dolor, de las estrategias de afrontamiento y del funcionalismo en la vida diaria

Jennifer A. Haythornthwaite

Resumen

Las diferencias individuales en la respuesta al dolor y el efecto que el dolor persistente tiene sobre el funcionalismo del sujeto en las actividades de la vida diaria requieren la introducción en la evaluación y medición del dolor, de instrumentos para evaluar los aspectos cognitivos, afectivos, funcionales e interpersonales de éste. En este capítulo se hace una revisión de las medidas psicosociales más utilizadas en la evaluación del dolor, prestando especial atención a los instrumentos de medida que sirven para evaluar los resultados de las intervenciones. Se revisan los instrumentos de medida dirigidos a evaluar las creencias y actitudes sobre el dolor y las estrategias de afrontamiento, incluyendo las estrategias catastrofistas y religiosas.

Después de presentar las medidas generales del funcionalismo psicosocial, se revisan las medidas específicas del estado de ánimo, prestando especial atención a la depresión y a la ansiedad. El examen minucioso de las medidas más utilizadas para la evaluación del funcionalismo físico demuestra que en muchas de ellas se produce una confusión entre los aspectos físicos y psicosociales del funcionalismo del sujeto en la vida diaria. La observación de la conducta relacionada con el dolor proporciona, en muchas ocasiones, información sobre el funcionalismo; sin embargo, se debe tener cautela para no dar demasiada importancia en la evaluación clínica a una conducta aislada.

Las medidas en áreas específicas de funcionamiento (p. ej., el sueño), las medidas de calidad de vida relacionada con la salud y las medidas del coste económico (como las de utilización de los servicios sanitarios y las de productividad laboral) también son objeto de atención en este capítulo. Tanto los investigadores como los profesionales sanitarios, con independencia del área en la que estén especializados y del contexto en el que trabajen, deberían utilizar, si no todos, por lo menos algunos de estos instrumentos de medida a la hora de estudiar o evaluar el dolor.

CREENCIAS Y ACTITUDES SOBRE EL DOLOR Y ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO

Creencias y actitudes sobre el dolor

Las personas manifiestan y describen el dolor de muchas formas diferentes, desde el estoicismo, que tiende a quitar importancia al dolor, hasta la exageración neurótica. Aunque hay excepciones, el dolor, especialmente el que tiene carácter crónico, altera el funcionalismo del sujeto en la vida diaria, y, muchas veces, cambia la forma en la cual las personas distribuyen su tiempo. Cuando el dolor es persistente, los cambios en la vida diaria pueden afectar a la familia, a la vida laboral y a las relaciones sociales, y, a veces, puede incluso cambiar el concepto que el paciente tiene de sí mismo y de sus valores personales. Incluso en el caso del dolor agudo (p. ej., el dolor del parto o el del postoperatorio), el significado que se da al dolor y la dimensión emocional que tiene influyen en la expresión y descripción que hacemos de él, así como en el tipo de tratamiento que el sujeto prefiere o está dispuesto a seguir. Dada la tasa de prevalencia del dolor, la cronicidad de muchas enfermedades dolorosas y el envejecimiento creciente de la población, tanto los investigadores como los profesionales sanitarios deben prestar atención a estas otras respuestas al dolor (la emocional, la cognitiva y la social), además de a la situación fisiopatológica subyacente inicialmente a la aparición del dolor o de su permanencia. Por desgracia, la evaluación de los factores psicosociales que son objeto de este capítulo queda a menudo relegada, y sólo se hace en aquellos casos en los que los métodos y tratamientos orgánicos han demostrado estar agotados.

Las interpretaciones simplistas de la conducta humana en el contexto clínico pueden conducir a errores en la evaluación y en la planificación del tratamiento (Main & Waddell 1998). Lo ideal sería que se evaluara en todos los pacientes, por lo menos, en alguna de las áreas de las que trata este capítulo. Asimismo, esta evaluación debería realizarse en todos los trabajos de investigación, ya que la influencia de estos factores sobre el dolor y el funcionalismo del individuo es indudable y convincente, y puede servir para aclarar muchos hallazgos realizados en la investigación sobre el dolor.

En las últimas tres décadas, se han llevado a cabo muchas investigaciones que han servido para identificar algunas áreas clave (creencias sobre el dolor, estrategias de afrontamiento, funcionalismo físico y psicosocial de la persona afectada) que revelan la complejidad de la experiencia dolorosa. En este capítulo, se revisan cada una de estas áreas, prestando especial atención a su medición y evaluación. Dado que este capítulo trata del efecto de estas áreas sobre el dolor de forma general y amplia, no se han incluido los instrumentos de medida, como la Roland-Morris Disability Scale (Escala de Discapacidad de Roland-Morris) (p. ej., dolor lumbar; Roland & Fairbank 2000) y la Artritis Impact Scale (Escala del Efecto de la Artritis) (Menean et al 1992), que sirven para evaluar el dolor, las estrategias de afrontamiento y el funcionalismo del individuo en enfermedades concretas.

Las creencias sobre el dolor, la comprensión, las actitudes y sentimientos que tenemos los seres humanos sobre todo lo relacionado con el dolor son determinantes importantes de nuestra respuesta al dolor. La gran cantidad de conceptos, enfoques e instrumentos de medida de los que se dispone actualmente para evaluar las creencias y las actitudes sobre el dolor es la prueba más evidente de la importancia que concedemos a estos aspectos para la comprensión de la experiencia dolorosa. Los temas en este área van desde las dificultades de los pacientes para expresar el dolor o tomar la medicación (Ward et al 1993) hasta la aceptación del dolor (McCracken 1998). Estas creencias y actitudes afectan a la experiencia del dolor tanto crónico como agudo, y, además, pueden aumentar el riesgo de que el dolor agudo se cronifique. Si bien son activadas por la experiencia del dolor, estas creencias se observan en todas las culturas, son influyentes durante la infancia y no son simplemente consecuencia de la cronicidad ni de la discapacidad. DeGood & Tait (2001) ofrecen una excelente exposición, muy detallada, del alcance de las creencias sobre el dolor crónico, sobre todo de aquellas que son específicas del dolor, más bien que de las dimensiones generales de la personalidad. La selección de los instrumentos de medida que se ha

hecho para este capítulo se basa en la frecuencia de uso tanto en la práctica clínica como en la investigación.

El Survey of Pain Attitudes (Instrumento de Evaluación de las Actitudes sobre el Dolor) (Jensen et al 1994a) mide las actitudes y creencias sobre el control del dolor, así como qué emociones influyen sobre el dolor, qué signos indican que el dolor es la manifestación de una lesión orgánica, qué cabe esperar de la actuación del médico, qué actitud tienen los pacientes frente a la medicación, frente a la discapacidad y sobre la necesidad de ser tratados y atendidos. La escala original tenía 57 ítems, pero después se acortó a 35. Esta última tiene unas propiedades psicométricas excelentes, y las puntuaciones son comparables a las que se obtienen con la escala general, a excepción de la escala de lesión (Jensen et al 2000). Se han realizado un buen número de estudios para validar muchas de las subescalas de este instrumento (Evaluación de las actitudes del dolor). Los pacientes con cáncer demuestran tener creencias fuertes sobre el uso de la medicación para el dolor, y una percepción baja del control del dolor. Estos pacientes tienen una mayor adherencia al tratamiento analgésico (Lai et al 2002). Después del tratamiento multidisciplinario, la creencia de que el dolor es discapacitante y nocivo disminuye, y la percepción del dolor como algo controlable aumenta (Jensen et al 1994b).

Debido a la naturaleza aversiva del dolor, es muy probable que se produzca un condicionamiento del miedo y de las conductas evitativas, especialmente cuando el dolor se hace crónico. Aparte de la disforia y de la afectividad negativa que se observan muchas veces en el dolor crónico, la ansiedad y el miedo relacionados con el dolor parecen contribuir únicamente a la adaptación. Vlaeyen et al desarrollaron un modelo conductual-cognitivo que representa la cadena de acontecimientos que puede darse en respuesta a las experiencias dolorosas provocadas por una lesión (Fig. 20.1; Vlaeyen et al 1995). El dolor puede activar el catastrofismo (que es una respuesta de afrontamiento compleja), lo que, a su vez, activa el miedo al movimiento y a la posibilidad de volver a lesionarse. Esto da lugar a la aparición de conductas evitativas, y, finalmente, a la discapacidad y a otros desenlaces no deseados. Cuando el dolor no activa la respuesta catastrofista y el individuo pone en marcha estrategias de afrontamiento positivas, es más probable que se produzca la recuperación.

Las creencias de la evitación por el miedo se basan en la idea de que el dolor ha de ser evitado en vez de enfrentarnos a él. Existe una literatura muy extensa que demuestra que este tipo de creencias pueden llevar al sujeto a la discapacidad, y que la relación con la discapacidad, es generalmente, más fuerte que con la intensidad del dolor. El miedo a moverse ha sido objeto de muchos estudios en pacientes con lumbalgia. Estas creencias, sin embargo, podrían aplicarse perfectamente a otras enfermedades dolorosas, especialmente a aquellas en las que el movimiento exacerba el dolor (p. ej., el síndrome doloroso regional complejo o la fibromialgia), aunque esto aún no ha sido investigado sistemáticamente.

Las creencias de la evitación por el miedo suelen medirse mediante la Tampa Scale of Kinesiophobia (Escala de Tampa para la Cinesiofobia) (referencia no publicada de R. P. Miller et al 1991) o el Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (Cuestionario de Creencias de la Evitación por el Miedo) (Waddell et al 1993), que es un instrumento de medida específico para la lumbalgia. Los 17 ítems que forman la Tampa Scale of Kinesiophobia aparecen en un apéndice del estudio de Vlaeyen, en el cual se hace una validación de la traducción al holandés de esta escala (Vlaeyen et al 1995). Los pacientes con lumbalgia que refieren una mayor cantidad de miedo al movimiento y a la posibilidad de lesionarse, evitan coger las bolsas de la compra, y tienen más probabilidad de estar recibiendo algún tipo de prestación económica por discapacidad por parte del gobierno. Estos pacientes también refieren niveles más elevados de depresión y de miedos (en general); sin embargo, el miedo al movimiento y a la posibilidad de lesionarse se correlaciona con la intensidad del dolor sólo de forma moderada (Vlaeyen et al 1995).

Estrategias de afrontamiento frente al dolor

La forma en la cual las personas se enfrentan al dolor crónico es un factor predictivo consistente de las diferentes dimensiones de la experiencia dolorosa, incluyendo la gravedad del dolor, la discapacidad, el funcionamiento físico y la adaptación psicosocial (Boothby et al 1999, Jensen et al 1991). Los temas teóricos implicados en la medición de las estrategias de afrontamiento y en la determinación de la naturaleza positiva o negativa de la adaptación del individuo son complejos. También lo es todo lo referido a las medidas compuestas para la medición de las estrategias de afrontamiento (Boothby et al 1999). Como ejemplo de esta complejidad, cabe pensar en la posibilidad de que una estrategia de afrontamiento negativa para la adaptación del individuo puede desempeñar un papel sutil pero valioso en la vida del individuo. Por ejemplo, el descanso puede ser improductivo, e incluso nocivo, y dar lugar a una mala forma física o a incapacidad cuando se utiliza para enfrentarse a una lumbalgia que dura meses o años. Sin embargo, el descanso puede desempeñar un papel adaptativo importante para el sujeto, ya que puede reforzar su sensación de control sobre el dolor al aliviarlo, y permitirle cierta capacidad de predicción sobre cuándo va a volver a aparecer, o bien también puede proporcionarle la posibilidad de estar tranquilo y a solas un tiempo, alejado así de una vida familiar conflictiva o caótica. Esto nos pone sobre la pista

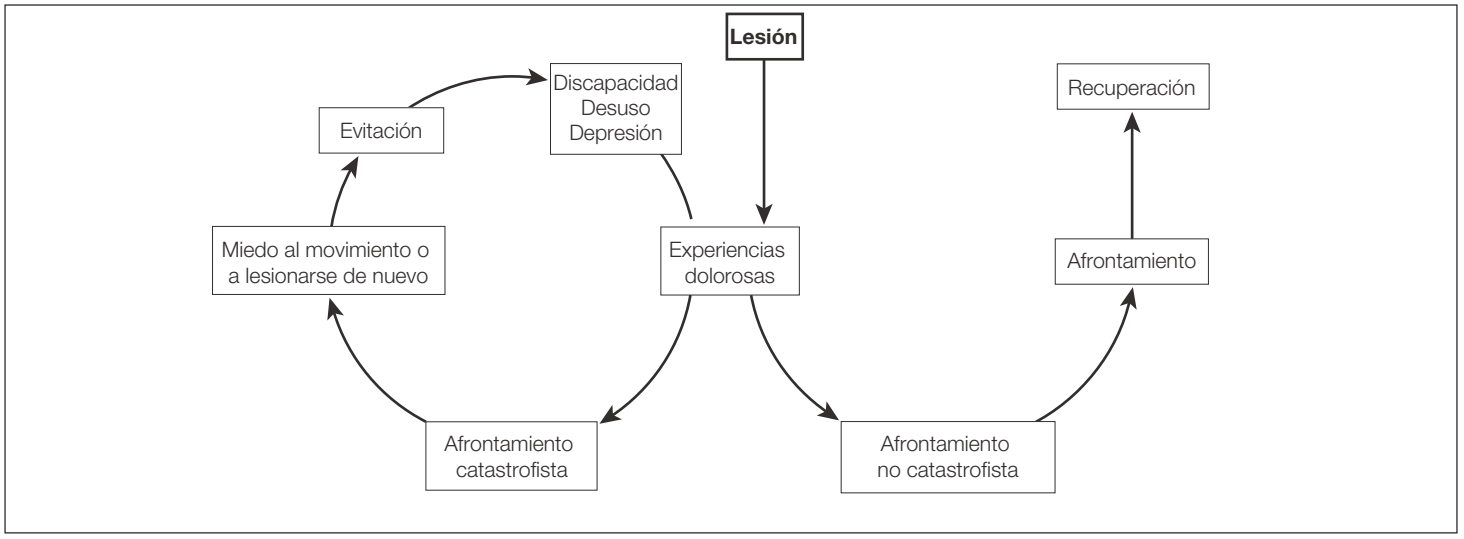


Fig. 20.1•Modelo cognitivo-conductual del miedo al movimiento y a lesionarse de nuevo. (De Vlaeyen et al 1995. Reproducido con el permiso de los autores.)

de que cualquier estrategia de afrontamiento frente al dolor puede ser adaptativa en un área y desadaptativa en otra.

Las tecnologías actualmente disponibles para medir las estrategias de afrontamiento tienen ventajas e inconvenientes. Las más utilizadas para evaluar y medir las estrategias frente al dolor en los estudios sobre dolor crónico son el Coping Strategies Questionnaire (Cuestionario de Estrategias de Afrontamiento) (Rosenstiel & Keefe 1983), que se centra fundamentalmente en las estrategias de afrontamiento cognitivas, y el Vanderbilt Pain Management Inventory (Cuestionario de Gestión del Dolor de Vanderbilt) (Brown & Nicasio 1987), que mide las estrategias activas y pasivas frente al dolor. También existe el Chronic Pain Coping Inventory (Cuestionario de Estrategias de Afrontamiento frente al Dolor Crónico) (Jensen et al 1995), que mide las estrategias conductuales específicas para hacer frente al dolor (descanso, relajación, ejercicio físico, estiramiento y búsqueda de apoyo social), y sirve, por tanto, como complemento del Coping Strategies Questionnaire, que se basa sobre todo en las estrategias de afrontamiento cognitivas. El Chronic Pain Coping Questionnaire tenía en su versión original 65 ítems, pero recientemente ha sido acortado a 42 con el fin de facilitar las medidas en serie (repetidas) (Romano et al 2003). Si bien existen datos sobre la validez de esta escala en su nueva versión, no se ha utilizado con tanta frecuencia como los otros instrumentos de evaluación y medida de las estrategias de afrontamiento frente al dolor.

En discusiones recientes, ciertos teóricos difaman el uso de las listas de comprobación cerradas para valorar esta entidad tan compleja que es el afrontamiento frente al dolor, ya que se sabe que pueden cambiar a lo largo del tiempo. El uso de diarios (Keefe et al 1997) es una prueba muy clara de la complejidad de las estrategias de afrontamiento frente al dolor, ya que permiten observar la influencia que una determinada estrategia puede tener en cuestión de horas o días. El descubrimiento de que el diario no suele ser completado por el paciente en el momento en el que debería hacerlo (Stone et al 2002) habla en favor de la necesidad de recurrir con mayor frecuencia a los modernos dispositivos de monitorización electrónica para evaluar las estrategias de afrontamiento (Peters et al 2000). Sin embargo, esta tecnología, aunque es muy útil para la investigación, no suele estar disponible en el contexto clínico, y, cuando lo está, resulta ser poco práctica. Actualmente, la mayor parte de los conocimientos que tenemos sobre la forma en la cual la gente se enfrenta al dolor, especialmente al dolor crónico, proviene de las listas de comprobación que, a pesar de sus limitaciones, han proporcionado una gran cantidad de información sobre las estrategias de afrontamiento al dolor.

Catastrofismo

El catastrofismo es una respuesta emocional, cognitiva y de actitud frente al dolor, de carácter negativo. Se trata de una estrategia de afrontamiento frente al dolor que ha recibido mucha atención por parte de la bibliografía del dolor psicosocial. (p. ej., Sullivan et al 2001). Esto se debe a que el catastrofismo ha demostrado correlacionar fuertemente con un peor funcionamiento del individuo. El catastrofismo está relacionado con el dolor, la interferencia del dolor en las actividades de la vida diaria, y la discapacidad, y los síntomas depresivos, según los estudios de laboratorio y los realizados con grupos de pacientes (Sullivan et al 2001). Si bien la mayoría de los datos sobre el catastrofismo provienen de estudios transversales, los resultados de los estudios longitudinales indican también que este tipo de estrategia de afrontamiento está relacionado meses después de aparecer el dolor por primera vez, con el nivel del dolor, con las limitaciones en las actividades de la vida diaria y con los síntomas depresivos (Haythornthwaite et al 2003, Keefe et al 1989). Hay algunos datos procedentes de estudios recientes que indican que el catastrofismo podría tener un efecto beneficioso sobre el funcionamiento del sujeto y los síntomas depresivos en los meses inmediatamente posteriores a una amputación (Jensen 2002). Los estudios longitudinales más recientes indican que la disminución en el nivel de catastrofismo precede a una mejoría en el dolor cuando el paciente comienza a hacer rehabilitación (Burns et al 2003).

Los dos instrumentos de medida del catastrofismo más utilizados son la subescala del Coping Strategies Questionnaire (Cuestionario de Estrategias de Afrontamiento) (Rosenstiel & Keefe 1983) y la Pain Catastrophizing Scale (Escala de Estrategias de Afrontamiento Catastrofistas frente al Dolor) (Sullivan et al 1995). El Coping Strategies Questionnaire está formado por 50 ítems que evalúan la forma en la que el sujeto afronta el dolor. Incluye una serie de escalas primarias (autoafirmaciones, desviación de la atención, no prestar atención a las sensaciones, reinterpretar las sensaciones, esperanza y oraciones, aumento de la actividad y catastrofismo). Cada ítem se puntúa con una escala de siete puntos (0 = nunca, 3 = a veces, 6 = siempre). Aunque las escalas compuestas de afrontamiento se utilizan con frecuencia, las escalas individuales proporcionan más información, y son las recomendadas por la mayoría de los autores (Jensen et al 1992). La subescala de catastrofismo del Coping Strategies Questionnaire está formada por seis ítems (p. ej., «Todo el tiempo estoy preocupado a ver si se acaba el dolor») que, según algunos autores, sirven para evaluar fundamentalmente el grado de impotencia que siente el paciente (Sullivan & Neish 1998). Se han realizado varios análisis factoriales del Coping Strategies Questionnaire, y los resultados indican que la subescala del catastrofismo en particular tiene validez (p. ej., Robinson et al 1997).

La Pain Catastrophizing Scale está formada por 13 ítems (Fig. 20.2), e incluye una subescala de rumiación obsesiva (p. ej., «No me lo puedo quitar de la cabeza») y una subescala de magnificación del dolor (p. ej., «Me temo que el dolor va a emperorar»), además de la subescala de catastrofismo original de seis ítems del Coping Strategies Questionnaire que miden la impotencia (Sullivan et al 1995). Aunque no se utiliza tanto como la subescala de catastrofismo del Coping Strategies Questionnaire, la Pain Catastrophizing Scale presenta unas buenas propiedades psicométricas. Un número limitado de aplicaciones clínicas hablan a favor de su validez.

Distraer la atención, ignorar el dolor o distanciarse

No pensar en el dolor y distraerse son dos de las variables que evalúa el Coping Strategies Questionnaire (distraerse: «Intento pensar en cosas agradables»; no pensar en el dolor: «No pienso en el dolor»). Hasta la fecha, los hallazgos sobre la distracción como estrategia de afrontamiento frente al dolor son contradictorios. La distracción puede ser más útil en el caso del dolor agudo que en el crónico (Boothby et al 1999), pero puede no servir de nada en el caso de dolor agudo intenso (Haythornthwaite et al 2001). Si bien algunos estudios asocian la distracción con una mejoría en el funcionamiento y en el bienestar, otros estudios indican que distraer la atención hacia otros estímulos se correlaciona con un mayor grado de dolor, y que hay interferencias relacionadas con el dolor y el malestar. Los estudios sobre tratamiento demuestran que los cambios en la distracción no están relacionados con el resultado del tratamiento multidisciplinario (Jensen et al 1994). Puede ser que la distracción sea una estrategia que se utiliza reactivamente ante una exacerbación del dolor (Robinson et al 1997). La confirmación de esta hipótesis requeriría estudios más complejos de tipo longitudinal o experimental.

No pensar en el dolor, si bien está conceptualmente relacionado con la distracción y el pensar en otras cosas, suele considerarse una dimensión distinta en los instrumentos para la evaluación y medición de las estrategias de afrontamiento del dolor. De forma similar a como ocurre con la distracción, no pensar en el dolor muestra en ocasiones asociaciones significativas entre el dolor y el funcionamiento relacionado con el dolor (Boothby et al 1999).

La subescala de la reinterpretación de las sensaciones dolorosas del Coping Strategies Questionnaires (Rosenstiel & Keefe 1983), que incluye ítems tales como «Intento sentirme lejos del dolor, pensando que le está ocurriendo a otra persona y no a mí», ha sido reconceptualizada como un

En algún momento de su vida, todo el mundo experimenta dolor. Puede tratarse de un dolor de cabeza, de muelas, articular o muscular. Todos nos vemos a menudo expuestos a situaciones que pueden provocar dolor, como las enfermedades, las lesiones, las intervenciones quirúrgicas y procedimientos dentales

Estamos interesados en conocer los sentimientos y pensamientos que tiene usted cuando le duele algo. A continuación, le presentamos una lista de 13 afirmaciones que describen diferentes sentimientos y pensamientos que pueden estar asociados con el dolor. Utilizando la escala que aparece a la derecha de la lista, por favor, indique el grado en el cual tiene usted estos sentimientos y pensamientos

0 = En absoluto
1 = En un grado ligero
2 = En un grado moderado
3 = En un grado alto
4 = Siempre (todo el tiempo)

Estoy siempre preocupado porque no sé si el dolor va a terminar o no	0	1	2	3	4
Siento que no puedo continuar	0	1	2	3	4
Es terrible y tengo la impresión de que nunca mejorará	0	1	2	3	4
Es horrible y pienso que va a poder conmigo	0	1	2	3	4
Siento que no puedo aguantarlo más	0	1	2	3	4
Tengo miedo de que el dolor empeore	0	1	2	3	4
Pienso en otros dolores que he tenido antes	0	1	2	3	4
Estoy ansioso porque quiero que el dolor desaparezca de una vez	0	1	2	3	4
No me lo puedo quitar de la cabeza	0	1	2	3	4
No dejo de pensar en que me duele mucho	0	1	2	3	4
No dejo de pensar en las ganas que tengo de que el dolor se me pase de una vez	0	1	2	3	4
No puedo hacer nada para que el dolor no sea tan intenso	0	1	2	3	4
Me pregunto si no tendré algo grave	0	1	2	3	4

Fig. 20.2• Pain Catastrophizing Scale (Escala de Estrategias de Afrontamiento Catastrofistas frente al Dolor). (De Sullivan et al 1995. Reproducida con el permiso de los autores.)

factor algo más amplio que mide el distanciamiento con respecto al dolor. Esta subescala incluye algunos ítems procedentes de la subescala original de reinterpretación de las sensaciones dolorosas, y un ítem procedente de la subescala de desviar la atención (Robinson et al 1997). Al igual que ocurre con la distracción y el no pensar en el dolor, la reinterpretación de las sensaciones dolorosas tiene ninguna o poca correlación con los diferentes resultados, y hay muy pocos estudios que indiquen que estas estrategias de afrontamiento sean beneficiosas para el paciente. En términos generales, se trata de estrategias que, en algunos casos, pueden servir para sobrellevar mejor el dolor agudo, pero no parecen tener ninguna eficacia en el manejo del dolor crónico (Boothby et al 1999).

Afirmaciones positivas

Las afirmaciones positivas que el sujeto se dice a sí mismo constituyen una de las subescalas del Coping Strategies Questionnaire. Un ejemplo de este tipo de frases es «Me digo a mí mismo que soy capaz de superar el dolor». El Chronic Pain Coping Inventory incluye una escala parecida (p. ej., «Seguro que todo va ir mejor»). El algunos estudios se ha observado que las afirmaciones positivas están asociadas con el funcionamiento adaptativo (p. ej., Haythornthwaite et al 1998). Al igual que ocurre con otras estrategias de afrontamiento del dolor, los resultados de los estudios sobre las frases positivas que el sujeto se dice a sí mismo no siempre son consistentes y, a veces, son contradictorios. Las revisiones de estos estudios concluyen que esta estrategia, generalmente, no presenta una relación consistente con la reducción del dolor ni con la mejora del funcionamiento del sujeto (Boothby et al 1999, DeGood & Tait 2001). No obstante, las frases positivas forman parte de la mayoría de las intervenciones psicológicas para el tratamiento del dolor y muestran cambios a lo largo del tratamiento (Morley et al 1999).

Espiritualidad y religiosidad

La medida de la religiosidad como estrategia de afrontamiento para el dolor que se utiliza con mayor frecuencia es la escala de oraciones y esperanza del Coping Estrategies Questionnaire. Esta área se mide con ítems que, generalmente, se refieren a una actitud pasiva (p. ej., «Rezo a Dios para que esto no dure mucho tiempo»). Las puntuaciones más elevadas en esta escala están generalmente correlacionadas con una mayor intensidad del dolor, discapacidad y malestar, en pacientes con diferentes tipos de dolor, aunque los resultados de los estudios no son consistentes (Boothby et al 1999). La naturaleza correlacional de este tipo de estudios no permite reconocer si las personas rezan con más frecuencia cuando están pasando por una situación difícil o si esta estrategia de afrontamiento contribuye activamente a una peor adaptación al dolor crónico (Boothby et al 1999). En los estudios realizados mediante diarios del dolor no se ha observado ninguna relación día a día entre la búsqueda de la calma espiritual, por un lado, y el dolor o el estado de ánimo al día siguiente, por otro (Affleck et al 1999). Los hallazgos recientes de la investigación sobre la aceptación del dolor crónico indican que la espiritualidad puede ser una dimensión clave para la aceptación del dolor cuando el componente espiritual está presente de forma positiva y le sirve al sujeto como guía en la vida (Risdon et al 2003).

El interés en los beneficios para la salud de la religiosidad y la espiritualidad (Hill & Pargament 2003), así como el uso frecuentemente informado de esta estrategia de afrontamiento, indica que una investigación más amplia y profunda en este dominio podría proporcionar resultados interesantes. Para que esto sea posible, es necesario desarrollar nuevas escalas, o por lo menos adaptar algunas escalas procedentes de otras áreas de investigación (Pargament et al 2001).

FUNCIONAMIENTO PSICOSOCIAL: MEDIDAS GENERALES

West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (Cuestionario Multidimensional del Dolor de West Haven-Yale)

El West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI) (Cuestionario Multidimensional del Dolor de West Haven-Yale) es un

instrumento de medida basado en premisas teóricas. Existe una versión ampliada, conocida como el Multidimensional Pain Inventory (MPI) (Cuestionario Multidimensional del Dolor) (Rudy 1989). Ambos instrumentos han dado lugar a una literatura muy extensa sobre los aspectos psicosociales del dolor. El MPI se ha traducido a muchos idiomas, y se ha utilizado en una serie muy amplia de enfermedades dolorosas crónicas. Está formado por 12 subescalas que miden la intensidad del dolor, las interferencias producidas por el dolor, el apoyo social, el estado de ánimo negativo, el control de la propia vida, las respuestas específicas de la persona principal con la que se relaciona el paciente (la preocupación, la distracción y la culpabilización), el nivel de actividad, las actividades sociales, las actividad fuera de casa y las tareas domésticas.

Aunque se trata de un instrumento de medida muy utilizado, existe cierta controversia sobre hasta qué punto las 12 subescalas que lo forman son independientes (De Gagne et al 1995, Deisinger et al 2001). Existe un sistema informatizado para puntuar esta escala, y la puntuación del paciente puede compararse con la puntuación media de muestras amplias de pacientes con diferentes enfermedades dolorosas (Rudy 1989). Un aspecto importante del WHYMPI y del MPI es que permiten evaluar la percepción que tiene el paciente del entorno social (tanto el apoyo por parte de las personas que son importantes para él, como las respuestas específicas de estas personas, como atención, cuidado, preocupación, distracción y culpabilización). Los aspectos sociales son una de las claves de las conceptualizaciones conductuales del dolor y de su influencia, y este instrumento es uno de los pocos que se ocupa de este tema.

Dado que se trata de un instrumento de evaluación multidimensional, el MPI se ha utilizado para clasificar a los pacientes en función del patrón de puntuaciones mediante nueve de las escalas del MPI (estrategias de afrontamiento adaptativas, problemas interpersonales y disfuncionalidad) (Turk & Rudy 1988). Estas clasificaciones suelen ser consistentes para las diferentes enfermedades (p. ej., Turk et al 1996, 1998b), y, además, se ha observado que cada grupo de pacientes responde de forma diferente a los tratamientos conductuales y psicológicos (Turk et al 1996), aunque no en todas las situaciones. (Gatchel et al 2002).

Sickness Impact Profile (Perfil del Efecto de la Enfermedad)

El Sickness Impact Profile (SIP) (Perfil del Efecto de la Enfermedad) fue creado originalmente como una medida del estado de salud general. Ha sido traducido a varios idiomas, y se ha utilizado en un número muy amplio de enfermedades dolorosas. Después de una serie de cambios muy complejos desde el punto de vista psicométrico, se ha conseguido una versión final formada por 136 ítems agrupados en 12 categorías de funcionamiento. Se obtienen tres puntuaciones resumen: psicosocial, física y otras deficiencias (Bergner et al 1981). El sujeto tiene que marcar sólo las afirmaciones que describan su estado en ese mismo día y estén relacionadas con la salud. Para la evaluación del funcionamiento relacionado con el dolor, las instrucciones cambian de «su estado de salud» a «al dolor que usted siente». Cada afirmación se pondera, y se calculan las puntuaciones porcentuales para cada una de las tres áreas (como sumas ponderadas). Estas tres áreas son: funcionamiento físico (cuidados personales, movilidad, deambulación), funcionamiento psicosocial (emociones, funcionamiento cognitivo, interacciones sociales y comunicación) y otras funciones (sueño y descanso, mantenimiento y cuidado de la casa, vida laboral, tiempo libre y comidas). Se obtiene una puntuación total, que es la suma ponderada de estas tres escalas. Las propiedades psicométricas del SIP son bastante buenas (Bergner et al 1981).

Aunque es un instrumento de medida muy utilizado (incluso en estudios epidemiológicos, a pesar de su longitud; Bosse et al 2002), se trata de un instrumento muy extenso, cuya administración requiere bastante más tiempo que otras medidas similares. Además, el uso de la puntuación total (lo cual se hace con mucha frecuencia) puede confundir la medición del funcionamiento físico y psicosocial, una distinción que es muy importante mantener.

Minnesota Multiphasic Personality Inventory (Inventario Multifásico de Personalidad de Minesota)

Aunque el Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) (Inventario Multifásico de Personalidad de Minesota) es uno de los instrumentos de medida del funcionamiento psicosocial más utilizados en la práctica clínica, también es el más controvertido (Bradley & McKendree-Smith 2001). Una vez mejoradas las 10 escalas clínicas y las tres escalas de validación, se obtuvo la versión más nueva, denominada MMPI-2. Esta versión mejora la representatividad de la muestra normativa (Estados Unidos) que se utiliza para evaluar las puntuaciones de cada sujeto; sin embargo, sigue habiendo ciertas limitaciones cuando se utiliza este instrumento para cuantificar el estado psicológico, debido a que se produce cierto solapamiento entre algunos ítems y los síntomas de la enfermedad. También es un problema su falta de validez predictiva (Bradley & McKendree-Smith 2001).

La expectativa inicial de que los patrones del perfil del MMPI contribuirían a predecir la respuesta al tratamiento no se ha confirmado, y su interpretación en los contextos clínicos debería reforzarse mediante el uso de otros instrumentos específicos para el dolor. Un área en la cual el MMPI puede ser especialmente útil en el contexto de una evaluación psicosocial exhaustiva es el *screening* psicosocial antes de la cirugía programada de la columna vertebral (Epker & Block 2001).

FUNCIONALISMO PSICOSOCIAL: MEDIDAS ESPECÍFICAS

Estado de ánimo

La extensa investigación clínica y de laboratorio existente documenta el papel complejo que el estado de ánimo y las emociones desempeñan en el dolor (Keefe et al 2001a). Los estados de ánimo, como la ansiedad, influyen en el umbral del dolor medido en el laboratorio y en la utilización de analgésicos durante el postoperatorio. Por otro lado, el porcentaje de los trastornos del estado de ánimo es elevado en los pacientes con enfermedades dolorosas crónicas (Asmundson et al 1996, Banks & Kerns 1996, Dickens et al 2002). Si bien la incidencia de los trastornos del estado de ánimo es elevada entre estos pacientes, muchos no presentan evidencia alguna de trastorno psiquiátrico, a pesar de lo cual deberían ser evaluados detalladamente para detectar una alteración del estado de ánimo no evidente en un principio.

La medición del estado de ánimo, generalmente, se divide en dos categorías: medidas de investigación dirigidas a la detección de problemas emocionales clínicamente significativos, y medidas que conceptualizan el estado de ánimo como una dimensión continua. En las medidas de investigación suele crearse una dicotomía (existe/no existe un trastorno del estado de ánimo) utilizando para ello puntos de corte. En este capítulo, nos centraremos en las medidas que se utilizan con mayor frecuencia en la evaluación médica de las enfermedades dolorosas, más que en el gran número de instrumentos de medida que se emplean, fundamentalmente en el contexto psiquiátrico.

Aunque la emoción específica del enfado es muy importante para el dolor, especialmente en el caso del dolor crónico, no ha recibido la debida atención por parte de los investigadores, si bien existe una excelente revisión sobre este tema (Fernández & Turk 1995). Ciertos hallazgos indican que la expresión del enfado puede servir para predecir el resultado del tratamiento en los pacientes de sexo masculino (Burns et al 1998a). Dado que hay poca consistencia en la medición del enfado, no trataremos aquí de esta dimensión específica del estado de ánimo.

Medidas multidimensionales del estado de ánimo

El Profile of Mood States (POMS) (Perfil de los Estados de Ánimo) (McNair et al 1992) evalúa seis dimensiones del estado de ánimo (ten-

sión-ansiedad, depresión-desánimo, enfado-hostilidad, vigor-actividad, cansancio-inercia y confusión-perplejidad). Se utilizan 65 adjetivos aplicables al estado de ánimo, que son puntuados en una escala de Likert de 5 puntos (0, en absoluto; 4, extremadamente). El POMS presenta unas propiedades psicométricas excelentes, y se ha utilizado con mucha frecuencia como instrumento de medida del resultado en ensayos clínicos con fármacos (p. ej., Raja et al 2002, Rowbotham et al 1998).

La Symptom Checklist-90 Revised (SCL-90R) (Lista de Comprobación de 90 Síntomas Revisada) (Derogatis 1983) mide 10 dimensiones de los síntomas físicos y emocionales (depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, sensibilidad interpersonal, obsesiones y compulsiones, somatización, psicoticismo, ideas paranoides y otros). Estas 10 dimensiones pueden resumirse en un índice global de gravedad o pueden utilizarse puntuaciones dentro de cada dominio. Consta de 90 afirmaciones que son puntuadas sobre una escala de Likert de cinco puntos (0, en absoluto; 4, extremadamente). Aunque es apropiada en muchas situaciones clínicas, se ha puesto en cuestión la validez del sistema original de puntuación en el caso de los pacientes con dolor crónico, y se han desarrollado métodos de puntuación alternativos (Williams et al 1995).

El General Hospital Questionnaire (GHQ) (Cuestionario para el Hospital General) es un instrumento de medida que actualmente está disponible en varias versiones, que varían desde la versión de 12 ítems que se utiliza en los estudios epidemiológicos (Benjamin et al 2000) hasta la versión original de 60 ítems (Goldberg et al 1976). Al contrario de lo que sucede con los otros instrumentos que proporcionan una evaluación multidimensional del estado de ánimo, el GHQ se usa fundamentalmente como medida de investigación, y es útil para identificar a los individuos que, probablemente, van a sufrir un malestar emocional importante o, incluso, un trastorno psiquiátrico franco.

Depresión

La medida de los síntomas depresivos en los pacientes con dolor se realiza fundamentalmente mediante tres instrumentos: la Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D) (Escala de Depression del Centro de Estudios Epidemiológicos) (Radloff 1977), el Beck Depression Inventory (BDI) (Inventario de Depresión de Beck) (Beck et al 1961) y la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión) (Zigmond & Snaith 1983). Estos tres instrumentos tienen buenas propiedades psicométricas, son breves, discriminan bien a los pacientes con trastornos importantes del estado de ánimo y son sensibles para detectar los efectos del tratamiento.

La CES-D es una escala de 20 ítems (Fig. 20.3), pensada para su uso en estudios poblacionales fuera del hospital. Se centra en los síntomas afectivos y cognitivos de la depresión, y tiene cuatro ítems que están redactados de forma positiva. La frecuencia de cada síntoma se puntúa en una escala de 4 puntos (0, casi nunca o nunca; 3, la mayoría de las veces o todas las veces). Existen datos que indican que el CES-D puede ser más sensible a los cambios que el BDI (Bradley & McKendree-Smith 2001).

El BDI es un instrumento de medida formado por 21 ítems, en el cual el paciente indica cuál de las cuatro afirmaciones agrupadas describe su estado en ese momento. Si bien se ha recomendado el uso de puntos de corte para determinar la gravedad de los síntomas depresivos (ninguna, leve, moderada y grave), así como para determinar la sensibilidad y especificidad de las puntuaciones para identificar la depresión clínica, la falta de claridad en el contenido de muchos agrupamientos de síntomas ha provocado un debate con respecto a la interpretación de las puntuaciones específicas en pacientes con dolor crónico (Morley et al 2002). Una vez realizado un análisis factorial confirmatorio de los ítems del BDI, las puntuaciones de los ítems en un grupo heterogéneo de pacientes con

A continuación, le presentamos una lista de sentimientos y comportamientos. Por favor, indique con qué frecuencia ha tenido usted estos sentimientos o se ha comportado de esta forma durante la ÚLTIMA SEMANA, marcando en el espacio de la derecha en el lugar que considere más adecuado

	Rara vez o nunca (menos de 1 día)	A veces o pocas veces (1-2 días)	Ocasionalmente o una cantidad moderada de veces (3-4 días)	Todo el tiempo (5-7 días)
1. Me molestan cosas que generalmente no me molestan				
2. No me apetece comer; tengo poco apetito				
3. Tengo la impresión de que no voy a poder quitarme de encima esta tristeza				
que siento, ni siquiera con la ayuda de mi familia				
4. Siento que valgo tanto como los demás				
5. Me resulta difícil concentrarme en lo que estoy haciendo				
6. Me siento deprimido				
7. Siento que todo lo que hago me cuesta demasiado esfuerzo				
8. Tengo esperanzas con respecto al futuro				
9. Creo que mi vida ha sido un fracaso				
10. Siento miedo				
11. Mi sueño no es reparador				
12. Me siento feliz				
13. Hablo menos de lo normal				
14. Me siento solo				
15. La gente es muy poco amable				
16. Disfruto de la vida				
17. Me pongo a llorar de repente				
18. Me siento triste				
19. Creo que no le caigo bien a la gente				
20. Las cosas no marchan bien				

Fig. 20.3• Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (Escala para la Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos. (De Radloff 1977.)

dolor crónico que reflejan un punto de vista negativo sobre sí mismo fueron consistentemente más bajas que las puntuaciones de los ítems en un grupo de pacientes referidos para tratamiento a un centro de salud mental (Morley et al 2002). Con algunas excepciones (Fig. 20.4), estos grupos no diferían en los ítems del BDI que miden el funcionamiento físico, pero sí en los ítems no clasificados por el análisis factorial confirmatorio («ítems que no cargan», véase la Fig. 20.4). Estos hallazgos, en el contexto de la extensa literatura existente sobre el BDI, indican que las características de los síntomas depresivos que presentan los pacientes con dolor crónico pueden ser bastante distintas de las características de los síntomas depresivos de los pacientes que no tienen dolor crónico y son atendidos en los centros de salud mental.

La HADS es una escala de 14 ítems que sirve como prueba de selección de las dos alteraciones del estado de ánimo que se observan con mayor frecuencia en la consulta del médico: la depresión y la ansiedad. Evita el uso de síntomas somáticos para reducir la incidencia de puntuaciones falsas positivas. La HADS presenta buenas propiedades psicométricas en una serie muy amplia de contextos (Hermann 1997), y, si bien la puntuación indica la probabilidad de que el sujeto sufra un trastorno psiquiátrico, dos puntuaciones factoriales determinan la dimensionalidad de la ansiedad y de la depresión. Aunque las escalas de ansiedad y depresión tienen intercorrelaciones elevadas, cada una por separado es útil en la práctica clínica. Hermann (1997) ofrece un excelente resumen del uso de la HADS en muchos países y en una serie muy amplia de enfermedades médicas, incluyendo el dolor crónico.

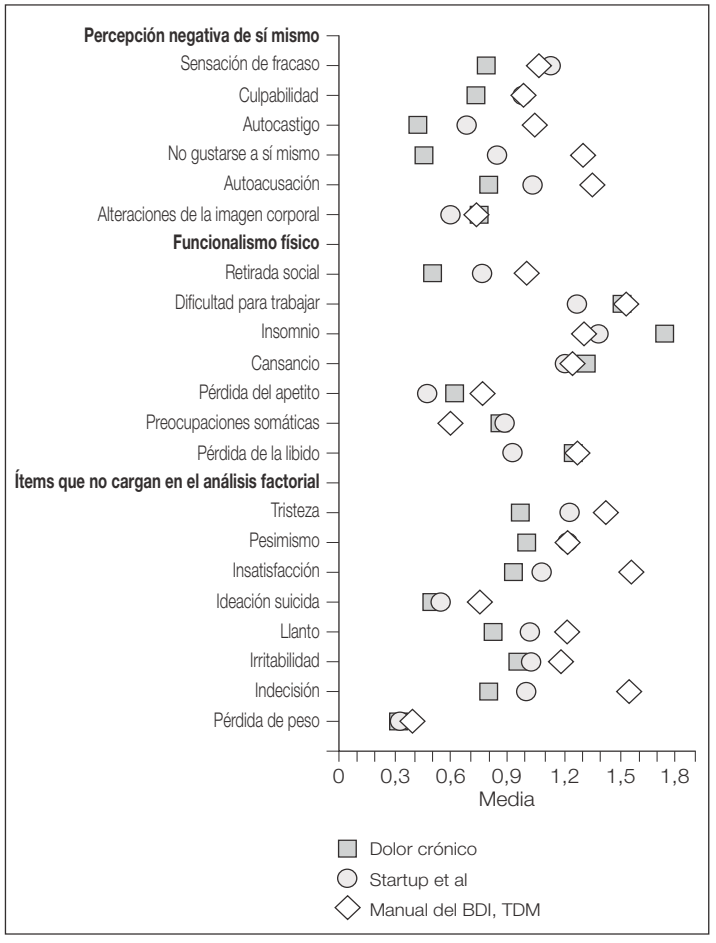


Fig. 20.4•Media de los ítems del Beck Depression Inventory (BDI) (Inventario de Depresión de Beck) en una muestra de pacientes de Sheffield (Gran Bretaña) con dolor crónico y trastorno depresivo mayor (TDM) y en la muestra de pacientes con TDM del manual del BDI. (De Morley et al 2002. Reproducido con permiso de los autores.)

Ansiedad

Además de las medidas de miedo y evitación a las que ya nos hemos referido en este capítulo, las medidas generales de la ansiedad pueden ser útiles en la evaluación del estado de ánimo. Además de la HADS, el Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo de Spielberger) (Spielberger et al 1983) sirve para una evaluación dimensional de la ansiedad. El STAI está formado por dos listas de 20 ítems (una para la ansiedad actual, es decir, para la ansiedad como estado, y otra para la ansiedad como rasgo de personalidad). Cada ítem consiste en una afirmación breve que describe los síntomas de la ansiedad (p. ej., «Me siento nervioso» o «Me siento tranquilo»), que se puntúan en una escala de cuatro puntos (0, en absoluto; 3, mucho). Aunque las propiedades psicométricas del STAI son buenas y es sensible para detectar los cambios producidos por el tratamiento del dolor, al igual que ocurre en el caso de la HADS, con demasiada frecuencia se obtiene una correlación preocupantemente alta con las medidas de la depresión.

La medida de los síntomas específicos de ansiedad que aparecen como respuesta al dolor puede ser más útil que la medición de las creencias generalizadas basadas en el miedo y la evitación (McCracken et al 1996), aunque los datos más recientes contradicen esta posibilidad (Greenberg & Burns 2003). Por su parte, la Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS) (Escala de Síntomas de Ansiedad en el Dolor) (McCracken et al 1992) está formada por 40 ítems que miden la evitación («Intento evitar cualquier actividad que me provoque dolor»), la activación fisiológica («Cuando siento dolor, me siento mareado o como si me fuera a desmayar»), las respuestas cognitivas («Cuando siento dolor, no puedo pensar correctamente») y los pensamientos temibles («Me parece que el dolor que tengo es ya demasiado intenso y no va a mejorar nunca»). La PASS se ha utilizado en muchas enfermedades dolorosas, ha demostrado tener efectos independientes de las otras dimensiones del afecto negativo (p. ej., depresión y ansiedad rasgo) y es sensible para detectar los cambios producidos por el tratamiento.

FUNCIONALISMO FÍSICO: MEDIDAS GENERALES

Las medidas más utilizadas para la evaluación del funcionalismo físico se basan en el autorregistro y, en diferentes grados, mezclan el funcionalismo físico con el social y psicosocial, por lo que los resultados son, a veces, un poco confusos. Pocos de estos instrumentos se centran en comportamientos específicos (p. ej., andar, sentarse, subir escaleras). La mayoría se centra en el grado en el cual el dolor interfiere en una determinada categoría de actividad (p. ej., tiempo libre o actividad laboral). Si bien el autorregistro del funcionalismo físico es el método más utilizado en la evaluación del dolor, cada vez hay más estudios que demuestran la utilidad clínica de las medidas observacionales, un tipo de medidas que pueden ampliar y mejor la evaluación del funcionalismo físico en los pacientes que padecen dolor.

Medidas de autorregistro

Brief Pain Inventory – interference scale (Cuestionario Breve del Dolor – escala de interferencia)

El Brief Pain Inventory (BPI) (Cuestionario Breve del Dolor) (Anderson et al 2001) fue originalmente desarrollado por el Pain Research Group of the World Health Organization Collaborating Center for Symptom Evaluation in Cancer Care (Grupo de Investigación sobre el Dolor del Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud sobre Evaluación de los Síntomas en el Tratamiento del Cáncer) con el fin de medir la intensidad del dolor y la interferencia de éste en los pacientes con cáncer (Jensen 2003). Ha sido traducido a muchos idiomas, y, hace poco tiempo, se ha empezado a utilizar en pacientes que sufren enfermedades distintas al cáncer, incluyendo una serie muy amplia de enfermedades dolorosas crónicas.

El BPI incluye dos dimensiones: la intensidad del dolor y la interferencia del dolor (Cleeland & Ryan 1994). La escala de interferencia del dolor utiliza escalas de puntuación numérica de 11 puntos (0, no hay interferencia; 10, interfiere completamente) (Fig. 20.5) para evaluar la interferencia provocada por el dolor en siete áreas: actividad general, estado de ánimo, deambulación, trabajo normal (incluyendo el trabajo fuera de casa y en casa), relaciones con otras personas, capacidad de divertirse y de disfrutar de la vida, y sueño (Cleeland & Ryan 1994). Algunos investigadores han añadido otras áreas, como cuidado de sí mismo, ocio y actividades de tiempo libre y actividades sociales (Jensen et al 2002). Los análisis han demostrado la existencia de dos dimensiones en la escala de interferencia del BPI, después de controlar la peor intensidad del dolor: afecto (relaciones con otras personas, estado de ánimo y capacidad de divertirse y de disfrutar de la vida) y actividad (deambulación, trabajo, actividad general y sueño) (Cleeland et al 1996).

La escala de interferencia del BPI presenta propiedades psicométricas excelentes, y existen muchos estudios que hablan a favor de su validez. Las puntuaciones totales de interferencia se correlacionan con otras medidas de discapacidad y de estado de ánimo negativo en la dirección esperada, y tanto la intensidad del dolor como el estado de ánimo contribuyen a las puntuaciones totales de interferencia (Portenoy et al 1992). Las puntuaciones totales de interferencia del BPI son mejores predictores de la calidad de vida que la intensidad del dolor en un período de 3 semanas (Hwang et al 2002).

El BPI puede ser especialmente útil para la evaluación del dolor episódico o fluctuante, tal como ocurre en el dolor por cáncer. Los pacientes con enfermedad neoplásica que dicen no sentir dolor cuando van a la consulta del médico pero sí durante la semana anterior informan de niveles más elevados de interferencia en todas las áreas medidas por la escala de interferencia del BPI, comparados con los pacientes que no sienten dolor durante la consulta con el médico y tampoco lo sintieron durante la semana anterior (Owen et al 2000).

La escala de interferencia modificada del BPI se ha utilizado para el seguimiento de los pacientes que han sufrido una amputación recientemente (Jensen et al 2002). Un mes después de la amputación, una serie de predictores psicosociales importantes (catastrofismo, percepciones de control sobre el dolor y factores del entorno social) estaban asociados con el nivel de interferencia producida por el dolor, con independencia de la intensidad promedio del dolor (Jensen et al 2002).

Asimismo, la escala de interferencia del BPI se ha utilizado para el seguimiento de la respuesta a una serie de intervenciones para el dolor, como puestas en marcha de directrices para el control del dolor y ensayos clínicos sobre tratamiento farmacológico. El BPI se ha utilizado también en ensayos clínicos aleatorios en pacientes con artrosis, dolor neuropático y enfermedad de Fabry.

Pain Disability Index (Índice de Discapacidad Relacionada con el Dolor)

El Pain Disability Index (PDI) (Índice de Discapacidad Relacionada con el Dolor) fue pensado como una medida breve del grado en el cual el dolor crónico interfiere en el funcionalismo normal del sujeto (Chibnall & Tait 1994, Tait et al 1987). Se ha utilizado para medir la discapacidad en una serie muy amplia de enfermedades dolorosas crónicas. El PDI está formado por siete ítems que evalúan la discapacidad percibida por el sujeto: familia y responsabilidades en casa, tiempo libre, actividades sociales, vida laboral, sexualidad, cuidado de sí mismo (p. ej., ducharse, vestirse, conducir) y actividades básicas de mantenimiento (p. ej., comer, dormir y respirar). Cada ítem se puntúa en una escala de 11 puntos (0, no hay discapacidad; 10, discapacidad total) y, luego, se suman las respuestas. La mayoría de los estudios indican que los ítems del PDI forman un único factor (Chibnall & Tait 1994).

Los análisis indican que el PDI tiene buenas propiedades psicométricas (Tait et al 1987). Las puntuaciones del PDI se correlacionan con otros índices de funcionalismo físico, como la frecuencia con la que el sujeto se tumba o se queda en cama (Tait et al 1989). También se correlacionan con las puntuaciones del personal de enfermería sobre conductas relacionadas con el dolor (Tait et al 1990a) y con las puntuaciones de las pruebas de rendimiento físico (Gronblad et al 1994), así como con factores relacionados con la vida laboral, con las solicitudes de ayudas económicas a la Seguridad Social (Chibnall & Tait 1994, Tait et al 1990b) y con el uso de medicación (Jerome & Gross 1991).

El PDI se ha utilizado para el seguimiento de la respuesta al tratamiento en unos cuantos estudios, incluyendo un ensayo clínico aleatorio y controlado de codeína de liberación controlada (Arkinstall et al 1995) y lamotrigina (Eisenberg et al 2001). Sin embargo, los resultados de los pocos estudios publicados no son consistentes a la hora de demostrar que el PDI sea sensible para detectar los efectos del tratamiento (Eisenberg et al 2001).

Sickness Impact Profile (Perfil del Efecto de la Enfermedad)

Los primeros trabajos que se realizaron aplicando el Sickness Impact Profile (SPI) (Perfil del Efecto de la Enfermedad) al dolor crónico sirvieron para validar la escala funcional frente a los registros de la actividad de la vida diaria, demostrando que existía una correlación inversa estadísticamente significativa entre el tiempo en el que el paciente estaba activo y las puntuaciones de funcionalismo físico del SIP (Follick et al 1985). Las puntuaciones de funcionalismo físico del SIP se correlacionan con las puntuaciones clínicas de discapacidad física y de funcionalismo de la rodilla (De Bock et al 1996). Las puntuaciones del SIP muestran los aumentos que cabe esperar en los pacientes con artrosis que informan de dolor esporádico y episódico, en comparación con los que informan de dolor articular crónico (Hopman-Rock et al 1996), y las puntuaciones totales del SIP sirven para predecir la aparición de dolor crónico (Epping-Jordan et al 1998). En la mayoría de los estudios en los que se ha usado el SIP como medida de los resultados del tratamiento del dolor, se ha utilizado la puntuación total. La escala de funcionalismo físico de este índice sirve para realizar un seguimiento de la mejoría después de la rehabilitación multidisciplinaria (Jensen et al 1994) y de la estimulación de la médula espinal (Burchiel et al 1996); sin embargo, en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, la escala de funcionalismo físico del SIP no ha demostrado consistentemente ser sensible para la detección de los cambios producidos por el tratamiento (p. ej., Moulin et al 1996).

West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (Cuestionario Multidimensional del Dolor de West Haven-Yale) y Multidimensional Pain Inventory (Cuestionario Multidimensional del Dolor)

La escala de interferencia percibida por el paciente se encuentra en la primera sección de este cuestionario, y está formada por 9 ítems que se puntúan es una escala de Likert (0, no; 6, extrema) de interferencia, cambio, o cambio en la satisfacción, en las actividades de la vida diaria, actividad laboral, actividades sociales y de tiempo libre, vida familiar y de pareja, tareas domésticas y amistades. Las instrucciones no incluyen ningún tiempo máximo para realizar la prueba, y, en la mayoría de los ítems tampoco se especifica el tiempo. La escala de interferencia del Multidimesional Pain Inventory (MPI) (Cuestionario Multidimensional del Dolor) ampliado está formada por 11 ítems, incluyendo uno que evalúa el sueño (Rudy 1989). Una segunda escala procedente del West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI) (Cuestionario Multidimensional del Dolor de West Haven-Yale) y del MPI que merece especial consideración como una posible medida del funcionalismo relacionado con el dolor es la subescala de actividad general. Esta escala, habitualmente, se utiliza como un resumen de las cuatro escalas de acti-

Por favor, indique su puntuación rodeando con un círculo el número que mejor describe el dolor que sintió usted DURANTE LA SEMANA PASADA

Por favor, puntúe el dolor en su momento más intenso

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No había dolor — El dolor más intenso que se pueda imaginar

Por favor, puntúe el dolor en su momento menos intenso

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No había dolor — El dolor más intenso que se pueda imaginar

Por favor, puntúe el dolor promedio

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No había dolor — El dolor más intenso que se pueda imaginar

Por favor, puntúe el dolor que siente usted ahora

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No hay dolor — El dolor más intenso que se pueda imaginar

Marque con un círculo la puntuación que refleja hasta qué punto el dolor interfirió en su vida durante la semana pasada:

Actividad general

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interfirió — Interfirió completamente

Estado de ánimo

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interfirió — Interfirió completamente

Capacidad para andar

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interfirió — Interfirió completamente

Trabajo habitual (trabajo fuera de casa y en casa)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interfirió — Interfirió completamente

Relaciones con la gente

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interfirió — Interfirió completamente

Sueño

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interfirió — Interfirió completamente

Disfrutar de la vida

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No interfirió — Interfirió completamente

Fig. 20.5•Brief Pain Inventory (Cuestionario Breve del Dolor). (Reproducido con permiso de Charles S. Cleeland.)

vidad (actividades sociales, actividades fuera de casa, tareas domésticas y trabajo fuera de casa). Al igual que en la subescala de interferencia percibida, cada uno de los 18 ítems se puntúa en una escala de Likert (0, nunca; 6, muy a menudo). Las propiedades psicométricas de las subescalas de interferencia percibida y de actividad general son consistentemente buenas.

La validación de estas dos subescalas se ha realizado en una extensa literatura de varios países, y en muchos tipos diferentes de dolor y de enfermedades dolorosas. Estos estudios documentan las relaciones esperadas con otras medidas de interferencia, de nivel de actividad, de discapacidad y de funcionalismo. La subescala de interferencia del WHYMPI y el MPI ha sido validada comparándola con las puntuaciones de los registros diarios de interferencia producida por el dolor, aunque en este mismo estudio se observó una baja correlación entre las actividades de la vida diaria y la subescala de actividad general del WHYMPI y del MPI. El rendimiento en la bicicleta estática se correlaciona con la actividad general del WHYMPI y el MPI (Lousberg et al 1999). Las mejoras en la capacidad para andar en la cinta sin fin y las reducciones en el tiempo en el que el paciente permanecía tumbado se correlacionan con el aumento en la actividad general en los pacientes con dolor musculoesquelético que participaron en un programa de rehabilitación multidisciplinario (Burns et al 1998b). Los estudios dirigidos a la validación de los constructos teóricos mediante el WHYMPI y el MPI han proporcionado información importante sobre el efecto del estado de ánimo negativo sobre el funcionalismo relacionado con el dolor, incluyendo tanto la interferencia como la actividad general, y ambas escalas tienen validez a la hora de predecir el desenlace del dolor agudo.

Estas escalas se han utilizado con mucha frecuencia para evaluar los resultados de la rehabilitación multidisciplinaria, del tratamiento psicológico del dolor crónico e, incluso, de un tratamiento intensivo breve (un día y medio) de la fibromialgia (Worrel et al 2001). Es importante observar que la escala de interferencia del WHYMPI y del MPI puede ser más sensible para detectar los cambios en el funcionalismo físico relacionados con el dolor que otras medidas, como la escala de Oswestry (Turk et al 1998a). Sin embargo, no todos los estudios muestran los cambios esperados cuando se utilizan estas escalas (Nielson et al 1992). En los ensayos clínicos aleatorios y controlados, el WHYMPI y el MPI se han utilizado con frecuencia para documentar la mejoría secundaria al tratamiento psicológico y de rehabilitación en una serie de poblaciones de pacientes con dolor crónico. Los resultados de estos ensayos clínicos son generalmente contradictorios (p. ej., Raja et al 2002), y hay pocos estudios en los que se haya observado el efecto del tratamiento en la subescala de actividad general del WHYMPI y el MPI.

Medidas observacionales

Hace tiempo, la evaluación de la actividad física y del funcionalismo se basaba en diarios en los que se iba registrando el tiempo que el paciente pasaba sentado, de pie o andando (Fordyce et al 1973). Por desgracia, actualmente, estos diarios apenas se utilizan en la mayoría de los centros médicos. Las puntuaciones autorregistradas de los diarios pueden subestimar el nivel de actividad del paciente (Sanders 1983), y los dispositivos electrónicos para cuantificar la actividad pueden ser útiles tanto en la clínica como en la investigación, ya sea para hacer un seguimiento (Bussmann et al 1998) como para aumentar el nivel de actividad (Talbot et al 2003).

Más recientemente, han aparecido nuevas medidas de funcionalismo físico para su uso en la práctica clínica diaria. Estas medidas se centran en la medición directa de la capacidad y la eficacia del paciente para llevar a cabo las diferentes actividades que podrían verse afectadas por el dolor (Harding et al 1994). La utilización de medidas similares en los estudios epidemiológicos sobre discapacidad de mujeres mayores que viven en sus casas (Fried et al 2001) indica que es factible utilizar estas medidas para realizar un seguimiento de la capacidad física del paciente, también en el contexto clínico.

FUNCIONALISMO FÍSICO: MEDIDAS ESPECÍFICAS

Sueño

Los pacientes que padecen una enfermedad dolorosa crónica tienen tasas elevadas de alteraciones del sueño (Haythornthwaite et al 1991, Smith et al 2000). Aunque no se suelen medir las alteraciones del sueño en el dolor crónico, existen algunos instrumentos de medida, como el Pittsburgh Sleep Quality Index (Índice de la Calidad del Sueño de Pittsburg (Menefee et al 2000, Smith et al 2000) y los diarios del sueño (Haythornthwaite et al 1991). Se trata de instrumentos que pueden ser muy útiles en la práctica clínica, ya que proporcionan información muy valiosa sobre el efecto del dolor sobre el sueño. Estas medidas suelen centrarse en el grado en el cual el dolor interfiere en el sueño, bien en forma de diario (Rowbotham et al 1998) o bien como parte de una evaluación global del funcionalismo físico del paciente (p. ej., el ítem del sueño del WHYMPI).

El efecto positivo del tratamiento del dolor puede verse reflejado en la mejoría del sueño, generalmente evaluado como interferencia en el sueño relacionada con el dolor, pero esta mejoría puede no verse reflejada cuando se trata de medidas más generales del sueño (Harati et al 1998). El tratamiento específico del insomnio secundario al dolor crónico mediante terapia cognitiva-conductual mejora una serie de medidas del sueño, como las medidas diarias de la latencia del inicio del sueño, la eficacia del sueño y los minutos que el paciente permanece despierto una vez que se inicia el sueño. También puede mejorar las puntuaciones globales de calidad del sueño (Currie et al 2000).

Conductas relacionadas con el dolor

Las conductas relacionadas con el dolor (es decir, las acciones que utiliza el paciente para expresar el dolor) llevan utilizándose mucho tiempo en la práctica clínica, y existe una literatura muy amplia sobre una serie de metodologías sistemáticas desarrolladas para observar y codificar las conductas visibles relacionadas con el dolor (Labus et al 2003). Gran parte de este trabajo se ha desarrollado en el marco del tratamiento conductual. Los sistemas de codificación proporcionan métodos para el muestreo de las conductas, definiciones de los códigos de las conductas, métodos para el entrenamiento del observador y métodos para determinar la fiabilidad y la validez (Keefe et al 2001b).

Aunque algunos sistemas incluyen una evaluación que puede realizarse dentro del examen médico (Main & Waddell 1998), la mayoría de los sistemas han sido pensados para propósitos de investigación, e incluyen la puntuación de la grabación en vídeo (Keefe et al 2001b) en vez de evaluaciones en tiempo real (Prkachin et al 2002). Un metaanálisis de esta literatura recientemente realizado demostró que existe una relación moderadamente positiva entre los autorregistros de la intensidad del dolor y determinadas conductas visibles relacionadas con el dolor (Labus et al 2003). Esta relación es bastante variable, y depende de si el dolor es crónico o agudo (cuando el dolor es agudo, la correlación es más elevada), del momento en el que se evalúa el dolor (el dolor evaluado después de la observación de la conducta presenta una correlación más elevada que los registros sobre el dolor obtenidos antes de la observación) y de la conducta observada (protección de la zona afectada, apoyarse/sujetarse, frotamiento y muecas) (las puntuaciones compuestas presentan correlaciones más elevadas que cuando se trata de una única conducta) (Labus et al 2003). Aunque existen medidas de autorregistro del dolor (Kerns et al 1991), el valor de esta dimensión del funcionalismo físico depende de la inclusión de conductas más automáticas y menos controladas por los procesos voluntarios (Hadjistavropoulos & Craig 2002).

OTRAS VARIABLES DE INTERÉS

Calidad de vida relacionada con la salud

En muchos casos, puede ser útil evaluar la calidad de vida relacionada con la salud para comparar una muestra con otra o determinar si la intervención ha producido un cambio en la calidad de vida. En algunos casos, los instrumentos para medir la calidad de vida relacionada con la salud proporcionan una mejor medida de una determinada área (p. ej., el funcionalismo físico) que las medidas específicas para esa área. Como ya se ha dicho, en las medidas del funcionalismo físico relacionadas con el dolor, a veces se produce una confusión entre la medida del funcionalismo físico y la medida del funcionalismo psicosocial. Aunque las medidas de la calidad de vida relacionada con la salud no representan una solución perfecta a este problema, en muchas situaciones complementan, e, incluso, pueden ser preferibles a las medidas específicas del dolor. Dado que se trata de medidas sobre los efectos negativos de la enfermedad, las puntuaciones de estos instrumentos se verán afectadas por la comorbilidad que presente el paciente. La patología asociada puede incluso limitar la sensibilidad para detectar los cambios durante el tratamiento del dolor de los instrumentos para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud. La naturaleza amplia de estas medidas puede servir para detectar los efectos iatrogénicos del tratamiento (p. ej., los efectos adversos de las medicación).

Medical Outcome Study Short Form (SF-36) (Formulario Breve para el Estudio de Variables Médicas)

El SF-36 (McHorney et al 1993) cubre las siguientes áreas: salud física, salud mental, funcionalismo social, desempeño del rol social, estado general de salud, dolor y vitalidad. Se obtienen dos puntuaciones resumen (la puntuación resumen del componente físico y la puntuación resumen del componente mental). Se trata de un instrumento que presenta unas propiedades psicométricas excelentes, y se utiliza mucho para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud. Se han diseñado una serie de versiones cortas, pero la versión de 36 ítems es la más utilizada en la literatura sobre el dolor. Esta versión ha demostrado ser sensible para detectar los efectos del tratamiento en ensayos clínicos aleatorios (p. ej., Rowbotham et al 1998).

Nottingham Health Profile (Perfil de Salud de Nottingham)

El Nottingham Health Profile (NHP) (Perfil de Salud de Nottingham) (Hunt et al 1980) está formado por 38 ítems verdadero/falso que miden seis dominios: movilidad, dolor, energía, sueño, reacciones emocionales y asilamiento social. Consta de una segunda parte opcional que incluye una serie de ítems sobre la sexualidad, la actividad laboral, las aficiones y las relaciones sociales. El NHP es sencillo y exhaustivo, y se utiliza con mucha frecuencia, especialmente en Europa. En algunas circunstancias, puede ser más sensible para la detección de los cambios producidos por el tratamiento que el SF-36 (Klevsgard et al 2002). Incluye una escala específica para el sueño, y más ítems sobre el dolor, que el SF-36 (Meyer-Rosberg et al 2001); sin embargo, en algunas casos, el SF-36 puede ser más sensible al tratamiento (Beaton et al 1997).

European Quality of Life Instrument (Instrumento Europeo para la Calidad de Vida)

El European Quality of Life Instrument (EQ) (Instrumento Europeo para la Calidad de Vida) (Grupo EuroQol 1990) es un instrumento de medida breve de un solo índice, formado por cinco preguntas (movilidad, cuidado de sí mismo, actividades de la vida diaria, dolor y malestar/depresión/ansiedad) y una puntuación resumen visual analógica del estado general de salud. Se puede derivar uno de los 243 (3^5) estados posibles de salud a partir de las respuestas del paciente, y las respuestas a las cinco áreas pueden ser puntuadas mediante un algoritmo de utilidad ponderada para realizar evaluaciones económicas (Williams 1995) que proporciona puntuaciones que oscilan entre 0 y 100 (índice EQ-5D), además de la escala de puntuación resumen, que también se puntúa de 0 a 100 (Grupo EuroQol 1990).

Si bien el EQ es un instrumento bastante útil en los estudios poblacionales sobre calidad de vida relacionada con la salud, puede ser demasiado global para captar los cambios sutiles que se producen en respuesta al tratamiento, lo que hace que sea más útil para las evaluaciones económicas que para las evaluaciones sobre calidad de vida relacionada con la salud (Brazier et al 1999).

Coste económico

El coste económico del dolor, sobre todo del dolor crónico, es elevado. Aunque muchos estudios no utilizan los servicios sanitarios como una variable dependiente del tratamiento del dolor (Morley et al 1999), se trata de una área de evaluación que es necesario incorporar a la investigación sobre el dolor. Además de las medidas de autorregistro sobre utilización de los servicios sanitarios (Gil et al 1992), los métodos basados en los diarios pueden proporcionar información complementaria, especialmente sobre cierto tipo de consultas a los especialistas (Goossens et al 2000).

El fuerte impacto que tiene el dolor sobre el funcionalismo en muchas enfermedades dolorosas crónicas, y los costes sociales de la discapacidad, subrayan la importancia de que el tratamiento del dolor tenga como objetivo fundamental conseguir que el paciente vuelva al trabajo, sobre todo en el caso de las personas que están recibiendo prestaciones económicas por parte del Estado. En Estados Unidos, la mayoría de los trabajadores de la industria del automóvil no presentan una solicitud de prestación económica cuando sufren un accidente de trabajo que da lugar a una lesión musculoesquelética (Rosenman 2000). El nivel de ingresos y la insatisfacción laboral, además de la severidad de la lesión, se asocian con demandas por compensación (Rosenman 2000), y recibir algún tiempo de prestación por discapacidad es un predictor muy fiable del no retorno al trabajo cuando se ha producido un traumatismo en las extremidades inferiores (McKenzie et al 1998). Tradicionalmente, la vuelta al trabajo ha sido una variable dependiente muy importante para valorar los resultados del tratamiento en la literatura sobre el dolor crónico, especialmente en el caso del tratamiento multidisciplinario (p. ej., Flor et al 1992).

Otra variable independiente importante relacionada con el trabajo que cada vez recibe más atención por parte de los investigadores es la productividad laboral. Si bien el absentismo y la vuelta al trabajo son variables clave en el caso de algunos pacientes, la disminución de la productividad en el puesto de trabajo puede ser un indicador importante para la detección de las personas con dolor crónico que siguen trabajando. La pérdida de tiempo de trabajo puede evaluarse mediante una entrevista estructurada (Stewart et al 2003) o un cuestionario. El Work Limitations Questionnaire (Cuestionario sobre Limitaciones Laborales) es una escala de 25 ítems que mide las demandas físicas relacionadas con la actividad laboral, la organización del tiempo, las demandas interpersonales y las demandas en términos de productividad (Lerner et al 2001). Se trata de un instrumento de medida poco usado. Se ha utilizado en un pequeño grupo de personas con artrosis (Lerner et al 2002).

OBSERVACIONES FINALES

En este capítulo se ha intentado ofrecer al lector una visión de conjunto sobre la gran cantidad de instrumentos de medida existente para evaluar los aspectos psicológicos más importantes del dolor. En otros capítulos y publicaciones se exponen, de forma más detallada, cada una de estas áreas. Es conveniente que tanto los profesionales sanitarios como los

investigadores utilicen instrumentos de medida que presenten propiedades psicométricas adecuadas, en los que exista experiencia en la enfermedad dolorosa o tipo de dolor que se quiere evaluar. Sin embargo, también es importante tener en cuenta las limitaciones de los instrumentos de medida actualmente existentes. Conforme vayan mejorando nuestros conocimientos sobre los constructos teóricos que son objeto de la medición, sin duda estas limitaciones serán cada vez menores. Los instrumentos que se han presentado en este capítulo son, sobre todo, medidas de autorregistro que proporcionan una información muy valiosa sobre la forma de cómo el paciente vive la experiencia dolorosa a lo largo del tiempo, pero esta información puede verse afectada por sesgos inherentes al recuerdo y a la experiencia personal.

Si bien los instrumentos de medida a los que se ha hecho mención en este capítulo están avalados por una importante literatura que confirma su validez, y, por tanto, su utilidad para la evaluación del dolor, la aparición de avances tecnológicos, como los diarios electrónicos, pueden hacer que la atención de los investigadores se desplace desde las escalas a otras formas de medida que captan la experiencia del sujeto en el día a día y en su entorno natural (Stone et al 2003). El uso de estas tecnologías en la práctica clínica no parece estar en un horizonte próximo, pero los diarios del dolor y del sueño (Raja et al 2002, Rowbotham et al 1998) pueden convertirse en el futuro en el método estándar para la evaluación del dolor en los ensayos clínicos sobre diferentes formas de tratamiento. La extensión de otras medidas a las que se ha hecho mención en este capítulo, como las estrategias de afrontamiento (Keefe et al 1997), funcionamiento y estado de ánimo, a la medición in vivo de los resultados del tratamiento, es un tema muy interesante para la investigación que se realice en el futuro.

Bibliografía

Affleck G, Tennen H, Keefe F J et al 1999 Everyday life with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: independent effects of disease and gender on daily pain, mood, and coping. Pain 83:601–609

Anderson K O, Syrjala K L, Cleeland C S 2001 How to assess cancer pain. In: Turk D C, Melzack R (eds) Handbook of pain assessment. Guilford Press, New York, p 579–600

Arkinstall W, Sandler W, Goughnour B et al 1995 Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Pain 62:169–178

Asmundson G J, Jacobson S J, Allerdings M D et al 1996 Social phobia in disabled workers with chronic musculoskeletal pain. Behaviour Research and Therapy 34:939–943

Banks S M, Kerns R D 1996 Explaining high rates of depression in chronic pain: a diasthesis–stress framework. Psychological Bulletin 1:95–110

Beaton D E, Hogg-Johnson S, Bombardier C 1997 Evaluating changes in health status: reliability and responsiveness of five generic health status measures in workers with musculoskeletal disorders. Journal of Clinical Epidemiology 50:79–93

Beck A T, Ward C H, Mendelson M et al 1961 An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry 4:561–571

Benjamin S, Morris S, McBeth J et al 2000 The association between chronic widespread pain and mental disorder: a population-based study. Arthritis and Rheumatism 43:561–567

Bergner M, Bobbitt R A, Carter W B et al 1981 The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. Medical Care 19:787–805

Boothby J L, Thorn B E, Stroud M W et al 1999 Coping with pain. In: Gatchel R J, Turk D C (eds) Psychosocial factors in pain. Guilford Press, New York, p 343–359

Bosse M J, MacKenzie E J, Kellam J F et al 2002 An analysis of outcomes of reconstruction or amputation after leg-threatening injuries. New England Journal of Medicine 347:1924–1931

Bradley L A, McKendree-Smith N L 2001 Assessment of psychological status using interviews and self-report instruments. In: Turk D C, Melzack R (eds) Handbook of pain assessment. Guilford, New York, p 292–319

Brazier J E, Harper R, Munro J et al 1999 Generic and condition-specific outcome measures for people with osteoarthritis of the knee. Rheumatology (Oxford) 38:870–877

Brown G K, Nicassio P M 1987 Development of a questionnaire for the assessment of active and passive coping strategies in chronic pain patients. Pain 31:53–64

Burchiel K J, Anderson V C, Brown F D et al 1996 Prospective, multicenter study of spinal cord stimulation for relief of chronic back and extremity pain. Spine 21:2786–2794

Burns J W, Johnson B J, Devine J et al 1998a Anger management style and the prediction of treatment outcome among male and female chronic pain patients. Behaviour Research and Therapy 36:1051–1062

Burns J W, Johnson B J, Mahoney N et al 1998b Cognitive and physical capacity process variables predict long-term outcome after treatment of chronic pain. Journal of Consulting and Clinical Psychology 66:434–439

Burns J W, Kubilus A, Bruehl S et al 2003 Do changes in cognitive factors influence outcome following multidisciplinary treatment for chronic pain? A cross-lagged panel analysis. Journal of Consulting and Clinical Psychology 71:81–91

Bussmann J B, van de Laar Y M, Neeleman M P et al 1998 Ambulatory accelerometry to quantify motor behaviour in patients after failed back surgery: a validation study. Pain 74:153–161

Chibnall J T, Tait R C 1994 The Pain Disability Index: factor structure and normative data. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 75:1082–1086

Cleeland C S, Ryan K M 1994 Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Annals of the Academy of Medicine, Singapore 23:129–138

Cleeland C S, Nakamura Y, Mendoza T R et al 1996 Dimensions of the impact of cancer pain in a four country sample: new information from multidimensional scaling. Pain 67:267–273

Currie S R, Wilson K G, Pontefract A J et al 2000 Cognitive-behavioral treatment of insomnia secondary to chronic pain. Journal of Consulting and Clinical Psychology 68:407–416

de Bock G H, Hermans J, van Marwijk H W et al 1996 Health-related quality of life assessments in osteoarthritis during NSAID treatment. Pharmacy World and Science 18:130–136

De Gagne T A, Mikail S F, D'Eon J L 1995 Confirmatory factor analysis of a 4-factor model of chronic pain evaluation. Pain 60:195–202

DeGood D E, Tait R C 2001 Assessment of pain beliefs and coping. In: Turk D C, Melzack R (eds) Handbook of pain assessment. Guilford Press, New York, p 320–345

Deisinger J A, Cassisi J E, Lofland K R et al 2001 An examination of the psychometric structure of the Multidimensional Pain Inventory. Journal of Clinical Psychology 57:765–783

Derogatis L 1983 The SCL-90R: administration, scoring, and procedures manual. Clinical Psychometric Research, Towson

Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D et al 2002 Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. Psychosomatic Medicine 64:52–60

Eisenberg E, Lurie Y, Braker C et al 2001 Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. Neurology 57:505–509

Epker J, Block A R 2001 Presurgical psychological screening in back pain patients: a review. Clinical Journal of Pain 17:200–205

Epping-Jordan J E, Wahlgren D R, Williams R A et al 1998 Transition to chronic pain in men with low back pain: predictive relationships among pain intensity, disability, and depressive symptoms. Health Psychology 17:421–427

EuroQol Group 1990 EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 16:199–208

Fernandez E, Turk D C 1995 The scope and significance of anger in the experience of chronic pain. Pain 61:165–175

Flor H, Fydrich T, Turk D C 1992 Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers: a meta-analytic review. Pain 49:221–230

Follick M J, Smith T J, Ahern D K 1985 The Sickness Impact Profile: a global measure of disability in chronic low back pain. Pain 21:67–76

Fordyce W E, Fowler R S, Lehmann J F et al 1973 Operant conditioning in the treatment of chronic pain. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 54:399–408

Fried L P, Young Y, Rubin G et al 2001 Self-reported preclinical disability identifies older women with early declines in performance and early disease. Journal of Clinical Epidemiology 54:889–901

Gatchel R J, Noe C E, Pulliam C et al 2002 A preliminary study of Multidimensional Pain Inventory profile differences in predicting treatment outcome in a heterogeneous cohort of patients with chronic pain. Clinical Journal of Pain 18:139–143

Gil K M, Abrams M, Phillips G et al 1992 Sickle cell disease pain 2: predicting health care use and activity level at 9-month follow-up. Journal of Consulting and Clinical Psychology 6:267–273

Goldberg D P, Rickels K, Downing R et al 1976 A comparison of two psychiatric screening tests. British Journal of Psychiatry 129:61–67

Goossens M E, Rutten-van Molken M P, Vlaeyen J W et al 2000 The cost diary: a method to measure direct and indirect costs in cost-effectiveness research. Journal of Clinical Epidemiology 53:688–695

Greenberg J, Burns J W 2003 Pain anxiety among chronic pain patients: specific phobia or manifestation of anxiety sensitivity? Behaviour Research and Therapy 41:223–240

Gronblad M, Jarvinen E, Hurri H et al 1994 Relationship of the Pain Disability Index (PDI) and the Oswestry Disability Questionnaire (ODQ) with three dynamic physical tests in a group of patients with chronic low-back and leg pain. Clinical Journal of Pain 10:197–203

Hadjistavropoulos T, Craig K D 2002 A theoretical framework for understanding self-report and observational measures of pain: a communications model. Behaviour Research and Therapy 40:551–570

Harati Y, Gooch C, Swenson M et al 1998 Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology 50:1842–1846

Harding V R, Williams A C, Richardson P H et al 1994 The development of a battery of measures for assessing physical functioning of chronic pain patients. Pain 58:367–375

Haythornthwaite J A, Hegel M T, Kerns R D 1991 Development of a sleep diary for chronic pain patients. Journal of Pain and Symptom Management 6:65–72

Haythornthwaite J A, Menefee L A, Heinberg L J et al 1998 Pain coping strategies predict perceived control over pain. Pain 77:33–39

Haythornthwaite J A, Lawrence J W, Fauerbach J A 2001 Brief cognitive interventions for burn pain. Annals of Behavioral Medicine 23:42–49
Haythornthwaite J A, Clark M R, Pappagallo M et al 2003 Pain coping strategies play a role in the persistence of pain in post-herpetic neuralgia. Pain 106:453–460
Herrmann C 1997 International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale—a review of validation data and clinical results. Journal of Psychosomatic Research 42:17–41
Hill P C, Pargament K I 2003 Advances in the conceptualization and measurement of religion and spirituality. Implications for physical and mental health research. American Psychologist 58:64–74
Hopman-Rock M, Odding E, Hofman A et al 1996 Physical and psychosocial disability in elderly subjects in relation to pain in the hip and/or knee. Journal of Rheumatology 23:1037–1044
Hunt S M, McKenna S P, McEwen J et al 1980 A quantitative approach to perceived health status: a validation study. Journal of Epidemiology and Community Health 34:281–286
Hwang S S, Chang V T, Kasimis B 2002 Dynamic cancer pain management outcomes: the relationship between pain severity, pain relief, functional interference, satisfaction and global quality of life over time. Journal of Pain and Symptom Management 23:190–200
Jensen M P 2003 The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. Journal of Pain 4:2–21
Jensen M P, Turner J A, Romano J M et al 1991 Coping with chronic pain: a critical review of the literature. Pain 47:249–283
Jensen M P, Turner J A, Romano J M 1992 Chronic pain coping measures: individual vs. composite scores. Pain 51:273–280
Jensen M P, Turner J A, Romano J M, Lawler B K 1994a Relationship of pain specific beliefs to chronic pain adjustment. Pain 57:301–309
Jensen M P, Turner M A, Romano J M 1994b Correlates of improvement in multidisciplinary treatment of chronic pain. Journal of Consulting and Clinical Psychology 62:172–179
Jensen M P, Turner J A, Romano J M et al 1995 The Chronic Pain Coping Inventory: development and preliminary validation. Pain 60:203–216
Jensen M P, Turner J A, Romano J M 2000 Pain belief assessment: a comparison of the short and long versions of the Survey of Pain Attitudes. Journal of Pain 1:138–150
Jensen M P, Ehde D M, Hoffman A J et al 2002 Cognitions, coping and social environment predict adjustment to phantom limb pain. Pain 95:133–142
Jerome A, Gross R T 1991 Pain Disability Index: construct and discriminant validity. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 72:920–922
Keefe F, Brown G, Wallston K et al 1989 Coping with rheumatoid arthritis pain: catastrophizing as a maladaptive strategy. Pain 37:51–56
Keefe F J, Affleck G, Lefebvre J C et al 1997 Pain coping strategies and coping efficacy in rheumatoid arthritis: a daily process analysis. Pain 69:35–42
Keefe F J, Lumley M, Anderson T et al 2001a Pain and emotion: new research directions. Journal of Clinical Psychology 57:587–607
Keefe F J, Williams D A, Smith S J 2001b Assessment of pain behaviors. In: Turk D C, Melzack R (eds) Handbook of pain assessment. Guilford Press, New York, p 170–187
Kerns R, Turk D, Rudy T 1985 The West Haven–Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). Pain 23:345–356
Kerns R D, Haythornthwaite J, Rosenberg R et al 1991 The Pain Behavior Check List (PBCL): factor structure and psychometric properties. Journal of Behavioral Medicine 14:155–167
Klevsgard R, Froberg B L, Risberg B et al 2002 Nottingham Health Profile and Short-Form 36 health survey questionnaires in patients with chronic lower limb ischemia: before and after revascularization. Journal of Vascular Surgery 36:310–317
Labus J S, Keefe F J, Jensen M P 2003 Self-reports of pain intensity and direct observations of pain behavior: when are they correlated? Pain 102:109–124
Lai Y H, Keefe F J, Sun W Z et al 2002 Relationship between pain-specific beliefs and adherence to analgesic regimens in Taiwanese cancer patients: a preliminary study. Journal of Pain and Symptom Management 24:415–423
Lerner D, Amick B C III, Rogers W H et al 2001 The work limitations questionnaire. Medical Care 39:72–85
Lerner D, Reed J I, Massarotti E et al 2002 The work limitations questionnaire's validity and reliability among patients with osteoarthritis. Journal of Clinical Epidemiology 55:197–208
Lousberg R, Van Breukelen G J, Groenman N H et al 1999 Psychometric properties of the Multidimensional Pain Inventory, Dutch language version (MPI-DLV). Behaviour Research and Therapy 37:167–182
McCracken L M 1998 Learning to live with the pain: acceptance of pain predicts adjustment in persons with chronic pain. Pain 74:21–27
McCracken L M, Zayfert C, Gross R T 1992 The Pain Anxiety Symptoms Scale: development and validation of a scale to measure fear of pain. Pain 50:67–73
McCracken L M, Gross R T, Aikens J et al 1996 The assessment of anxiety and fear in persons with chronic pain: a comparison of instruments. Behaviour Research and Therapy 34:927–933
McHorney C A, Ware J E Jr, Raczek A E 1993 The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Medical Care 31:247–263
MacKenzie E J, Morris J A Jr, Jurkovich G J et al 1998 Return to work following injury: the role of economic, social, and job-related factors. American Journal of Public Health 88:1630–1637
McNair D M, Lorr M, Droppleman L F 1992 POMS manual profile of mood states. EdiTS/Educational and Industrial Testing Service, San Diego, p 1–40
Main C J, Waddell G 1998 Behavioral responses to examination. A reappraisal of the interpretation of 'nonorganic signs'. Spine 23:2367–2371
Meenan R F, Mason J H, Anderson J J et al 1992 The content and properties of a revised and expanded Arthritis Impact Measurement Scales Health Status Questionnaire. Arthritis and Rheumatism 35:1–10
Menefee L A, Frank E D, Doghramji K et al 2000 Self-reported sleep quality and quality of life for individuals with chronic pain conditions. Clinical Journal of Pain 16:290–297
Meyer-Rosberg K, Burckhardt C S, Huizar K et al 2001 A comparison of the SF-36 and Nottingham Health Profile in patients with chronic neuropathic pain. European Journal of Pain 5:391–403
Morley S, Eccleston C, Williams A 1999 Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. Pain 80:1–13
Morley S, Williams A C, Black S 2002 A confirmatory factor analysis of the Beck Depression Inventory in chronic pain. Pain 99:289–298
Moulin D E, Iezzi A, Amireh R et al 1996 Randomized trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. Lancet 347:143–147
Nicassio P M, Schuman C, Kim J et al 1997 Psychosocial factors associated with complementary treatment use in fibromyalgia. Journal of Rheumatology 24:2008–2013
Nielson W R, Walker C, McCain G A 1992 Cognitive behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: preliminary findings. Journal of Rheumatology 19:98–103
Owen J E, Klapow J C, Casebeer L 2000 Evaluating the relationship between pain presentation and health-related quality of life in outpatients with metastatic or recurrent neoplastic disease. Quality of Life Research 9:855–863
Pargament K I, Koenig H G, Tarakeshwar N et al 2001 Religious struggle as a predictor of mortality among medically ill elderly patients: a 2-year longitudinal study. Archives of Internal Medicine 161:1881–1885
Peters M L, Sorbi M J, Kruise D A et al 2000 Electronic diary assessment of pain, disability and psychological adaptation in patients differing in duration of pain. Pain 84:181–192
Portenoy R K, Miransky J, Thaler H T et al 1992 Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer. Prevalence, characteristics, and effect. Cancer 70:1616–1624
Prkachin K M, Hughes E, Schultz I et al 2002 Real-time assessment of pain behavior during clinical assessment of low back pain patients. Pain 95:23–30
Radloff L S 1977 The CES-D scale: a self report depression scale for research in the general population. Applied Psychological Measures 1:385–401
Raja S N, Haythornthwaite J A, Pappagallo M et al 2002 Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology 59:1015–1021
Risdon A, Eccleston C, Crombez G et al 2003 How can we learn to live with pain? A Q-methodological analysis of the diverse understandings of acceptance of chronic pain. Social Science and Medicine 56:375–386
Robinson M E, Riley J L III, Myers C D et al 1997 The Coping Strategies Questionnaire: a large sample, item level factor analysis. Clinical Journal of Pain 13:43–49
Roland M, Fairbank J 2000 The Roland–Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. Spine 25:3115–3124
Romano J M, Jensen M P, Turner J A 2003 The Chronic Pain Coping Inventory–42: reliability and validity. Pain 104:65–73
Rosenman K D, Gardiner J C, Wang J et al 2000 Why most workers with occupational repetitive trauma do not file for workers' compensation. Journal of Occupational and Environmental Medicine 42:25–34
Rosenstiel A K, Keefe F J 1983 The use of coping strategies in chronic low back pain patients: relationship to patient characteristics and current adjustment. Pain 3:1–8
Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al 1998 Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 280:1837–1842 [See comments]
Rudy T E 1989 Multiaxial assessment of pain. Multidimensional Pain Inventory. Computer program user's manual, version 2.1. University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, p 1–72
Sanders S H 1983 Automated versus self-monitoring of 'up-time' in chronic low-back pain patients: a comparative study. Pain 15:399–405
Smith M T, Perlis M L, Smith M S et al 2000 Sleep quality and presleep arousal in chronic pain. Journal of Behavioral Medicine 23:1–13
Spielberger C D, Gorsuch R L, Lushene R et al 1983 Manual for the State–Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologists Press, Palo Alto
Stewart W F, Ricci J A, Chee E et al 2003 Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. Journal of the American Medical Association 290:2443–2454
Stone A A, Shiffman S, Schwartz J E et al 2002 Patient non-compliance with paper diaries. British Medical Journal 324:1193–1194
Stone A A, Broderick J E, Schwartz J E et al 2003 Intensive momentary reporting of pain with an electronic diary: reactivity, compliance, and patient satisfaction. Pain 104:343–351
Sullivan M J, Neish N R 1998 Catastrophizing, anxiety and pain during dental hygiene treatment. Community Dentistry and Oral Epidemiology 26:344–349
Sullivan M J, Bishop S R, Pivik J 1995 The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. Psychological Assessment 7:524–532
Sullivan M J, Thorn B, Haythornthwaite J A et al 2001 Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. Clinical Journal of Pain 17:52–64
Tait R C, Pollard C A, Margolis R B et al 1987 The Pain Disability Index: psychometric and validity data. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 68:438–441
Tait R C, Chibnall J T, Duckro P N et al 1989 Stable factors in chronic pain. Clinical Journal of Pain 5:323–328
Tait R C, Chibnall J T, Krause S 1990a The Pain Disability Index: psychometric properties. Pain 40:171–182
Tait R C, Chibnall J T, Richardson W D 1990b Litigation and employment status: effects on patients with chronic pain. Pain 43:37–46
Talbot L A, Gaines J M, Huynh T N et al 2003 A home-based pedometer-driven walking program to increase

physical activity in older adults with osteoarthritis of the knee: a preliminary study. Journal of the American Geriatrics Society 51:387–392

Turk D C, Rudy T E 1988 Toward an empirically derived taxonomy of chronic pain patients: integration of psychological assessment data. Journal of Consulting and Clinical Psychology 56:233–238

Turk D C, Okifuji A, Sinclair J D et al 1996 Pain, disability, and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia. Journal of Rheumatology 23:1255–1262

Turk D C, Okifuji A, Sinclair J D et al 1998a Interdisciplinary treatment for fibromyalgia syndrome: clinical and statistical significance. Arthritis Care and Research 11:186–195

Turk D C, Sist T C, Okifuji A et al 1998b Adaption to metastatic cancer pain, regional/local cancer pain and non-cancer pain: role of psychological and behavioral factors. Pain 74:247–256

Vlaeyen J W, Kole-Snijders A M, Boeren R G et al 1995 Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. Pain 62:363–372

Waddell G, Newton M, Henderson I et al 1993 A fear–avoidance beliefs questionnaire (FABQ) and the role of fear–avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. Pain 52:157–168

Ward S E, Goldberg N, Miller-McCauley V et al 1993 Pain-related barriers to management of cancer pain. Pain 52:319–324

Williams A 1995 The measurement and validation of health: a chronicle. Discussion paper 136. Centre for Health Economics, York Health Economics Consortium, NHS Centre for Reviews and Dissemination

Williams D A, Urban B, Keefe F J et al 1995 Cluster analyses of pain patients' responses to the SCL-90R. Pain 61:81–91

Worrel L M, Krahn L E, Sletten C D et al 2001 Treating fibromyalgia with a brief interdisciplinary program: initial outcomes and predictors of response. Mayo Clinic Proceedings 76:384–390

Zigmond A S, Snaith R P 1983 The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 67:361–370

CAPÍTULO 21

Reducción del dolor mediante hipnosis

Donald D. Price y Pierre Rainville

Resumen

La reducción del dolor mediante hipnosis se basa en los cambios inducidos por la sugestión en la experiencia del dolor. Estos cambios se ven facilitados por las alteraciones que se producen en la conciencia, alteraciones que van acompañadas de cambios en la actividad cerebral implicada en la regulación de la conciencia. La reducción hipnótica del dolor puede consistir en cambios selectivos en la dimensión afectiva de la experiencia dolorosa o en la reducción que tiene lugar tanto en la dimensión sensitiva como en la afectiva, dependiendo de la naturaleza de la sugestión (órdenes hipnóticas). Los cambios en los componentes afectivo y sensitivo del dolor están asociados con los correspondientes cambios en la actividad de la circunvolución del cuerpo calloso y en la corteza somatosensitiva, respectivamente. Existen diferentes formas de reducción hipnótica del dolor que son de utilidad en la práctica clínica.

Si bien el fenómeno de la hipnosis ha sido descrito en términos anecdóticos durante los últimos siglos, la investigación científica en este campo empezó hace sólo unos 50 años, y ha dado lugar a distintos puntos de vista sobre su naturaleza y mecanismos. En los últimos 10 años, se han producido importantes avances en el conocimiento científico de la hipnosis, especialmente en el campo de la reducción hipnótica del dolor. Esto ha sido posible gracias a los avances que han tenido lugar en las técnicas psicométricas, neurofisiológicas y de imagen. Actualmente, conocemos mejor los mecanismos psicológicos y neurofisiológicos de este fenómeno. Al mismo tiempo, ha ido aumentando el número de ensayos clínicos dirigidos a evaluar la eficacia de la hipnosis en el tratamiento del dolor agudo y crónico. En este capítulo, revisamos el estado actual del conocimiento científico sobre los mecanismos de la reducción hipnótica del dolor y la eficacia de la hipnosis en el tratamiento del dolor agudo y crónico.

INTRODUCCIÓN

Las versiones populares de la hipnosis transmiten de forma fidedigna ideas erróneas, como afirmaciones de una poderosa influencia y un efecto mágico. Una visión persistente asociada con la hipnosis es la de alguien con una mirada penetrante que misteriosamente persuade a alguien para que se comporte de formas espectacularmente inusitadas (p. ej., hipnotismo de espectáculo). Las prácticas clínicas y de laboratorio de la hipnosis no se basan en estas representaciones espectaculares, sino que más bien fomentan una interacción confiada entre el hipnotizador y el participante. Aunque algunas respuestas a las sugestiones hipnóticas pueden manifestarse como si se produjeran automáticamente, no son involuntarias. El siguiente texto puede ayudar a desmitificar algunos conceptos populares sobre la hipnosis al aclarar la naturaleza de la experiencia del estado hipnótico y sus relaciones con los mecanismos psicológicos y biológicos de la analgesia hipnótica.

LA EXPERIENCIA DEL ESTADO HIPNÓTICO Y SU RELACIÓN CON LOS MECANISMOS DE LA REDUCCIÓN DEL DOLOR MEDIANTE HIPNOSIS

¿Qué es un estado hipnótico? ¿De qué forma facilita la sugestión necesaria para la analgesia?

En un estudio fenomenológico-experimental (Price & Barrell 1980) sobre los elementos comunes de la experiencia de los estados hipnóticos (Price & Barrell 1990), una serie de estudiantes universitarios y de licenciados sufrieron varias inducciones hipnóticas, después de lo cual un grupo de consenso se encargó de determinar cuáles eran los elementos comunes que eran necesarios o suficientes para poder decir que se había producido un estado hipnótico. Estos elementos fueron los siguientes:

1. Sensación de relajación mental (eliminar la tensión o relajación mental, no necesariamente física).
2. Mantenimiento de la atención de forma total en una o más imágenes u objetos.
3. Ausencia relativa de juicio, control o censura.
4. Suspensión de la orientación espaciotemporal y/o del sentido de sí mismo.
5. Experimentar las respuestas de uno mismo como si fueran automáticas (es decir, sin deliberación y/o esfuerzo).

Además, a partir de la experiencia de los observadores directos del estado hipnótico, se hizo evidente que existían interrelaciones entre estos cinco elementos. Así, el elemento 1 (eliminación de la tensión, relajación mental) y el elemento 2 (mantenimiento de la atención en una o más imágenes u objetos) parecían proporcionar el apoyo necesario para que tuvieran lugar los elementos 3 (ausencia relativa de juicio, control o censura) y 4 (suspensión de la orientación espaciotemporal y/o del sentido de sí mismo). Estos dos últimos elementos, a su vez, parecían necesarios para que se diera el elemento 5 («automatismo»). Por último, se determinó que los elementos 4 (suspensión) y 5 (automatismo) contribuían directamente a la hipnosis profunda. En otro estudio (Price 1996, 1999), los sujetos puntuaron estos factores durante la deambulación normal previa a la hipnosis y durante el estado hipnótico, y el análisis de estas puntuaciones confirmaron estas interacciones entre los diferentes elementos de la experiencia hipnótica (Fig. 21.1).

Generalmente, otros autores han venido a confirmar la base experimental y conceptual de estos estudios (Bowers 1978, Pekula & Kumar 1984).

Dado que el estado hipnótico facilita la incorporación de la sugestión, como ocurre en el caso de la analgesia o de la reducción hipnótica del dolor, este modelo implícitamente proporciona una base para explicar el aumento de la capacidad de respuesta a la sugestión, que es característica y diferente de otros tipos de aumento de la respuesta a la sugestión mediada psicológicamente (p. ej., el placebo). Esta base es claramente evidente en la fenomenología de las interrelaciones existentes entre las dimensiones comunes de este modelo, como se observa en la siguiente descripción.

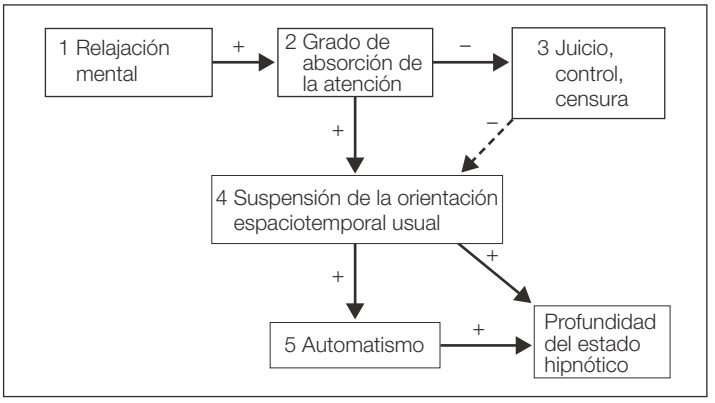


Fig. 21.1 Modelo experimental de la hipnosis. El estado hipnótico suele describirse utilizando varias dimensiones de la experiencia subjetiva, como se muestra en este modelo, que propone una serie de interacciones funcionales positivas (+) y negativas (–), en las cuales los cambios que tienen lugar en las distintas dimensiones de la experiencia preceden y facilitan los cambios en otras dimensiones. Las líneas continuas representan las relaciones que han sido confirmadas estadísticamente en muestras de sujetos que no habían sido sometidos con anterioridad a hipnotismo.

El estado hipnótico comienza con la relajación mental (a veces, también física), combinada con una atención absorta y mantenida en una o más imágenes u objetos (Hilgard 1977). Así, la sugestión inicial necesaria para inducir este estado casi siempre se dirige hacia estas dos dimensiones. Sin embargo, esto puede ocurrir también cuando el sujeto está fascinado o absorto viendo una película o mirando las ondas en un estanque. Se trata de una experiencia que nos «captura». Al principio, este estado se puede alcanzar con cierto esfuerzo, pero, con el tiempo, el sujeto pasa de una forma de relajación y concentración activa a otra *pasiva*. Muchas veces, se produce una inhibición o reducción de la experiencia periférica del sujeto. Por ejemplo, puede reducirse el número de objetos a los que prestamos atención o una reducción del esfuerzo que hacemos para atender a los objetos. Al mismo tiempo, esta relajación mental y/o reducción de la atención contribuye a la falta de control y censura. Esto hace que las incongruencias e inconsistencias sean más tolerables. Antes, las afirmaciones contradictorias entre sí nos causaban confusión o preocupación, o, por lo menos, llamaban nuestra atención, pero ahora ya no.

La aceptación sin crítica ni censura de lo que dice el hipnotizador consiste en que no comprobamos lo que estamos oyendo utilizando nuestros conocimientos y experiencia previa ni tampoco nuestras propias asociaciones. Como consecuencia, dejamos de juzgar la validez o incorrección de lo que oímos. Esto permite pensar y dar significado a las cosas sin conexión con la reflexión. De aquí, proviene el automatismo, en el cual el pensamiento no precede a la acción sino, al contrario, es la acción la que precede al pensamiento (London et al 1968). Así, si el hipnotizador ordena una acción, una sensación o una falta de sensación (p. ej., el dolor), no hay por parte del sujeto experiencia alguna de deliberación o de esfuerzo. El sujeto, simple y automáticamente, se identifica con la acción, la sensación o la falta de sensación que le indica el hipnotizador. De esta forma, el estado hipnótico facilita la incorporación de la orden del hipnotizador por parte del sujeto hipnotizado, como se observa en la reducción o desaparición del dolor mediante hipnotismo.

Basándose en los resultados de los estudios experimentales, la hipnosis puede definirse como una serie de cambios que se producen en la experiencia subjetiva, inducidos por la sugestión. Estos cambios se caracterizan por relajación mental, absorción de la atención, reducción en la orientación y en la conducta voluntaria y una alteración del sentido de la influencia. La sugestión ejercida mediante los procedimientos estandarizados que se utilizan para inducir el estado hipnótico y la conducta asociada implican estas cuatro dimensiones, directa o indirectamente. Habitualmente, la orden para que el sujeto se relaje mentalmente y centre su atención se da de forma explícita, mientras que la orden para conseguir la reducción de la orientación consciente y el automatismo de los actos se da de una forma más o menos implícita (p. ej., la orden se expresa en voz pasiva). La alteración del sentido de la influencia corresponde al sentimiento de automatismo y a la falta de esfuerzo asociados con los cambios que se producen en la experiencia (p. ej., analgesia) y/o con sus consecuencias conductuales.

Las respuestas conductuales a la orden estandarizada se utilizan muchas veces para comprobar que el procedimiento ha inducido un estado hipnótico y para evaluar el nivel de susceptibilidad hipnótica del sujeto (escalas de susceptibilidad hipnótica). Por ejemplo, una respuesta hipnótica a la orden de imaginarse una fuerza que hace que las dos manos del sujeto se junten mientras están suspendidas en el aire delante de la cara consiste en que las manos empiecen a moverse lentamente hasta que se junten. Otro ejemplo es el de la orden posthipnótica, como carraspear o toser. Sin embargo, las medidas de autoinforme de las dimensiones subjetivas pueden servir para determinar de una forma más directa si el sujeto ha experimentado o no el estado hipnótico.

¿Qué relación existe entre el estado hipnótico y la actividad cerebral?

Ha habido varios intentos de establecer las correlaciones neuronales de la hipnosis utilizando métodos electroencefalográficos. En algunos estudios, la hipnosis ha sido asociada con la actividad α (London et al 1968), con la actividad β del hemisferio izquierdo (De Pascalis 1993, Sabourin et al 1990) y con la actividad de 40 Hz (De Pascalis 1999). Sin embargo, los hallazgos más consistentes se han realizado dentro del rango de las ondas theta (4-8 Hz) (Crawford & Gruzelier 1992, Graffin et al 1995, Ray 1997, Sabourin et al 1990). Por ejemplo, Sabourin y colaboradores observaron que los sujetos que tenían una susceptibilidad hipnótica muy elevada presentaban más actividad theta, tanto durante la deambulación normal (prehipnótica) como durante la hipnosis, que los sujetos cuya susceptibilidad hipnótica era muy baja (Sabourin et al 1990). Además, tanto los sujetos con susceptibilidad hipnótica alta como los que tenían susceptibilidad hipnótica baja presentaban un aumento de la actividad theta durante la hipnosis, en comparación con la actividad inicial (basal). Este hallazgo suele interpretarse como un resultado de la implicación de los procesos atencionales e imaginativos, y es coherente con los datos experimentales a los que se ha hecho mención en la sección anterior que señalan que, durante la hipnosis, se produce una atención mantenida y absorta, así como una modesta pero significativa asociación entre la susceptibilidad hipnótica y la capacidad para concentrarse intensamente (Balthazard & Woody 1992, Nadon et al 1987, Radtke & Stam 1991, Tellegen & Atkinson 1974).

No obstante, la asociación entre la actividad theta y la hipnosis no se ha podido replicar en todos los estudios (p. ej., De Pascalis 1993), por lo que aún está abierta la cuestión de la electroencefalografía de la hipnosis. Los estudios electroencefalográficos han dado resultados contradictorios y difíciles de interpretar, en parte debido a problemas metodológicos, como el uso de diferentes procedimientos de introducción y la comparación del estado hipnótico con diferentes métodos de control. Además, en muchos estudios es imposible distinguir entre los efectos del estado hipnótico y los de la sugestión no hipnótica capaz de alterar determinados aspectos de la experiencia (p. ej., la analgesia mediante hipnosis). Como se verá más adelante, los estados hipnóticos y las respuestas a determinadas órdenes hipnóticas están asociados con patrones de actividad cerebral bastante diferentes.

La introducción de las técnicas funcionales de imagen cerebral con una resolución espacial relativamente buena comparada con los métodos electroencefalográficos tradicionales nos ha permitido determinar mejor las estructuras cerebrales implicadas en la producción de los

estados hipnóticos. Rainville y colaboradores utilizaron la tomografía por emisión de positrones (PET) para determinar las diferencias entre la actividad cerebral entre el estado normal de deambulación y los estados hipnóticos (Rainville et al 1999b). En comparación con el estado normal, los estados hipnóticos mostraban una actividad neuronal más elevada (medida mediante el flujo sanguíneo cerebral regional) en las áreas corticales occipitales, así como en la región de la circunvolución del cuerpo calloso (véase también Maquet et al 1999). Un estudio posterior demostró que existían asociaciones significativas entre la velocidad de absorción y de relajación mental y la actividad en las áreas cerebrales implicadas más activamente en la regulación de la conciencia (Rainville et al 2002) (Fig. 21.2) (véase también Rainville & Price 2003). En el caso de la absorción, estas áreas eran la región pontomesencefálica del tronco encefálico, la zona media del tálamo y la región rostral anterior de la circunvolución del cuerpo calloso.

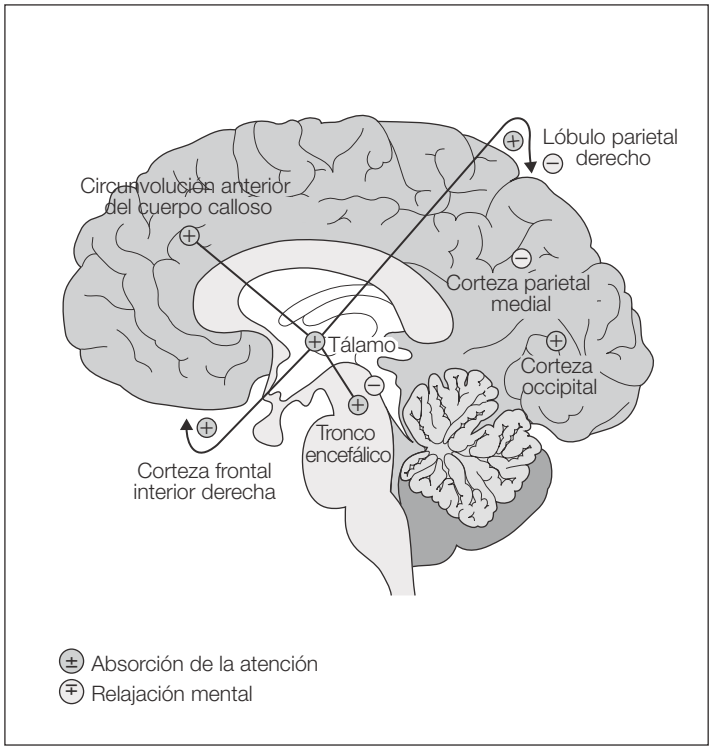


Fig. 21.2 Efecto de la relajación hipnótica (áreas no sombreadas) y de la absorción de la atención (áreas sombreadas) sobre la actividad cerebral. El aumento de la relajación hipnótica está asociado con un incremento del flujo sanguíneo regional del cerebro en la corteza occipital y con una disminución de este flujo en el segmento mesencefálico del tronco encefálico y en el lóbulo parietal derecho. Por el contrario, el aumento autoinformado de la absorción de la atención durante la hipnosis está asociado con un aumento (+) en el flujo sanguíneo regional del cerebro dentro de una red coordinada formada por estructuras cerebrales (unidas por las líneas de color negro) implicadas en la atención, que incluye las zonas pontomesencefálicas del tronco encefálico, el tálamo medial y la zona anterior de la circunvolución del cuerpo calloso, así como la parte inferior del lóbulo frontal y el lóbulo parietal del hemisferio derecho. Además, la absorción de la atención está asociada con una disminución del flujo sanguíneo regional del cerebro en la corteza parietal medial. (De Rainville et al 2002 y Rainville & Price 2003.)

Estas áreas conforman una red que forma parte del sistema atencional. En el caso de la relajación mental, la reducción de la actividad en el segmento troncoencefálico y el aumento de la actividad en la corteza occipital están, probablemente, relacionados con la disminución de la activación que se produce cuando la atención se fija intensa y selectivamente en una o más imágenes u objetos. También se han observado cambios en la corteza parietal derecha e izquierda que pueden estar relacionados con la alteración de la orientación espaciotemporal, lo cual está de acuerdo con el conocimiento que actualmente se tiene sobre la función de estas áreas cerebrales (revisado en Nobre 2001). Es interesante observar que los dos estudios realizados por el grupo de investigación de Rainville fueron llevados a cabo en los mismos sujetos, y que estos individuos mostraban una respuesta de reducción del dolor como resultado de la sugestión hipnótica (Rainville & Price 2003, Rainville et al 2002). Por lo cual, tanto los autoinformes como los cambios en la actividad de las estructuras cerebrales implicados en la regulación de los estados de conciencia proporcionan evidencia de que los sujetos que participan en los estudios sobre reducción del dolor mediante hipnotismo experimentan un verdadero estado hipnótico. Esta conclusión viene avalada por los resultados de los estudios sobre autoinformes con respecto a la atención absorta y mantenida y sobre la actividad cerebral, que indican que existen correlaciones significativas entre ambos factores y las puntuaciones de susceptibilidad hipnótica, así como por el hallazgo de que el grado de analgesia correlaciona también significativamente con las puntuaciones en susceptibilidad hipnótica.

Otro aspecto de la fenomenología del hipnotismo que podría servir para clarificar la especificidad de los cambios inducidos por la hipnosis en la experiencia del sujeto es el sentido de la influencia. La autoinfluencia consiste en la sensación de que es uno mismo el agente responsable de las acciones y de los procesos mentales. Si bien el sujeto hipnotizado es el actor que desempeña el papel más importante en la sugestión hipnótica, la experiencia indica que, durante la hipnosis, el sujeto siente que estas acciones y procesos mentales se realizan por sí mismos sin su participación; es decir, sin que el esfuerzo o la intención del sujeto desempeñen un papel activo. Un movimiento activo (p. ej., bajar el brazo) puede experimentarse como si ocurriera por sí mismo o bajo la influencia de una causa externa (p. ej., debido a la presencia de un objeto pesado situado en la mano). Asimismo, los cambios en las experiencias sensitivas y sensoriales (p. ej., analgesia o alucinaciones visuales) pueden experimentarse como si ocurrieran por sí mismos o como propiedades reales de un objeto externo, en vez de deberse a los procesos imaginativos y cognitivos producidos activamente por el sujeto.

Se han empezado a utilizar las imágenes funcionales del cerebro para identificar las correlaciones neuronales de la sensación de influencia. Los datos indican que la parte anterior de la ínsula y la corteza parietal posterior podrían desempeñar un papel muy importante en la atribución de la influencia a uno mismo o a una fuente externa (Chaminade & Decety 2002, Farrer et al 2003, Ruby & Decety 2001). En un estudio recientemente realizado, se examinaron específicamente las correlaciones cerebrales de la alteración del sentido de influencia asociada con la producción de movimientos en respuesta a las órdenes hipnóticas (Blakemore et al 2003). En este estudio, el experimentador dio órdenes hipnóticas a seis sujetos que tenían una susceptibilidad hipnótica elevada. La sugestión consistía en que una polea movería rítmicamente la mano y el antebrazo izquierdo (movimiento pasivo ilusorio). Al mismo tiempo, se obtuvieron imágenes del cerebro de estos sujetos mediante PET. Esta situación se comparó con el movimiento activo y con el movimiento pasivo «real» realizado a la misma velocidad con el fin de examinar las correlaciones cerebrales de la sensación de influencia experimentada durante el movimiento pasivo ilusorio. Los resultados indicaron que existe una actividad más fuerte en el opérculo parietal y en el cerebelo, asociada con la autoproducción del movimiento (es decir, del movimiento activo) en la sugestión pasiva.

Basándose en un modelo teórico de la acción intencional, Blakemore & Frith (2003) concluyen que las acciones autogeneradas implican, normalmente, señales eferentes que van tanto al sistema motor de salida como a los sistemas sensitivos y sensoriales de la corteza parietal. Estas señales permitirían a los sistemas sensitivos y sensoriales anticipar

los cambios sensoriales y sensitivos producidos por la orden motora generada intencionalmente. La alteración de la sensación de influencia experimentada por los sujetos voluntarios que se someten a hipnosis puede ser el reflejo de un fallo en la actualización de la información sobre las señales del movimiento que llegan al sistema parietal posterior, o de una alteración en la comunicación entre el sistema de control anterior y el sistema parietal. Cuando se dan órdenes de sensaciones o emociones alteradas, pueden entrar en acción mecanismos similares, y los sistemas cerebrales implicados en la monitorización de los procesos mentales de más alto nivel (p. ej., producción de imágenes mentales y reinterpretación de las señales sensitivas y sensoriales) dejan de ser actualizados para representar el generador interno de los cambios en la experiencia.

¿Cómo se experimentan las órdenes hipnóticas para la reducción del dolor?

La característica más específica de la sugestión hipnótica puede ser la forma en la que, implícita o explícitamente, se refiere a los cambios en la experiencia (ocurriendo automáticamente por sí mismos), como si no hubiese nada más que experimentar excepto lo que ha sido ordenado. Esta característica única puede ilustrarse comparando la naturaleza de la sugestión hipnótica con la asociada a la administración de un placebo. La sugestión que actúa en la analgesia con placebo puede distinguirse fácilmente de la que actúa durante la analgesia hipnótica. La diferencia estriba en que la primera se refiere a una fuente externa de autoridad que está en el origen de la disminución del dolor. Por ejemplo, una inyección o una pastilla administrada por un profesional sanitario lleva al sujeto a la expectativa de que la influencia terapéutica procede de un medicamento y/o de una persona con conocimientos y experiencia sobre todo lo relacionado con la eficacia del tratamiento.

En la sugestión inherente a la analgesia mediante placebo está implícita la idea de que la ausencia de este agente externo investido de autoridad haría que no fuese posible conseguir la reducción del dolor. La naturaleza de la sugestión hipnótica para la analgesia, por otro lado, se refiere a una experiencia más innata y autodirigida de ser capaz de percibir las sensaciones de una forma diferente, incluyendo la posibilidad de que no exista ningún dolor que el sujeto tenga que experimentar (Barber & Adrian 1982, Price 1996). Esta experiencia autodirigida se ve facilitada por un estado de conciencia en el cual las respuestas son experimentadas como automáticas y no sometidas a deliberación.

¿Qué tipos de sugestión hipnótica se utilizan para la analgesia?

La sugestión para alterar la experiencia del dolor que se ha utilizado en los estudios sobre analgesia hipnótica está estrechamente relacionada con las dimensiones del dolor y con las fases psicológicas del proceso doloroso. Así, hay un tipo de sugestión que se dirige específicamente a la dimensión afectivo-motivacional del dolor, mientras que otro se dirige a la dimensión sensitivo-discriminativa (Price & Barber 1987, Price y Barrell 1990, Rainville & Price 2003). Éstas incluirían la sugestión de reinterpretar las sensaciones como neutrales o agradables, en vez de como desagradables, así como de reducir o eliminar las implicaciones de miedo o daño procedentes de las sensaciones. Por tanto, hay un tipo de sugestión diseñado específicamente para alterar la calidad y/o intensidad de las sensaciones dolorosas, de tal forma que desaparezcan o, por lo menos, disminuyan en intensidad.

Existen tres tipos diferentes de sugestión hipnótica para alterar la intensidad del dolor (De Pascalis et al 1999, Price & Barber 1987, Price & Barrell 1990). Uno de estos tipos proporciona una producción de imágenes mentales disociada mediante la sugerencia de experiencias que están desconectadas de lo que el cuerpo siente. Un ejemplo sería la orden de imaginarse que se está flotando fuera del cuerpo y suspendido en el aire, combinada con la sugestión implícita o explícita de que el dolor pertenece al cuerpo y no al sujeto que está experimentado en esos momentos cosas diferentes al dolor. Una característica común a la orden de disociación es la de hacer que el sujeto no se sienta parte de su cuerpo o se sienta situado en otro lugar o contexto.

Otro tipo de sugestión hipnótica se centra en la analgesia, e intenta sustituir las sensaciones de dolor por otras no dolorosas, como entumecimiento o sensación de calor. A veces, se intenta que exista una ausencia total de sensación. En completo contraste con la analgesia disociativa, la analgesia centrada en la sensación requiere prestar una mayor atención a la zona del cuerpo en la que el dolor está presente combinada con una sustitución de la sensación en esa zona. Por ejemplo, la analgesia centrada en la asociación puede incluir la orden de centrarse en la sensación que se tiene en la mano y experimentarla como si la mano estuviese metida en un guante muy grande.

Un tercer tipo de sugestión consiste en la reinterpretación del significado de la experiencia sensitiva. En este caso, el significado de la experiencia de integridad del cuerpo se reduce o queda totalmente abolido, de tal forma que las sensaciones dolorosas ya no se asocian con sentimientos de miedo o amenaza. Es necesario realizar estudios para evaluar el papel que desempeña la profundidad del estado hipnótico y los componentes individuales de la hipnosis para el dolor. Asimismo, se requiere más investigación para evaluar los diferentes efectos de cada uno de los tipos de sugestión hipnótica sobre las dimensiones sensitiva y afectiva de la experiencia dolorosa. Por ejemplo, ¿cuáles son los efectos sobre el dolor de la sugestión diseñada exclusivamente para reinterpretar el significado de las sensaciones con el fin de que éstas sean menos amenazantes o displacenteras?

¿Qué tipo de sugestión hipnótica es más eficaz para producir analgesia?

Se han realizado muy pocos estudios sobre analgesia mediante hipnosis en los que se hayan comparado directamente los efectos de los diferentes tipos de sugestión hipnótica que se han descrito en la sección anterior. De Pascalis y colaboradores llevaron a cabo una serie de estudios con el propósito de comparar el efecto analgésico producido por las situaciones experimentales de relajación profunda, producción de imágenes mentales disociadas y placebo, con una situación normal de deambulación (De Pascalis et al 1999, 2001). Los autores compararon estas situaciones en diferentes grupos de sujetos con susceptibilidad hipnótica baja, media y elevada, y utilizaron distintas variables dependientes relacionadas con el dolor, como puntuaciones de dolor y malestar, determinación del umbral del dolor, potenciales evocados somatosensitivos y respuesta de la conductividad cutánea. Los estímulos experimentales consistieron en niveles dolorosos e indoloros de descargas eléctricas aplicadas a la muñeca de la mano derecha.

De las cuatro situaciones experimentales, la relajación profunda, la producción de imágenes mentales disociadas y la analgesia centrada en la sensación produjeron una reducción estadísticamente significativa en todas las variables dependientes relacionadas con el dolor en los tres grupos de sujetos (susceptibilidad hipnótica baja, media y moderada). No obstante, este efecto analgésico interactuó con la susceptibilidad a la hipnosis (Fig. 21.3). Durante la analgesia centrada en las sensaciones, los sujetos con susceptibilidad hipnótica elevada tuvieron una mayor reducción del dolor que los sujetos con susceptibilidad media y baja. Además, los sujetos con susceptibilidad elevada tuvieron una reducción más pronunciada en las puntuaciones de malestar durante la analgesia centrada en las sensaciones y la producción de imágenes disociadas, en comparación con los otros dos grupos. La analgesia centrada en las sensaciones produjo la mayor reducción en todas las variables dependientes en el grupo de sujetos con susceptibilidad hipnótica elevada. No se

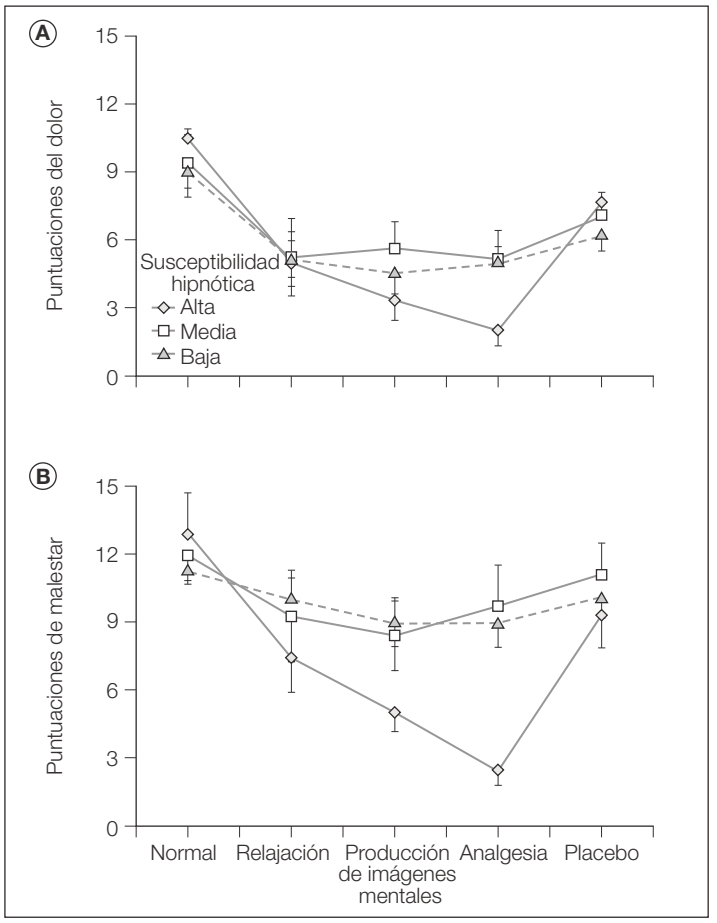


Fig. 21.3 Puntuaciones de la sensación de dolor (**A**) y de malestar (**B**) en respuesta a la estimulación eléctrica dolorosa aplicada a la muñeca en sujetos normales con susceptibilidad hipnótica baja, media y alta. Tanto las puntuaciones de la sensación de dolor como las puntuaciones de malestar disminuyeron significativamente en respuesta a las órdenes hipnóticas de relajación, producción de imágenes mentales disociadas y analgesia centrada en la sensación, en comparación con las situaciones normal y placebo. Las mayores reducciones del dolor se observan en los sujetos con susceptibilidad hipnótica alta y durante la analgesia centrada en la sensación. Nótese que no se produjo ninguna analgesia significativa con el placebo en ninguno de los tres grupos (De Pascalis et al 2001). La puntuación se hizo sobre una escala numérica del 0 al 20.

observó ningún efecto estadísticamente significativo del placebo en ninguno de los tres grupos. A partir de estos resultados, se pueden obtener algunas conclusiones interesantes sobre la analgesia mediante hipnosis. En primer lugar, la analgesia hipnótica no puede considerarse simplemente como el resultado de una manipulación de tipo placebo, ni tampoco como un mero efecto de la relajación mental. En segundo lugar, existen varios tipos de sugestión hipnótica que son eficaces para producir analgesia hipnótica y cuyo efecto se ve facilitado por la susceptibilidad hipnótica elevada de algunos sujetos.

Cada una de las órdenes hipnóticas (sugestión) pueden darse directa o indirectamente. Un ejemplo de sugestión directa para conseguir la analgesia sería: «Usted notará que el dolor es menos intenso», mientras que una sugestión hipnótica indirecta sería: «Me pregunto si notará usted que la sensación que antes experimentaba como dolorosa la experimenta ahora como una sensación de presión o calor, o quizás de entumecimiento». Esta última sugestión es permisiva y ambigua, y se refiere a una serie de experiencias alternativas sin implicar una orden directa. La resistencia a la sugestión hipnótica puede ser menor en el caso de la sugestión indirecta que en el de la sugestión directa, porque al sujeto no se le dice directamente lo que debe sentir. La sugestión directa puede ser percibida como innecesariamente autoritaria (Barber & Adrian 1982). Cabría esperar que una proporción mayor de sujetos se beneficie de un método hipnótico basado en la sugestión indirecta y, de hecho, hay evidencia, aunque limitada, de que esto es así (Fricton & Roth 1985).

¿Cuáles son los factores que sirven para determinar la eficacia de la analgesia hipnótica?

La eficacia de la analgesia hipnótica y su relación con la susceptibilidad hipnótica dependen de varios factores (Price & Barber 1987), como la dimensión del dolor que se está evaluando, la intensidad del dolor antes del tratamiento hipnótico, el mantenimiento de la presencia del hipnotizador o de la sugestión hipnótica y la capacidad hipnótica. En la Tabla 21.1 se muestran algunos de estos factores. Cuando la sugestión se dio tanto para la reinterpretación del significado de la sensación de calor inducida experimentalmente como para sentir el dolor como menos intenso, éste se redujo como promedio en el 50%, y el displacer, en el 87%, en un grupo de 16 sujetos. Por tanto, cabe concluir que la dimensión afectiva del dolor se redujo en mayor medida que la sensación dolorosa.

Si bien la sugestión hipnótica tuvo un mayor efecto sobre la dimensión afectiva del dolor que sobre la sensación, se observó también una reducción en ambas dimensiones, lo cual se ha visto también en varios estudios de laboratorio (Hilgard & Hilgard 1983, Price 1999). La reducción de la sensación de dolor estaba estadísticamente asociada con la susceptibilidad hipnótica, aunque de forma modesta (Tabla 21.1). El componente de la intervención hipnótica que dependía de la capacidad y del estado hipnótico fue el más influyente en la intensidad de la sensación de dolor. Es interesante observar que la asociación se iba haciendo más fuerte conforme aumentaba el nivel de la intensidad del dolor (Tabla 21.1). Parece lógico que la disminución del dolor más fuerte requiera más capacidad hipnótica que cuando se trata de dolores más suaves.

Tabla 21.1 Susceptibilidad hipnótica y analgesia

Temperatura del estímulo (ºC)	Coeficiente de correlación de Spearman	
	Analgesia sensitiva	Analgesia afectiva
44,5	+ 0,04	– 0,23
44,7	+ 0,21	– 0,11
49,5	+ 0,43*	– 0,08
51,5	+ 0,56*	+ 0,10

**P < 0,05.*

Un último factor fue el mantenimiento del contacto entre el hipnotizador y el sujeto. Se observó analgesia estadísticamente significativa en un grupo de sujetos que había mantenido contacto con el hipnotizador durante la fase de evaluación del dolor, y esta analgesia no se observó en el grupo que no mantuvo este contacto. Por tanto, hay varios factores que desempeñan un papel en la analgesia producida por la intervención hipnótica. Entre estos factores, hay algunos que no tienen nada que ver con la susceptibilidad hipnótica, y, quizás, ni siquiera con el estado hipnótico. Estos posibles factores están muy relacionados con los mecanismos hipotéticos de la analgesia hipnótica.

Rainville y colaboradores intentaron clarificar la relación existente entre los diferentes tipos de sugestión hipnótica para la analgesia y las dimensiones del dolor que son moduladas por estos tipos de

sugestión (Rainville et al 1999a). En este estudio, se realizaron dos experimentos: en uno, la sugestión hipnótica se dirigió selectivamente para aumentar o disminuir la sensación de la dimensión afectiva del dolor y, en el otro, la sugestión se dirigió hacia la disminución o aumento de la sensación de la intensidad del dolor. En los dos experimentos, una serie de sujetos normales recibieron entrenamiento en hipnotismo. Se les pidió que puntuaran la intensidad del dolor y el grado de displacer producido por un dolor de tipo tónico producido por el calor (inmersión de la mano durante un minuto en agua a una temperatura de 45,0-47,5 °C). En la Figura 21.4 se presentan los resultados de los dos experimentos.

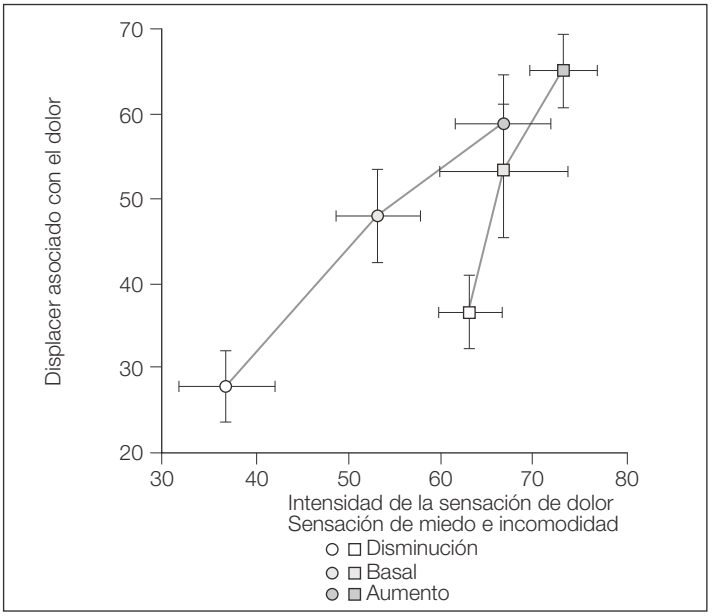


Fig. 21.4 Autoinforme del dolor experimentado durante la inmersión de la mano en agua caliente después de recibir órdenes hipnóticas dirigidas a las dimensiones sensitiva y afectiva del dolor. Las órdenes para la reinterpretación del dolor con un aumento y una disminución de la sensación de miedo e incomodidad (modulación afectiva; cuadrados) produjeron cambios específicos en el displacer asociado con el dolor, que excedieron los cambios que tuvieron lugar en la sensación de la intensidad del dolor comparado con la situación basal. Por el contrario, las órdenes dirigidas al aspecto sensitivo del dolor (modulación sensitiva; círculos) produjeron cambios paralelos en los autoinformes de la sensación de la intensidad del dolor y del displacer (Rainville et al 1999). Las puntuaciones se hicieron en una escala numérica del 0 al 20.

En el primer experimento, se observó que el afecto del dolor aumentaba y disminuía de forma significativa después de que a los sujetos se les hubiese dado la orden hipnótica para que estos cambios tuvieran lugar. Los cambios se produjeron *sin* los cambios correspondientes en la sensación de la intensidad del dolor. En el segundo experimento, la orden hipnótica para modular la sensación de la intensidad del dolor dio lugar a cambios significativos *tanto* en las puntuaciones de sensación de la intensidad del dolor *como* en las puntuaciones de afecto del dolor; es decir, ambas dimensiones de la experiencia dolorosa fueron moduladas al mismo tiempo por la sugestión hipnótica. Esto ocurrió a pesar del hecho de que no se dio ninguna orden hipnótica con respecto al afecto del dolor. La susceptibilidad hipnótica, medida mediante la Stanford Hypnotic Susceptibility Scale Form A (Escala de Susceptibilidad Hipnótica de Stanford Parte A), estaba asociada con la modulación del afecto del dolor en el primer experimento (sugestión hipnótica dirigida al afecto del dolor; coeficiente de correlación de Spearman $r = 0{,}69$), mientras que en el segundo experimento estaba asociada con la modulación de la sensación de la intensidad del dolor (sugestión hipnótica dirigida a la sensación de la intensidad del dolor, coeficiente de correlación de Spearman $r = 0{,}43$).

Los resultados de este estudio plantean tres cuestiones de gran importancia. En primer lugar, al contrario de lo que se había observado en los experimentos anteriores, en este estudio se observó que las órdenes hipnóticas pueden modular selectivamente la dimensión afectiva del dolor. En segundo lugar, cuando la intervención hipnótica consigue modular la sensación de la intensidad del dolor, modula también, al mismo tiempo, la dimensión afectiva. Esto contribuye a establecer la dirección de la relación causa-efecto entre las dimensiones sensitiva y afectiva de la experiencia dolorosa. *Los componentes sensitivos del dolor son la principal causa inmediata de la sensación displacentera asociada con la experiencia dolorosa.* En tercer lugar, la susceptibilidad hipnótica está asociada con la dimensión específica de la experiencia dolorosa a la cual se dirige la sugestión hipnótica. En consecuencia, los resultados de este estudio son de gran interés para conocer la naturaleza de la analgesia hipnótica y la interacción existente entre las dos dimensiones principales del dolor.

Es interesante fijarse en la forma en la cual los experimentos realizados por De Pascalis (De Pascalis et al 1999) y Rainville y colaboradores (Rainville et al 1999a) que se han descrito en este capítulo contribuyen a identificar los factores psicológicos que son necesarios y suficientes para que se produzca la analgesia hipnótica. Este tipo de analgesia no puede funcionar sólo por medio de la distracción, dado que la sugestión basada en la concentración en la sensación es uno de los tipos de sugestión hipnótica más eficaces, sobre todo en el caso de los sujetos con una susceptibilidad hipnótica elevada. La analgesia centrada en la sensación requiere que el sujeto preste una atención mayor de lo normal a la zona del cuerpo en la que debe producirse la analgesia. Los cambios inducidos por el hipnotismo en el afecto del dolor pueden producirse directamente gracias a la sugestión dirigida a alterar el significado de la experiencia del estímulo o indirectamente mediante una sugestión dirigida a la sensación del dolor. En este último caso, los cambios hipnóticos pueden producirse también mediante una sugestión dirigida a la disociación o mediante una sugestión dirigida a cambiar la forma en la que el sujeto experimenta las características cualitativas de la sensación (p. ej., entumecimiento en vez de sensación de quemazón).

La analgesia hipnótica no puede funcionar sólo por medio del efecto placebo, porque es probable que los sujetos experimenten de forma diferente la sugestión asociada con el placebo y la asociada con la hipnosis. Además, actualmente existe suficiente evidencia que nos indica que la analgesia con placebo (pero no la analgesia hipnótica) requiere la puesta en marcha de un mecanismo endógeno opioide inhibitorio del dolor. La analgesia placebo se puede revertir con naloxona, como demuestran varios estudios (Barber & Mayer 1977, Goldstein & Hilgard 1975). Por último, hay que observar que la analgesia mediante placebo, al contrario de lo que sucede con la analgesia hipnótica, no está asociada de forma significativa con la susceptibilidad hipnótica (Hilgard & Hilgard 1983).

¿Modula la analgesia hipnótica los procesos nociceptivos que tienen lugar en el sistema nervioso central?

Una serie de estudios psicofisiológicos ha proporcionado cierta evidencia de que la analgesia hipnótica puede modular los procesos nociceptivos centrales. Se ha observado un efecto significativo de la analgesia hipnótica sobre la amplitud de los potenciales evocados cerebrales positivos tardíos provocados por un estímulo doloroso de corta duración (descargas eléctricas o calor aplicado mediante rayos láser) (Crawford et al 1998, De Pascalis et al 1999, 2001, Zachariae & Bjerring 1994), aunque también se ha informado de algunos resultados negativos (Meier

et al 1993). Por ejemplo, en el estudio realizado por De Pascalis y colaboradores (De Pascalis et al 2001) se observó que la analgesia centrada en la sensación no sólo producía el efecto analgésico más potente sino que, además, provocaba una reducción en la amplitud de los potenciales cerebrales en la corteza parietal provocados aproximadamente 300 milisegundos después del inicio del estímulo (P300). Sin embargo, dado que los estudios clásicos con potenciales evocados siguen siendo anatómicamente imprecisos, y que los potenciales cerebrales tardíos están generalmente asociados con los procesos cognitivos más que con los procesos sensitivos, es difícil interpretar estos hallazgos.

Se han realizado dos estudios con PET del cerebro. El primero fue realizado por el grupo de investigación de Rainville (Rainville et al 1997), y el segundo por el grupo de Hofbauer (Hofbauer et al 2001). Estos estudios han contribuido a aclarar qué estructuras cerebrales están implicadas selectivamente en la reducción de la dimensión afectiva del dolor y en la sensación de la intensidad de éste inducida por el hipnotismo. Los resultados de estos dos estudios se resumen en la Figura 21.5. En ambos estudios, se pidió a los sujetos que puntuaran la intensidad de la sensación del dolor y el displacer asociado con éste. La situación experimental consistió en la inmersión de la mano izquierda en agua a una temperatura de 47 ºC (dolor moderado). En el primer estudio (Rainville et al 1997), hubo dos situaciones experimentales: una, en la cual la sugestión hipnótica se dio para reforzar la sensación displacentera asociada con el dolor, y otra en la cual la sugestión hipnótica iba dirigida a disminuir la sensación displacentera. También se dieron órdenes hipnóticas en ambas situaciones experimentales para que, al contrario de la sensación displacentera, la sensación de la intensidad del dolor no cambiara. La sugestión para aumentar la sensación displacentera consiguió incrementar la magnitud tanto de las puntuaciones de displacer como de la actividad neuronal en la parte anterior de la circunvolución del cuerpo calloso (área 24), en comparación con la situación experimental en la que la sugestión hipnótica se dio para disminuir la sensación displacentera. La actividad neuronal en la corteza somatosensitiva S-1, al igual que las puntuaciones medias de los sujetos para la sensación de la intensidad del dolor, no fueron estadísticamente diferentes en las dos situaciones experimentales. En un segundo estudio se utilizó la sugestión hipnótica para modificar la sensación de la intensidad del dolor. En este experimento, la sugestión fue eficaz para producir cambios en paralelo en las puntuaciones de la sensación de la intensidad del dolor y en la actividad neuronal en la corteza somatosensitiva S-1 (Hofbauer et al 2001).

Estos hallazgos proporcionan una evidencia muy convincente de que la sugestión hipnótica puede afectar a la dimensión sensitiva o afectiva del dolor, así como a las estructuras cerebrales asociadas. También demuestran que la modulación de la actividad en la zona anterior de la circunvolución del cuerpo calloso que se observó en el primer estudio no fue simplemente el resultado de factores cognitivos inespecíficos asociados con la hipnosis, sino parte de la dimensión afectiva de la experiencia del dolor.

Los estudios sobre analgesia hipnótica con imágenes cerebrales se complementan con los estudios que parten de la pregunta de si este tipo de analgesia implica la participación de los mecanismos inhibitorios cerebrales que actúan sobre la médula espinal (mecanismos descendentes). Los mecanismos descendentes de este tipo han desem-

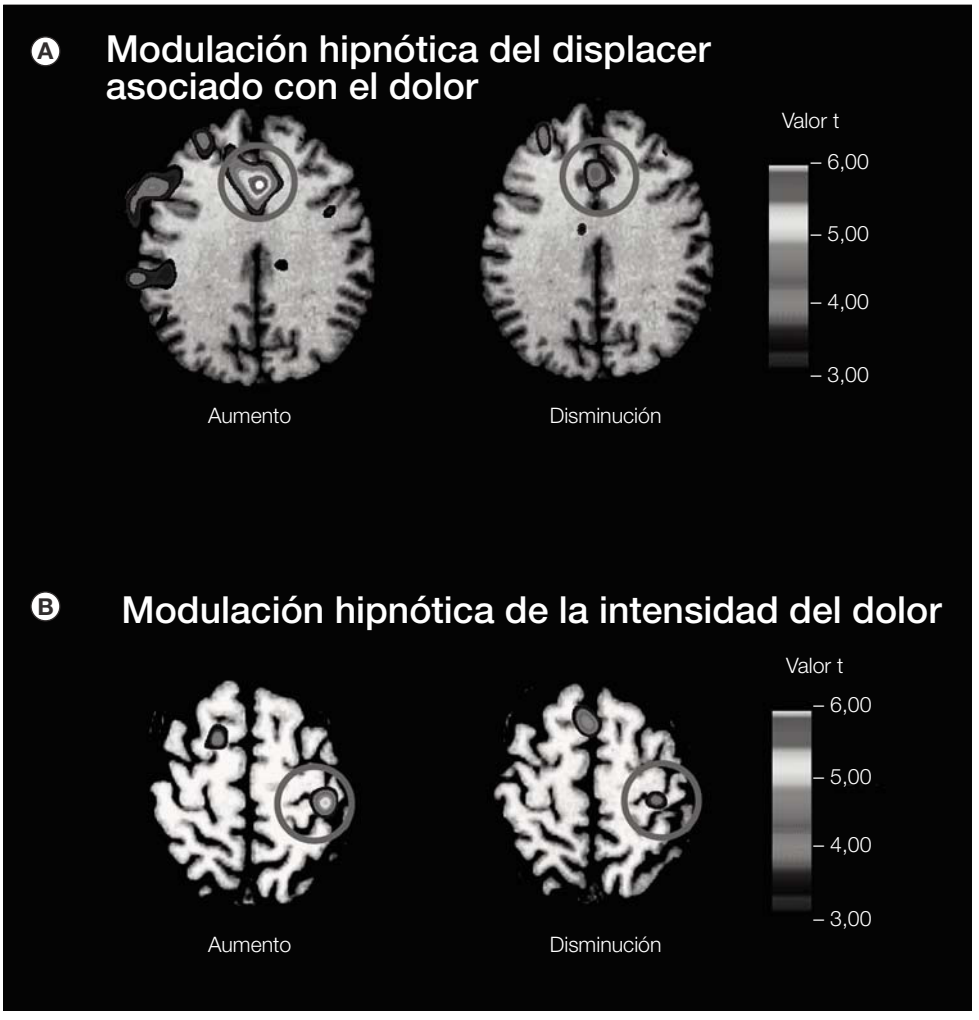


Fig. 21.5 Resultados de dos estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) que demuestran los cambios que se producen en la actividad cerebral dentro de las áreas relacionadas con el dolor durante la modulación hipnótica del afecto del dolor (**A**) y de la sensación de la intensidad del dolor (**B**). El aumento o la disminución específicos de la sensación de displacer modula la actividad relacionada con el dolor en la zona anterior de la circunvolución del cuerpo calloso (círculos rojos en A). Por el contrario, el aumento o la disminución de la sensación de la intensidad del dolor modula principalmente la actividad cerebral en la corteza somatosensitiva (círculos rojos en B).

peñado durante 30 años un papel clave en nuestra concepción de la modulación del dolor (Fig. 21.6). Un estudio para averiguar si las conexiones entre el cerebro y la médula espinal están o no implicados en la analgesia hipnótica fue llevado a cabo por Kiernan et al. Estos autores examinaron los cambios en R-III (un reflejo nociceptivo medular) durante un experimento de reducción hipnótica de la sensación de la intensidad del dolor y de la sensación de displacer. (Kiernan et al 1995). El R-III fue medido en 15 voluntarios sanos, a los que se les pidió que puntuaran las dimensiones sensitiva y afectiva del dolor en una escala analógica visual después de sufrir un estímulo eléctrico en diferentes situaciones experimentales: vigilia en reposo sin sugestión hipnótica y vigilia en reposo durante la hipnosis con sugestión hipnótica dirigida a conseguir la analgesia. Una característica muy importante de este estudio fue que los sujetos eran ciegos al parámetro fisiológico que se estaba midiendo y, cuando se les informó después de que se estaba midiendo el reflejo de flexión R-III, no fueron capaces de reducir intencionalmente la magnitud de este reflejo.

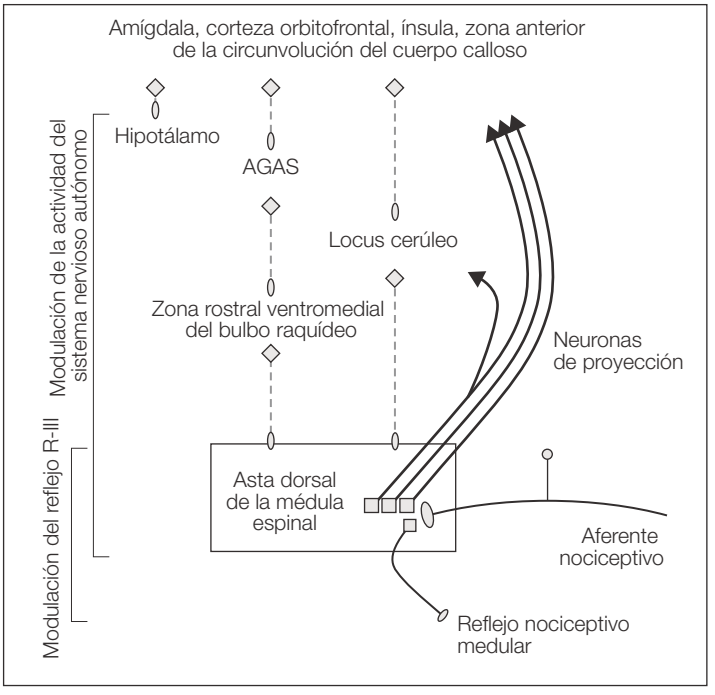


Fig. 21.6 Hipótesis sobre el mecanismo descendente (líneas discontinuas) implicado en la modulación hipnótica de las respuestas nociceptivas medulares y del sistema nervioso autónomo. Los aferentes nociceptivos activan los reflejos nociceptivos medulares y las neuronas ascendentes que se proyectan en diferentes áreas del cerebro. Las proyecciones descendentes procedentes de la amígdala, de la corteza orbitofrontal, de la zona anterior de la ínsula y de la parte anterior de la circunvolución del cuerpo calloso que van hacia el hipotálamo, el área gris que rodea el acueducto de Silvio (AGAS) y el locus cerúleo contribuyen a modular los procesos nociceptivos en el tronco encefálico y en la médula espinal. Estos mecanismos pueden afectar a los impulsos de salida de los núcleos del sistema nervioso autónomo situados en el tronco encefálico y en la médula espinal, así como a los reflejos motores nociceptivos medulares. Hay datos que indican que algunos de estos mecanismos pueden estar implicados en la modulación hipnótica del dolor.

La analgesia sensitiva hipnótica estaba parcial aunque consistentemente relacionada con la reducción en el R-III ($r^2 = 0{,}51$, $p < 0{,}003$), lo que indica que la analgesia sensitiva hipnótica está mediada, por lo menos en parte, por los mecanismos antinociceptivos descendentes que ejercen un control sobre la médula espinal. El hecho de que esta analgesia sensitiva hipnótica esté relacionada sólo en parte con la reducción en el procesamiento aferente en la médula espinal es coherente con los resultados de los estudios que muestran una reducción parcial en la actividad del sistema nervioso autónomo durante la analgesia hipnótica (Hilgard & Hilgard 1983).

Danziger y colaboradores realizaron después un estudio con un diseño similar sobre el reflejo R-III y sobre los potenciales evocados somatosensitivos tardíos en 18 sujetos con susceptibilidad hipnótica elevada (Danziger et al 1998). El umbral del dolor autoinformado verbalmente, el reflejo de flexión nociceptivo (R-III) y los potenciales evocados somatosensitivos tardíos fueron investigados en paralelo. La sugestión hipnótica para la analgesia provocó un aumento significativo del umbral del dolor en todos los sujetos participantes en el estudio. Todos los sujetos presentaron cambios importantes (es decir, del 20% o más) en la amplitud del reflejo R-III durante la analgesia hipnótica en comparación con los sujetos control. Aunque el grado de aumento en el umbral del dolor fue similar en todos los sujetos, se observaron dos patrones distintos de modulación del reflejo R-III durante la analgesia hipnótica. En 11 sujetos (subgrupo 1), se observó una fuerte inhibición del reflejo, lo cual es coherente con los resultados del grupo de investigación de Kiernan (Kiernan et al 1995). En los otros siete sujetos (subgrupo 2), hubo una fuerte facilitación del reflejo. Todos los sujetos de los dos subgrupos mostraron una disminución similar en la amplitud de los potenciales evocados cerebrales somatosensitivos tardíos durante la analgesia hipnótica.

Estos resultados indican que diferentes estrategias de modulación pueden funcionar cuando la analgesia hipnótica es eficaz, y que estas estrategias dependen de las características del sujeto. En todos los sujetos, se observó una disminución de los potenciales evocados somatosensitivos tardíos, lo que es coherente tanto con la existencia de un mecanismo que facilita la inhibición de la información para que no alcance la corteza somatosensitiva como con la existencia de un mecanismo que se encarga de reducir el procesamiento cognitivo posterior del dolor. La naturaleza relativamente inespecífica de los potenciales evocados corticales no nos permite distinguir entre estas dos posibilidades. La inhibición del procesamiento somatosensitivo parece estar relacionada con la inhibición a nivel de la médula espinal en el caso de algunos sujetos y, quizás, a niveles más elevados en otros (en los cuales el reflejo de flexión medular se ve facilitado). Los resultados del grupo de investigación de Danziger corroboran parcialmente y amplían los resultados obtenidos por el grupo de Kiernan, lo que nos indica que existe la posibilidad de que haya dos mecanismos fisiológicos para la inhibición del dolor.

Además de los estudios que demuestran la implicación de los mecanismos del sistema nervioso central en la analgesia hipnótica, los estudios psicofísicos han demostrado que la analgesia hipnótica puede tener también consecuencias positivas en las respuestas fisiológicas periféricas asociadas con el dolor. La activación del sistema nociceptivo en diferentes niveles del neuroeje provoca una serie de respuestas del sistema nervioso autónomo (Jänig 1995), y muchos estudios psicofisiológicos, incluyendo los que han investigado la hipnosis, han demostrado la existencia de una relación positiva entre la percepción del dolor y la respuesta del sistema nervioso autónomo. Por ejemplo, tanto la respuesta cardiovascular como las puntuaciones del dolor provocado por la isquemia experimental disminuyen significativamente con la sugestión hipnótica para conseguir la analgesia (Lenox 1970). Asimismo, las puntuaciones más bajas del dolor estaban asociadas con los incrementos más pequeños en la frecuencia cardíaca en los sujetos hipnotizados expuestos a una prueba de dolor producido por el frío (Hilgard et al 1974). En el estudio de De Pascalis y colaboradores al que ya hemos hecho mención (De Pascalis et al 2001), la analgesia centrada en la sensación no sólo produjo el efecto analgésico más fuerte y redujo las respuestas de los potenciales evocados cerebrales sino que, además, provocó una reducción de la conductividad de la piel y de la respuesta de la frecuen-

cia cardíaca a los estímulos dolorosos eléctricos. Estos resultados indican la existencia de una interacción funcional entre la percepción del dolor y la activación del sistema nervioso autónomo que puede ser independiente de las características físicas del estímulo doloroso.

Rainville y colaboradores observaron que el aumento de la frecuencia cardíaca provocado por el estímulo se correlacionaba significativamente con el cambio en la sensación de displacer asociada con el dolor inducido por la hipnosis, con independencia de los cambios que se produjeran en la intensidad del dolor (Rainville et al 1999as), lo que indica la posibilidad de que exista una interacción funcional directa entre lo que nos afecte el dolor y la activación del sistema nervioso autónomo. Además, hay algunos datos que indican que la analgesia hipnótica puede atenuar la respuesta inflamatoria relacionada con el dolor (Zachariae & Bjerring 1990). Los cambios rápidos en las respuestas fisiológicas periféricas a los estímulos dolorosos indican que los mecanismos neurofisiológicos centrales implicados en la analgesia hipnótica pueden influir en los sistemas medulares y troncoencefálicos responsables de la regulación por parte del sistema nervioso autónomo.

En conclusión, los mecanismos psicológicos y neuronales de la analgesia hipnótica, probablemente, son diversos. En estos mecanismos, hay factores relacionados con la reinterpretación del significado asociado con el dolor y otros relacionados con la reducción de la intensidad de éste. Estos últimos pueden tener su origen bien en los mecanismos disociativos o bien en los mecanismos relacionados con la capacidad de centrar la atención en otro tipo de sensaciones o en la sensación dolorosa reducida. Algunos factores, a su vez, se ven acompañados de la modulación que tiene lugar a nivel cortical, como ocurre en el caso de la modulación de la actividad dentro de la zona anterior de la circunvolución del cuerpo calloso, pero no en la corteza S-1, durante la reinterpretación del significado de la sensación. Otros factores están relacionados con el circuito endógeno que desciende desde el tronco encefálico a la médula espinal, e inhiben la transmisión nociceptiva dentro de las células nerviosas que se originan en las vías ascendentes y modulan las respuestas motoras y del sistema nervioso autónomo.

EFICACIA DE LAS INTERVENCIONES HIPNÓTICAS EN EL DOLOR AGUDO Y CRÓNICO

Al contrario de lo que sucede con los estudios de laboratorio sobre los mecanismos de la analgesia hipnótica, los estudios clínicos sobre la eficacia de las intervenciones hipnóticas para el tratamiento del dolor agudo y crónico son difíciles de diseñar y de interpretar. Este problema se debe a varias razones. En primer lugar, el dolor crónico suele ser persistente o recidivante y, por tanto, supone un verdadero reto para el terapeuta desarrollar estrategias que sean eficaces más allá de la sesión terapéutica. Por tanto, aunque hay una extensa literatura sobre el uso de la hipnosis para el tratamiento del dolor, la mayoría de los trabajos publicados son sólo observaciones anecdóticas o estudios no controlados. En segundo lugar, las técnicas de hipnosis clínica suelen ser muy individualizadas, y casi nunca se basan en protocolos estandarizados. Por otro lado, los protocolos, cuando existen, tienen el inconveniente de que probablemente no reflejan la forma en la que realmente se utilizan las técnicas hipnóticas en la práctica clínica, y pueden ser menos efectivos que las técnicas hipnóticas individualizadas y adaptadas a cada paciente.

Estudios sistemáticos que comparan las intervenciones hipnóticas con otros tratamientos psicológicos para el dolor

Varios estudios han comparado las intervenciones hipnóticas con otros tratamientos psicológicos del dolor y han incluido algún tipo de metodología sistemática para controlar los efectos terapéuticos. Large, Price y Hawkins hicieron una revisión de los estudios que comparaban las intervenciones hipnóticas con otras terapias (como la terapia conductual-cognitiva y el *feedback* con electroencefalografía α) con efectos terapéuticos significativos aunque modestos (Large et al 2003). En diez de estos estudios se comparó la hipnosis con otro tipo de intervención psicológica, centrándose fundamentalmente en los cambios en el dolor que se mantenían después de la sesión terapéutica. En seis de estos diez estudios se demostró que la intervención hipnótica reducía el dolor de forma más eficaz que el tratamiento alternativo, y en tres no se encontró ninguna diferencia clara entre la intervención hipnótica y la no hipnótica. En un estudio se observó que el tratamiento alternativo era más eficaz que la hipnosis.

Aunque no está en absoluto claro que las intervenciones hipnóticas sean más eficaces que otros tratamientos psicológicos, se trata de un campo de investigación en el que hay problemas muy importantes que resolver. Estos problemas están relacionados con la falta de estandarización de los tratamientos hipnóticos. Tampoco existe una metodología estandarizada para la evaluación de los resultados conseguidos con la hipnosis. Además, cada terapeuta que trabaja en el campo de la hipnosis utiliza diferentes métodos para medir el dolor. Por tanto, en general, cabe decir que no se ha demostrado que la hipnosis sea superior a las técnicas de relajación y a otras intervenciones psicológicas. La metodología experimental rigurosa genera estudios en los que se utilizan métodos hipnóticos estandarizados, mientras que las técnicas individualizadas y adaptadas a cada paciente se utilizan más en los informes de casos y en los estudios con una muestra pequeña de pacientes. Es necesario realizar una evaluación rigurosa de las intervenciones hipnóticas más complejas y refinadas, y esto seguramente se puede hacer mejor mediante la acumulación de informes de casos y de estudios con muestras pequeñas de pacientes que con ensayos clínicos aleatorios y controlados. Lo ideal sería combinar las ventajas de estos dos métodos.

Evaluación de la eficacia de la analgesia hipnótica en la práctica clínica mediante metaanálisis

Montgomery, DuHamel y Redd llevaron a cabo un metaanálisis de los efectos de la hipnosis para el tratamiento del dolor en la práctica clínica (Montgomery et al 2000). Hasta donde sabemos, éste es el único metaanálisis sobre este tema publicado en la literatura médica. Los criterios de inclusión se restringieron a aquellos estudios que utilizaron la hipnosis para disminuir el dolor, estudios que incluyeron un grupo control sin tratamiento o tratado mediante un procedimiento convencional y estudios que proporcionaban datos suficientes para poder calcular el tamaño del efecto. Con estos criterios, se incluyeron un total de 18 estudios y se pudieron calcular 27 tamaños del efecto. Los resultados demuestran que existe una tamaño del efecto entre moderado y grande ($d = 0{,}74$). Sobre la base del análisis combinado de más de 900 sujetos participantes en los 18 estudios, los autores concluyen que las intervenciones hipnóticas son una forma eficaz de producir analgesia. Observaron que la hipnosis proporcionaba un alivio importante del dolor en el 75% de los sujetos participantes.

Teniendo en cuenta los resultados de este metaanálisis, se puede decir que hay cierta evidencia de que la hipnosis es eficaz para el tratamiento del dolor clínicamente significativo. Esta evidencia, además, es coherente con los resultados de los estudios sobre los efectos de la sugestión hipnótica en el dolor experimental. Dado que la elevada calidad de los estudios y de las revisiones justifica la confianza en sus resultados, cabe esperar que la extensión de la información sobre la medición de la calidad, tanto en los artículos originales como en los de revisión, supondrá un estímulo para que los autores se esfuercen más en el diseño de los estudios.

CONCLUSIONES

La reducción del dolor inducida por hipnosis se basa en los cambios experimentales en el dolor provocados por la sugestión hipnótica y facilitados por la alteración de la conciencia. Existe un tipo de alteración de la conciencia que sólo se observa en la hipnosis. Esta alteración va acompañada de cambios en la actividad cerebral implicada en la regulación de la conciencia. El estado hipnótico se caracteriza por relajación mental, atención absorta y mantenida, disminución de la orientación espaciotemporal y de la sensación de sí mismo y existencia de automatismos. Este último componente parece estar implicado directamente en la incorporación y en la respuesta a la sugestión hipnótica.

Los cambios hipnóticos que se producen en la experiencia del dolor pueden consistir en cambios selectivos en la dimensión afectiva del dolor o en una reducción de la dimensión tanto afectiva como sensitiva de éste, dependiendo de la naturaleza de la sugestión hipnótica utilizada. Los cambios selectivos sólo en los componentes afectivos del dolor están asociados con cambios en la zona anterior de la circunvolución de cuerpo calloso, mientras que los cambios en los componentes sensitivos van acompañados de cambios en la actividad de la corteza somatosensitiva. La reinterpretación del significado del dolor, la disociación y la analgesia centrada en la sensación son el reflejo de los diferentes mecanismos psicológicos implicados en la analgesia hipnótica. Es probable que estos mecanismos estén asociados, en diferente grado, con los mecanismos cerebrales intracorticales y descendentes (tronco encefálico-médula espinal).

Aunque existe evidencia de que la analgesia hipnótica es eficaz en la práctica clínica, es necesario mejorar la metodología de los estudios clínicos. Es especialmente necesario realizar estudios bien diseñados para comparar la eficacia de los diferentes métodos hipnóticos utilizando medidas de valoración o de evaluación de resultados rigurosas y estandarizadas.

Bibliografía

Balthazard C G, Woody E Z 1992 The spectral analysis of hypnotic performance with respect to 'absorption'. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis 40:21–43

Barber J, Adrian C 1982 Psychological approaches to the management of pain. Brunner/Mazel, New York

Barber J, Mayer D 1977 Evaluation of the efficacy and neural mechanism of a hypnotic analgesia procedure in experimental and clinical dental pain. Pain 4:41–48

Blakemore S J, Frith C D 2003 Self-awareness and action. Current Opinion in Neurobiology 13:219–224

Blakemore S J, Oakley D A, Frith C D 2003 Delusions of alien control in the normal brain. Neuropsychologia 41:1058–1067

Bowers K S 1978 Hypnotizability, creativity, and the role of effortless experiencing. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis 26:184–202

Chaminade T, Decety J 2002 Leader or follower? Involvement of the inferior parietal lobule in agency. NeuroReport 13:1975–1978

Crawford H J, Gruzelier J H 1992 A midstream view of the neuropsychophysiology of hypnosis: recent research and future directions. In: Fromm E, Nash M R (eds) Contemporary hypnosis research. Guilford Press, New York, p 227–266

Crawford H J, Knebel T, Kaplan L et al 1998 Hypnotic analgesia: 1. Somatosensory event-related potential changes to noxious stimuli, and 2. Transfer learning to reduce chronic low back pain. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis 46:92–132

Danziger N, Fornier E, Bouhassira D et al 1998 Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: a neurophysiological study. Pain 75:85–92

De Pascalis V 1993 EEG spectral analysis during hypnotic induction, hypnotic dream and age regression. International Journal of Psychophysiology 15:153–166

De Pascalis V 1999 Psychophysiological correlates of hypnosis and hypnotic susceptibility. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis 47:117–143

De Pascalis V, Magurano M R, Bellusci A 1999 Pain perception, somatosensory event-related potentials and skin conductance responses to painful stimuli in high, mid, and low hypnotizable subjects: effects of differential pain reduction strategies. Pain 83:499–508

De Pascalis V, Magurano M R, Bellusci A et al 2001 Somatosensory event-related potential and autonomic activity to varying pain reduction cognitive strategies in hypnosis. Clinical Neurophysiology 112:1475–1485

Farrer C, Franck N, Georgieff N et al 2003 Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. Neuroimage 18:324–333

Fricton J R, Roth P 1985 The effects of direct and indirect hypnotic suggestions for analgesia in high and low susceptible subjects. American Journal of Clinical Hypnosis 27:226–231

Goldstein A, Hilgard E R 1975 Lack of influence of the morphine antagonist naloxone on hypnotic analgesia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 72:2041–2043

Graffin N F, Ray W J, Lundy R 1995 EEG concomitants of hypnosis and hypnotic susceptibility. Journal of Abnormal Psychology 104:123–131

Hilgard E R 1977 Divided consciousness: multiple controls in human thought and action. John Wiley, New York

Hilgard E R, Hilgard J R 1983 Hypnosis in the relief of pain. William Kaufmann, Los Altos

Hilgard E R, Morgan A H, Lange A F et al 1974 Heart rate changes in pain and hypnosis. Psychophysiology 11:692–702

Hofbauer R K, Rainville P, Duncan G H et al 2001 Cognitive modulation of pain sensation alters activity in human cerebral cortex. Neurophysiology 86(1):402–411

Jänig W 1995 The sympathetic nervous system in pain. European Journal of Anaesthesiology 12(suppl 10):53–60

Kiernan B D, Dane J R, Phillips L H et al 1995 Hypnotic analgesia reduces R-III nociceptive reflex: evidence concerning the multifactorial nature of hypnotic analgesia. Pain 60:39–47

Large R B, Price D D, Hawkins R 2003 Hypnotic analgesia and its applications in pain management. In: Dostrovsky J A, Carr D B, Koltzenburg M (eds) Proceedings of the 10th World Congress on Pain. Progress in pain research and management, vol 24. IASP Press, Seattle, p 315–322

Lenox J R 1970 Effect of hypnotic analgesia on verbal report and cardiovascular responses to ischemic pain. Journal of Abnormal Psychology 75:199–206

London P, Hart J T, Leibovitz M P 1968 EEG alpha and susceptibility to hypnosis. Nature 219:71–72

Maquet P, Faymonville M E, Degueldre C et al 1999 Functional neuroanatomy of hypnotic state. Biological Psychiatry 45:327–333

Meier W, Klucken M, Soyka D et al 1993 Hypnotic hypo- and hyperalgesia: divergent effects on pain ratings and pain-related cerebral potentials. Pain 53:175–181

Montgomery G H, DuHamel K N, Redd W H. A meta-analysis of hypnotically induced analgesia: how effective is hypnosis? International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis 48:138–153

Nadon R, Laurence J R, Perry C 1987 Multiple predictors of hypnotic susceptibility. Journal of Personality and Social Psychology 53:948–960

Nobre A C 2001 Orienting attention to instants in time. Neuropsychologia 39:1317–1328

Pekula R J, Kumar V K 1984 Predicting hypnotic susceptibility by a self-report phenomenological instrument. American Journal of Clinical Hypnosis 27:114–121

Price D D 1996 The neurological mechanisms of hypnotic analgesia. In: Barber J (ed) Hypnosis and suggestion in the treatment of pain. WW Norton, New York, p 117–136

Price D D 1999 Psychological mechanisms of pain and analgesia. IASP Press, Seattle

Price D D, Barber J 1987 An analysis of factors that contribute to the efficacy of hypnotic analgesia. Journal of Abnormal Psychology 96:46–51

Price D D, Barrell J J 1980 An experiential approach with quantitative methods: a research paradigm. Journal of Humanistic Psychology 20(3):75–95

Price D D, Barrell J J 1990 The structure of the hypnotic state: a self-directed experiential study. In: Barrell J J (ed) The experiential method: exploring the human experience. Copley, Acton, p 85–97

Radtke H L, Stam H J 1991 The relationship between absorption, openness to experience, anhedonia, and susceptibility. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis 39:39–56

Rainville P, Price D D 2003 Hypnosis phenomenology and the neurobiology of consciousness. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis 51(2):105–129

Rainville P, Duncan G H, Price D D et al 1997 Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. Science 277:968–971

Rainville P, Carrier B, Hofbauer R K et al 1999a Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. Pain 82(2):159–171

Rainville P, Hofbauer R K, Paus T et al 1999b Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. Journal of Cognitive Neuroscience 11:110–125

Rainville P, Hofbauer R K, Bushnell M C et al 2002 Hypnosis modulates activity in brain structures involved in the regulation of consciousness. Journal of Cognitive Neuroscience 14:887–901

Ray W J 1997 EEG concomitants of hypnotic susceptibility. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis 1997; 45:301–313

Ruby P, Decety J 2001 Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. Nature Neuroscience 4:546–550

Sabourin M E, Cutcomb S D, Crawford H J et al 1990 EEG correlates of hypnotic susceptibility and hypnotic trance: spectral analysis and coherence. International Journal of Psychophysiology 10:125–142

Tellegen A, Atkinson G 1974 Openness to absorbing and self-altering experiences ('absorption'), a trait related to hypnotic susceptibility. Journal of Abnormal Psychology 83:268–277

Zachariae R, Bjerring P 1990 The effect of hypnotically induced analgesia on flare reaction of the cutaneous histamine prick test. Archives of Dermatological Research 282:539–543

Zachariae R, Bjerring P 1994 Laser-induced pain-related brain potentials and sensory pain ratings in high and low hypnotizable subjects during hypnotic suggestions of relaxation, dissociated imagery, focused analgesia, and placebo. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis 42:56–80

CAPÍTULO 22

Abordaje conductual-cognitivo en el tratamiento del dolor

Dennis C. Turk y Herta Flor

Resumen

A pesar de los avances en nuestro conocimiento de la neurofisiología del dolor, y de la existencia actualmente de un conjunto muy amplio de opciones terapéuticas, un porcentaje importante de pacientes con dolor crónico sigue teniendo una calidad de vida muy deficiente por culpa del dolor. Esto ha dado lugar a un aumento del interés de los investigadores por los factores cognitivos, afectivos y conductuales implicados en la percepción, mantenimiento y reagudización de la discapacidad producida por el dolor persistente, y en la adaptación a la situación asociada con esta discapacidad.

La perspectiva conductual-cognitiva intenta integrar los factores somáticos, psicosociales y conductuales. En especial, desde este punto de vista se intenta integrar la historia de aprendizaje del sujeto a lo largo de su vida con el concepto conductista de refuerzo para explicar sus creencias, valores, expectativas y estados de ánimo. Desde el punto de vista de la teoría conductual-cognitiva, este conjunto de factores, junto con los factores fisiopatológicos que dan origen al dolor, sirve para explicar el dolor que padece el sujeto en la actualidad. Tratar únicamente cualquiera de estos factores, probablemente, no dará ningún resultado. Además de una perspectiva sobre el dolor y sobre la persona que lo sufre, la teoría conductual-cognitiva constituye un modelo heurístico para comprender al paciente, con independencia de la modalidad terapéutica que se utilice, y es, además, un base para desarrollar estrategias de tratamiento del dolor.

El enfoque conductual-cognitivo para el tratamiento del dolor se basa en factores personales y contextuales. En los programas de tratamiento se utilizan una serie de técnicas cognitivas (p. ej., resolución de problemas, reestructuración cognitiva y desviación de la atención) y conductuales (p. ej., relajación, establecimiento de objetivos y exposición graduada a las actividades que el paciente teme). Las fases del tratamiento son: evaluación, entrenamiento cognitivo y reconceptualización, adquisición de habilidades, tareas en la sesión y en casa, y atención al mantenimiento, a la prevención de las recaídas y a la generalización. En el proceso de tratamiento, desempeñan un papel muy importante la evaluación continua y el seguimiento del paciente.

Un gran número de estudios ha demostrado la utilidad clínica de esta modalidad de tratamiento en pacientes de diferentes edades que sufren una serie muy amplia de síndromes dolorosos crónicos, incluyendo a los niños. Si bien se ha demostrado que el tratamiento conductual-cognitivo es eficaz en un gran número de pacientes que padecen dolor, sigue habiendo muchas preguntas sin contestar con respecto a cuáles son los componentes suficientes y necesarios de los programas de tratamiento, así como sobre las características de los pacientes que pueden obtener un mayor beneficio de la terapia, y la forma de individualizar y adaptar el tratamiento a los pacientes que presentan una serie de características específicas.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en nuestro conocimiento de la anatomía, la fisiología y la bioquímica del dolor, y a pesar de la introducción de nuevos fármacos, intervenciones quirúrgicas, procedimientos de neuroestimulación, sistemas implantados para la administración de fármacos y modalidades de fisioterapia, el dolor sigue siendo un problema importante para millones de personas en todo el mundo. Incluso los medicamentos más potentes (opioides, antidepresivos y anticonvulsivantes) que se utilizan para tratar el dolor crónico consiguen reducir el dolor sólo en el 30-40% de casos, con un alivio moderado en menos de la mitad. La estimulación de la médula espinal, por su parte, consigue disminuir el dolor, aproximadamente, en el 65% de pacientes, cuando han sido cuidadosamente seleccionados (Turk 2002). Es interesante observar que, incluso cuando los estudios informan de una reducción estadísticamente significativa del dolor, esta disminución muchas veces no va acompañada de una mejora significativa en el funcionamiento físico y psicológico del sujeto (Turk 2002).

Todo esto indica que la mayoría de las personas que sufren un dolor crónico, con independencia del tipo de tratamiento, seguirán sintiendo algún grado de dolor. Por esta razón, se habla de dolor *crónico*. Lo mejor es considerar el dolor crónico como una enfermedad parecida a la diabetes o al asma. Dado que no existe una curación definitiva, los pacientes tienen que hacer frente a los síntomas durante un período de tiempo muy prolongado. Ninguno de los tratamientos farmacológicos e invasivos hoy existentes que se utilizan para tratar el dolor proporcionan al paciente medios e instrumentos para poder convivir con el dolor residual que sufren.

Por otro lado, el análisis de los resultados obtenidos con diferentes modalidades terapéuticas indica que existe una variación considerable en la respuesta del paciente. Esto sugiere que, además de los factores fisiopatológicos, existen otros que contribuyen a la experiencia del dolor y a la respuesta del paciente hacia éste. Estos factores pueden seguir actuando incluso una vez que se ha resuelto el problema físico o la enfermedad que estaba en el origen del dolor. La perspectiva conductual-cognitiva y las estrategias de tratamiento y rehabilitación que derivan de este enfoque están interesadas tanto en ayudar a los pacientes con dolor residual después del tratamiento, como en identificar y tratar algunos de los factores que pueden interactuar con la patología física que provocó el dolor, manteniendo y potenciando el dolor y la discapacidad asociada con éste.

No cabe esperar que el tratamiento conductual-cognitivo por sí mismo sirva para eliminar el dolor, aunque se pueden reducir la frecuencia y la intensidad de éste aumentando el nivel de actividad del sujeto, mejorando su forma física mediante fisioterapia, exponiéndole de forma gradual a las actividades que tiene miedo de realizar y adquiriendo determinadas habilidades de afrontamiento cognitivas y conductuales. Por otro lado, el tratamiento conductual-cognitivo no pretende sustituir a las modalidades terapéuticas tradicionales. Pretende más bien ser un complemento de otras intervenciones, como la cirugía o la farmacoterapia, de tal forma que el tratamiento y la rehabilitación de los pacientes que sufren dolor se convierta en un proceso holístico. El tratamiento conductual-cognitivo ha sido pensado para ayudar a los pacientes a vivir de una forma más eficaz y satisfactoria, a pesar de los problemas provocados por el dolor y la discapacidad asociada. Otros objetivos de este tipo de tratamiento son la disminución de la dependencia excesiva del paciente del sistema sanitario y de la medicación analgésica, el aumento de la capacidad funcional

y, cuando sea posible, la reincorporación al trabajo y a las actividades de la vida diaria. En el Cuadro 22.1 se presentan los principales objetivos de la terapia conductual-cognitiva. El programa de tratamiento puede ser un complemento perfecto de otras modalidades terapéuticas más tradicionales, como la farmacoterapia, pero también de otros tratamientos psicológicos.

El modelo conductual-cognitivo integra las variables contextuales, la influencia social y los principios del aprendizaje, por un lado, y los factores cognitivos, por otro. Por esta razón, se denomina conductual-cognitivo. El supuesto teórico más importante de este modelo es que las personas aprendemos para poder predecir el futuro basándonos en las experiencias anteriores y en el procesamiento de la información (véase Turk & Flor 1999). Los seres humanos filtramos la información que recibimos del entorno gracias a nuestros conocimientos preexistentes, organizamos esa información en forma de conocimiento (Turk & Salovey 1985) y actuamos en consecuencia. Nuestra respuesta, por tanto, no se basa en la realidad objetiva, sino en las interpretaciones idiosincrásicas que hacemos de la realidad. Además, nuestra conducta (es decir, nuestra respuesta al entorno) provoca, a su vez, respuestas en las personas que nos rodean (en el caso del dolor, por ejemplo, los familiares, la pareja y el personal sanitario). Esta conducta de los demás puede reforzar, de forma adaptativa o desadaptativa, la forma de pensar del sujeto (es decir, sus creencias, valores y expectativas), así como su conducta. Dado que la interacción del sujeto con el entorno no es un proceso estático, hay que prestar atención a las relaciones recíprocas y cambiantes entre los factores físicos, cognitivos, afectivos, sociales y conductuales.

Las interpretaciones (factor cognitivo) pueden afectar a la forma en la que el paciente presenta los síntomas a otras personas que para él son relevantes (p. ej., al jefe de la oficina en la que el paciente trabaja y al personal sanitario). La expresión franca del dolor, del sufrimiento y del malestar provocará en los otros respuestas que pueden reforzar el comportamiento que el paciente tiene en relación con el dolor y su idea sobre la intensidad, gravedad y grado de control del dolor. Así, la forma en la que el paciente habla del dolor que siente puede llevar al médico a prescribirle un medicamento analgésico más o menos potente, así como a pedir nuevas pruebas diagnósticas y, en algunos casos, incluso a recomendarle que se someta a una intervención quirúrgica (Turk & Okifuji 1997). Por su parte, la familia puede mostrarse comprensiva con el paciente, y puede disculparle por no cumplir con sus obligaciones habituales. También puede animar al paciente a adoptar estrategias de afrontamiento pasivas, lo que hará que su forma física se deteriore aún más. Debe quedar claro que la perspectiva conductual-cognitiva integra el énfasis sobre el condicionamiento operante, el refuerzo externo y el punto de vista del sujeto sobre la evitación aprendida, todo ello dentro del marco del procesamiento de la información.

Las personas que sufren un dolor persistente muchas veces tienen expectativas negativas sobre su propia capacidad y responsabilidad para controlar el dolor, y evitan verse implicados en actividades que, según creen, podrían exacerbar el dolor o hacer que se lesionen (Vlaeyen et al 1995). Estas creencias negativas y desadaptativas sobre la situación y la propia capacidad pueden reforzar las conductas basadas en un reacción excesiva a la estimulación nociceptiva, y conducir a la desmoralización y a la falta de actividad. La teoría conductual-cognitiva sostiene que este tipo de creencias y expectativas tienen un determinado efecto sobre el comportamiento, y hacen que el sujeto reduzca el esfuerzo, disminuya la perseverancia frente a las dificultades y abandone cada vez más la actividad, todo lo cual puede hacer que aumente el malestar psicológico (sensación de impotencia), así como las limitaciones físicas (Jensen & Karoly 1992). Si aceptamos que el dolor es un fenómeno complejo y subjetivo experimentado únicamente por la persona que lo sufre, entonces el conocimiento de las creencias, expectativas y estrategias de afrontamiento del sujeto se convierte en un elemento clave para planificar el tratamiento y evaluar sus resultados (Turk et al 1983).

Cuadro 22.1•Objetivos fundamentales del tratamiento conductual-cognitivo

- Luchar contra la desmoralización, ayudando al paciente a cambiar sus puntos de vista sobre el dolor y el sufrimiento, haciéndole ver que pueden ser controlados, por lo menos hasta cierto punto.
- Explicar al paciente que existen técnicas y habilidades de afrontamiento que puede utilizar para responder y adaptarse a los problemas relacionados con el dolor y la discapacidad.
- Ayudar al paciente a reconceptualizar los puntos de vista que tiene sobre sí mismo, pasando de una actitud pasiva a una actitud activa, y de la reactividad y la impotencia a los recursos de afrontamiento y a la eficacia.
- Ayudar al paciente a darse cuenta de que existe una relación entre sus pensamientos, sentimientos y conductas, y a identificar y cambiar los patrones cognitivos y conductuales desadaptativos.
- Enseñar al paciente estrategias de afrontamiento específicas, y cómo y cuándo debe utilizarlas para dar una respuesta más adaptativa a los problemas y situaciones difíciles.
- Reforzar la confianza en sí mismo y acostumbrar al paciente a atribuirse los resultados positivos conseguidos con su esfuerzo.
- Ayudar al paciente a prever los problemas y dificultades, y a generar soluciones y alternativas, facilitando así el mantenimiento y la generalización de las habilidades aprendidas durante el tratamiento.

ELEMENTOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO CONDUCTUAL-COGNITIVO

Es importante distinguir entre la perspectiva conductual-cognitiva y los tratamientos cognitivos y conductuales (análisis y modificación de respuesta). La perspectiva conductual-cognitiva se basa en cinco supuestos básicos (Cuadro 22.2), y puede aplicarse a cualquier tipo de tratamiento del dolor crónico. En muchos casos, la perspectiva es tan importante como el contenido de la modalidad terapéutica utilizada, ya sea biológica o psicológica (Turk 1997).

La aplicación de la perspectiva conductual-cognitiva al tratamiento del dolor crónico implica una interacción clínica compleja, y hace uso de una serie muy amplia de estrategias y técnicas. Con independencia de las técnicas concretas que se utilicen, todos los métodos de tratamiento conductual y cognitivo se caracterizan por centrarse en el presente y ser activos, estructurados y limitados en el tiempo. La colaboración del paciente es un elemento muy importante en este tipo de tratamiento (Cuadro 22.3). El terapeuta no es, simplemente, alguien que proporciona información a un paciente pasivo sino que actúa como educador y entrenador. Trabaja en colaboración con el paciente (y, a veces, con los miembros de la familia y otras personas importantes para el paciente) para lograr una serie de objetivos que se han fijado previamente de común acuerdo entre el terapeuta y el paciente.

Cuadro 22.2•Supuestos teóricos del punto de vista conductual-cognitivo

- Los seres humanos no reciben la información procedente del entorno de forma pasiva, sino que la procesan de forma activa.
- Los pensamientos, valoraciones, creencias y expectativas pueden influir en los estados de ánimo y en los procesos fisiológicos, pueden tener consecuencias sociales y sirven de impulso para la conducta; y, a la inversa, los estados de ánimo, los procesos fisiológicos, los factores del entorno y la conducta pueden influir y provocar determinados pensamientos, valoraciones, creencias y expectativas.
- La conducta viene determinada por factores *tanto* individuales *como* medioambientales, que actúan de forma recíproca.
- Los seres humanos pueden aprender a pensar, sentir y actuar de forma más adaptativa.
- Los seres humanos deben participar de forma activa en el proceso de cambio de los pensamientos, sentimientos y conductas desadaptativas.

Cuadro 22.3•Principales características del tratamiento conductual-cognitivo del dolor

- Orientado en función de los problemas del paciente.
- Educativo (autotratamiento, resolución de problemas, habilidades comunicativas y de afrontamiento).
- Colaborativo (el paciente y el terapeuta deben trabajar juntos en todo momento).
- Hace uso de la práctica tanto en la sesión terapéutica como en casa, para consolidar las habilidades adquiridas e identificar los problemas.
- Anima al paciente a verbalizar sus sentimientos y le ayuda a controlar los sentimientos que obstaculizan el proceso de rehabilitación.
- Ayuda al paciente a comprender la relación que existe entre los pensamientos, los sentimientos, las conductas y los procesos fisiológicos.
- Ayuda al paciente a prever los problemas y dificultades que pueden aparecer en el futuro, y le enseña a enfrentarse a ellos de forma positiva.

El programa de tratamiento conductual-cognitivo para los pacientes con dolor es siempre multifacético. Turk y colaboradores nos ofrecen una descripción detallada del programa de tratamiento (Turk et al 1983). Este capítulo se centrará en los componentes psicológicos del tratamiento conductual-cognitivo; sin embargo, las modalidades de tratamiento psicológico que aquí se describen deben considerarse dentro de un modelo más amplio de rehabilitación, que incluye también componentes físicos y de orientación vocacional y profesional y, en menor o mayor grado, la implicación de las personas que son importantes para el paciente.

El mensaje central de la perspectiva conductual-cognitiva es que los seres humanos no somos impotentes frente al dolor, ni es necesario que pensemos en el dolor como en el determinante de nuestra vida. Este mensaje se transmite al paciente desde el primer momento, y se va clarificando a lo largo de todo el tratamiento. En consecuencia, la perspectiva conductual-cognitiva transmite al paciente la idea de que todos disponemos de una serie de recursos para enfrentarnos al dolor, y que éste debe ser percibido de una manera diferente. El tratamiento anima al paciente a actuar orientándose por la técnica de resolución de problemas y a desarrollar la sensación de que dispone de recursos personales para hacer frente al dolor. Lo que se intenta evitar es que se sienta impotente y se vuelva pasivo, pasando a depender totalmente de los profesionales sanitarios y del farmacéutico.

El tratamiento conductual-cognitivo consta de seis fases, que se solapan unas con otras (Cuadro 22.4). Aunque estas seis fases se colocan en una lista de forma separada, hay que tener en cuenta que existe un solapamiento considerable entre unas y otras. La distinción entre las fases sirve para subrayar los diferentes componentes del tratamiento multidimensional. Además, aunque el tratamiento, tal como se expone aquí, siga una secuencia lógica, debe llevarse a cabo de forma flexible, adaptándolo siempre a las necesidades y características del paciente. Cada paciente tiene su propio ritmo, y el terapeuta debe ser sensible a las diferencias individuales de cada sujeto. A veces, el terapeuta decide no pasar a la siguiente fase y centrarse en una serie de problemas que hacen aconsejable seguir en la misma fase hasta que se puedan resolver. En resumen, el tratamiento no debe considerarse como un guión fijo y predeterminado. El terapeuta debe ser flexible y poner en juego una serie de habilidades clínicas a lo largo de todo el programa de tratamiento.

Cuadro 22.4•Fases del tratamiento conductual-cognitivo

1.•Evaluación inicial (la evaluación y el seguimiento deben hacerse de forma continua durante todo el tratamiento).
2.•Reconceptualización en colaboración entre el terapeuta y el paciente de los puntos de vista que éste tiene sobre el dolor.
3.•Adquisición de habilidades.
4.•Consolidación de las habilidades adquiridas, incluyendo el entrenamiento mental (simulación mediante imágenes mentales) cognitivo y conductual.
5.•Mantenimiento, generalización y prevención de las recaídas.
6.•Sesiones de refuerzo y seguimiento del paciente.

Fase 1: evaluación

La fase de evaluación cumple varias funciones (Cuadro 22.5). La información para la evaluación se obtiene mediante una entrevista con el paciente y con las personas que son importantes en su vida. También se utilizan medidas estandarizadas de autoinforme y procedimientos observacionales (Turk & Melzack 2002, Turk et al 2002). Durante la fase de evaluación, se valoran los factores psicosociales y conductuales que, probablemente, están influyendo en el problema, así como las respuestas del paciente que posiblemente desempeñarán un papel importante durante el tratamiento. Debe prestarse especial atención a la identificación de cualquier factor que pueda actuar como un obstáculo para la rehabilitación. Toda esta información es integrada con los datos biomédicos, y se utiliza para determinar los componentes y el proceso de tratamiento. Debe haber una estrecha relación entre la información adquirida durante la fase inicial de evaluación y la naturaleza, componentes y objetivos del tratamiento y de la evaluación del progreso de éste.

Fase 2: reconceptualización

El elemento más importante para que el tratamiento tenga éxito es conseguir un cambio en la forma de pensar y de comportarse del paciente. Esto significa eliminar respuestas habituales y bien establecidas, pero ineficaces, y conseguir que el paciente adopte estrategias basadas en la resolución de problemas, y planificación, en el control del afecto, en la persistencia de determinadas conductas y del retraimiento y la falta de actividad.

La reconceptualización exige la reorientación continua del paciente. Se trata de superar las ideas según las cuales los síntomas y la discapacidad física son insuperables e incontrolables, y se deben únicamente a la alteración biológica que se ha producido en los tejidos y órganos. El paciente debe empezar a creer que los síntomas y las limitaciones físicas pueden

Cuadro 22.5•Objetivos de la evaluación

- Determinar el grado de deterioro físico del paciente.
- Identificar el nivel y las áreas de malestar psicológico.
- Establecer, en colaboración entre el terapeuta y el paciente, los objetivos en diferentes áreas (p. ej., nivel de actividad, utilización del sistema sanitario, uso de la medicación, y respuesta ante la conducta de las personas que son importantes para el paciente).
- Realizar las mediciones iniciales pertinentes, con el fin de poder hacer comparaciones para valorar los progresos del paciente y el éxito del tratamiento.
- Obtener información detallada sobre la percepción que el paciente tiene del dolor, de la enfermedad y de los tratamientos a los que se ha sometido, y sobre sus expectativas sobre la terapia conductual-cognitiva.
- Obtener información detallada sobre la vida laboral del paciente, y establecer los objetivos en el área de la actividad laboral.
- Analizar el papel que desempeñan las personas que son importantes para el paciente en el mantenimiento o refuerzo de las conductas desadaptativas, y determinar de qué forma estas personas pueden convertirse en determinantes positivos del proceso de cambio.
- Empezar el proceso de reconceptualización ayudando al paciente y a las personas importantes para él a hacerse consciente de las variaciones que experimenta el dolor y la relación entre estas variaciones y los factores situacionales, psicológicos, conductuales y sociales, así como de la forma en la cual estos factores influyen en la naturaleza e intensidad del dolor.

ser diferenciados según la forma en la que se experimentan, controlados y, hasta cierto punto, modificados, por él mismo. La reconceptualización de las ideas, creencias y expectativas desadaptativas es el punto clave del tratamiento conductual-cognitivo. Su objetivo es proporcionar al paciente un incentivo para el desarrollo de estrategias de afrontamiento eficaces para el control de los síntomas.

La reconceptualización es un proceso de reestructuración cognitiva que se centra en la identificación de las ideas, creencias y expectativas que producen ansiedad, así como en otros elementos cognitivos desadaptativos, que deben ser sustituidos por formas de interpretación alternativas más apropiadas. Sirve para ayudar al paciente a tomar conciencia del papel que desempeñan los pensamientos y las emociones en la potenciación y mantenimiento del estrés y de los síntomas somáticos. El terapeuta hace que el paciente exprese sus pensamientos, sentimientos e interpretaciones de los hechos, observa el carácter positivo o negativo de estos componentes, identifica cuáles son las frases que el paciente suele decirse a sí mismo, así como las imágenes mentales que vienen a su cabeza en determinadas situaciones, somete a prueba la validez de las interpretaciones que hace el paciente, detecta los pensamientos automáticos que inician la escalada de ideas negativas y catastrofistas, y ayuda al paciente a analizar de qué forma estos pensamientos exacerban el estrés e interfieren en el desarrollo y puesta en práctica de las respuestas de afrontamiento adaptativas. El terapeuta debe invitar al paciente a que someta a prueba el grado de adaptación que se deriva de determinados pensamientos, creencias, expectativas y predicciones. El análisis del comportamiento habitual del paciente puede ser útil en el proceso de reestructuración cognitiva; es decir, se puede utilizar la automonitorización de los pensamientos, de los estados de ánimo y de las conductas asociadas con la exacerbación del dolor, para mostrar al paciente cómo interactúan entre sí estos factores. La automonitorización del rendimiento en las tareas que el paciente debe hacer en casa puede utilizarse para combatir las creencias desadaptativas sobre su situación y limitaciones.

Como ya se ha dicho, es esencial que el tratamiento se base en una colaboración continua entre el paciente y el terapeuta. Éste se encarga de que el paciente exprese los pensamientos problemáticos y sus preocupaciones, y, a continuación, crea una atmósfera en la cual el paciente puede poner a prueba y criticar la validez de tales pensamientos y preocupaciones. Más que recomendar pensamientos alternativos, el terapeuta debe intentar que el paciente encuentre, por sí mismo, pensamientos más positivos y, luego, reforzar la naturaleza adaptativa de estos nuevos pensamientos. El paciente suele tener bien aprendidos y ensayados los pensamientos sobre su situación. Sólo después de la repetición y de la práctica, se consigue que utilice pensamientos, interpretaciones y evaluaciones más positivos para llegar a cambiar sus conceptualizaciones.

Las personas importantes para el paciente pueden desempeñar un papel muy valioso, ya que, sin darse cuenta, pueden estar impidiendo que tenga éxito el proceso de reconceptualización y reinterpretación. El terapeuta siempre debe intentar determinar de qué forma las personas importantes para el paciente responden a las creencias, pensamientos, interpretaciones y conductas de éste, y cuándo esta forma de responder supone un intento de ayudar la paciente o, por el contrario, desempeña un papel negativo que limita la probabilidad de que se produzca un cambio positivo. Esto puede hacerse invitando al paciente a que hable abiertamente de la forma en la que los demás responden a su comportamiento.

A lo largo de todo el tratamiento, es importante permitir que el paciente exprese sus preocupaciones e, incluso, debe invitársele a que lo haga. Asimismo, hay que animarle a que hable de sus miedos y frustraciones, y permitirle que exprese su enfado con el sistema sanitario, el seguro médico privado, el empresario, los compañeros de trabajo, los amigos, la familia y el sistema social y, lo que es más importante, consigo mismo (Okifuji et al 1999). Si el terapeuta no escucha estas preocupaciones, miedos, frustraciones o enfados, o no invita al paciente a expresarlos, la motivación del paciente disminuirá, lo cual pondrá en peligro el éxito del tratamiento. En el caso de algunos pacientes, el estrés puede tener un efecto menos directo sobre los síntomas físicos, pero puede estar relacionado con el malestar psicológico. En cualquier caso, el terapeuta puede darse cuenta de que el control del estrés y del malestar psicológico puede desempeñar un papel muy importante en la reducción del dolor.

La idea de control debe presentarse de tal forma que el paciente comprenda la función que cumple y, para ello, lo mejor es poner ejemplos que sean relevantes para él. Hay que invitar al paciente a analizar los episodios de estrés y la relación que estos episodios tienen con los síntomas físicos. Por ejemplo, se puede analizar alguna discusión que el paciente haya tenido recientemente con su mujer o su marido, para determinar si el hecho de que se enfadara tuvo o no relación con los síntomas físicos y psicológicos. El imaginarse y recordar (reconstrucción a través de imágenes mentales) una reagudización reciente de los síntomas físicos puede ser una técnica especialmente útil. Se puede pedir al paciente no sólo que recuerde la situación, sino también que reconstruya los pensamientos y sentimientos que tenía en ese momento. De esta forma, el terapeuta invita al paciente a dialogar sobre su forma habitual de pensar y de comportarse. Los pensamientos y sentimientos desadaptativos deben ser utilizados por el terapeuta para ilustrar la forma en la que tales pensamientos pueden dar lugar a una conducta inapropiada, y, por tanto, pueden agravar el problema.

Los errores cognitivos (Cuadro 22.6) que se observan con frecuencia en las personas que sufren dolor crónico pueden estar relacionados con los problemas emocionales provocados por el hecho de tener que convivir con el dolor. La variabilidad que se observa en los autoinformes sobre el dolor y la discapacidad en estos sujetos puede deberse a los pensamientos desadaptativos. Por el contrario, los factores físicos parecen contribuir muy poco a esta variabilidad. Una vez que se han identificado, los errores cognitivos que contribuyen a la percepción del dolor, al malestar psicológico y a la discapacidad deben convertirse en el objetivo del tratamiento. Generalmente, se le pide al paciente que genere formas alternativas y adaptativas de pensar y de responder a la situación, con el fin de reducir al máximo el estrés y las conductas disfuncionales (p. ej., «Cuando no pueda ir al trabajo por culpa del dolor, sólo faltaré un día cada vez» o «Enfadarse no sirve de nada. La próxima vez, en vez de enfadarme, intentaré explicar a la gente lo que me pasa»).

Cuadro 22.6• Ejemplos de algunos errores cognitivos frecuentes

- *Exceso de generalización*. Extrapolación de un hecho o situación a una serie muy amplia de posibles situaciones (p. ej., «El fracaso de esta estrategia de afrontamiento significa que no va a funcionar ninguna»).
- *Catastrofismo*. Centrarse exclusivamente en la peor de las posibilidades con independencia de su probabilidad de ocurrencia (p. ej., «Este dolor que tengo ahora en la espalda significa que la enfermedad ha empeorado y que mi organismo se está deteriorando cada vez más»).
- *Todo o nada*. Tener en cuenta sólo la mejor o la peor de las posibilidades de interpretación de una determinada situación, sin pensar que existen otras muchas posibilidades intermedias (p. ej., «Si no me siento bien del todo, no puedo disfrutar de nada»).
- *Conclusiones precipitadas*. Dar por buena una interpretación, sin evaluar de forma racional su probabilidad de ocurrencia («El médico me esquiva porque está convencido de que mi caso no tiene solución»).
- *Atención selectiva*. Prestar atención únicamente a los aspectos negativos de la situación, sin atender a los aspectos positivos (p. ej., «El ejercicio físico sólo sirve para hacer que me sienta todavía peor de lo que ya me siento»).
- *Predicciones negativas*. Ponerse siempre en lo peor (p. ej., «Sé que esta técnica de afrontamiento no va a funcionar» o «Si se me cae el pelo cuando empiece con la quimioterapia, mi marido ya no me va a encontrar atractiva»).
- *Leer en la mente de las personas*. En vez de intentar averiguar qué piensan realmente los demás, se hacen suposiciones («Mi familia nunca me pregunta por el dolor porque no les importo nada»).

Llegados a este punto, el terapeuta introduce los conceptos de conductas relacionadas con el dolor y de aprendizaje operante (Fordyce 1976, 2000), y le explica al paciente el papel tan importante que las demás personas pueden desempeñar. Se trata de que el paciente se dé cuenta de que las personas que son importantes para él pueden, sin darse cuenta, reforzar y, por tanto, mantener la forma en la que el paciente expresa el dolor y el malestar. Comportamientos como gemir, hacer muecas de dolor, tumbarse en el sofá, quejarse con lamentos y evitar ciertas actividades son ejemplos de conductas relacionadas con el dolor que el paciente puede entender perfectamente. Se invita a la persona que sea más importante para el paciente (p. ej., su pareja) a recordar ejemplos de conductas específicas relacionadas con el dolor y cómo esta persona respondió a estas conductas del paciente. Se puede pedir a la pareja o a otra persona importante para el paciente que lleve en casa un diario en el que se registran las conductas del paciente relacionadas con el dolor y la forma en la que esta persona respondió. Esta asignación de tareas para casa sirve para que tanto el paciente como la persona importante para él tomen conciencia del papel que el dolor está desempeñando en sus vidas, así como la importancia que las demás personas tienen para el éxito del tratamiento. Ejemplos de preguntas que se deben hacer a la pareja o a otras personas importantes para el paciente son: «¿Cómo sabe usted que su pareja está sufriendo en ese momento?», «¿Qué hace usted cuando se da cuenta de que su pareja está sufriendo?» y «¿Cómo influye su respuesta?»

En este punto del tratamiento, comienza la educación del paciente de manera más formal. Se presenta una conceptualización simplificada del dolor basada en el modelo del control de Melzack & Wall (1965), y se contrasta con el modelo sensitivo-fisiológico unidimensional que utiliza el paciente. Se le explica al paciente la interacción entre los pensamientos, el estado de ánimo y los aspectos sensitivos que se produce en una determinada situación. Esta explicación debe hacerse de forma clara, sencilla y comprensible, utilizando a efectos de ilustración experiencias procedentes de la automonitorización del paciente (Turk 1997, Turk et al 1983). Por ejemplo, se puede examinar brevemente el papel que desempeña la ansiedad, relacionándolo con la exacerbación del dolor. Los datos procedentes del diario del paciente son extremadamente útiles para llevar a cabo esta tarea. Se le puede pedir al paciente que recuerde y analice algún episodio reciente de estrés, para que pueda establecer la relación existente entre el estrés y el dolor. Un paciente coronario que se había dado cuenta de la relación que existía entre los momentos de tensión y la intensidad del dolor atribuía la exacerbación del dolor a los cambios en el estado del corazón. Cuando se analizaron los detalles de esta situación, apareció una explicación alternativa, a saber, que el dolor estaba relacionado con el estrés. La tensión muscular en el tórax y en los hombros aumentaba cuando el paciente se sentía estresado, pero la frecuencia cardíaca y el pulso no cambiaban. Como el paciente atribuía de forma errónea el dolor a los cambios en el estado del corazón, no hacía nada para disminuir la tensión muscular provocada por el estrés, por lo que el dolor torácico se hacía más intenso. La reconceptualización del estímulo del dolor sirvió para que este paciente mejorara el control del dolor mediante intervenciones apropiadas en el momento adecuado, lo que, a su vez, aumentó su sensación de autoeficacia (Dolce et al 1986, Jensen et al 1991).

Para facilitar el proceso de reestructuración cognitiva, el terapeuta introduce la idea de que la experiencia que el paciente tiene del dolor puede percibirse como algo que consta de varias fases, todas ellas controlables. Es decir, se trata de que el paciente no conciba el dolor como un «ataque» abrumador e indiferenciado. De esta forma, puede percibir el dolor como un proceso formado por varios componentes, que va pasando por diferentes fases que están, en parte, influidas por sus propias reacciones. El paciente debe entender que no es una víctima pasiva ni indefensa del dolor. A estas alturas del tratamiento, el terapeuta y el paciente ya tienen suficientes datos procedentes de la experiencia del paciente, que demuestran que el punto de vista del dolor como algo indiferenciado es poco creíble, y esto proporciona una base muy sólida para proseguir el tratamiento.

Los pensamientos negativos y los puntos de vista que contribuyen a la aparición o exacerbación del dolor se revisan en la sesión de tratamiento, de tal modo que el paciente no se sorprenda cuando vea que estos pensamientos, ideas, atribuciones y expectativas aparecen en su cabeza cuando está fuera de la sesión. Se invita al paciente a utilizar los pensamientos e ideas negativas como un recordatorio que le sirva para recordar que tiene que analizar por qué surgen y qué influencia tienen sobre el dolor y, a continuación, poner en práctica estrategias de afrontamiento más adaptativas. El diario del paciente puede aportar una información que debe convertirse en el centro de la discusión entre el terapeuta y el paciente durante la sesión terapéutica. Por ejemplo, a los pacientes que registran en el diario pensamientos que ellos mismos consideran «malos» y «poco eficaces» para controlar el dolor durante un determinado episodio de exacerbación se les debe invitar a que analicen en qué situaciones o contextos tienen tales pensamientos y cómo influyen negativamente sobre el dolor (lo magnifican) hasta el punto de convertirse en una profecía autocumplida. Luego, se anima al paciente a tener pensamientos alternativos (p. ej., los que sirven para hacer una valoración realista de la situación y para tomar conciencia de los recursos que uno tiene para mejorar las cosas), y se les refuerza para que utilicen una o más de las estrategias de afrontamiento que han aprendido durante las sesiones de entrenamiento en habilidades. Es importante animarle a que divida la situación en fases, como se ha descrito anteriormente, y a que sea consciente del hecho de que hasta el dolor más intenso es, generalmente, transitorio. Esta reestructuración cognitiva se va haciendo paulatinamente a lo largo de esta fase del tratamiento. Es importante que el terapeuta dé al paciente ejemplos de personas que, gracias al tratamiento, han conseguido reconstruir su vida, y le explique de forma concreta cómo puede utilizar las nuevas habilidades que ha adquirido para hacer frente la dolor.

Fase 3: adquisición de habilidades

Las estrategias de autotratamiento tienen muchos efectos positivos. Cuando el paciente aprende a regular las respuestas fisiológicas y a manejar las situaciones problemáticas, desarrolla una mayor sensación de control personal sobre el dolor y sobre los factores que influyen en éste. Ésta es la mejor forma de luchar contra la desmoralización. Con las estrategias de autotratamiento, el paciente, en vez de ser un receptor pasivo del tratamiento médico (p. ej., medicación o bloqueos nerviosos anestésicos), pasa a desempeñar un papel activo, aprendiendo habilidades y aplicándolas para controlar los episodios de dolor o el dolor persistente.

Durante la fase de adquisición de habilidades, el terapeuta proporciona práctica en el uso de una serie de habilidades de afrontamiento cognitivas y conductuales dirigidas a cambiar la respuesta habitual del paciente a los determinantes ambientales del dolor, reforzando las habilidades de afrontamiento (p. ej., desviar la atención, relajarse). Se trata de eliminar las interpretaciones desadaptativas y cambiar los factores que pueden estar contribuyendo a la aparición del estrés (p. ej., patrones inadecuados de comunicación).

En todos los casos, es esencial que el paciente comprenda el fundamento en el que se basa cada una de las habilidades que va a adquirir, y las tareas que se le va a pedir que haga. Si el paciente no entiende el fundamento racional de los distintos componentes del tratamiento y no se le da la oportunidad de plantear y resolver las dudas, es poco probable que persevere cuando surja el primer obstáculo, por lo que será muy difícil conseguir algún beneficio terapéutico y, si se consigue, costará mucho trabajo mantenerlo.

Hay que insistir en la importancia de que el terapeuta tenga en cuenta el punto de vista del paciente y la forma en la que percibe cada una de las habilidades y tareas asignadas. Las habilidades del terapeuta y la calidad

de la relación que haya conseguido establecer con el paciente son las bases fundamentales para el éxito del tratamiento. Si la alianza terapéutica no es satisfactoria, el tratamiento se estancará. El proceso terapéutico no debe verse como algo rígido formado por una serie prefijada de técnicas, sino como un proceso flexible que debe adaptarse en todo momento a las características y necesidades del paciente. En primer lugar, el terapeuta explica el fundamento racional del método que se va a seguir. A continuación, evalúa si las habilidades que se van a enseñar están ya en el repertorio conductual del paciente. Luego, enseña al paciente aquellas habilidades que no estén en su repertorio conductual, y le ofrece la oportunidad de practicarlas durante la sesión de tratamiento. Cuando el paciente ha alcanzado cierto dominio, se le invita a que siga practicando en casa. En la sesión siguiente, el terapeuta y el paciente analizan los progresos y las dificultades que han aparecido en la puesta en práctica de cada una de las habilidades de afrontamiento.

Resolución de problemas

La orientación según el método de resolución de problemas ha demostrado ser especialmente útil en el tratamiento de los pacientes con dolor crónico (Shaw et al 2001). Una forma muy útil de pensar en el dolor es considerarlo como un conjunto secuencial de problemas, en vez de como un simple «ataque» compuesto de una sola fase y asociado con un solo problema. Muchos pacientes perciben el dolor como un problema simple, sin fases ni componentes distintos. El terapeuta debe explicar al paciente que el dolor crónico consiste en una serie de problemas, algunos poco importantes y otros graves, de naturaleza muy diferente (laboral, familiar, social, económica, relacionado con el tiempo libre y, también, pero no exclusivamente, física). Es posible que no se pueda eliminar el dolor totalmente, pero siempre se pueden resolver o, por lo menos, mejorar, algunos de estos problemas que, en su conjunto, constituyen el dolor crónico.

El primer paso para la resolución de problemas consiste en pedir al paciente que identifique las situaciones que están asociadas con el dolor (p. ej., «Cuando en una situación Y ocurre X, yo siento Z»). La automonitorización puede ayudar a identificar los nexos existentes entre los pensamientos, los sentimientos y el dolor y, por tanto, ayudará a determinar cuáles son los problemas (Fig. 22.1). El paciente tiene que aprender a pensar en las dificultades como si fuesen problemas que hay que resolver. A continuación, debe probar a poner en práctica diferentes soluciones para obtener el resultado deseado. Es importante que el paciente se dé cuenta de que, generalmente, no hay una única solución o alternativa para resolver un determinado problema, por lo que es necesario sopesar las diferentes soluciones que se nos ofrecen en una situación dada (es decir, valorar las ventajas e inconvenientes de cada solución). Siempre hay que intentar diferentes soluciones, evaluar los resultados y reciclar el proceso de la forma en la que sea necesario. De esta manera, la falta de éxito con una determinada solución no se considerará un fracaso total sino como un intento gracias al cual hemos aprendido algo importante: que esa solución no era la adecuada. Esto, a su vez, nos llevará a pensar en otras posibles soluciones y alternativas.

Relajación muscular y control de la respiración

La relajación muscular y el control de la respiración tienen como objetivo no sólo enseñar al paciente a dar una respuesta al dolor sino también ayudarle a desarrollar una habilidad de afrontamiento conductual que puede utilizar en cualquier situación en la que se requiera poner en marcha una respuesta adaptativa. La práctica de la relajación muscular y del control de la respiración refuerza la creencia del paciente de que puede ejercer control durante los episodios de dolor y de estrés, lo que, a su vez, provocará un aumento de su sensación de autoeficacia. Se invita al paciente a emplear la relajación en cualquier situación en la cual se perciba a sí mismo como tenso o ansioso, o cuando sienta dolor.

La relajación no se consigue a través de un único método. De hecho, en la literatura sobre este tema existe un gran número de técnicas de relajación (Turk et al 1983). Pueden utilizarse técnicas activas, como el ejercicio aeróbico, andar y realizar actividades agradables que sean del interés del paciente y se adapten a sus limitaciones físicas, así como técnicas más pasivas para controlar la tensión muscular, con el fin de conseguir el estado de relajación. No hay evidencia de que unas técnicas de relajación sean más eficaces que otras. Lo importante es descubrir qué técnica o técnicas de relajación se adapta mejor a las características, necesidades y preferencias del paciente. Por tanto, el terapeuta debe ayudar al paciente a encontrar qué técnica es más conveniente para él, teniendo en cuenta la edad, la forma física y otras circunstancias que varían mucho de un paciente a otro. Si la técnica elegida muestra ser ineficaz, esto no debe verse como un fallo de la relajación ni como una muestra de la incompetencia del paciente sino, simplemente, como una oportunidad de buscar otra técnica. Se debe recordar al paciente que puede utilizar la relajación en cualquier situación que requiera la puesta en marcha de una estrategia de afrontamiento adaptativa.

Desviación de la atención

La atención desempeña un papel muy importante en la percepción, y, por tanto, es de gran interés para analizar y modificar el comportamiento (Eccleston & Crombrez 1999). El prestar atención se ha descrito como una conducta formada por dos componentes: la selección y la amplificación. Las personas que sufren un dolor persistente, muchas veces intentan distraerse leyendo un libro, viendo la televisión, escuchando música o practicando una afición. A veces, esta estrategia tiene éxito, pero no siempre. Los pensamientos y la imaginación también pueden ayudarnos a distraernos y a no pensar en nuestro cuerpo y en el dolor que sentimos. No se trata de una idea nueva, y en la literatura hay muchos informes de casos de personas que intentan controlar el dolor distrayéndose.

La atención es un determinante importante de la percepción, por lo que es importante tenerla en cuenta para analizar y modificar la conducta. Los pacientes que sufren dolor están muchas veces preocupados por los síntomas corporales. Cualquier sensación nueva que sienten es percibida como una indicación de que se está produciendo un deterioro de su estado de salud o de que, debido al exceso de actividad o de ejercicio, van a tener un problema que antes no tenían. Ha habido alguna contro-

Fecha y hora	Síntomas (Puntuar en una escala de 0 a 10)	¿Qué estaba usted haciendo o pensando?	¿Cómo se sintió? (Puntuar en una escala de 0 a 10)	¿Qué hizo para resolver el problema? ¿Cuál fue el resultado?

Fig. 22.1•Registro diario de los síntomas, sentimientos, pensamientos y acciones del paciente.

versia con respecto a si la desviación de la atención es algo positivo o negativo y, desde luego, se trata de una estrategia imposible de seguir cuando se trata de un dolor muy intenso (p. ej., Eccleston 1994, Leventhal & Everhart 1979). Muchas personas que sufren dolor sienten que, debido a su aislamiento social, no tienen en nada que pensar excepto en su dolor y en su situación lamentable. La preocupación por el propio cuerpo puede conducir a un aumento de la conciencia sobre la información sensitiva procedente del organismo y a una sobrestimación de ésta. Por el contrario, apartar la mente del dolor y pensar en otra cosa puede servir para reducir la percepción del dolor y el nivel de estrés, por lo menos en algunos casos.

Antes de pasar a describir cada una de las estrategias de afrontamiento, el terapeuta siempre prepara al paciente para la intervención. En este caso, el terapeuta explica al paciente cómo la atención influye en la percepción. Le explica, por ejemplo, que podemos centrar nuestra atención en una sola cosa, y que es posible controlar, hasta cierto punto, nuestra atención, aunque esto a veces requiere bastante esfuerzo. Con las instrucciones del terapeuta y la práctica, el paciente puede llegar a tener un buen control sobre su atención.

Se puede pedir al paciente que cierre los ojos y centre su atención en alguna parte de su cuerpo. A continuación, se llama la atención del paciente sobre algún ruido ambiental (p. ej., el aire acondicionado), y se le dice que, mientras esté pensando en una parte de su cuerpo, no debe prestar atención al ruido. También se puede ejercer una presión suave y continua sobre la muñeca del paciente, y pedirle que no preste atención a este estímulo y siga concentrado en la parte del cuerpo que ha elegido. Lo importante es que exista una entrada de información sensitiva o sensorial a la que el paciente no debe prestar atención de forma directa. Se le explica que, normalmente, utilizamos diferentes métodos para conseguir algún tipo de control sobre nuestros procesos atencionales. Esta información es necesaria como preparación antes de presentar las diferentes estrategias cognitivas.

Estrategias de afrontamiento cognitivas

El afrontamiento es un proceso que se produce de forma espontánea cuando el sujeto utiliza sus recursos y actos intencionales para lograr un propósito, y consta de conductas manifiestas y de conductas ocultas. Las estrategias de afrontamiento cognitivas consisten en diferentes métodos para distraerse y no pensar en el dolor, buscar información y darse seguridad a sí mismo sobre la propia capacidad para hacer frente al dolor, o sobre la posibilidad de que el dolor desaparezca o disminuya. Parece ser que estas estrategias de afrontamiento alteran tanto la intensidad percibida del dolor como la capacidad para tolerarlo mientras se están realizando las actividades de la vida diaria.

No hay ninguna estrategia de afrontamiento cognitiva que haya demostrado ser eficaz en todos los casos (Fernandez & Turk 1989). Por esta razón, lo mejor es proporcionar al paciente información y práctica en muchos tipos diferentes de estrategia. Se puede enseñar y practicar una serie de estrategias de producción de imágenes mentales y de desviación de la atención, con el fin de encontrar las que le resulten más atractivas al paciente (Fernandez & Turk 1989). Los componentes más importantes parecen ser la capacidad imaginativa del paciente, su grado de implicación y la capacidad de absorber la atención en una determinada imagen mental. La producción de imágenes es una estrategia útil ya que ayuda al paciente a relajarse y a distraer la atención apartándola del dolor.

Ninguna imagen mental es mejor que otra. Lo importante es que cada paciente produzca un conjunto de imágenes mentales que le resulten atractivas y fáciles de fijar. Una característica que parece especialmente importante es la participación de todos los órganos de los sentidos: visión, audición, gusto, olfato y sensibilidad táctil. Algunos pacientes pueden tener dificultad para producir una imagen visual muy vívida, pero les puede resultar fácil escuchar la descripción de un objeto grabada en una cinta de magnetófono, o adquirir un cuadro o un póster en el que pueden centrar su atención.

El factor que afecta de modo más negativo al afrontamiento puede ser la presencia de estrategias catastrofistas. Esto ocurre cuando el paciente está siempre atareado con pensamientos muy negativos sobre sus problemas y dificultades, en vez de pensar en las diferencias y características propias de cada problema y en la forma de resolverlos (Jensen et al 1994, 1999). Los tratamientos que produce un aumento de la percepción del control sobre el dolor y una disminución de las estrategias catastrofistas están asociados con una reducción en las puntuaciones autoinformadas de la intensidad del dolor y de la discapacidad funcional (Sullivan et al 2001, Turner & Aaron 2001). Con independencia de cuál sea la estrategia de afrontamiento cognitiva que se utilice, el énfasis debe ponerse en el autocontrol y en la actitud activa, en contraste con la impotencia y la pasividad. Las estrategias de afrontamiento activas pueden servir para disminuir el aislamiento social del paciente, que conduce muchas veces a una atención centrada únicamente en el dolor y en la situación deplorable en la que vive el paciente.

Entrenamiento en asertividad y en habilidades de comunicación

El entrenamiento en asertividad es, muchas veces, una intervención importante para conseguir que el paciente recupere su rol social, especialmente dentro de la familia, con el fin de que pueda mejorar su autoestima. El terapeuta y el paciente en colaboración deben identificar y modificar los pensamientos, sentimientos y estrategias comunicativas desadaptativos que subyacen a la conducta no asertiva. A continuación, se practican estrategias más adaptativas. El entrenamiento en asertividad puede ser útil para enfrentarse con las reacciones de los distintos miembros de la familia y, lo que a veces es más importante, del personal sanitario, cuando éstos se oponen a que el paciente sea activo e intente controlar el dolor por sí mismo. La implicación de las personas que son importantes en la vida del paciente debe servir para mejorar el mantenimiento y la generalización de los resultados del tratamiento. Muchas veces, el paciente utiliza el dolor como una forma de evitar la interacción social que le resulta estresante. El entrenamiento en asertividad puede servir para analizar y resolver este tipo de problemas que surgen en las relaciones interpersonales y, por tanto, puede servir para reducir, aunque sea de forma indirecta, las conductas relacionadas con el dolor.

Ejercicio y actividad

Muchos pacientes con dolor crónico tienen un estilo de vida sedentario que puede contribuir a aumentar el dolor y la discapacidad, ya que esta forma de vida produce una disminución de la resistencia, de la fuerza y de la flexibilidad. El ejercicio físico y la actividad son importantes no sólo para mejorar la fuerza muscular, la flexibilidad y la resistencia sino también para reforzar la sensación de autocontrol que el paciente tiene sobre su funcionamiento físico. Además, el ejercicio físico puede contribuir a activar el sistema opioide endógeno y, como consecuencia, reducir la percepción del dolor.

El paciente debe empezar a hacer ejercicio a un nivel que le resulte razonablemente cómodo y, luego, ir aumentando gradualmente el nivel de actividad. Es importante que los pacientes que sufren un dolor crónico aprendan a regular el ritmo y la intensidad del ejercicio físico y de las distintas actividades que realizan. Asimismo, es importante que aprendan a descansar solamente cuando han alcanzado los objetivos de cada sesión y no cuando sienten dolor. Se deben establecer una serie de objetivos para cada día. Estos objetivos se registran por escrito, y se revisan de forma regular para evaluar los progresos, analizar las dificultades y reforzar el esfuerzo realizado.

Cuando no se han utilizado los músculos durante un período de tiempo prolongado, pueden salir agujetas cuando se realiza ejercicio. A la mayoría de las personas les han enseñado que si algo duele deben parar porque cabe la posibilidad de que nos hayamos hecho daño. Sin embargo, en el caso de las personas cuya forma física es muy insatisfactoria o sufren un dolor crónico, el hecho de que el ejercicio provoque o agrave el dolor no significa necesariamente que se hayan hecho daño durante la práctica del ejercicio físico. Lo más probable es que el dolor se deba a que el músculo está debilitado por no haberlo usado durante un período de tiempo prolongado. Por tanto, las personas que sufren un dolor crónico tienen que aprender que dolor y daño no son lo mismo.

El terapeuta, en colaboración con el fisioterapeuta y con el médico que atiende al paciente, debe desarrollar un programa graduado y progresivo de actividad física que sea apropiado a la edad y al sexo del paciente, y que se adapte a su forma física. El paciente debe rellenar en casa una serie de tablas y gráficos para que el terapeuta, la familia y el paciente puedan saber si va logrando los objetivos propuestos para cada día. Los objetivos iniciales deben poder ser alcanzados por el paciente sin demasiado esfuerzo y, luego, se va aumentando la dificultad hasta conseguir un objetivo final previamente programado.

El programa de ejercicio físico y actividad tiene cuatro objetivos fundamentales. En primer lugar, se trata de mejorar los factores fisiológicos que pueden exacerbar el dolor. Además, en el caso de los pacientes con dolor crónico y las personas que viven con él, el dolor es un asunto de constante atención. Cada sensación física y cada demanda procedente del entorno es percibida en función de su significado e implicaciones para el dolor. Por tanto, el segundo objetivo del programa de ejercicio físico y actividad es aumentar la probabilidad de que el paciente y las personas que viven con él presten atención y se interesen por algo que no sea el dolor. De esta forma, el dolor se convierte en un asunto periférico y empieza a competir con otras cosas para atraer la atención del paciente y de sus familiares, dejando de ser el asunto en torno al cual gira la vida de toda la familia. En tercer lugar, el ejercicio progresivo ofrece al paciente la oportunidad de tener éxito en la realización de una tarea y, por tanto, le proporciona una retroalimentación correctora que le ayudará a reducir el miedo que siente por la actividad. Por último, el programa de ejercicio físico y actividad refuerza la percepción del paciente de su propio control, y le demuestra que puede tener éxito en su esfuerzo por superar las limitaciones.

Exposición a las actividades temidas

Una de las estrategias que utilizan los pacientes que tienen miedo a que el dolor se reagudice o a sufrir una lesión consiste, simplemente, en evitar cualquier actividad que ellos creen que puede causarles problemas. La evitación de la actividad, aunque aparentemente es una forma racional de enfrentarse al problema del dolor, puede, en realidad, desempeñar un papel importante en el mantenimiento del dolor crónico y en el aumento de la discapacidad. Por esta razón, el terapeuta tiene que identificar cuáles son las actividades y movimientos que el paciente teme porque cree que le producirán un aumento del dolor o una lesión. Para ello, se le pide al paciente que puntúe la intensidad del miedo que siente ante cada actividad o movimiento. De esta forma, puede obtenerse una jerarquía de miedos.

Una vez que se han identificado y puntuado las actividades temidas, el terapeuta puede tranquilizar al paciente explicándole que se trata de actividades inocuas, y ayudándole a practicar la relajación mientras se imagina a sí mismo realizando la actividad con éxito, sin sentir dolor y sin lesionarse. La creación de imágenes mentales positivas debe empezar con la actividad menos temida. Luego, se va subiendo en la escala jerárquica de miedos, procediendo a una desensibilización sistemática (Vlaeyen et al 2001). El fisioterapeuta puede seguir un procedimiento similar, pero haciendo que el paciente realice realmente las actividades y movimientos temidos (desensibilización *in vivo*). Gracias a estos ejercicios, el paciente consigue una retroalimentación positiva que va extinguiendo progresivamente su miedo a la actividad física. Cada vez hay más evidencia de que el tratamiento basado en la exposición y el descondicionamiento es eficaz en los pacientes con dolor crónico (Vlaeyen et al 1995, 1999).

Fase 4: consolidación y aplicación de lo aprendido

Durante la fase de consolidación de las habilidades adquiridas del tratamiento conductual-cognitivo, el paciente practica las habilidades que ya ha aprendido durante la fase de adquisición de habilidades, y continúa aplicándolas fuera de la sesión terapéutica. El terapeuta puede facilitar el progreso, animando al paciente a practicar la simulación a través de imágenes mentales (es decir, el paciente se imagina a sí mismo poniendo en marcha las habilidades adquiridas en diferentes situaciones), el *rol playing*, el intercambio de roles y la práctica en casa. Un elemento importante del proceso de rehabilitación es la capacidad del paciente para hacer uso de las habilidades adquiridas durante el tratamiento en su entorno natural.

Asignación de tareas para casa

Uno de los componentes más importantes del tratamiento conductual-cognitivo es la implicación activa del paciente y de las personas que viven con él, fuera de las sesiones terapéuticas. El terapeuta y el paciente deben llegar a un acuerdo sobre la asignación de tareas para casa, y para la práctica en casa de las habilidades adquiridas durante el tratamiento. El terapeuta, por su parte, debe reforzar el cumplimiento con éxito de las tareas asignadas, y se pueden identificar los patrones desadaptativos que limitan la eficacia del proceso de rehabilitación. En el Cuadro 22.7 aparece un resumen de los factores que hay que considerar cuando se planifica y se lleva a cabo la asignación de tareas para casa.

El terapeuta debe asegurarse de que el paciente comprende el fundamento racional, los objetivos y los métodos de las tareas para casa. Una forma muy útil de evaluar hasta qué punto el paciente comprende esto consiste en utilizar el procedimiento de intercambio de roles. Este procedimiento consiste en pedir al paciente o a la persona que conviva con él que explique con sus propias palabras la naturaleza y el fundamento

Cuadro 22.7•Objetivos de la asignación de tareas para casa

- Evaluar las diferentes áreas de la vida del paciente, y la forma en la que éstas influyen y si se ven afectadas por el dolor.
- Evaluar las respuestas habituales al dolor del paciente y de las personas que son importantes para él, así como las conductas relacionadas con el dolor y las limitaciones funcionales.
- Hacer que el paciente y las personas que son importantes para él sean conscientes de los factores que mejoran y empeoran el dolor y las limitaciones funcionales.
- Ayudar al paciente y a las personas que son importantes para él a identificar las respuestas desadaptativas al dolor y las conductas relacionadas con éste.
- Consolidar las estrategias de afrontamiento, las habilidades de comunicación y los ejercicios físicos aprendidos en las sesiones de tratamiento.
- Aumentar el nivel de actividad.
- Demostrar al paciente y a las personas que son importantes para él que se pueden hacer progresos en el control y la reducción del dolor.
- Servir como refuerzo y amplificador de la autoeficacia conforme el paciente va consiguiendo los objetivos marcados.
- Identificar los problemas y dificultades que encuentra el paciente en casa.
- Ayudar al equipo multidisciplinario (médico, personal de enfermería, fisioterapeuta, psicólogo), al paciente y a las personas importantes para él a evaluar los progresos y, si es necesario, a cambiar los objetivos.

racional de las tareas asignadas para casa. Se debe preguntar al paciente cómo se siente con respecto a las tareas asignadas, si cree que será capaz de hacerlas, y si prevé qué habrá algún obstáculo o dificultad que interferirá en la realización de las tareas. Si el paciente prevé que tendrá dificultades para cumplir las tareas propuestas, se le pregunta de qué forma podría resolver estas dificultades en caso de que, realmente, aparezcan. Si el paciente dice que no ve ningún problema, el terapeuta puede sugerir algunas de las dificultades que pueden aparecer (p. ej., el paciente puede olvidar de hacerse las anotaciones correspondientes en el registro diario, o puede darle vergüenza hacer determinadas cosas).

Para revisar y consolidar lo aprendido, se puede pedir al paciente que represente una situación, para lo cual el terapeuta y el paciente intercambian los roles. Se le dice al paciente que él va a hacer de terapeuta, y que el terapeuta hará el papel de un paciente nuevo que no se ha sometido nunca a un tratamiento conductual-cognitivo. El método de intercambio de roles se utiliza porque la investigación ha demostrado que, cuando un sujeto tiene que improvisar, como ocurre en las situaciones de *rol playing*, genera exactamente los argumentos, explicaciones y ejemplos que a él le han resultado más convincentes y atractivos. De esta forma, el paciente desempeña el rol de tal forma que se adapta a sus características, predisposiciones y preferencias (Turk et al 1983). El *rol playing*, además, ofrece al terapeuta la oportunidad de evaluar cualquier pensamiento o sentimiento conflictivo o duda que el paciente pudiera tener.

Si el paciente realiza las tareas para casa con éxito, el terapeuta puede seguir asignándole tareas para consolidar las habilidades adquiridas durante el tratamiento en su entorno natural. Por ejemplo, se puede pedir al paciente que practique las técnicas de relajación en casa durante 15 minutos por lo menos dos veces al día, realizando una de las sesiones antes del momento del día en el que suele sentir más dolor. Es importante pedir al paciente que piense en los problemas que pueden surgir al intentar realizar las tareas asignadas para casa (p. ej., olvidarse de hacerlas o quedarse dormido), y que diga de qué forma se pueden prevenir estos problemas o solucionarlos una vez que han aparecido. De esta forma, el paciente se acostumbra a prever los problemas y dificultades y, al mismo tiempo, el terapeuta transmite el mensaje de que tiene suficiente capacidad para encontrar soluciones y alternativas.

Fase 5: generalización y mantenimiento

La fase de generalización y mantenimiento tiene, por lo menos, tres objetivos:

1. Invitar al paciente a anticiparse y a planificar el período postratamiento.
2. Pensar en las condiciones que deben cumplirse para que el éxito del tratamiento se mantenga a largo plazo.
3. Plantear el problema de los pasos atrás y de las recaídas.

Para maximizar la probabilidad de que los beneficios del tratamiento se mantengan y se generalicen, el terapeuta debe evaluar la actividad cognitiva del paciente cuando se enfrenta a los problemas que van surgiendo a lo largo del proceso terapéutico (p. ej., dificultad para lograr determinados objetivos, estancamiento del progreso en el programa de ejercicio físico, persistencia del estrés). Estos problemas deben percibirse por parte del terapeuta como una oportunidad de ayudar al paciente a aprender cómo manejar los obstáculos y las dificultades, ya que, probablemente, son inevitables y aparecerán una vez que el tratamiento haya terminado.

La generalización y el mantenimiento de las habilidades adquiridas se consiguen proporcionando al paciente ejercicios guiados, práctica conductual y mental, y asignación de tareas para casa asociadas con todas las habilidades que ha ido adquiriendo durante el proceso terapéutico, cada una de las cuales está pensada para aumentar la sensación de autoeficacia del paciente. A lo largo de toda la fase de adquisición y de práctica de las habilidades, se anima al paciente a poner en práctica estas habilidades en una serie muy amplia de situaciones y a identificar cualquier dificultad que pudiera surgir. Durante estas sesiones, se invita al paciente a pensar en posibles situaciones problemáticas, y se le ayuda a generar planes o guiones de acción encaminados a manejarse en estas situaciones. Se elaboran planes para ver lo que se puede hacer en caso de que el paciente tenga una recaída. El terapeuta debe prever los posibles problemas, y aportar soluciones para «inmunizar» al paciente frente a cualquier dificultad que pudiera aparecer. Por último, se aconseja al paciente que lleve un registro por escrito de las tareas realizadas, evalúe el progreso en función de los objetivos conseguidos, revise las tareas asignadas para casa y, lo que es más importante, se acostumbre a atribuir los logros que realice a su propia capacidad y esfuerzo.

No es suficiente conque el paciente cambie determinadas conductas y patrones cognitivos; es necesario, además, que adquiera confianza en sí mismo a la luz de todo lo que ha conseguido hacer, y perciba que el cambio ha tenido lugar. Para comprobar que esto es así, el terapeuta debe hacer al paciente una serie de preguntas; por ejemplo, «¿Funcionó?», «¿Qué hizo usted?», «¿Qué hizo usted esta vez que fuera diferente a lo que hizo la vez anterior en la que se vio en esta situación?», «¿Cómo se sintió después de hacer eso?» El terapeuta debe decir al paciente que se siente impresionado con los esfuerzos que ha hecho, y no sólo con los objetivos logrados.

Prevención de la recaída

La conversación entre el terapeuta y el paciente se centra ahora en las posibles formas de predecir y evitar o tratar los síntomas o los problemas relacionados con los síntomas que pueden aparecer una vez terminado el tratamiento. Es importante ayudar al paciente a prever los problemas, el estrés y las situaciones o acontecimientos que pueden producir una reagudización de los síntomas, y a planificar las estrategias de afrontamiento y las respuestas, antes de que aparezcan los problemas. De esta forma, se enseña al paciente a prevenir las recaídas (Marlatt & Gordon 1980). La prevención de la recaída ayuda al paciente a comprender que siempre cabe esperar que se produzcan ciertos contratiempos de menor importancia, y que estos contratiempos no significan que el tratamiento haya sido un fracaso. El paciente debe acostumbrarse a considerar estos problemas como una oportunidad que se le ofrece para poner en práctica las estrategias de afrontamiento que ha adquirido. Es importante que el paciente no piense que el tratamiento se ha terminado del todo, sino que perciba la finalización de las sesiones como un momento que anuncia la entrada en una nueva fase del proceso terapéutico: la fase de mantenimiento. El terapeuta debe hacer hincapié en la importancia de seguir las recomendaciones todos los días y de forma continua. De esta forma, el paciente aprende que las recaídas, probablemente, son inevitables, y que el proceso de rehabilitación no es una curación total. La conversación sobre el tema de las recaídas debe llevarse a cabo con tacto. Por un lado, el terapeuta no desea transmitir la idea de que el tratamiento no ha servido para nada, pero, por otro, quiere que el paciente sea realista y se acostumbre a prever y a tratar las posibles repeticiones y pasos atrás que pueden aparecer una vez terminado el tratamiento.

En resumen, la prevención de la recaída implica ayudar al paciente a aprender cómo identificar y enfrentarse con éxito a los factores que pueden contribuir a que aparezca la recaída. Para ello, es útil pedir al paciente que identifique las situaciones de alto riesgo (p. ej., falta de apoyo por parte de la pareja o problemas con los hijos), y las estrategias de afrontamiento cognitivas y conductuales que puede ser necesario poner en práctica para salir airoso de la situación. En el Cuadro 22.8 se expone un listado de algunas de las cosas que pueden hacerse para prevenir o reducir la recaída.

Es importante tener en cuenta que no se pueden prever todas las posibles circunstancias y situaciones problemáticas. El objetivo durante esta fase y, en realidad, durante todo el tratamiento, es hacer que el paciente

Cuadro 22.8• Cómo prevenir las recaídas

- Explicar al paciente la importancia que tiene utilizar durante todo el tratamiento en casa las habilidades adquiridas, no sólo cuando éste termina.
- Evaluar hasta qué punto el paciente comprende las recomendaciones y por qué es necesario que las siga.
- Enseñar al paciente a prever los posibles problemas y dificultades (p. ej., identificar las situaciones de alto riesgo que pueden provocar un paso atrás o una recaída).
- Enseñar al paciente a hacer frente a los problemas, contratiempos, dificultades y efectos secundarios que pueden aparecer una vez terminado el tratamiento.
- Enseñar al paciente técnicas de autorrefuerzo y a utilizar gráficos y diarios para la autoevaluación de los progresos realizados.
- Explicar al paciente la importancia que tiene practicar en casa y seguir las recomendaciones con la ayuda de las personas importantes para él.
- Hacer un listado de las personas que pueden ayudar al paciente en caso de dificultad.

sea capaz de utilizar adecuadamente el método basado en la resolución de problemas, y sienta confianza en sí mismo, en el sentido que se sienta capaz de poner en práctica estrategias de afrontamiento suficientemente eficaces para solucionar el problema planteado o, lo que es lo mismo, el paciente debe ser consciente de que en su repertorio conductual dispone de estrategias eficaces. De esta forma, se ayuda al paciente a prever las dificultades, a desarrollar planes para responder de forma adaptativa, y a ajustar su conducta a la situación para poder superarla con éxito. Estas respuestas adaptativas reforzarán aún más la sensación de autoeficacia, lo que contribuirá a que el paciente entre en un «círculo virtuoso», totalmente opuesto al círculo vicioso en el que se encontraba antes del tratamiento por culpa de la inactividad, la pasividad, la falta de forma física, la impotencia y la desesperanza, tal como es el caso de muchos pacientes afectados por una enfermedad crónica.

Fase 6: evaluación postratamiento y seguimiento del paciente

Dado que la terapia conductual-cognitiva no cura el dolor crónico, y que éste pasa por fases de mejoría espontánea y de reagudización, es necesario, antes de terminar el tratamiento, planificar el seguimiento del paciente. Este seguimiento debe ser regular y continuo. Para evaluar el progreso del paciente y reforzar los esfuerzos que está haciendo, se le debe citar en la consulta del terapeuta al mes, a los 3 meses y a los 6 meses de terminado el tratamiento, y luego, a partir de ese momento, una vez al año. Debe considerarse la posibilidad de hacer algunas sesiones de refuerzo cuando sea necesario, para ayudar al paciente a enfrentarse con alguna situación especialmente difícil o con una recaída. Además, se debe dejar claro al paciente que puede llamar por teléfono en cualquier momento entre las consultas de seguimiento, si se encuentra con alguna dificultad que no pueda superar por sí mismo. El hecho de tener que hacer una sesión de refuerzo no debe verse como un fracaso del tratamiento sino como una oportunidad de evaluar los progresos que ha realizado el paciente.

Debe quedar claro que la terapia conductual-cognitiva es algo más que el aprendizaje de una serie de habilidades. Más bien, se trata de una forma de ayudar al paciente a cambiar su forma de percibirse a sí mismo y de considerar su sufrimiento. Se utilizan técnicas para ayudar al paciente a pasar de una actitud pasiva a una actitud activa. Hay una serie de factores difícil o imposible de detectar, como la calidad de la relación de colaboración entre el terapeuta y el paciente, y la forma en la que el terapeuta comunica la información, que son por lo menos tan importantes como las habilidades específicas que el paciente adquiere durante el proceso terapéutico.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CONDUCTUAL-COGNITIVO

El modelo conductual-cognitivo es, actualmente, la conceptualización psicológica del dolor con más adeptos (Morley et al 1999, Turk et al 2000). Además, se ha demostrado la eficacia clínica de esta forma de tratamiento en varios cientos de estudios en pacientes con una serie muy amplia de enfermedades y síndromes dolorosos, como la cefalea (James et al 1993, Scharff & Marcus 1994), la artritis (Parker et al 1995, Radojevic et al 1992), los síndromes dolorosos temporomandibulares (Dworkin et al 1994, Turk et al 1993), la fibromialgia (Nielson et al 1997, Turk et al 1998), el síndrome de colon irritable (Greene y Blanchard 1994, Van Dulmen et al 1996), el desbridamiento de las lesiones producidas por quemaduras (Tobiasen & Hiebert 1985, Wernick et al 1981), la lumbalgia (Basler et al 1997), el dolor torácico atípico (Klimes et al 1990) la distrofia simpática refleja o síndrome doloroso regional complejo (Wilder et al 1992), los traumatismos (Spence 1989) y en muestras heterogéneas de pacientes con diferentes tipos de dolor crónico (Peters et al 1992 Williams et al 1993).

En un metanálisis, se observó que los pacientes tratados multidisciplinariamente en clínicas especializadas en el tratamiento del dolor de orientación conductual-cognitiva tenían un tamaño del efecto significativo para el dolor, el estado de ánimo, la conducta, la reactividad psicosocial, la interferencia en las actividades de la vida diaria y otras medidas subjetivas (mediana del tamaño del efecto = 0,70) (Flor et al 1992). Otro metaanálisis (esta vez centrado exclusivamente en el tratamiento conductual-cognitivo y en el análisis y modificación de conducta) demostró un tamaño del efecto algo menor, pero estadísticamente significativo en la reducción del dolor, la mejoría del estado de ánimo, las estrategias de afrontamiento cognitivas y la actividad, en comparación con los pacientes control que se encontraban en la lista de espera (mediana del tamaño de efecto = 0,42) y con pacientes tratados con métodos distintos al conductual-cognitivo (mediana del tamaño del efecto = 0,33) (Morley et al 1999). Además, los resultados de estos dos metaanálisis indican que el tratamiento conductual-cognitivo y la terapia conductual (análisis y modificación de la conducta) son más eficaces cuando se integran en un programa de rehabilitación multidisciplinario.

La terapia conductual-cognitiva y el análisis y modificación de conducta se han aplicado a pacientes de todas las edades, desde niños (Griffiths & Martin 1996) hasta pacientes geriátricos (Mosley et al 1995, Puder 1988). Además, se han utilizado en combinación con otras modalidades terapéuticas (Keller et al 1997, Morley et al 1999, Williams et al 1996).

Un tema de investigación importante es la cuestión de si ciertas diferencias individuales y factores situacionales limitan o no la eficacia comparativa de los diferentes componentes que integran el paquete de la terapia conductual-cognitiva. No sabemos casi nada sobre qué combinación de los distintos componentes es más eficaz en los distintos tipos de pacientes. Además, se ha llevado a cabo muy poca investigación para determinar cuál es la mejor forma de combinar las intervenciones psicoterapéuticas con los tratamientos médicos y de fisioterapia (Turk 1990).

Actualmente, está suficientemente claro que no existe ninguna relación isomórfica entre la lesión tisular, los procesos nociceptivos y la expresión del dolor. Las conceptualizaciones y los modelos teóricos más recientes no están de acuerdo con la idea de que el dolor es un proceso perceptivo resultante de los impulsos de entrada que es modulado a diferentes niveles por el sistema nervioso central. Nuestros conocimientos actuales apuntan hacia la posibilidad de que el dolor sea un fenómeno y un proceso más complejo. Según este punto de vista, el dolor sería la resultante de la transducción, transmisión y modulación de los impulsos sensitivos de entrada, filtrados mediante factores que tienen que ver con la composición genética del sujeto y con su historia de aprendizajes, así como con factores conductuales y cognitivos, y que es modulado por el estado fisiológico del sujeto y por sus características psicológicas, valoraciones, ideas, pensamientos, expectativas, estado de ánimo y entorno sociocultural. Si no se tienen en cuenta todos estos factores, nuestro conocimiento del dolor será incompleto.

Bibliografía

Basler H-D, Jakle C, Kroner-Herwig B 1997 Incorporation of cognitive-behavioral treatment in the medical care of chronic low back pain patients: a controlled randomized study in German pain treatment centers. Patient Education and Counseling 31:113–124

Dolce J J, Doleys D M, Raczynski J M et al 1986 The role of self-efficacy expectancies in the prediction of pain tolerance. Pain 27:261–272

Dworkin S F, Turner J A, Wilson L et al 1994 Brief group cognitive-behavioral intervention for temporomandibular disorders. Pain 59:175–187

Eccleston C 1994 Chronic pain and attention: a cognitive approach. British Journal of Clinical Psychology 33:535–548

Eccleston C, Crombez G 1999 Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. Psychological Bulletin 1256:356–366

Fernandez E, Turk D C 1989 The utility of cognitive coping strategies for altering pain perception: a meta-analysis. Pain 38:123–135

Flor H, Fydrich T, Turk D C 1992 Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers: a meta-analytic review. Pain 49:221–230

Fordyce W E 1976 Behavioural methods for chronic pain and illness. CV Mosby, St Louis

Fordyce W E 2000 Operant or contingency therapies. In: Loeser J D, Butler S D, Chapman C R et al (eds) The management of pain, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Greene B, Blanchard E B 1994 Cognitive therapy for irritable bowel syndrome. Journal of Consulting and Clinical Psychology 62:576–582

Griffiths J D, Martin P R 1996 Clinical- versus home-based treatment formats for children with chronic headache. British Journal of Health Psychology 1:151–166

James L D, Thorn B E, Williams D A 1993 Goal specification in cognitive-behavioral therapy for chronic headache pain. Behavior Therapy 24:305–320

Jensen M P, Karoly P 1992 Pain-specific beliefs, perceived symptom severity, and adjustment to chronic pain. Clinical Journal of Pain 8:123–130

Jensen M P, Turner J A, Romano J M 1991 Self-efficacy and outcome expectancies: relationship to chronic pain coping and adjustment. Pain 44:263–269

Jensen M P, Turner J A, Romano J M et al 1994 Relationship of pain-specific beliefs to chronic pain adjustment. Pain 57:301–309

Jensen M P, Romano J M, Turner J A et al 1999 Patient beliefs predict patient functioning: further support for a cognitive-behavioral model of chronic pain. Pain 81:95–104

Keller S, Ehrhardt-Schmelzer S, Herda C et al 1997 Multidisciplinary rehabilitation for chronic back pain in an out-patient setting: a controlled randomized trial. European Journal of Pain 1:279–292

Klimes I, Mayou R A, Pearce M J et al 1990 Psychological treatment for atypical non-cardiac chest pain: a controlled evaluation. Psychological Medicine 20:605–611

Leventhal H, Everhart D 1979 Emotion, pain and physical illness. In: Izard C E (ed) Emotion and psychopathology. Plenum Press, New York, p 262–299

Marlatt G A, Gordon J R 1980 Determinants of relapse: implications for the maintenance of behavioural change. In: Davidson P O, Davidson S M (eds) Behavioural medicine: changing health lifestyles. Brunner/Mazel, New York

Melzack R, Wall P D 1965 Pain mechanisms: a new theory. Science 150:971–979

Morley S, Eccleston C, Williams A 1999 Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. Pain 80:1–13

Mosley T H, Grotheus C A, Meeks W M 1995 Treatment of tension headache in the elderly: a controlled evaluation of relaxation training and relaxation combined with cognitive-behavioral therapy. Journal of Clinical Geropsychology 1:175–188

Nielson W R, Harth M, Bell D A 1997 Outpatient cognitive-behavioral treatment of fibromyalgia: impact on pain response and health status. Pain Research and Management 2:145–150

Okifuji A, Turk D C, Curran S L 1999 Anger in chronic pain: investigation of anger targets and intensity. Journal of Psychosomatic Research 61:771–780

Parker J C, Smarr K L, Buckelew S P et al 1995 Effects of stress management on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 38:1807–1818

Peters J L, Large R G, Elkind G 1992 Follow-up results from a randomized controlled trial evaluating in- and outpatient pain management programmes. Pain 50:41–50

Puder R S 1988 Age analysis of cognitive-behavioural group therapy for chronic pain outpatients. Psychology and Aging 3:204–207

Radojevic V, Nicassio P M, Weisman M H 1992 Behavioral intervention with and without family support for rheumatoid arthritis. Behavior Therapy 23:13–30

Scharff L, Marcus DA 1994 Interdisciplinary outpatient group treatment of intractable headache. Headache 34:73–78

Shaw W S, Feuerstein M, Haufler A J et al 2001 Working with low back pain: problem-solving orientation and function. Pain 93:129–137

Spence S H 1989 Cognitive behaviour therapy in the management of chronic occupational pain of the upper limbs. Behaviour Research and Therapy 27:435–446

Sullivan M J L, Thorn B, Haythornthwaite J A et al 2001 Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. Clinical Journal of Pain 17:52–64

Tobiasen J M, Hiebert J M 1985 Burns and adjustment to injury: do psychological coping strategies help? Journal of Trauma 25:1151–1155

Turk D C 1990 Customizing treatment for chronic patients: who, what and why. Clinical Journal of Pain 6:255–270

Turk D C 1997 Psychological aspects of pain. In: Bakule P (ed) Expert pain management. Springhouse, Springhouse

Turk D C 2002 Clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for chronic pain patients. Clinical Journal of Pain 18:355–365

Turk D C, Flor H 1999 Chronic pain: a biobehavioral perspective. In: Gatchel R J, Turk D C (eds) Psychosocial factors in pain. Guilford Press, New York

Turk D C, Melzack R (eds) 2002 Handbook of pain assessment, 2nd edn. Guilford Press, New York

Turk D C, Okifuji A 1997 What factors affect physicians' decisions to prescribe opioids for chronic non-cancer pain patients? Clinical Journal of Pain 13:330–336

Turk D C, Salovey P 1985 Cognitive structures, cognitive processes, and cognitive-behavioral modification: I. Client issues. Cognitive Therapy and Research 9:1–17

Turk D C, Meichenbaum D, Genest M 1983 Pain and behavioural medicine: a cognitive-behavioural perspective. Guilford Press, New York

Turk D C, Zaki H S, Rudy T E 1993 Effects of intraoral appliance and biofeedback/stress management along and in combination in treating pain and depression in patients with temporomandibular disorders. Journal of Prosthetic Dentistry 70:158–164

Turk D C, Okifuji A, Sinclair J D et al 1998 Interdisciplinary treatment for fibromyalgia syndrome: clinical and statistical significance. Arthritis Care and Research 11:186–195

Turk D C, Okifuji A, Sherman J J 2000 Psychological factors in chronic pain: implications for physical therapists. In: Towney J W, Taylor J T (eds) Low back pain, 3rd edn. Williams & Wilkins, Baltimore, p 353–383

Turk D C, Monarch E S, Williams A D 2002 Psychological evaluation of patients diagnosed with fibromyalgia syndrome: comprehensive approach. Rheumatic Disease Clinics of North America 28:219–233

Turner J A, Aaron L A 2001 Pain-related catastrophizing: what is it? Clinical Journal of Pain 17:65–71

Van Dulmen A M, Fennis J F M, Fleijenberg G 1996 Cognitive-behavioral group therapy for irritable bowel syndrome: effects and long-arm follow-up. Psychosomatic Medicine 58:508–514

Vlaeyen J W S, Kole-Snijders A M J, Boeren R G B et al 1995 Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. Pain 62:363–372

Vlaeyen J W S, Seelen H A, Peters M et al 1999 Fear of movement/(re)injury and muscular reactivity in chronic low back pain patients: an experimental investigation. Pain 82:297–304

Vlaeyen J W S, de Jong J, Geilen M et al 2001 Graded exposure in the treatment of pain-related fear: a replicated single-case experimental design in four patients with chronic low back pain. Behaviour Research and Therapy 39:151–166

Wernick R, Jaremko M E, Taylor P W 1981 Pain management in severely burned patients: a test of stress-inoculation training. Journal of Behavioural Medicine 4:103–109

Wilder R T, Berde C B, Wolohan M 1992 Reflex sympathetic dystrophy in children: clinical characteristics and follow-up of seventy patients. Journal of Bone and Joint Surgery 74A:910–919

Williams A C D, Nicholas M K, Richardson P H et al 1993 Evaluation of a cognitive-behavioural programme for rehabilitating patients with chronic pain. British Journal of General Practice 377:513–518

Williams A C de C, Richardson P H, Nicholas M K et al 1996 Inpatient vs. outpatient pain management: results of a randomized controlled trial. Pain 66:13–22

CAPÍTULO 23

Dolor, opioides y adicción

Stephen P. Hunt y Catherine E. Urch

Resumen

En los últimos años, se ha producido un cambio de paradigma, y se ha pasado de la idea de que el uso de opioides para el tratamiento del dolor crónico conducía inevitablemente a la adicción a un conocimiento más completo del dolor y de la adicción a opioides. Actualmente, la adicción se considera como una enfermedad crónica recidivante que se caracteriza por la toma compulsiva del medicamento, aunque la progresión desde el consumo excesivo a la adicción no se conoce aún bien a nivel neurobiológico. Muchos de los sistemas cerebrales implicados en la recompensa y en la motivación y, por tanto, en la adicción, son también importantes para la analgesia, y cada día se sabe más sobre la razón por la que el dolor crónico puede prevenir la transición desde el consumo del medicamento a la adicción. Además, actualmente, existe suficiente evidencia de que los opioides pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento de cualquier tipo de dolor (agudo, crónico, maligno y no maligno), siempre que la evaluación, la prescripción y el seguimiento sean los adecuados.

INTRODUCCIÓN

La prescripción de opioides para el control del dolor del cáncer y del dolor de origen neuropático es, muchas veces, inadecuada por varias razones, entre las que destacan la falta de información y educación del paciente sobre el control del dolor, la existencia de normas legales que restringen el uso de estos medicamentos y el miedo a la adicción (Portenoy 1993, 1996a, 1996b, 2000). La adicción a opioides se caracteriza por el consumo compulsivo del medicamento con el correspondiente deterioro de la salud física y psicológica del paciente. Muchas veces se define como una enfermedad crónica recidivante, en la cual, una vez recuperado, el paciente sufre el riesgo de recaer incluso muchos años después de haber tomado el medicamento por última vez. También se puede producir una seudoadicción como consecuencia de la prescripción inadecuada de opioides para controlar el dolor, y, aunque el paciente puede presentar los signos característicos de la búsqueda compulsiva del medicamento y de acaparamiento de grandes cantidades del mismo, estos signos desaparecen cuando el dolor ha sido controlado. La adicción no es lo mismo que la *dependencia*, que es la manifestación aguda de los síntomas y signos de abstinencia que aparece cuando termina el tratamiento con el medicamento en cuestión. La adicción tampoco es lo mismo que la *tolerancia*, que es la pérdida gradual de eficacia del medicamento a lo largo del tiempo y, por tanto, la necesidad de aumentar la dosis para conseguir el mismo nivel de analgesia.

Existe bastante confusión entre los médicos con respecto al riesgo de adicción a opioides en el contexto del tratamiento del dolor. Esto se debe por un lado a la falta de formación específica en esta materia, y, en parte, también a la existencia de una terminología confusa (American Academy of Pain Medicine 2004, Aronoff 2000, Cohen et al 2002, Dahl y Portenoy 2004, Fishbain et al 1992, Galer et al 1992, Wilson & Joranson 2001, Joranson & Berger 2000, Portenoy 1996b). Esta confusión e incertidumbre clínica se ponen de manifiesto más claramente cuando se trata del tratamiento del dolor crónico no maligno. La prescripción médica de opioides sigue estando controlada y regulada estrictamente por la ley para evitar el desvío de los medicamentos hacia el mercado negro y el uso y la prescripción inadecuados. En Estados Unidos, la ley denominada Harrison Narcotic Act (1914) ha dado lugar a muchos procesos judiciales de médicos que prescribían opioides. Esto ha llevado a que entre la clase médica se use el dicho según el cual «lo mejor es mantenerse alejado de los adictos», que después ha evolucionado a éste otro «lo mejor es mantenerse alejado de los opioides». Estas actitudes, con el paso del tiempo, han llevado a no distinguir entre la adicción a los opioides y el uso terapéutico de los opioides para el tratamiento del dolor. Aunque la legislación ha ido cambiando con los años, los opioides siguen estando estrictamente regulados, y esto ha dado lugar a la «opiofobia» que se observa en muchos países, lo que ha llevado a la idea de que cualquier consumo de medicamentos opioides conduce inevitablemente a la adicción. La regulación legal puede impedir el acceso a los medicamentos controlados, dejar sin tratar el dolor sensible a los opioides y, en algunos casos, promover la compraventa ilegal de medicamentos controlados en el mercado negro (Portenoy 1991, Portenoy & Coyle 1991).

En Estados Unidos, el miedo a que se abra una investigación judicial y la percepción del riesgo que supone prescribir opioides influyen en el patrón de prescripción de forma más importante que los datos cada vez más numerosos de los que se dispone que señalan que la prescripción adecuada de opioides está indicada en muchos pacientes. Por estas razones, la prescripción de opioides para el control del dolor del cáncer y del dolor de origen neuropático es muchas veces inadecuada y no se alcanza la dosis que sería necesaria. Los efectos adversos de los opioides son numerosos (entre otros, náuseas, estreñimiento, sedación, confusión, alteraciones de la libido, ganancia de peso y depresión respiratoria). La dependencia puede ser tanto física como psicológica (aunque este término no es sinónimo de adicción):

- La dependencia física se caracteriza por la aparición del síndrome de abstinencia, que se caracteriza por cólicos, diarrea, vómitos, inquietud, dilatación pupilar, sudoración y disforia.
- La dependencia psicológica se refiere a la necesidad de tomar el medicamento y a la creencia del paciente de que sólo con los opioides puede mejorar el dolor que siente.

Dependencia y adicción son términos que, por desgracia, se utilizan de forma indistinta, ignorando la búsqueda esencialmente compulsiva de la droga y el potencial de recaída, que siempre se asocian a la adicción. Portenoy (1994) ha propuesto, en el ámbito clínico, definir la adicción como un síndrome psicológico y conductual caracterizado por una pérdida de control y una utilización compulsiva y continuada de la droga a pesar del daño (Cuadro 23.1).

Cuadro 23.1 Indicadores de la adicción a medicamentos opioides

Indicadores probablemente más fiables
Comprar medicamentos de prescripción médica
Buscar a un médico para que prescriba el medicamento
Robar, comprar o pedir prestado el medicamento a otras personas
Administrarse mediante inyección intravenosa preparados farmacéuticos de administración por vía oral
Conseguir medicamentos de prescripción médica en el mercado negro
Consumir también alcohol y drogas ilegales
Aumentar constantemente la dosis sin consultar al médico y otros incumplimientos de las instrucciones del médico a pesar de las advertencias de éste
Ir al médico con frecuencia porque el paciente ha perdido la receta
Acudir con frecuencia a los servicios de urgencia o a otros centros médicos distintos a aquel en el que se prescribió el medicamento en busca de éste, sin decírselo al médico o a pesar de las advertencias de éste
Evidencia de deterioro en la capacidad laboral, en la vida familiar y en las relaciones sociales, que parece estar relacionado con el consumo del medicamento
Negativa a que el médico cambie el tratamiento a pesar de que existe evidencia clara de que el medicamento está provocando efectos adversos físicos o psicológicos importantes

Indicadores probablemente menos fiables
Quejas agresivas al médico diciéndole que necesita una dosis más alta
Acaparamiento de la medicación durante los períodos en los que la intensidad de los síntomas se reduce
Pedir al médico que le recete un determinado medicamento
Comprar medicamentos similares en el mercado negro
Aumentar en una o dos ocasiones la dosis sin el consentimiento del médico, o incumplir en alguna ocasión las instrucciones de éste
Utilizar el medicamento para tratar otros síntomas, sin el consentimiento del médico
Informar al médico de efectos psíquicos que no suelen aparecer en la mayoría de los pacientes
Resistencia a cambiar el tratamiento cuando éste produce efectos adversos importantes, mostrando ansiedad ante la posibilidad de que aparezcan síntomas graves

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA EN EL TRATAMIENTO CRÓNICO CON OPIOIDES

Tolerancia

La tolerancia a los opioides puede demostrarse fácilmente de forma experimental en animales. En los humanos, sin embargo, el cuadro es más complejo y parece ser importante únicamente en el contexto clínico. Hay evidencia de desarrollo de tolerancia a algunos de los efectos adversos de los opioides, como las náuseas, los vómitos, la sedación y la depresión respiratoria, aunque no se ha observado para el estreñimiento. El desarrollo de tolerancia al componente analgésico de la acción de los opioides es un tema mucho más controvertido. La evidencia indica que la tolerancia analgésica no aparece en el dolor crónico del cáncer, y que no es un problema clínico importante (Foley 1993); sin embargo, otros autores indican que este tipo de tolerancia puede aparecer en el dolor crónico del cáncer o que va empeorando con el tiempo, y que puede resolverse en parte cambiando a otro opioide distinto (Fallon 1997, Foley 2004, Twycross 1998). Muchos pacientes tratados por un dolor no maligno consiguen mantenerse en una dosis estable y no presentan una necesidad cada vez mayor de opioides, excepto cuando el desarrollo de la enfermedad hace que el dolor aumente (Portenoy & Foley 1986, Portenoy et al 1989).

Dependencia

La dosis y la duración de la exposición a los opioides necesarias para que aparezca dependencia física varía mucho de un paciente a otro. No obstante, es prudente partir de la base de que todos los pacientes pueden desarrollar dependencia física, incluso con una exposición de corta duración. Clínicamente, existe cierta confusión, ya que se ha indicado que la dependencia física podría ser un componente del comportamiento adictivo y de la búsqueda del medicamento, pero actualmente se sabe que esto no es así.

EFICACIA ANALGÉSICA DE LOS OPIOIDES SIN ADICCIÓN

En las últimas cuatro décadas, se han llevado a cabo numerosos estudios sobre el uso de medicamentos opioides para el tratamiento del dolor no maligno. Muchos de estos estudios son demasiado cortos (entre 1 y 2 semanas) y, por tanto, no tienen relevancia a efectos de la eficacia del tratamiento a largo plazo. Sin embargo, en estos estudios cortos se observa eficacia y ausencia de tolerancia y de uso inadecuado. Los estudios realizados a partir de la década de 1980 eran menos optimistas, e informaban de resultados menos favorables (uso inadecuado de la medicación opioide y aumento del dolor y mala respuesta al tratamiento en pacientes con dolor crónico, todo ello en el contexto del tratamiento multidisciplinario del dolor a través de programas amplios) (Buckley et al 1986, Finlayson et al 1986a, 1986b, Portenoy et al 1986). Sin embargo, los estudios a más largo plazo cada vez indican con más claridad que los opioides son eficaces sin que tenga que aparecer tolerancia o consumo excesivo. Kalso et al (2003) revisaron 13 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo de opioides (por vía oral o intravenosa) para el tratamiento del dolor crónico no maligno musculoesquelético y del dolor de origen neuropático, cuyos resultados indicaban que se había producido una reducción del dolor en ambos grupos (resultados informados como reducción en la intensidad del dolor). En otro estudio, realizado en las consultas externas de un hospital universitario, a los pacientes con drepanocitos se les ofreció la posibilidad de acceder libremente a un programa de tratamiento del dolor mediante opioides que había sido diseñado para el dolor del cáncer. Durante un período de seguimiento de 2 años, hubo una disminución en el número de pacientes que acudían al servicio de urgencias en busca de analgesia (reducción del 67%) y en el número de ingresos hospitalarios (44%) y, además, no se observó ningún caso de consumo excesivo (Brookoff & Polomano 1992).

A pesar de la evidencia que indica que los pacientes pueden ser tratados con opioides durante períodos de tiempo prolongados sin que aparezca adicción, ha habido un aumento en el abuso en la prescripción de estos medicamentos (Gilson & Joranson 2002, Gilson et al 2004). Según un estudio, la mayoría de los pacientes que fueron referidos a una clínica especializada en adicciones debido al consumo excesivo de opioides tenían comorbilidad psiquiátrica, conductas de riesgo y antecedentes de consumo excesivo de drogas (Brands et al 2004). La oxicodona, que es un alcaloide de la morfina recomercializado desde 1996 en un nuevo preparado farmacéutico para el tratamiento del dolor, ha sido el opioide sobre el que más veces se ha informado de que produce adicción. Además, con este medicamento, se han notificado casos de consumo excesivo y más de 100 muertes en Estados Unidos. Como ocurre con todos los opioides, la oxicodona presenta riesgo de aparición de conductas adictivas, y no hay ningún dato sólido que indique que es más adictiva que otros opioides. No obstante, el rápido aumento de la adicción que se ha producido en Estados Unidos puede deberse en parte a que la oxicodona se comercializa en una preparación farmacéutica de liberación retardada, y las pastillas pueden machacarse y disolverse en agua, lo que hace que el medicamento pierda sus propiedades de liberación retardada, y, por tanto, su administración (a través de la mucosas o por vía intravenosa) puede producir un efecto muy rápido. Además, en Estados Unidos se ha producido en los últimos años un aumento considerable en la prescripción de oxicodona (de 40 millones de unidades en 1996 a más de mil millones en 2003), lo que ha hecho que el medica-

mento sea ahora más barato y fácil de conseguir. Por otro lado, en las zonas en las que se ha informado de la existencia de tasas más elevadas de adicción a la oxicodona prescrita por un médico se han notificado también tasas elevadas de comorbilidad predictora del riesgo de adicción, así como de accidentes laborales, de pobreza y de aislamiento social (Hays 2004, Jamison et al 2000, Miller & Greenfeld 2004).

En una revisión sobre el aumento del consumo excesivo de cinco medicamentos opioides de prescripción médica (fentanilo, hidromorfona, petidina, morfina y oxicodona) que tuvo lugar entre 1996 y 2002, se observó que en todos los casos, excepto en el de la petidina, su uso médico había aumentado en ese período más del 70% (morfina, 73%; oxicodona, 402%), con el correspondiente aumento del consumo excesivo e inadecuado. Se observó que el fentanilo era el opioide que había experimentado un mayor aumento del consumo excesivo (646%), comparado con la oxicodona (346%) y la morfina (113%). Sin embargo, el consumo excesivo de opioides de prescripción médica representaba menos del 10% de todas las drogas estudiadas por estos autores. Los robos, la desviación de los medicamentos hacia el mercado negro y las recetas múltiples fueron las fuentes predominantes de este consumo excesivo e inadecuado (Gilson et al 2004, Portenoy 2004).

Por tanto, aunque el riesgo de consumo excesivo se da con todos los medicamentos opioides, no parece que la oxicodona sea ni más ni menos adictiva que el resto. Lo que hace que parezca más adictiva es la posibilidad de manipular el medicamento y destruir sus propiedades de liberación retardada para conseguir que produzca un efecto más rápido. Además, los medios de comunicación de Estados Unidos han hecho que la opinión pública se interese más por la oxicodona que por otros medicamentos opioides. Para disminuir el consumo excesivo de oxicodona y su desviación hacia el mercado negro, es imprescindible realizar una buena selección de los pacientes, y darles las instrucciones y directrices oportunas (Portenoy 1996a, 1996b).

En los adictos a drogas opioides (participantes en un programa de mantenimiento con metadona) puede haber, y de hecho hay, dolor clínicamente importante a pesar de los niveles elevados de opioides endógenos circulantes en sangre. En el caso de estos pacientes, se ha indicado que puede existir tolerancia analgésica a la metadona, y que el dolor debe tratarse siguiendo los mismos principios que en los demás pacientes (Kantor et al 1981). Hay poca información sobre las tasas de reaparición de una verdadera adicción en este grupo de pacientes. Uno de los protocolos más utilizados consiste en mantener el tratamiento con metadona, y realizar el tratamiento del dolor con otro opioide.

NEUROBIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN

A partir de un número relativamente pequeño de estudios, a veces con resultados contradictorios, puede concluirse que existe una población de pacientes con dolor crónico en la cual los opioides de prescripción médica pueden utilizarse con éxito para controlar el dolor, sin riesgo de consumo excesivo e inadecuado ni de toxicidad excesiva. Sin embargo, puede haber también una población de pacientes para los cuales los opioides no son eficaces para controlar el dolor, y que presentan signos de toxicidad excesiva, dependencia o consumo excesivo o inadecuado del medicamento (incluyendo conductas aberrantes relacionadas con la búsqueda del fármaco) (Kalso et al 2003, Portenoy 1996b). Sin embargo, aunque la aparición ocasional de adicción a los opioides en pacientes tratados para controlar el dolor puede ser una excepción a la regla según la cual el dolor continuo reduce radicalmente el riesgo de adicción, no está claro cómo se produce la transición a la adicción a nivel neurobiológico.

Los opioides y todas las drogas y medicamentos que pueden producir adicción actúan sobre los centros de «recompensa» del cerebro. Estos centros, en realidad, son una red interconectada de estructuras neuronales que modulan el estado motivacional del animal. La acción analgésica de los opioides también se ejerce en una red muy extensa de circuitos cerebrales y medulares y, en gran parte, aunque no totalmente, esta red se solapa con los centros que controlan los estados motivacionales. Esto indica que la potencia de la recompensa y la potencia analgésica están relacionadas debido al estado afectivo inducido por los opioides. De hecho, el efecto que producen estos medicamentos se describe muchas veces como un estado de bienestar y de indiferencia frente al dolor (Franklin 1998). Se piensa que las drogas y los medicamentos que pueden producir adicción actúan sobre los sistemas neuronales haciendo que medien en las conductas normalmente dirigidas hacia la obtención de recompensas naturales, como la comida, el agua y el placer sexual. Se ha demostrado experimentalmente que los animales presionan la barra para obtener una recompensa consistente en una inyección intravenosa de opioides. No obstante, la transición que se produce desde la recompensa proporcionada por una droga o un medicamento con capacidad adictiva al deseo imperioso y a la búsqueda compulsiva de esta sustancia sigue sin conocerse desde el punto de vista neurobiológico. De hecho, muchos sujetos son expuestos a una droga o medicamento con potencial adictivo, y muy pocos se vuelven adictos. Woods (1990) calcula que menos del 0,01% de los pacientes hospitalizados tratados con opioides de forma crónica presentan riesgo de adicción.

El hecho de que la adicción no suele aparecer cuando el sujeto sufre un dolor persistente, incluso en dosis elevadas, representa una buena oportunidad para estudiar la transición a la adicción en términos de los mecanismos neurobiológicos asociados con este fenómeno.

RECOMPENSA Y CIRCUITO MESOLÍMBICO DOPAMINÉRGICO

La investigación sobre la adicción se ha centrado fundamentalmente en el circuito mesolímbico dopaminérgico que conecta el área tegmentaria ventral (ATV) del mesencéfalo con el núcleo *accumbens* (NA) dentro de la parte ventral del cuerpo estriado y de la corteza prefrontal, donde se produce la liberación de dopamina (DA) (Fig. 23.1). El interés en este circuito se debe a que la investigación anterior había demostrado que las ratas buscan activamente que se las estimule en el ATV (además de en otras muchas zonas del tronco encefálico y del sistema límbico) y que la escasez de DA producida por determinadas neurotoxinas produce una disminución tanto de la motivación del animal como de la conducta de autoestimulación. Esto dio lugar al concepto de «centro cerebral de recompensa», e indica que la liberación de DA desempeña un papel muy importante en la señalización de la recompensa. Lo intrigante es que la autoadministración de opioides en muchos de estos centros cerebrales era también reforzante, y hacía que las ratas mantuvieran la palanca presionada para obtener la recompensa (es decir, la dosis de opioides) (Hyman & Malenka 2001, Koob & Le Moal 1997, Nestler 2001, 2004a, Wise 2002, 2004).

Una única dosis de drogas muy adictivas (incluyendo los opioides) provoca un aumento en la activación de las neuronas dopaminérgicas del ATV, así como un incremento en la liberación de DA por parte de los terminales de los axones dentro del NA. Sin embargo, nuestros conocimientos sobre el papel que desempeña la liberación de DA por parte del ATV y el NA y, en general, por parte de las proyecciones adyacentes de la sustancia negra que van al cuerpo estriado propiamente dicho, se encuentran en pleno proceso de revisión (Berke & Hyman 2000, Robbins & Everitt 1999, Robinson & Berridge 2003, Schultz 2002, 2004, Wise 2002). Cabe pensar que la liberación de DA sirve, entre otras cosas, para permitir que el sujeto realice conductas motoras complejas. Por ejemplo, los pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson han sufrido una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra, y tienen dificultades para iniciar los movimientos (p. ej., andar por una habitación), a pesar de que retienen la capacidad de movimiento.

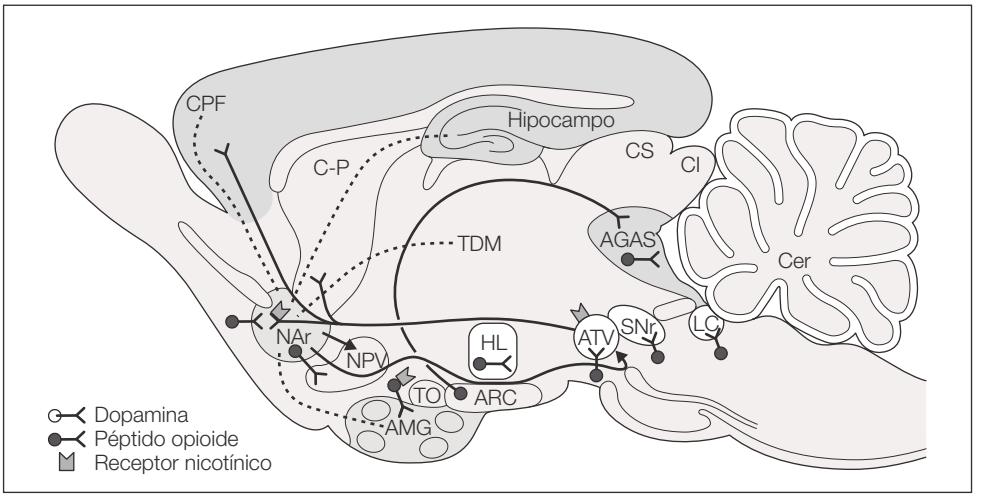


Fig. 23.1•Circuitos cerebrales implicados en la adicción. Las líneas discontinuas indican los aferentes límbicos que van al núcleo accumbens (NA). En la figura se representan los eferentes procedentes del NA que parecen estar implicados en el efecto de recompensa de la droga; también se indican las proyecciones del sistema dopaminérgico (DA) mesolímbico que, según se cree, constituyen un sustrato muy importante para el efecto de recompensa de la droga. Las neuronas DA se originan en el área tegmentaria ventral (ATV) y se proyectan al NA y a otras estructuras límbicas, como el tubérculo olfativo (TO), las áreas ventrales del núcleo caudado-putamen (C-P), la amígdala (AMG) y la corteza prefrontal (CPF). Asimismo, se representan las neuronas que contienen péptidos opioides, que están implicadas en el efecto analgésico y de recompensa de los opioides. Estos sistemas de péptidos opioides incluyen los circuitos de las encefalinas (segmentos cortos), el circuito de las endorfinas del mesencéfalo ChrW(61538) (segmento largo). NAr, núcleo arqueado; Cer, cerebelo; TDM, tálamo dorsomedial; CI, colículo inferior; LC, locus cerúleo; HL, hipotálamo lateral; AGAS, área gris alrededor del acueducto de Silvio; CS, colículo superior; SNr, parte reticulada de la sustancia negra; NPV, núcleo pálido ventral. (Reproducido con permiso de Nestler 2001. Macmillan Magazines Ltd.)

Dentro del circuito mesolímbico, la liberación de DA parece estar estrechamente relacionada con una serie de funciones:

1. Señalización de la recompensa o de los cambios que se producen en el valor de la recompensa.
2. Señalización de la predicción de la recompensa, por lo que desempeña un papel central en el establecimiento de asociaciones aprendidas entre la conducta y su consecuencia.
3. Señalización de la «importancia de la recompensa», es decir, señalización de hasta qué punto el objeto es «querido» o «deseado» más que cuánto «gusta» la recompensa (Saal et al 2003).

Por ejemplo, Schultz (2004) ha demostrado en primates que las respuestas iniciales de las neuronas del ATV a la recompensa (p. ej., azúcar) se atenúan pronto y son transferidas a los estímulos que predicen la presentación de la recompensa. Parece improbable, además, que la liberación de DA que tiene lugar después de la administración de opioides se correlacione directamente con la sensación de euforia y de bienestar que acompaña a la administración de morfina o heroína en los humanos, o al estado similar que se produce en los animales. De hecho, parece más probable que el placer sea mediado por la liberación de los péptidos opioides endógenos del cerebro (Hyman y Malenka 2001), aunque esto aún no se ha podido demostrar de forma fehaciente y, en todo caso, es ciertamente problemático atribuir directamente este tipo de sentimientos a los animales.

TEORÍAS DE LA ADICCIÓN

Las teorías sobre cómo aparece la adicción, es decir, las teorías sobre cómo el consumo de la droga o medicamento se convierte en un hábito compulsivo de búsqueda de la sustancia, con la posibilidad de que el sujeto tenga una recaída incluso mucho tiempo después de dejar de tomarla, pueden clasificarse en tres categorías que no son mutuamente excluyentes:

1. Se ha planteado que la espiral de la adicción tiene su origen en la imposibilidad de reestablecer la homeostasis cuando se produce una exposición prolongada del sistema nervioso a la estimulación extrema provocada por drogas como la heroína y la morfina (Koob & Le Moal 1997).
2. La sensibilización conductual que tiene lugar después de la exposición repetida a la droga se ha propuesto como la base de una teoría de la adicción que, dicho de forma resumida, sostiene que el aumento en el interés (o «querer») por la droga a lo largo del tiempo contribuye a crear la naturaleza compulsiva de la enfermedad y a la sensación de «ansia» (Robinson & Berridge 2003).
3. Se ha propuesto que los mecanismos de aprendizaje y memoria aberrantes actúan de tal forma que se establece un «hábito» anormalmente fuerte (Berke 2003, Berke & Hyman 2000, White & McDonald 2002).

Todas estas teorías son interesantes, y cada una de ellas hace hincapié en un aspecto distinto de la experiencia de la adicción (Tabla 23.1).

Teoría de la homeostasis

La imposibilidad de reestablecer el equilibrio homeostático normal tanto fisiológico como conductual se basa en una teoría opuesta sobre la adicción (Solomon & Corbit 1973), que postula que hay una regulación homeostática normal del punto de equilibrio «hedonista» (es decir, cualquier experiencia placentera se sigue de un proceso aversivo) (Koob & Le Moal 1997, Robinson & Berridge 2003). En el caso de consumo de drogas, esto puede verse como una oposición entre los momentos «altos» de la droga y los momentos de «bajón», caracterizado por la aparición de signos y síntomas de abstinencia cuando se lleva un tiempo sin tomar la droga. La teoría de la homeostasis predice que la experiencia positiva inicial se sigue de un proceso secundario negativo. Esto ayuda a restaurar la homeostasis y a reequilibrar los estados cerebrales hasta el nivel normal. El estado aversivo de la abstinencia aumenta con el consumo repetido. Por tanto, la compulsión a tomar la droga puede verse como un intento de prevenir los aspectos afectivos negativos del consumo más que como el deseo de experimentar los efectos placenteros de la droga. El problema es que esta teoría no explica que, si bien los síntomas y signos de abstinencia se disipan gradualmente, prosigue el riesgo de recaída. De hecho, hay datos recien-

Tabla 23.1 Esquema hipotético de los sustratos neuronales que cambian en la adicción

Fase del consumo de la droga	Razones para consumir la droga	Posibles sistemas neuronales implicados
Inicial	Experimentación, automedicación, presión de los iguales, experiencia precoz durante la infancia o la adolescencia, predisposición genética, factores sociales	?
Temprana/media	Además: recuerdo del placer y bienestar que produjo el episodio anterior de consumo, aumento del valor de incentivo de los estímulos relacionados con la droga	Plasticidad sináptica en el área tegmentaria ventral, hipocampo, amígdala y proyecciones a la zona ventral del cuerpo estriado
Tardía/recaída	Además: el hábito se establece fuertemente y se vuelve inconsciente	Plasticidad sináptica en las proyecciones neocorticales que van a la zona dorsal del cuerpo estriado

Modificado de Berke e Hyman 2000.

tes que indican que los síntomas y signos de abstinencia pueden fortalecer la motivación, es decir, el interés (el «querer») por la droga (Hutcheson et al 2001). Esta teoría también predice que se producirá un aumento gradual del «placer» derivado del consumo de la droga, lo cual, ciertamente, no es el caso en la adicción (Koob & Le Moal 1997, Robinson & Berridge 2003).

Teoría del interés por el incentivo

La teoría del interés por el incentivo (Robinson & Berridge 2003) sostiene que la sensibilización (que se supone se correlaciona con el deseo vehemente en los seres humanos) da lugar a un cambio prolongado en la función dopaminérgica que, a su vez, provoca un cambio en el «querer» la droga más que en el «gustar» la droga. Una idea muy importante en esta teoría es que los cambios tienen lugar en el circuito mesolímbico dopaminérgico que termina dentro del NA, y existen datos que indican que, de hecho, esto puede ser así. La investigación reciente ha demostrado que tanto las drogas potencialmente adictivas como el estrés pueden provocar un incremento a largo plazo de la excitabilidad neuronal dopaminérgica mesolímbica, principalmente debido al aumento que tiene lugar en la expresión de los receptores AMPA del glutamato (Jones et al 2000, Kauer 2004, Saal et al 2003). Esta teoría también sostiene que, con el tiempo, los estímulos asociados con la droga, más que la droga misma, provocan la excitación de las neuronas dopaminérgicas. Según esto, los estímulos del entorno asociados con la droga actuarán sobre un ATV ya sensibilizado, lo que predispone al adicto en recuperación a la recaída, conforme, como ha sido informado por los propios adictos, el placer proporcionado por la droga (el «gustar») se va haciendo cada vez menos importante. El aspecto más problemático de esta teoría es que la mayoría de las drogas adictivas sensibilizan las neuronas dopaminérgicas, y la respuesta compulsiva a una determinada droga, como la heroína, requiere especificación en algún punto del proceso adictivo. Esto puede requerir cambios a largo plazo en los circuitos cerebrales del aprendizaje y la memoria situados en otras áreas del sistema nervioso central. De hecho, hay evidencia de que los opioides utilizan circuitos de recompensa diferentes a los de los psicoestimulantes (p. ej., la cocaína) (Olmstead & Franklin 1997, Olmstead et al 1998).

Teoría del hábito

Se ha propuesto que los cambios a largo plazo que se producen en otras redes neuronales no implicadas directamente en la motivación son los que provocan la transición a la adicción. La descripción de la drogadicción como un «hábito» automático y ritualizado indica que el consumo de la droga puede quedar controlado por los estímulos procedentes del entorno y, finalmente, situarse más allá de la conciencia del sujeto. Ha quedado bien establecido que existen múltiples sistemas de memoria en el cerebro (Berke 2003). En los seres humanos, los sistemas de memoria pueden ser «declarativos, explícitos, cognitivos y conscientes» o, por el contrario, «procedimentales, implícitos e inconscientes». Estos últimos son los que intervienen en la formación de los hábitos. En las ratas, estas dos formas de memoria provocan patrones diferentes de expresión génica (Colombo et al 2003). Cuando se les enseña a los animales mediante señales espaciales a elegir el brazo derecho de un laberinto en forma de T y alcanzar así el objetivo (la comida), la fosforilización de la proteína de unión al elemento AMFc se restringe fundamentalmente al hipocampo. Sin embargo, cuando los animales reciben un sobreentrenamiento que hace que el aprendizaje se convierta en un hábito («girar a la izquierda») en vez de un movimiento guiado paso a paso por las señales espaciales, la fosforilización de la proteína de unión al elemento AMFc se observa en la zona dorsal del cuerpo estriado en vez de en el hipocampo. La proteína de unión al elemento AMFc es un factor de transcripción que desempeña un papel importante en la dirección a largo plazo de la plasticidad neuronal. Obviamente, para adquirir un nuevo hábito, como montar en bicicleta o atarse los cordones de los zapatos, es necesario al principio ser consciente de los diferentes movimientos que hay que hacer y del resultado que se obtiene con cada movimiento. Con el tiempo, sin embargo, este proceso consciente se vuelve automático e inconsciente y, por tanto, independiente, hasta cierto punto, del objetivo final. Parece ser que la zona dorsal del cuerpo estriado desempeña un papel muy importante en la formación de hábitos, generalmente bajo control de la corteza prefrontal, que es el sistema de «control ejecutivo» del cerebro (Berke 2003, Robins & Everitt 2002). En definitiva, esta teoría sostiene que el fallo del control ejecutivo ejercido por la corteza prefrontal, junto con la existencia de un hábito fuertemente formado, es el responsable de muchos aspectos de la adicción y la recaída.

CAMBIOS MOLECULARES DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE OPIOIDES

Los efectos neuroquímicos de la administración de una sola dosis y la administración prolongada de opioides son múltiples y complejos. Mediante técnicas de genochip (*microarray*), se ha calculado que entre el 1 y el 5% de todos los genes cambian como resultado de la administración del medicamento (Nestler & Landsman 2001). Hay algunos datos que indican que un número limitado de estos cambios puede contribuir a la sensibilización, a la tolerancia y al síndrome de abstinencia, pero aún no se conocen las relaciones moleculares de la adicción. En cualquier caso, la idea de que dentro de este conjunto de genes hay un pequeño número que provoca directamente el cambio desde el consu-

mo a la adicción ha sido criticada por algunos autores. Wise (2002) señala que, en las ratas, las conductas más compulsivas provocadas por la autoestimulación craneal se observan después de un período de tiempo muy corto durante el cual el animal experimenta los efectos que produce el presionar la barra para la estimulación cerebral, y que esto ocurre sin que se observe ningún cambio en la expresión génica. En todo caso, los cambios en la síntesis de proteínas se producirían de una forma demasiado lenta para poder explicar, a partir de ella, esta conducta. Las ratas empiezan a responder a la autoestimulación intracraneal «de una forma frenética y sin atender a los estímulos del entorno» al cabo de sólo dos o tres estimulaciones. El desarrollo de la conducta de autoadministración de la droga es lento en comparación con este comportamiento en las ratas: de hecho, los animales empiezan a presionar la palanca de forma compulsiva para la autoadministración de heroína después de uno o dos intentos con éxito de relacionar la presión de la barra con la inyección intravenosa de heroína, pero luego tienden a responder a una tasa de dos o tres presiones de la barra cada hora. Sin embargo, algunos aspectos del consumo de drogas han sido replicados mediante la manipulación de determinados circuitos cerebrales.

Administración aguda de opioides

La administración aguda de opioides provoca la activación de los tres receptores de los opioides endógenos μ, κ y δ (MOR, KOR y DOR, respectivamente, en sus siglas en inglés). Estos receptores se expresan de una forma muy amplia por todo el sistema nervioso central y periférico (De Vries & Shippenberg 2002, Van Ree et al 1999, Waldhoer et al 2004). Los péptidos opioides endógenos muestran preferencia selectiva por estos receptores: las encefalinas por DOR, las betaendorfinas por MOR y las dinorfinas por KOR. Sin embargo, los estudios con antagonistas y con ratones con deleción selectiva del gen de cada receptor utilizando recombinación homóloga han demostrado que el receptor μ media la mayoría de los efectos analgésicos y de recompensa del medicamento. Es sorprendente que la administración mediante infusión de los agonistas de KOR produce efectos aversivos y, por tanto, carece del potencial de recompensa de los opioides tradicionales.

La administración de opioides mediante infusión en el ATV y en el NA tiene un efecto de refuerzo positivo, mientras que la antagonización de MOR en el ATV o en el NA atenúa la conducta de autoadministración de heroína (De Vries & Shippenberf 2002). Los agonistas de MOR activan las neuronas dopaminérgicas del ATV, y producen un aumento de la liberación de DA en el NA, principalmente a través de la inhibición de las neuronas GABA en la VTA. La mayoría de las neuronas que expresan MOR expuestas a la administración aguda de opioides responden con una inhibición del mecanismo de la adenosina 3',5'-monofosfato (AMFc; Fig. 23.2); sin embargo, cuando la administración es crónica, se observa un aumento de la actividad del mecanismo de señalización de AMFc, aparentemente como compensación de la inhibición prolongada (Nestler & Aghajanian 1997).

Se ha observado que varios componentes del circuito cambian su actividad, entre ellos la adenilciclasa. El aumento en la activación de la adenilciclasa tiene muchas consecuencias intracelulares, como el incremento de los isomorfos de la proteína cinasa A (PCA) y la activación posterior de la fosforilización de la proteína de unión al elemento de respuesta (PUER) de AMFc, que es un factor de transcripción que desempeña un papel muy importante en la dirección a largo plazo de la plasticidad neuronal. La expresión de la PCA y la transcripción del gen que media la PUER de AMFc contribuyen a la tolerancia a los opioides, aunque también pueden contribuir a los cambios que se producen en otros circuitos de señalización (Waldhoer et al 2004).

El aumento del mecanismo de AMFc se produce también en las neuronas del NA a través de la liberación de DA por parte de los terminales de los axones dopaminérgicos del sistema mesolímbico. El aumento en la liberación de DA puede activar uno de los cinco receptores de DA (D_1-D_5), de los cuales D_1 y D_2 son los más abundantes. La activación de D_1 provoca la estimulación de la adenilciclasa, mientras que la estimulación de D_2 inhibe la actividad de la ciclasa. La estimulación de D_1 puede provocar la activación del mecanismo de AMFc (entre otros) en un subconjunto de neuronas postsinápticas del cuerpo estriado, lo que da lugar a la rápida expresión de una serie de factores de transcripción, como zif268, Fos, Jun, FosB y su forma truncada δFosB, así como de la PUER de AMFc, siendo todos ellos genes muy importantes para el establecimiento a largo plazo de los cambios que se producen dentro del sistema nervioso (Nestler 2001, Nestler & Aghajanian 1997). Sin embargo, la sobreexpresión de la PUER de AMFc en el NA se opone al efecto de recompensa de los opioides, mientras que una forma dominante negativa de la PUER de AMFc que bloquea la función de esta proteína refuerza el efecto de recompensa, lo que parece indicar que la activación de la PUER de AMFc se opone a ciertos aspectos de la base neuroquímica de los cambios a largo plazo y, quizás, también de la adicción, en parte aumentando la expresión de las dinorfinas (Hurd & Herkenham 1993, McClung & Nestler 2003, Nestler 2004a, Widnell et al 1996). No obstante, puede ser que muchos de los cambios que se producen en la expresión génica sean parte de un intento homeostático de disminuir o aumentar los niveles de actividad sináptica para hacer que regresen al nivel normal existente antes de la administración del opioide y, de esta forma, evitar que el sistema quede predispuesto a la búsqueda compulsiva del medicamento (Wise 2000).

Administración crónica de opioides

Después de la interrupción del tratamiento con opioides, se produce un aumento rebote de la actividad neuronal, fundamentalmente en las neuronas noradrenérgicas del locus cerúleo y en otras neuronas noradrenérgicas del tronco encefálico. Se cree que este cambio puede explicar muchos de los síntomas somáticos, afectivos y relacionados con el sistema nervioso autónomo que caracterizan el síndrome de abstinencia. Los síntomas de abstinencia de los opioides se deben, fundamentalmente, a la intensa activación de los circuitos centrales noradrenérgico y serotoninérgico, así como a la actividad dopaminérgica que se observa al interrumpir el tratamiento. Los síntomas pueden mejorar lesionando las neuronas noradrenérgicas del tronco encefálico (Delfs et al 2000) y disminuyendo la expresión de la PUER de AMFc en el locus cerúleo (Lane-Ladd et al 1997, Nestler et al 1999; Fig. 23.3). Las estrategias terapéuticas estándar que se utilizan para tratar los síntomas de abstinencia en los heroinómanos incluye la administración de agonistas α_2 de los receptores noradrenérgicos que, en parte, inhiben la liberación de noradrenalina. El aumento de las dinorfinas en el cuerpo estriado es un marcador muy fiable del consumo crónico de opioides. Las dinorfinas activan el KOR en los terminales presinápticos de la DA, lo que provoca una disminución en la liberación de DA, que puede ser un intento de compensar el aumento en la liberación de DA que se produce cuando se consume el fármaco, así como una contribución a la disforia asociada con la activación de KOR, especialmente durante el síndrome de abstinencia (Berke & Hyman 2000, Wise 2004).

Sensibilización y estrés

Se cree que la sensibilización de las neuronas del ATV puede explicar, en parte, la escalada que se produce en el consumo de la droga, así como el deseo vehemente y la tendencia a la recaída después incluso de un período prolongado de abstinencia. Se ha descrito una serie de cambios moleculares en las neuronas del ATV y del NA que hablan a favor de la hipótesis de que se produce un aumento de la sensibilidad a la droga:

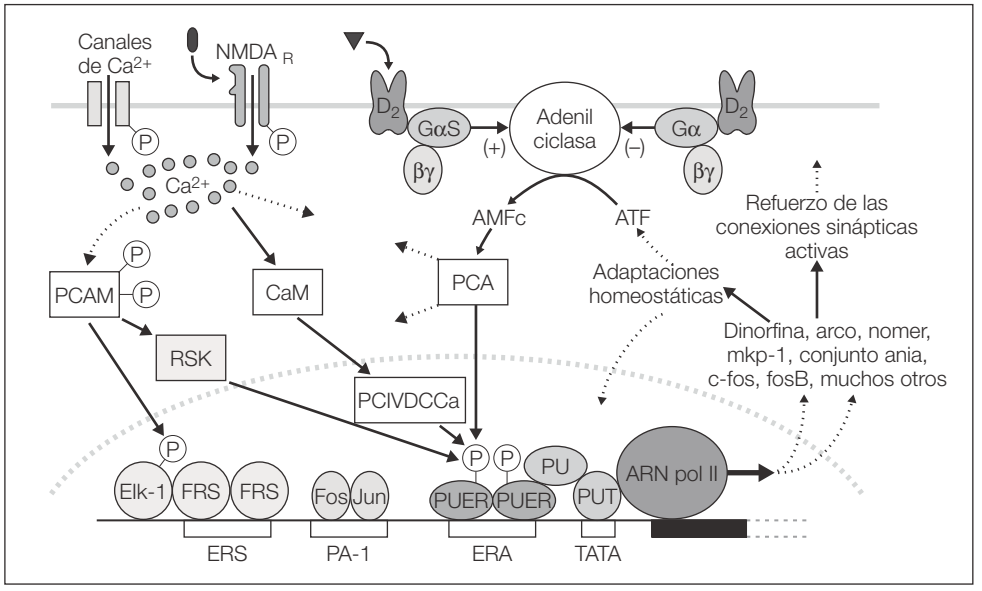


Fig. 23.2 Control por los neurotransmisores de la expresión génica inicial inmediata (EGII) en el cuerpo estriado. La inducción de la EGII está controlada conjuntamente por el calcio y por los mecanismos de transducción de la señal dependientes de AMPc. En el cuerpo estriado estos mecanismos parecen ser mutuamente inhibitorios en muchas fases, pero sus efectos dentro del núcleo pueden ser cooperativos. Tanto la proteína cinasa A (PCA)/AMFc como la proteína cinasa IV dependiente de la calmodulina/calcio (PCIVDCCa) pueden fosforilar la proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc (PUER) en la serina 133. La fosforilación de PUER dependiente del calcio puede tener lugar también como consecuencia de la activación de las proteínas cinasas activadas por el mitógeno ERK (PCAM) en las células del cuerpo estriado. Las PCAM ERK también producen un aumento de la transcripción de la EGII en el cuerpo estriado a través de la fosforilación del factor de transcripción Elk-1. Un conjunto complejo de genes puede ser inducido en las neuronas del cuerpo estriado. Algunos genes parecen formar parte de la respuesta homeostática, disminuyendo la sensibilidad a las siguientes estimulaciones, mientras que otros pueden estar implicados en la consolidación de los cambios en la fuerza de determinadas conexiones sinápticas. AMFc, monofosfato de adenosina cíclico; ARN pol II, ARN polimerasa II; ATF, adenosintrifosfato, CaM, calmodulina; D_1, receptor D_1 de la dopamina; D_2, receptor D_2 de la dopamina; ERA, elemento de respuesta al AMFc; ERS, elemento de respuesta sérica; FRS, factor de respuesta sérica; PA-1, proteína del activador 1; PCAM, proteínas cinasas activadas por el mitógeno ERK; PCIVDCCa, proteína cinasa IV dependiente de la calmodulina/calcio; PRT, proteína T; PU, proteína de unión a la proteína de unión al elemento de respuesta de AMFc; PUER, proteína de unión al elemento de respuesta de AMFc; PUT, proteína de unión a TATA. (Modificado de Berke e Hyman 2000. Elsevier Ltd.).

- Aunque la expresión de Fos y Jun no se mantiene en los animales tratados crónicamente con morfina, un tercer producto génico (la proteína extremadamente estable δFosB) aparece dentro del NA. La sobreexpresión del gen *δFosB* en el NA del ratón refuerza el efecto de recompensa de la morfina, lo que parece indicar que el factor de transcripción desempeña un papel en los acontecimientos moleculares que tienen lugar en la sensibilización. FosB parece actuar aumentando la expresión del receptor Glu_{R2} de AMFa (Nestler 2004b, Nestler et al 2001).
- Recientemente, se ha observado que después del tratamiento de animales con drogas adictivas (incluyendo los opioides), se producen cambios importantes en la excitabilidad en el ATV. Estos cambios también se observan después del estrés, y se parecen a los que tienen lugar en la potenciación a largo plazo (PLP) que se observa en el hipocampo, que parece ser el sustrato fisiológico de la formación de la memoria en el cerebro. En cortes del ATV procedentes de ratas a las que se había inyectado opioides o psicoestimulantes (p. ej., cocaína) se ha encontrado un cambio en el cociente entre AMFa y los receptores del glutamato N-metil-D-aspartato, y se ha indicado que cabe la posibilidad de que se produzca una síntesis o inserción de nuevos receptores de AMFa dentro de la membrana neuronal. Estos animales también muestran una sensibilización conductual a la droga administrada (Hyman & Malenka 2001, Saal et al 2003).
- Asimismo, se ha observado la expresión vírica de las subunidades de AMFa dentro del ATV y de NA en animales sensibilizados a la activación motora y a los efectos de refuerzo de la morfina (Carlezon et al 2002, Fitzgerald et al 1996).

Especialmente interesante es la observación de que el estrés por sí mismo es suficiente para activar la sensibilización. Hay una cantidad considerable de investigaciones que hablan a favor de la observación que se hace frecuentemente de que el estrés puede llevar a consumir de nuevo la droga. En heroinómanos que habían dejado de consumir se han observado respuestas atípicas al estrés. Estas respuestas suelen atribuirse a la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (Koob & Le Moal 1997). El síndrome de abstinencia después del consumo crónico de opioides puede aumentar la expresión del factor de liberación de la corticotrofina en la amígdala, y los glucocorticoides, a su vez, pueden activar las neuronas del ATV, produciendo así un aumento en la síntesis de DA. Asimismo, la supresión de la secreción de corticosterona inducida por el estrés abole el aumento de la respuesta conductual a los opioides producido por diferentes estresores.

En conjunto, todos estos datos apoyan la hipótesis de que el aumento de la sensibilidad de las neuronas del ATV es mantenida y reforzada por factores relacionados con el estrés, y explican por qué las situaciones de estrés pueden precipitar la recaída en sujetos que habían dejado de consumir la droga.

Aprendizaje y memoria

Por último, hay que considerar si alguno de estos cambios moleculares contribuyen a la transición desde el consumo de la droga a la adicción caracterizada por la compulsión y el deseo vehemente de tomar la droga. Cada vez hay más evidencia de que los culpables de la adicción pueden ser una serie de mecanismos aberrantes que afectan al aprendizaje y a la memoria, y que, de hecho, la adicción no es otra cosa que un hábito muy fuerte activado por los estímulos asociados con el consumo, como el instrumental utilizado para la inyección intravenosa en el caso de los heroinómanos, o la calle o el bar en el que se consigue la droga.

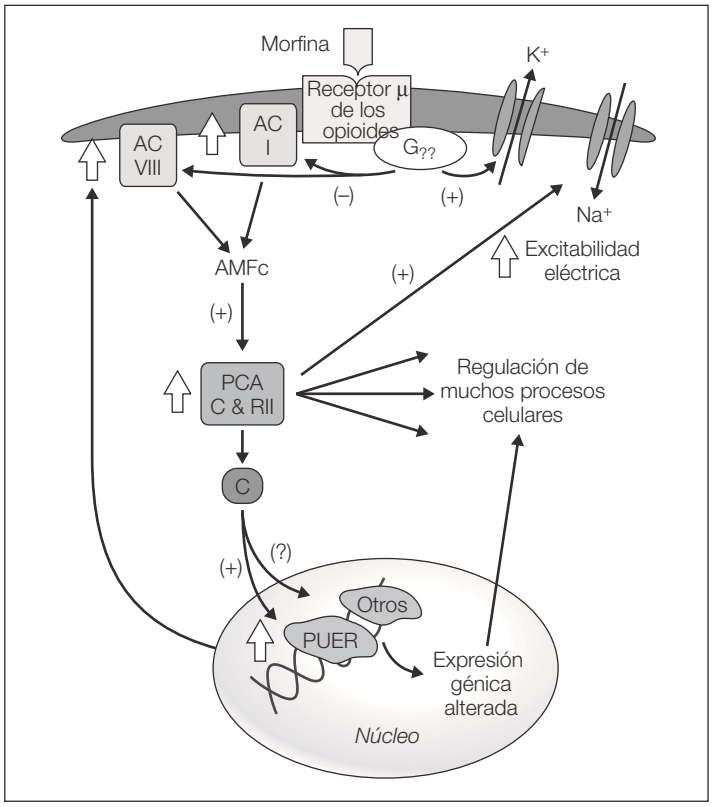


Fig. 23.3 Esquema que ilustra las acciones que ejercen los opioides en el locus cerúleo. Los opioides administrados en una sola dosis inhiben las neuronas del locus cerúleo aumentando la conductividad de un canal de rectificación interno de K^+ mediante el acoplamiento con subtipos de Gi/o, así como disminuyendo una corriente interna dependiente de Na^+ mediante el acoplamiento con Gi/o y la consiguiente inhibición de la adenilciclasa. La disminución de las concentraciones de AMFc produce una reducción en la actividad de la proteína cinasa A (PCA) y de la fosforilación del canal o de la bomba responsable. La inhibición del mecanismo de AMFc también provoca una disminución de la fosforilación de muchas otras proteínas y, por tanto, afecta a otros muchos procesos en la neurona. Por ejemplo, reduce el estado de fosforilación de la proteína de unión al elemento de respuesta de AMPc (PUER), lo cual puede iniciar algunos de los cambios a largo plazo que se producen en la función del locus cerúleo. Las flechas en negrita hacia arriba indican los efectos de la administración crónica de morfina en el núcleo cerúleo. La administración crónica de morfina provoca un aumento de las concentraciones de adenil ciclasa de tipo I y VIII (AC I y AC VIII), del PCA catalítico (C) y de las subunidades reguladoras de tipo II (RII), así como de varias fosfoproteínas, incluyendo la AMPc. La excitabilidad intrínseca de las neuronas del locus cerúleo aumenta por el incremento de la actividad del mecanismo de AMFc y de la corriente interna dependiente de Na^+, lo que contribuye a la tolerancia, a la dependencia y a los signos de abstinencia que presentan estas neuronas. (Modificado de Nestler y Aghajanian 1997. Copyright 1997 AAAS.)

Se ha planteado que la definición habitual de compulsión, según la cual ésta es un «impulso interno que hace que el sujeto lleve a cabo una acción, muchas veces de naturaleza trivial o repetitiva, en contra de su voluntad» (Collins Dictionary) es inadecuada cuando se trata de la drogadicción. Se ha planteado también (Berke 2003) que, aunque puede existir un «querer» excesivo de la droga (es decir, un aumento en el atractivo de la recompensa), la compulsión al consumo y la recaída tienen su origen en la falta de control ejecutivo ejercido por la corteza prefrontal sobre un hábito muy fuerte, cuyo sustrato neuronal reside en las regiones subcorticales del cerebro. Cada vez hay más evidencia de que el cuerpo estriado podría estar implicado en la formación de los hábitos (Jog et al 1999, Saka et al 2002, White 1997), y de que muchos de los mecanismos sinápticos que generalmente se utilizan para describir el establecimiento del aprendizaje y la memoria también intervienen en el establecimiento del hábito.

La PLP y la depresión a largo plazo (DLP) se han descrito en las neuronas del cuerpo estriado, generalmente con la participación de aferentes corticales glutaminérgicos y reforzados por la actividad que tiene lugar en el circuito dopaminérgico (Figs. 23.2 y 23.3). Esto explicaría la alteración que se produce en la fisiología de la sinapsis y la remodelación a largo plazo de la morfología dendrítica que se observa después del tratamiento crónico con opioides (Robinson & Kolb 2004). Según esta teoría, basada fundamentalmente en la formación del hábito, el ansia (es decir, el deseo intenso) no es un proceso continuo sino algo que es activado cada cierto tiempo por los estímulos y señales asociados con las experiencias anteriores de consumo de la droga, y que no aparece cuando tales contingencias del entorno no están presentes. Berke (2003) concluye que la adicción puede verse como una ampliación o exageración de las dificultades que todos los seres humanos tenemos para controlar nuestra conducta y adaptarla a los objetivos a largo plazo de carácter tanto personal como social. Este punto de vista sobre la adicción tiene en cuenta el refuerzo producido por el interés en el incentivo que acompaña a la droga, lo cual, probablemente, está provocado por un aumento en la excitabilidad en las neuronas dopaminérgicas y va acompañado de la formación de un hábito muy fuerte, en el cual es probable que intervenga la zona dorsal del cuerpo estriado. La conducta adictiva, por tanto, tiene su origen en un fallo de los sistemas corticales que no consiguen dar una respuesta adecuada y actúan en función de un deseo muy intenso que, a su vez, es activado por los estímulos y señales asociados con el consumo de la droga.

Se ha planteado también que un hábito inconsciente se forma cuando la decisión cortical es aberrante y no cuando el hábito es muy fuerte. Según este punto de vista, la rehabilitación del drogadicto debe incorporar también el entrenamiento en la toma de decisiones y en la elección de la opción más adecuada. La asociación entre el aprendizaje y la memoria, por un lado, y la transición entre el consumo y la búsqueda compulsiva de la droga, por otro, tiene que ver también con otros aspectos de la respuesta al tratamiento con opioides. Por ejemplo, el desarrollo de la tolerancia y la sensibilización puede estar asociado con el entorno. Se ha demostrado (Mitchell et al 2000) que la aparición de tolerancia a opioides en la rata puede estar asociada con ciertos estímulos del entorno, y que este proceso es modulado por la liberación de un neuropéptido, la colecistocinina, en el interior de la amígdala. Asimismo, la sensibilización locomotora a los opioides probablemente también está asociada con factores del entorno. En las ratas, el aumento de la actividad locomotora que se observa cuando se les administra opioides de forma repetida puede eliminarse cambiando a los animales de lugar (es decir, llevándolos a un lugar diferente a aquel en el que se realizó la administración del opioide) (Berke y Hyman 2000).

En resumen, el consumo compulsivo de una droga parece requerir un aumento en el valor que el sujeto le concede (interés del incentivo o «querer» de la droga), además de la formación de un «hábito» fuerte adquirido a través del establecimiento de una serie de asociaciones con la experiencia del consumo. En la adicción, no está todavía claro qué relaciones existen entre la pérdida del control homeostático, el aumento en el interés del incentivo y la formación del hábito, pero se sabe que el sistema mesolímbico y, quizás también, la zona dorsal del cuerpo estriado, puede desempeñar un papel muy importante.

ESTUDIOS DE IMAGEN EN HUMANOS

Los estudios de imagen cerebral en heroinómanos recuperados han demostrado que la inyección intravenosa de una sola dosis de heroína y la exposición a un vídeo en el que se muestra material para la inyección intravenosa da lugar a la activación de las mismas áreas cerebrales. En concreto, las áreas activadas son: el área gris que rodea el acueducto de

Silvio (AGAS), la zona ampliada de la amígdala (que incluye el área en forma de concha del NA), la ínsula, la parte anterior de la circunvolución del cuerpo calloso y la corteza prefrontal medial (Sell et al 1999). Los resultados de un estudio posterior (Daglish et al 2003) demuestran que la exposición a estímulos relacionados con el consumo de la droga activa no sólo la parte anterior de la circunvolución del cuerpo calloso sino también las regiones corticales orbitofrontales. Estos datos hablan a favor de la hipótesis según la cual las áreas de activación cerebral son las mismas en el caso de la exposición a la droga y de la exposición a estímulos y señales asociadas con ésta, y que estas áreas se encuentran situadas en el circuito mesolímbico y en una serie limitada de áreas corticales. La eficacia de los estímulos y señales asociados con la droga a la hora de provocar los patrones de activación cerebral similares a los que se observan cuando se consume la droga aporta, hasta cierto punto, evidencia a favor de la hipótesis de que las neuronas dopaminérgicas del ATV desempeñan un papel importante. En los primates, la respuesta inicial de las neuronas del ATV a la recompensa (p. ej., azúcar) se atenúa pronto, siendo transferida a los estímulos que predicen la aparición de la recompensa. En este estudio, también se observó que la liberación de DA puede actuar como una «señal didáctica» cuya función es que el cuerpo estriado «aprenda» (Robbins & Everitt 2002), aunque en los estudios de imagen cerebral no se observa la activación de la zona dorsal del cuerpo estriado.

DOLOR Y ADICCIÓN A LOS OPIOIDES

Se ha señalado con frecuencia que algunas de las zonas cerebrales que apoyan la ICSS también producen analgesia provocada por la estimulación, y que la inyección local de opioides en estas zonas, además de analgesia, produce un efecto de recompensa (Franklin 1998, Reynolds 1969). Entre estas zonas se encuentran el ATV y el AGAS, así como otras muchas más o menos implicadas en el circuito de recompensa y ricas en receptores de los opioides. Sin embargo, hay otras regiones del sistema nervioso, como la médula espinal y los aferentes nociceptivos primarios, en las que la administración local de opioides produce un efecto antinociceptivo sin que se produzca un efecto de refuerzo. Por tanto, es importante distinguir entre analgesia y efecto antinociceptivo:

- La analgesia se refiere al bloqueo de las respuestas afectivas y motoras a los estímulos dolorosos, sin que se produzca necesariamente una detención del flujo de información nociceptiva.
- El efecto antinociceptivo se refiere a la interferencia en la transmisión del dolor en o antes de la primera sinapsis dentro de la médula espinal (Franklin 1998).

Desde luego, no se trata de una distinción clara y tajante, pero conviene hacerla, ya que ayuda a comprender la idea de que las áreas del cerebro implicadas en el efecto de refuerzo producen, generalmente, analgesia y que, sin embargo, refuerzo y analgesia no siempre coinciden.

El AGAS se considera, generalmente, el centro de los efectos analgésicos de los opioides que influyen en la actividad del asta dorsal de la médula espinal a través de las proyecciones que se originan en la zona rostroventral (ZRV) y en el tegmento protuberencial dorsolateral (TPDL). La infusión local de medicamentos opioides bien en la ZRV o bien en el AGAS, produce un efecto analgésico muy potente. Los impulsos de entrada que llegan al AGAS proceden de muchas zonas, entre ellas el hipotálamo, la amígdala, la ínsula, la zona anterior de la circunvolución del cuerpo calloso y la corteza frontal. Muchas de estas zonas son áreas a partir de las cuales puede modularse tanto la analgesia como el efecto de recompensa (Burkey et al 1996, 1999, Fields 2004, Jasmin et al 2003).

Pero, ¿de qué forma actúa el dolor sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico? Se ha informado que la liberación de DA en el NA después del pinchazo en la cola y de la inyección intraplantar de capsaicina y la inactivación del NA con inyecciones locales de anestésico o de antagonistas de D_2, refuerzan algunas respuestas nociceptivas. La corteza insular (especialmente, la porción agranular rostral de la corteza de la ínsula, PARCI) recibe un impulso de entrada importante procedente del ATV, y la inhibición de la recaptación de DA en la PARCI, que potencia la función de DA, produce analgesia. Se ha demostrado también que este sistema antinociceptivo es activado de forma tónica cuando el antagonismo de los receptores D_1 situados en el ATV produce una disminución de la latencia de retirada de la pata del animal en respuesta a un estímulo doloroso térmico (Burkey et al 1999). Por otro lado, se ha demostrado que la PARCI envía proyecciones al tronco encefálico, y que estas proyecciones terminan, fundamentalmente, alrededor de las neuronas del locus cerúleo noradrenérgico, a partir de las cuales las fibras descendentes se proyectan a la médula espinal produciendo un efecto antinociceptivo.

Se ha demostrado que la parte anterior rostral de la circunvolución del cuerpo calloso desempeña un papel muy importante en el aprendizaje asociativo (Johansen & Fields 2004, Parkinson et al 2000), que es necesario para responder a los estímulos y señales que conducen al deseo vehemente de consumir la droga. Esta zona se implica asimismo en la formación de las asociaciones entre el entorno y el dolor (Johansen & Fields 2004), pero no en la detección del dolor. Esto indica que muchas de las áreas que se cree que están especializadas en el almacenamiento o formación de las asociaciones positivas están implicadas también en el procesamiento de la información relacionada con acontecimientos del entorno similares, pero de naturaleza aversiva.

EL DOLOR Y EL EFECTO DE RECOMPENSA PUEDEN ESTAR DISOCIADOS A NIVEL MOLECULAR

Una de las observaciones más sorprendente que se han hecho en los estudios con ratones manipulados genéticamente es que, en algunos casos, el efecto de recompensa producido por los opioides puede ser atenuado o incluso abolido, pero la analgesia mediada por los analgésicos se mantiene intacta. Esto se ha observado en ratones que carecían del receptor cannabinoide CB_1 (Cossu et al 2001, Sanchis-Segura et al 2004) el receptor muscarínico M_5 de la acetilcolina (Basile et al 2002) o del receptor muscarínico de la acetilcolina NK_1 (sustancia P preferida por el receptor) (De Felipe et al 1998, Murtra et al 2000, Ripley et al 2002). El efecto de recompensa producido por la cocaína no resulta afectado por estas manipulaciones, lo que indica que la cocaína y la morfina pueden utilizar diferentes circuitos de recompensa, como ya se había observado anteriormente en estudios basados en modelos de lesión cerebral (Gadd et al 2003, Olmstead & Franklin 1997). Sin embargo, el estudio detenido de la conducta de los ratones manipulados genéticamente revela cambios sutiles en la forma en la que se reduce la analgesia. En el caso de los ratones a los que se ha eliminado el receptor NK_1, si bien se observan cambios de poca importancia en la detección de los estímulos dolorosos (calor) moderados, los umbrales del dolor fueron similares a los ratones no manipulados. No obstante, la analgesia inducida por el estrés, que se sabe que implica la liberación de péptidos opioides endógenos, estaba atenuada, y la activación de los controles inhibitorios descendentes del tronco encefálico disminuyeron también de forma similar (Bester et al 2001, De Felipe et al 1998). Por tanto, la pérdida del efecto de recompensa de los opioides podría verse influida por la capacidad del propio cerebro de generar analgesia.

Existe evidencia consistente de que la analgesia mediada por los opioides endógenos se genera en situaciones en las cuales el dolor podría distraer al animal de conductas más importantes que están asociadas con un aumento de la probabilidad de supervivencia (Fields 2004). La analgesia reversible con naloxona es inducida en los roedores machos por la presencia de un depredador o de un macho agresi-

vo de la misma especie, y tanto la analgesia condicionada (producida por la asociación de un estímulo-señal específico del entorno con el dolor) como la analgesia inducida por el estrés (provocada por una inmersión de poca duración en agua fría) son reversibles con naloxona (Dutta et al 2001, Kavaliers & Colwell 1991, Miczek & Winslow 1987, Segato et al 1997). La expectativa de recibir analgesia con opioides (placebo) produce analgesia reversible con naloxona, probablemente debido a la antagonización a la unión de las encefalinas a muchas de las áreas cerebrales que son activadas durante la estimulación dolorosa (Petrovic et al 2002).

La evidencia experimental de que el aumento en la liberación de DA provoca analgesia también puede ser importante en situaciones en las que la consecución del objetivo por parte del animal exige pasar por alto cualquier malestar. Por ejemplo, la alimentación con azúcar de lactantes humanos y animales, así como la anticipación de la comida por parte de roedores adultos hambrientos produce analgesia reversible con naloxona (Segato et al 1997). En otras palabras, el malestar y el dolor pueden ser atenuados mediante la activación de los sistemas endógenos de supresión del dolor cuando el animal considera que la obtención de metas importantes, como la comida o el sexo, es más importante que el dolor. La decisión de activar los circuitos del dolor endógeno debe ser contrapuesta al conocimiento del estado motivacional del animal en ese momento y a la expectativa de sufrir una posible lesión. Por ejemplo, la inmovilidad durante el período de recuperación de una lesión es necesaria, en parte, para prevenir el aumento del dolor y la lesión tisular, pero debe ser contrapuesta a la necesidad que tiene el animal de moverse para conseguir comida y agua, ya que sin ello no podría mantener sus funciones orgánicas. En este tipo de situaciones, el sistema endógeno inhibitorio del dolor puede ser activado para reducir el dolor durante la búsqueda y la ingesta de la comida, que son demandas derivadas del estado motivacional provocado por el hambre.

Dada la estrecha relación que existe entre los estados motivacionales y la experiencia del dolor, ¿puede explicarse por qué parece menos probable que la adicción aparezca cuando hay dolor? La experiencia clínica demuestra que la tolerancia y la dependencia aparecen como resultado del tratamiento crónico con opioides, y, por tanto, es improbable que contribuyan a la progresión a la adicción. Sin embargo, se ha destacado el carácter pasivo del paciente que recibe tratamiento con opioides en un hospital (Wise 2002), indicando que es improbable que las asociaciones entre el consumo del medicamento, los estímulos y señales del entorno y el alivio del dolor aparezcan en este contexto. El hábito de consumir la droga en el que se basa la adicción se construye sobre las experiencias positivas del consumo y las asociaciones con el instrumental necesario para el consumo y con los estímulos-señales relacionados con la droga, todo lo cual es muy improbable que aparezca en el contexto de un hospital. Si el desarrollo de sensibilización a los opioides depende de factores similares del entorno, se podría explicar la falta de aumento en el interés del incentivo o en el deseo vehemente de consumir el medicamento.

En los roedores, el dolor agudo provoca un aumento en la liberación de DA por parte del sistema mesolímbico, y se supone que una consecuencia de este proceso es la liberación de opioides endógenos, lo que, a su vez, conduce a ciertas formas de analgesia adecuada a las demandas del entorno (Altier & Stewart 1999, Fields 2004). Sin embargo, la evidencia más reciente indica que el dolor crónico en el ratón producido por la ligadura parcial de un nervio provoca una supresión del efecto de recompensa de los opioides junto con una pérdida del efecto estimulador del dolor sobre la síntesis de DA en las neuronas del ATV (Ozaki et al 2004). Por tanto, por lo menos en el caso del dolor crónico, el dolor parece impedir la activación del sistema mesolímbico. Dado que la recompensa, que está implicada en la formación del hábito, y la recaída estimulada por los estímulos

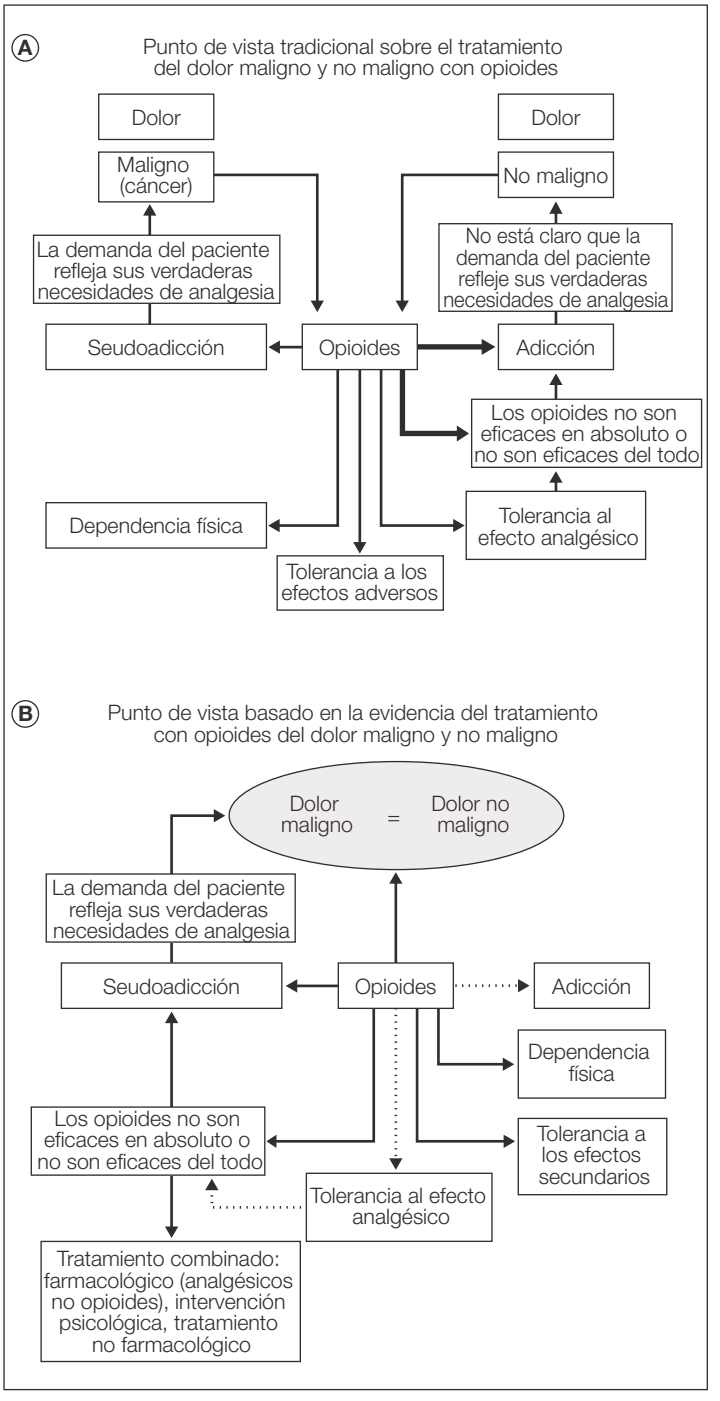


Figura 23.4 Diagrama explicativo del cambio que se ha producido en el punto de vista sobre el tratamiento del dolor maligno y no maligno crónico con opioides. **A** Punto de vista tradicional: sostiene que el dolor maligno y el no maligno son distintos y que el resultado del tratamiento con opioides en uno y otro tipo de dolor es diferente. El miedo de que el tratamiento del dolor crónico no maligno provoque adicción, dependencia y un alivio ineficaz del dolor contrasta con lo que ocurre en el caso del dolor maligno, en el cual no se teme a la tolerancia ni a la dependencia, y el tratamiento se considera eficaz. **B** Punto de vista sobre el cual existe actualmente consenso (Dutta et al 2001, Petrovic et al 2002) sostiene que tanto el dolor maligno como el no maligno forman parte de un síndrome doloroso crónico, para el cual los opioides pueden ser una opción de tratamiento adecuada. En el dolor crónico que responde a los opioides, existe más probabilidad de que el alivio sea eficaz y de que aparezca tolerancia a los efectos adversos y dependencia física (aparición de un síndrome de abstinencia al suspender el tratamiento). La adicción parece ser un fenómeno raro tanto en el dolor maligno como en el dolor crónico no maligno, aunque puede aparecer dependencia psicológica y seudoadicción.

y señales del entorno dependen en gran medida de la liberación de DA, estos resultados sirven como fundamento racional para explicar la atenuación de los mecanismos neuronales que llevan a la conducta adictiva.

CONCLUSIONES

En los últimos años se ha producido un cambio de paradigma, pasando de la creencia según la cual todos los opioides, con independencia de la razón por la que se utilizaban, provocan adicción a un conocimiento más sólido de la complejidad de los mecanismos implicados en el alivio del dolor y en la adicción a opioides. Buena parte de estos avances en nuestros conocimientos se ha debido a la extensión reciente del tratamiento con opioides desde el dolor del cáncer al dolor crónico no maligno. El éxito de este tratamiento y la observación de pocos casos de adicción y consumo excesivo e inadecuado han llevado a un refinamiento del paradigma teórico (American Academy of Pain Medicine 2004, The Pain Society 2004; Fig. 23.4). El dolor es un proceso complejo y multimodal que nos afecta de muchas maneras diferentes. Por tanto, el dolor crónico y complejo debe ser evaluado de forma sistemática y multidisciplinaria, y tratado según un plan previamente establecido y acordado entre todos los especialistas que tratan al paciente. En muchos pacientes, los opioides se han convertido en un componente importante del plan de tratamiento. Sigue habiendo demasiado miedo a la adicción, lo cual se debe a concepciones sociales equivocadas, al temor a ser sancionado por la ley que regula el uso de los opioides y por casos anecdóticos de pacientes que han desarrollado adicción o han hecho un uso excesivo e inadecuado del medicamento. En este miedo influyen también las ideas erróneas sobre los conceptos de tolerancia, dependencia física y conducta adictiva. Sin embargo, actualmente hay evidencia suficiente que indica que los opioides pueden desempeñar un papel muy importante en el tratamiento de cualquier tipo de dolor (agudo, crónico, maligno y no maligno), siempre y cuando la evaluación del paciente, la prescripción y el seguimiento sean los adecuados.

Bibliografía

Altier N, Stewart J 1999 The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia. Life Sciences 65(22):2269–2287

American Academy of Pain Medicine 2004 Public policy statement on the rights and responsibilities of health care professionals in the use of opioids for the treatment of pain: a consensus document from the American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society, and the American Society of Addiction Medicine. Pain Medicine 5(3):301–302

Aronoff G M 2000 Opioids in chronic pain management: is there a significant risk of addiction? Current Review of Pain 4(2):112–121

Basile A S, Fedorova I, Zapata A et al 2002 Deletion of the M5 muscarinic acetylcholine receptor attenuates morphine reinforcement and withdrawal but not morphine analgesia. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 99(17):11452–11457

Berke J D, Hyman S E 2000 Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. Neuron 25(3):515–532

Berke J D 2003 Learning and memory mechanisms involved in compulsive drug use and relapse. Methods in Molecular Medicine 79:75–101

Bester H, De Felipe C, Hunt S P 2001 The NK1 receptor is essential for the full expression of noxious inhibitory controls in the mouse. Journal of Neuroscience 21(3):1039–1046

Brands B, Blake J, Sproule B et al 2004 Prescription opioid abuse in patients presenting for methadone maintenance treatment. Drug and Alcohol Dependence 73(2):199–207

Brookoff D, Polomano R 1992 Treating sickle cell pain like cancer pain. Annals of Internal Medicine 116(5):364–368

Buckley F P, Sizemore W A, Charlton J E 1986 Medication management in patients with chronic non-malignant pain. A review of the use of a drug withdrawal protocol. Pain 26(2):153–165

Burkey A R, Carstens E, Jasmin L 1999 Dopamine reuptake inhibition in the rostral agranular insular cortex produces antinociception. Journal of Neuroscience 19(10):4169–4179

Burkey A R, Carstens E, Wenniger J J et al 1996 An opioidergic cortical antinociception triggering site in the agranular insular cortex of the rat that contributes to morphine antinociception. Journal of Neuroscience 16(20):6612–6623

Carlezon W A Jr, Nestler E J 2002 Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? Trends in Neuroscience 25(12):610–615

Cohen M J, Jasser S, Herron P D et al 2002 Ethical perspectives: opioid treatment of chronic pain in the context of addiction. Clinical Journal of Pain 18(4 Suppl):S99–107

Colombo P J, Brightwell J J, Countryman R A 2003 Cognitive strategy-specific increases in phosphorylated cAMP response element-binding protein and c-Fos in the hippocampus and dorsal striatum. Journal of Neuroscience 23(8):3547–3554

Cossu G, Ledent C, Fattore L et al 2001 Cannabinoid CB1 receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. Behavioural Brain Research 118(1):61–65

Daglish M R, Weinstein A, Malizia A L et al 2003 Functional connectivity analysis of the neural circuits of opiate craving: 'more' rather than 'different'? Neuroimage 20(4):1964–1970

Dahl J H, Portenoy R K 2004 Myths about controlling pain. Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy 18(3):55–58

De Felipe C, Herrero J F, O'Brien J A et al 1998 Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. Nature 392(6674):394–397

De Vries T J, Shippenberg T S 2002 Neural systems underlying opiate addiction. Journal of Neuroscience 22(9):3321–3325

Delfs J M, Zhu Y, Druhan J P et al 2000 Noradrenaline in the ventral forebrain is critical for opiate withdrawal-induced aversion. Nature 403(6768):430–434

Dutta R, Mukherjee K, Mathur R 2001 Effect of VMH lesion on sucrose-fed analgesia in formalin pain. Japanese Journal of Physiology 51(1):63–69

Fallon M 1997 Opioid rotation: does it have a role? Palliative Medicine 11(3):177–178

Fields H 2004 State-dependent opioid control of pain. Nature Reviews. Neuroscience 5(7):565–575

Finlayson R E, Maruta T, Morse R M et al 1986a Substance dependence and chronic pain: experience with treatment and follow-up results. Pain 26(2):175–180

Finlayson R E, Maruta T, Morse R M et al 1986b Substance dependence and chronic pain: profile of 50 patients treated in an alcohol and drug dependence unit. Pain 26(2):167–174

Fishbain D A, Rosomoff H L, Rosomoff R S 1992 Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients. Clinical Journal of Pain 8(2):77–85

Fitzgerald L W, Ortiz J, Hamedani A G et al 1996 Drugs of abuse and stress increase the expression of GluR1 and NMDAR1 glutamate receptor subunits in the rat ventral tegmental area: common adaptations among cross-sensitizing agents. Journal of Neuroscience 16(1):274–282

Foley K M 1993 Changing concepts of tolerance to opioids: what the cancer patient has taught us. In: Chapman C R, Foley K M (eds) Current and emerging issues in cancer pain: research and practice. Raven Press, New York, p 331–350

Foley K M 2004 Treatment of cancer-related pain. Journal of the National Cancer Institute Monographs 32:103–104

Franklin K B 1998 Analgesia and abuse potential: an accidental association or a common substrate? Pharmacology, Biochemistry and Behavior 59(4):993–1002

Gadd C A, Murtra P, De Felipe C et al 2003 Neurokinin-1 receptor-expressing neurons in the amygdala modulate morphine reward and anxiety behaviors in the mouse. Journal of Neuroscience 23(23):8271–8280

Galer B S, Coyle N, Pasternak G W et al 1992 Individual variability in the response to different opioids: report of five cases. Pain 49(1):87–91

Gilson A M, Joranson D E 2001 Controlled substances and pain management: changes in knowledge and attitudes of state medical regulators. Journal of Pain and Symptom Management 21(3):227–237

Gilson A M, Joranson D E 2002 U.S. policies relevant to the prescribing of opioid analgesics for the treatment of pain in patients with addictive disease. Clinical Journal of Pain 18(4 Suppl):S91–98

Gilson A M, Ryan K M, Joranson D E et al 2004 A reassessment of trends in the medical use and abuse of opioid analgesics and implications for diversion control: 1997–2002. Journal of Pain and Symptom Management 28(2):176–188

Hays L R 2004 A profile of oxycontin addiction. Journal of Addictive Diseases 23(4):1–9

Hurd Y L, Herkenham M 1993 Molecular alterations in the neostriatum of human cocaine addicts. Synapse 13(4):357–369

Hutcheson D M, Everitt B J, Robbins T W et al 2001 The role of withdrawal in heroin addiction: enhances reward or promotes avoidance? Nature Neuroscience 4(9):943–947

Hyman S E, Malenka R C 2001 Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. Nature Reviews. Neuroscience 2(10):695–703

Jamison R N, Kauffman J, Katz N P 2000 Characteristics of methadone maintenance patients with chronic pain. Journal of Pain and Symptom Management 19(1):53–62

Jasmin L, Rabkin S D, Granato A et al 2003 Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. Nature 424(6946):316–320

Jog M S, Kubota Y, Connolly C I et al 1999 Building neural representations of habits. Science 286(5445):1745–1749

Johansen J P, Fields H L 2004 Glutamatergic activation of anterior cingulate cortex produces an aversive teaching signal. Nature Neuroscience 7(4):398–403

Jones S, Kornblum J L, Kauer J A 2000 Amphetamine blocks long-term synaptic depression in the ventral tegmental area. Journal of Neuroscience 20(15):5575–5580

Joranson D E, Berger J W 2000 Regulatory issues in pain management. Journal of the American Pharmaceutical Association (Washington DC) 40(5 Suppl 1):S60–61

Kalso E, Allan L, Dellemijn P L et al 2003 Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. European Journal of Pain 7(5):381–386

Kantor T G, Cantor R, Tom E 1981 A study of hospitalized surgical patients on methadone maintenance. NIDA Research Monographs 34:243–249

Kauer J A 2004 Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. Annual Review of Physiology 66:447–475
Kavaliers M, Colwell D D 1991 Sex differences in opioid and non-opioid mediated predator-induced analgesia in mice. Brain Research 568(1–2):173–177
Koob G F, Le Moal M 1997 Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. Science 278(5335):52–58
Lane-Ladd S B, Pineda J, Boundy V A et al 1997 CREB (cAMP response element-binding protein) in the locus coeruleus: biochemical, physiological, and behavioral evidence for a role in opiate dependence. Journal of Neuroscience 17(20):7890–7901
McClung C A, Nestler E J 2003 Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and DeltaFosB. Nature Neuroscience 6(11):1208–1215
Miczek K A, Winslow J T 1987 Analgesia and decrement in operant performance in socially defeated mice: selective cross-tolerance to morphine and antagonism by naltrexone. Psychopharmacology (Berlin) 92(4):444–451
Miller N S, Greenfeld A 2004 Patient characteristics and risks factors for development of dependence on hydrocodone and oxycodone. American Journal of Therapeutics 11(1):26–32
Mitchell J M, Basbaum A I, Fields H L 2000 A locus and mechanism of action for associative morphine tolerance. Nature Neuroscience 3(1):47–53
Murtra P, Sheasby A M, Hunt S P et al 2000 Rewarding effects of opiates are absent in mice lacking the receptor for substance P. Nature 405(6783):180–183
Nestler E J 2001 Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. Nature Reviews. Neuroscience 2(2):119–128
Nestler E J 2004a Historical review: molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. Trends in Pharmacological Sciences 25(4):210–218
Nestler E J 2004b Molecular mechanisms of drug addiction. Neuropharmacology 47(Suppl 1):24–32
Nestler E J, Aghajanian G K 1997 Molecular and cellular basis of addiction. Science 278(5335):58–63
Nestler E J, Landsman D 2001 Learning about addiction from the genome. Nature 409(6822):834–835
Nestler E J, Alreja M, Aghajanian G K 1999 Molecular control of locus coeruleus neurotransmission. Biological Psychiatry 46(9):1131–1139
Nestler E J, Barrot M, Self D W 2001 DeltaFosB: a sustained molecular switch for addiction. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 98(20):11042–11046
Olmstead M C, Franklin K B 1997 The development of a conditioned place preference to morphine: effects of lesions of various CNS sites. Behavioral Neuroscience 111(6):1313–1323
Olmstead M C, Munn E M, Franklin K B et al 1998 Effects of pedunculopontine tegmental nucleus lesions on responding for intravenous heroin under different schedules of reinforcement. Journal of Neuroscience 18(13):5035–5044
Ozaki S, Narita M, Ozaki M et al 2004 Role of extracellular signal-regulated kinase in the ventral tegmental area in the suppression of the morphine-induced rewarding effect in mice with sciatic nerve ligation. Journal of Neurochemistry 88(6):1389–1397
Parkinson J A, Willoughby P J, Robbins T W et al Disconnection of the anterior cingulate cortex and nucleus accumbens core impairs Pavlovian approach behavior: further evidence for limbic cortical–ventral striatopallidal systems. Behavioral Neuroscience 114(1):42–63
Petrovic P, Kalso E, Petersson K M et al 2002 Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. Science 295(5560):1737–1740
Portenoy R K 1991 The effect of drug regulation on the management of cancer pain. New York State Journal of Medicine 91(11 Suppl):13S–18S
Portenoy R K 1993 Therapeutic use of opioids: prescribing and control issues. NIDA Research Monographs 131:35–50
Portenoy R K 1994 Management of common opioid side effects during long-term therapy of cancer pain. Annals of the Academy of Medicine (Singapore) 23(2):160–170
Portenoy R K 1996a Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. Journal of Pain and Symptom Management 11(4):203–217
Portenoy R K 1996b Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: clinician's perspective. Journal of Law and Medical Ethics 24(4):296–309
Portenoy R K 2000 Current pharmacotherapy of chronic pain. Journal of Pain and Symptom Management 19(1 Suppl):S16–20
Portenoy R K 2004 Appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain. Lancet 364(9436):739–740
Portenoy R K, Coyle N 1991 Controversies in the long-term management of analgesic therapy in patients with advanced cancer. Journal of Palliative Care 7(2):13–24
Portenoy R K, Foley K M 1986 Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. Pain 25(2):171–186
Portenoy R K, Moulin D E, Rogers A et al 1986 I.V. infusion of opioids for cancer pain: clinical review and guidelines for use. Cancer Treatment Reports 70(5):575–581
Portenoy R K, Maldonado M, Fitzmartin R et al 1989 Oral controlled-release morphine sulfate. Analgesic efficacy and side effects of a 100-mg tablet in cancer pain patients. Cancer 63(11 Suppl):2284–2288
Reynolds D V 1969 Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. Science 164(878):444–445
Ripley T L, Gadd C A, De Felipe C et al 2002 Lack of self-administration and behavioural sensitisation to morphine, but not cocaine, in mice lacking NK1 receptors. Neuropharmacology 43(8):1258–1268
Robbins T W, Everitt B J 1999 Drug addiction: bad habits add up. Nature 398(6728):567–570
Robbins T W, Everitt B J 2002 Limbic–striatal memory systems and drug addiction. Neurobiology of Learning and Memory 78(3):625–636
Robinson T E, Berridge K C 2003 Addiction. Annual Review of Psychology 54:25–53
Robinson T E, Kolb B 2004 Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. Neuropharmacology 47(Suppl 1):33–46
Saal D, Dong Y, Bonci A et al 2003 Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. Neuron 37(4):577–582
Saka E, Iadarola M, Fitzgerald D J et al 2002 Local circuit neurons in the striatum regulate neural and behavioral responses to dopaminergic stimulation. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 99(13):9004–9009
Sanchis-Segura C, Cline B H, Marsicano G et al 2004 Reduced sensitivity to reward in CB1 knockout mice. Psychopharmacology (Berlin) 176(2):223–232
Schultz W 2002 Getting formal with dopamine and reward. Neuron 36(2):241–263
Schultz W 2004 Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. Current Opinion in Neurobiology 14(2):139–147
Segato F N, Castro-Souza C, Segato E N et al 1997 Sucrose ingestion causes opioid analgesia. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 30(8):981–984
Sell L A, Morris J, Bearn J et al 1999 Activation of reward circuitry in human opiate addicts. European Journal of Neuroscience 11(3):1042–1048
Solomon R L, Corbit J D 1973 An opponent-process theory of motivation. II. Cigarette addiction. Journal of Abnormal Psychology 81(2):158–171
The Pain Society 2004 Recommendations for the appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain. The Pain Society, London
Twycross R 1998 Opioid rotation: does it have a role? Palliative Medicine 12(1):60–63
van Ree J M, Gerrits M A, Vanderschuren L J 1999 Opioids, reward and addiction: an encounter of biology, psychology, and medicine. Pharmacological Reviews 51(2):341–396
Waldhoer M, Bartlett S E, Whistler J L 2004 Opioid receptors. Annual Reviews of Biochemistry 73:953–990
White N M 1996 Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory systems. Addiction 91(7):921–949; discussion 951–965
White N M 1997 Mnemonic functions of the basal ganglia. Current Opinion in Neurobiology 7(2):164–169
White N M, McDonald R J 2002 Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. Neurobiology of Learning and Memory 77(2):125–184
Widnell K L, Self D W, Lane S B et al 1996 Regulation of CREB expression: in vivo evidence for a functional role in morphine action in the nucleus accumbens. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 276(1):306–315
Wise R A 2002 Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. Neuron 36(2):229–240
Wise R A 2004 Dopamine, learning and motivation. Nature Reviews. Neuroscience 5(6):483–494
Woods J H 1990 Abuse liability and the regulatory control of therapeutic drugs: untested assumptions. Drug and Alcohol Dependence 25(2):229–233

CAPÍTULO 24

Analgesia mediante placebo

Howard L. Fields y Donald D. Price

Resumen

La expectativa de que el dolor va a disminuir ejerce un efecto analgésico poderoso. Este efecto puede producirse incluso en situaciones clínicas en las que existe un dolor intenso. Dependiendo del condicionamiento y de las instrucciones verbales, el efecto analgésico placebo puede conseguirse de forma inmediata en un porcentaje importante de pacientes, y, seguramente, en la mayoría de los pacientes que padecen un dolor intenso. Actualmente, se está empezando a conocer la neurobiología de la analgesia mediante placebo. La evidencia demuestra que la comunicación verbal o las señales verbales predictivas de analgesia provocan una expectativa de analgesia que, a su vez, está asociada con la activación de un circuito cerebral que incluye la zona anterior de la circunvolución del cuerpo calloso y un mecanismo troncoencefálico mediado por los opioides endógenos que controla el funcionamiento de las neuronas transmisoras del dolor del asta dorsal. Un conocimiento más completo de la respuesta analgésica placebo podría dar lugar a la aparición de nuevos procedimientos terapéuticos basados en métodos psicológicos ideados para activar el circuito cerebral de modulación del dolor. Serviría, además, para mejorar los aspectos éticos del componente placebo de los tratamientos activos.

INTRODUCCIÓN

Para un paciente que sufre una enfermedad dolorosa, la percepción de que se le ha administrado un tratamiento eficaz es, muchas veces, suficiente para conseguir un grado de analgesia importante. Cuando la analgesia se debe únicamente a la percepción de la eficacia del tratamiento y no al principio activo de éste, se dice que se ha producido un efecto placebo. La manipulación de la situación para conseguir este efecto puede hacerse de diferentes formas: pastillas, cremas de uso tópico o cirugía simuladas. Sin embargo, el factor más importante para la eficacia analgésica del placebo es la *expectativa* que tiene el paciente de que el tratamiento que se le ha administrado es eficaz. En consecuencia, el concepto de placebo implica, por definición, que existe una discrepancia entre lo que el paciente espera y la eficacia real del tratamiento. Esto, a su vez, significa que se engaña al paciente. El engaño puede ser intencionado (p. ej., por parte del médico o enfermera) o no intencionado; es decir, también puede ser la consecuencia de la autosugestión o de la sugestión provocada por otras personas sin ellas pretenderlo. Además, puede tratarse de una cuestión de grado. Así, en algunas circunstancias, parte de la eficacia de un tratamiento activo eficaz (p. ej., una dosis pequeña de morfina) puede deberse a las expectativas del paciente más que al efecto directo de la intervención terapéutica sobre el organismo. Si bien, en sentido estricto, el tratamiento activo nunca puede considerarse un placebo, el efecto analgésico que provoca en el paciente puede tener un componente placebo.

Aunque está claro que la expectativa puede producir un efecto analgésico poderoso, en la práctica clínica, generalmente, no está claro si la mejoría observada en el paciente se debe o no a una respuesta placebo. La razón de esto es que no se conoce la variabilidad de los procesos que provocan y alivian el dolor. Esto es así incluso cuando se sabe que el paciente ha recibido un tratamiento placebo. Este problema ha tenido desde el principio efectos muy negativos en la investigación sobre el efecto placebo. Por esta razón, la primera parte de este capítulo está dedicada a la definición de placebo y de otros fenómenos que con frecuencia se confunden con la respuesta analgésica placebo.

DEFINICIONES

La palabra *placebo* probablemente proviene del latín *placebit* («te contentará»). Como señala Patrick Wall (Wall 1999), actualmente, en nuestro medio cultural, este término tiene una connotación peyorativa de autoengaño o, incluso, de engaño; algo así como decirle a la gente lo que quiere oír. Wall cita la siguiente frase de Chaucer: «Los aduladores son las amas de llaves del diablo con su eterna canción placebo». Sin ninguna duda, ha habido siempre médicos deshonestos que engañan conscientemente a sus pacientes prescribiéndoles tratamientos que son un verdadero timo. Estos falsos tratamientos reflejan claramente el significado original del término placebo cuando se aplica a una terapia prescrita por un profesional de la medicina. Sin embargo, no hay que olvidar que estos médicos deshonestos fueron capaces de mantener su autoridad, su clientela y sus ingresos económicos, por lo que cabe deducir que los pacientes han debido atribuir algún beneficio a sus cuidados. Parte del beneficio terapéutico se debía, sin lugar a dudas, al efecto de sugestión, y este hecho llamó la atención desde muy pronto de los grandes pensadores de la medicina. Por ejemplo, Robert Burton (1628) escribe en su libro *Anatomía de la melancolía*: «Muchas veces, un médico sin instrucción y charlatán o un cirujano sin habilidad consiguen más curaciones que el médico racional, sencillamente porque el paciente confía más en ellos» (Burton 1865).

En este capítulo se hace una diferencia entre el placebo, el efecto placebo y la respuesta placebo. El *placebo* es un falso tratamiento (p. ej., una operación quirúrgica de mentira, una pastilla que contiene sólo azúcar, un imán). El *efecto analgésico placebo* es la diferencia existente en el efecto medio del tratamiento entre dos grupos (o dos condiciones experimentales en el caso de los ensayos clínicos con grupos cruzados): uno que ha recibido un tratamiento placebo, y otro que no ha recibido ningún tratamiento. La *respuesta analgésica placebo* se refiere a la disminución del dolor que se consigue en un paciente debido a la expectativa que éste tiene de que el tratamiento que se le ha aplicado es eficaz. Desde el punto de vista del conocimiento de los mecanismos que subyacen a estos fenómenos, lo más interesante es la respuesta placebo. Además, el avance en nuestro conocimiento de los mecanismos psicológicos y neuronales de la respuesta analgésica placebo significará un paso adelante muy importante en la atención a los pacientes que sufren dolor.

IMPORTANCIA DE LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Existe mucha confusión en todo lo que tiene que ver con la respuesta placebo. Esto se debe, en parte, a la metodología de los modernos ensa-

yos clínicos y, en parte, también a la incapacidad de los científicos y de los profesionales sanitarios para ponerse de acuerdo sobre cuáles son las causas reales más inmediatas de la mejoría clínica que se observa en el paciente. En los ensayos clínicos, es frecuente el uso de tratamientos ficticios (falsos) para hacer comparaciones entre grupos. El objetivo es controlar los factores no específicos relacionados con el tratamiento y con la percepción que el paciente tiene de éste. Si se quiere que el diseño del ensayo clínico sea el adecuado, es necesario engañar tanto al paciente como a la persona encargada de administrar el tratamiento. Muchas veces, se observa una mejoría de los pacientes del grupo placebo. La confusión comienza cuando se asume, sin más, que han mejorado porque recibieron un tratamiento placebo. Sin embargo, esto no siempre es así.

A pesar de que cada vez existe más interés en los investigadores por el efecto placebo, muchos autores siguen cometiendo el error de partir del supuesto de que la manipulación con el placebo es siempre la causa del cambio observado, cuando muchas veces éste puede deberse a los cambios que se van produciendo en la historia natural de la enfermedad. Por ejemplo, se afirma con frecuencia que cierto porcentaje de pacientes participantes en un ensayo clínico responde al placebo. En la mayoría de los casos, esta afirmación se hace sin tener en cuenta la posibilidad de que muchos pacientes habrían mejorado incluso sin tratamiento placebo (Fig. 24.1).

Para ilustrar esta cuestión, veamos qué ocurre en el caso de una dolencia tan frecuente como la cefalea idiopática. En la mayoría de casos, el dolor de cabeza se intensifica y luego desaparece sin ningún tipo de tratamiento. Por tanto, cualquier tratamiento (o no tratamiento) que se administre en el momento de máxima intensidad del dolor seguirá necesariamente de una mejoría (Fig. 24.1). Esto es así tanto si el tratamiento consiste en un analgésico como si se trata de una pastilla ficticia. Así, en los ensayos clínicos clásicos aleatorios controlados con placebo del tratamiento de la cefalea (p. ej., De Craen et al 2000), un gran número de pacientes del grupo placebo informará que ha experimentado una mejoría. En tal caso, los autores generalmente concluyen que esto representa una tasa elevada de mejorías provocadas por el placebo. Sin embargo, dado que estos ensayos no incluyen un grupo de no tratamiento, no hay forma de saber qué proporción de los pacientes que aparentemente han respondido al placebo habría mejorado también sin ningún tipo de tratamiento. Este problema es ejemplificado por el ensayo clínico con analgésicos tantas veces citado por Beecher, en el cual el autor llegó a la conclusión de que, como promedio, el 30% de los pacientes responden al tratamiento placebo (Beecher 1955).

Las enfermedades crónicas dolorosas siguen muchas veces un curso caracterizado por remisiones y recidivas, lo cual hace que la intensidad del dolor varíe de forma considerable a lo largo del tiempo. Debido a esta variabilidad en la historia natural de las enfermedades crónicas, es difícil saber si un tratamiento administrado en un momento determinado del curso de la enfermedad ha sido eficaz o no. Sin ninguna duda, la «respuesta» al tratamiento es una inferencia, no una observación, y esta inferencia requiere efectuar varias mediciones del dolor tanto tratado como no tratado. En teoría, y en circunstancias ideales, cuando durante la historia natural de la enfermedad el paciente presenta una intensidad del dolor fácilmente predecible y reproducible, y esta intensidad disminuye de forma consistente después del tratamiento con el placebo, se puede inferir que se ha producido una respuesta placebo. Esto es más probable que se produzca en las situaciones experimentales, cuando es más fácil controlar el estímulo. Sin embargo, en el contexto clínico habitual, en el que *tanto* la historia natural *como* el «efecto» del tratamiento placebo son muy variables, es problemático atribuir la disminución de la intensidad del dolor al placebo.

REGRESIÓN A LA MEDIA

La regresión a la media (Fig. 24.2) proporciona una ilustración importante y clínicamente relevante de la confusión que puede producirse entre la historia natural de la enfermedad y la respuesta placebo. La

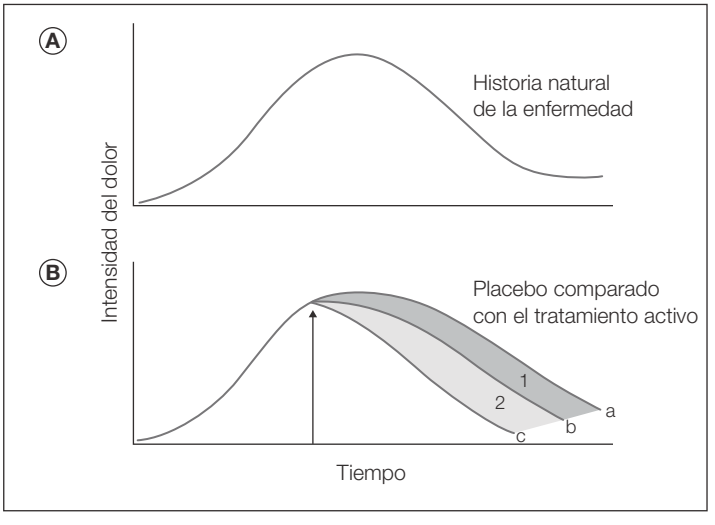


Fig. 24.1• ¿Cómo encontrar el efecto placebo? **A** Episodio hipotético de dolor, como en una cefalea idiopática, que empieza con una intensidad baja y se resuelve de forma espontánea sin tratamiento. **B** En este ejemplo, la administración del placebo (*flecha*) se sigue de una mejoría; sin embargo, para demostrar que esta manipulación realmente ha producido un efecto es necesario comparar el curso temporal del dolor en un grupo de pacientes que reciben un tratamiento placebo (línea b) con el curso temporal del dolor en un grupo de pacientes que no reciben ningún tipo de tratamiento (línea a). La diferencia (a – b, área 1) es el efecto placebo. Un medicamento analgésico activo produce una disminución más completa o más rápida del dolor (línea c). La diferencia entre el placebo y el tratamiento activo (b – c, área 2) es el efecto producido por el principio activo que contiene el medicamento.

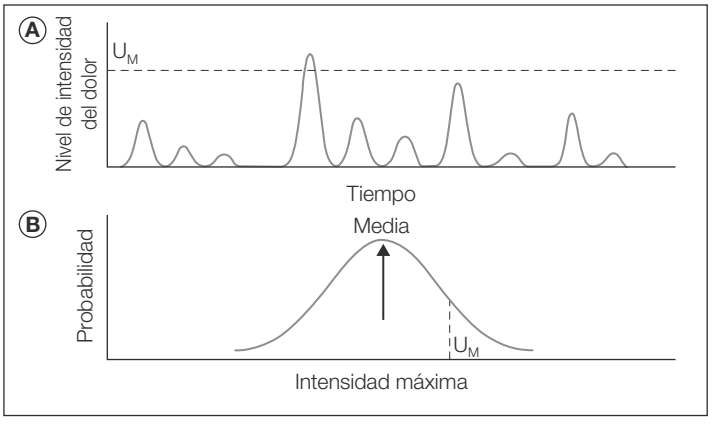


Fig. 24.2• Concepto de regresión a la media. **A** Curso temporal de una dolencia que remite o recidiva, como es el caso de la cefalea. Los episodios varían mucho en la intensidad máxima del dolor. Ocasionalmente, se puede producir un episodio muy intenso que excederá la intensidad umbral máxima (U_M) y el sujeto buscará ayuda médica. **B** Situación hipotética en la que se produce una distribución normal de la intensidad máxima en torno a un valor medio (*flecha*). Dado que los valores medios, por definición, aparecen con más frecuencia que los valores extremos (es decir, los valores que se aproximan a la ausencia de dolor o al dolor muy intenso), es probable que los episodios más intensos se sigan de episodios menos intensos (tendencia central). Suponiendo que la intensidad umbral máxima (U_M) que lleva al sujeto a buscar ayuda médica es muy elevada, es muy probable que los episodios que aparezcan inmediatamente después de la consulta con el médico sean de menor intensidad. Por tanto, incluso un tratamiento ineficaz que se ha empezado a aplicar durante un episodio de máxima intensidad puede seguirse de una mejoría.

regresión a la media desempeña un papel más importante en algunas enfermedades dolorosas, como la cefalea y la lumbalgia. Estas dolencias suelen tener un carácter intermitente, y la intensidad del dolor puede variar mucho de un episodio a otro. Suponiendo que la intensidad de los episodios en un mismo paciente sigue una distribución normal, cabe deducir que la mayoría de los episodios tendrá una intensidad cercana al promedio. Además, si la intensidad del episodio se distribuye normalmente, los episodios raros que sean relativamente más intensos que el promedio se seguirán de episodios de una intensidad más normal (tendencia central). Aunque los episodios intensos sean infrecuentes, existe una probabilidad muy elevada de que sean precisamente estos episodios los que lleven al paciente a buscar ayuda médica y, por tanto, a ser tratado en el contexto de un ensayo clínico. Así, los episodios intensos pueden estar sobrerrepresentados en las visitas que se hacen al médico y en los ensayos clínicos en los que se está probando un nuevo fármaco o una nueva modalidad terapéutica. Además, los episodios de dolor que siguen inmediatamente después del episodio que hizo que el paciente consultara con el médico tienen menos probabilidad de ser intensos. En aquellos casos en los que el tratamiento se instaura rápidamente, este fenómeno puede llevar al médico a la conclusión errónea de que la mejoría observada está relacionada con el tratamiento. Esto es así con independencia de que el tratamiento haya sido farmacológico, quirúrgico o con placebo. Si transcurre cierto tiempo entre la aparición del episodio de dolor intenso y la fecha que se ha fijado para ver al médico, el paciente puede cancelar la visita porque, mientras esperaba que el médico le viese, el dolor ha mejorado espontáneamente.

La importancia clínica del fenómeno estadístico de regresión a la media en el dolor crónico viene ilustrada por el estudio de Whitney & Von Korff (1992). Estos autores llevaron a cabo un estudio clínico y poblacional con personas que sufrían dolor temporomandibular. El estudio se realizó en centros médicos que atendían a una población de 320.000 personas. Estudiaron una serie consecutiva de 147 pacientes con dolor temporomandibular que habían sido remitidos para tratamiento de «molestias o dolor facial en los músculos de la mandíbula, de la articulación próxima al oído o en el interior del oído (excluyendo infección)». Este grupo se comparó con 95 casos detectados en la población general a través de un muestreo telefónico aleatorio realizado desde los centros médicos participantes en el estudio. Estas 95 personas informaron de los mismos síntomas que los 147 pacientes de la muestra clínica, pero no habían consultado nunca con el médico con respecto al dolor temporomandibular. En el momento de entrar en el estudio y un año después, todos los sujetos puntuaron la intensidad del dolor. En los dos grupos, las puntuaciones de la intensidad del dolor fueron más bajas al año que al empezar el estudio. La mejoría más llamativa se observó en los que habían tenido puntuaciones más elevadas al comenzar el estudio. Cuando los sujetos fueron emparejados en función de la puntuación inicial, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la intensidad del dolor al año entre el grupo tratado y el no tratado. Es interesante observar que los autores informan que a los 4-6 meses muchos pacientes del grupo clínico (tratado) informaron que el dolor había mejorado, y atribuían esta mejoría al efecto del tratamiento. Los resultados de este estudio indican que hay una tendencia a atribuir erróneamente la mejoría al efecto placebo.

Es especialmente importante tener en cuenta el fenómeno de la regresión a la media en la evaluación de los tratamientos invasivos que presentan ciertos riesgos. Dado que estos tratamientos se utilizan como último recurso en pacientes que sufren un dolor muy intenso, cualquier mejoría que se observe debe interpretarse con cautela. La atribución de una relación causa-efecto entre la mejoría y el tratamiento debe considerarse con escepticismo y, antes de extender el uso de estos tratamientos a otras poblaciones de pacientes, es necesario realizar ensayos clínicos prospectivos, aleatorios y controlados con placebo.

¿EXISTE EL EFECTO Y LA RESPUESTA PLACEBO? Y, SI ES ASÍ, ¿CUÁL ES SU EFICACIA?

Debido al problema de la historia natural de la enfermedad, suele ser difícil en la práctica clínica determinar si se ha producido o no una respuesta analgésica placebo y, sí es así, saber cuándo. Por un lado, hay varios estudios en los que se ha investigado específicamente el efecto analgésico placebo (es decir, una reducción media significativamente mayor en las puntuaciones del dolor en los sujetos tratados con placebo, en comparación con la que cabría esperar en función de la historia natural de la enfermedad). En estos estudios, se ha incluido un grupo de tratamiento (placebo) y un grupo de no tratamiento.

Se ha demostrado la existencia de un efecto analgésico placebo en el dolor después de una intervención odontológica, en el dolor postoracotomía y en el dolor experimental en las extremidades provocado por el ejercicio en condiciones de isquemia. En el caso del dolor odontológico y del dolor experimental isquémico, se trata de un dolor que sigue un curso temporal fácilmente reproducible, ya que la intensidad va aumentando progresivamente a lo largo del tiempo. Dado que el dolor puede reproducirse con facilidad en una situación controlada, es posible identificar la respuesta analgésica placebo. En esta situación, si el dolor no aumenta o disminuye, se dice que el sujeto ha tenido una respuesta placebo. La posibilidad de identificar mediante este paradigma experimental a los sujetos que responden al placebo permite evaluar la probabilidad y la magnitud de la respuesta analgésica placebo. En el modelo del dolor que aparece después de una intervención odontológica, aproximadamente el 40% de los sujetos tuvo una respuesta placebo, y en torno al 27% respondió al placebo en el modelo de dolor producido por el torniquete (dolor isquémico) (Benedetti 1996, Levine et al 1978, 1979). Aunque este tema no se ha estudiado directamente, el porcentaje de sujetos que responden al placebo debe considerarse arbitrario y muy variable, ya que hay varios factores que pueden influir en la probabilidad de que se produzca la respuesta.

En la práctica clínica, el entusiasmo y la confianza del médico y lo que se comunica verbalmente al paciente son factores que desempeñan un papel muy importante. También es crucial la influencia del efecto de condicionamiento provocado por una exposición anterior a un fármaco analgésico (activo o inactivo). Otros factores que probablemente influyen en el efecto placebo son las propiedades físicas del placebo y la forma en la que se administra. En el contexto experimental, los formularios de consentimiento informado, las instrucciones dadas por el experimentador a los sujetos y el diseño del estudio son factores que afectan a la magnitud del efecto placebo.

La magnitud de la analgesia placebo puede ser bastante grande. Es importante tener en cuenta que hay dos medidas distintas de la magnitud de este efecto. En primer lugar, está la magnitud del efecto analgésico placebo, que consiste en una comparación del efecto medio en todos los sujetos que han recibido el placebo comparado con el observado en los sujetos del grupo de no tratamiento. Este efecto es un promedio que incluye tanto a los sujetos que han respondido como a los que no han respondido. La otra medida de la magnitud consiste en preguntarse: «¿Qué magnitud ha tenido la respuesta en aquellos sujetos en los que se ha observado una reducción del dolor?» (es decir, «¿Cuál es la magnitud de la respuesta analgésico placebo en los sujetos que han respondido?»). Esta última medida es especialmente útil cuando el estímulo doloroso puede ser controlado por el experimentador o es similar para todos los sujetos, de tal forma que es posible determinar la respuesta individual con confianza. Benedetti (1996) aplicó un estímulo doloroso isquémico (torniquete en una extremidad), y observó que 30 minutos después del inicio del estímulo los niveles medios del dolor habían alcanzado una media de en torno a 9,5 en una escala visual analógica de 0 a 10 en el grupo de no tratamiento, en comparación con una puntuación ligeramente por encima de 5 en los sujetos que respondieron al placebo, lo

cual representa, sin duda, una reducción muy importante del dolor. Asimismo, en nuestro estudio sobre el dolor después de una intervención odontológica, encontramos que la reducción media en la intensidad del dolor en los sujetos que respondieron al placebo fue de unos 5 puntos en una escala visual analógica de 0 a 10.

FACTORES EXTERNOS QUE CONTRIBUYEN A LA MAGNITUD DE LA ANALGESIA MEDIANTE PLACEBO

Condicionamiento

El condicionamiento desempeña un papel muy importante en la magnitud del efecto placebo (Wickramasekera 1980). La evidencia más clara de la influencia del condicionamiento en una situación clínica proviene de los ensayos clínicos con grupos cruzados controlados con placebo con fármacos analgésicos. En un estudio sobre el dolor agudo en pacientes hospitalizados, Kantor y colaboradores (Kantor et al 1996) y Laska & Sunshine (1973) compararon el placebo con diferentes dosis de un fármaco analgésico activo, y encontraron que el condicionamiento tenía un efecto muy claro. Cuando el placebo se administró como segundo fármaco 24 horas después de la administración del analgésico activo, la magnitud del efecto placebo se correlacionó positivamente con la dosis del medicamento activo administrado antes que el placebo. Estos resultados indican la existencia de un efecto de condicionamiento debido al emparejamiento de diferentes factores relacionados con el contexto de tratamiento (el hospital, el médico, la enfermera y la pastilla) con la acción del fármaco activo sobre el sistema nervioso central. Esto es similar a lo observado en el condicionamiento clásico de los efectos de los medicamentos descrito por Pavlov (1927). Por tanto, cabe considerar que el efecto placebo es una respuesta condicionada. En estos casos, los estímulos-señales provenientes del contexto (la bata blanca, la pastilla o la jeringuilla) son los estímulos condicionantes, el efecto directo del fármaco activo sobre el cerebro es el estímulo no condicionado y el efecto analgésico de la droga es la respuesta no condicionante.

Amanzio & Benedetti (1999) sometieron a prueba esta hipótesis. Para ello, comprobaron la duración de la tolerancia al dolor isquémico en el brazo en un grupo de voluntarios sanos. En ausencia de tratamiento, la duración media de la tolerancia al dolor fue, de forma consistente, de entre 12 y 13 minutos. A continuación, los sujetos participaron en dos sesiones sucesivas durante las cuales fueron expuestos a estímulos condicionantes (infusión intravenosa mediante gota a gota de 0,12 mg de morfina). La morfina hizo que la tolerancia media del grupo aumentara hasta 25-28 minutos. Después de estas sesiones de condicionamiento, se les infundió mediante gota a gota solución salina, pero se les dijo que era morfina. Después de la infusión del placebo (solución salina), la duración media de la tolerancia al dolor fue de unos 20 minutos (comparado con 16 minutos cuando se dijo a los sujetos que la solución salina era un analgésico muy potente y no se había producido el precondicionamiento con morfina). Esto demuestra claramente que existe un efecto de condicionamiento importante.

Los resultados de estos estudios indican que el efecto analgésico puede ser condicionado presentando al sujeto estímulos-señales contextuales y relacionados específicamente con el tratamiento, al mismo tiempo que se procede a la administración del fármaco analgésico. Sin embargo, los estudios experimentales demuestran que el condicionamiento con medicamentos analgésicos no es necesario para obtener una respuesta analgésica placebo. Así, Voudouris y colaboradores consiguieron producir analgesia condicionada *simulando* el efecto analgésico (Voudouris et al 1990). En primer lugar, aplicaron un estímulo doloroso a la piel para determinar el umbral del dolor de los sujetos. A continuación, aplicaron una crema inactiva (placebo) a la piel y volvieron a administrar el estímulo doloroso, pero, sin que el sujeto se diera cuenta, redujeron la intensidad del estímulo para hacerle creer que la crema tenía propiedades analgésicas. Una vez aplicado este estímulo de menor intensidad, se volvió a administrar la crema (placebo) y se aplicó el estímulo doloroso con la misma intensidad que al principio en la misma zona de la piel. Comparado con el grupo al que se administró la crema sin condicionamiento, el grupo condicionado tuvo una reducción estadísticamente significativa en la reducción del dolor. Esto demuestra que, además del condicionamiento directo producido por el fármaco, el hecho de experimentar una reducción del dolor (debido a la disminución de la intensidad del estímulo) puede tener por sí mismo un efecto analgésico importante.

Sugestión y expectativas provocadas verbalmente

Utilizando el paradigma experimental de tolerancia al dolor isquémico producido por un torniquete, Amanzio & Benedetti (1999) comprobaron si la sugestión sola era suficiente para producir un efecto analgésico placebo. En vez de utilizar sesiones de condicionamiento, las sesiones iniciales se compararon con las siguientes, en las cuales se les dijo a los sujetos explícitamente que se les estaba administrando un analgésico potente, cuando en realidad se les administraba solución salina mediante el gota a gota. Este tratamiento produjo un efecto placebo pequeño, pero significativo, lo que demuestra la existencia de dos características del efecto placebo. En primer lugar, la sugestión combinada con una serie de estímulo-señales relacionados con el tratamiento del dolor es suficiente para producir analgesia. En segundo lugar, si bien es suficiente para producir un efecto analgésico placebo, el condicionamiento específico no es necesario para obtener este efecto. Por último, cuando los autores utilizaron *tanto* la sugestión de la analgesia *como* el condicionamiento, el tamaño del efecto placebo fue aproximadamente del doble que el observado sólo con sugestión o sólo con condicionamiento. De ello se deduce que la sugestión por estos factores es aditiva.

La sugestión puede producir una reducción de la intensidad del dolor en zonas específicas del cuerpo. El grupo de investigación de Benedetti administró inyecciones subcutáneas de capsaicina al mismo tiempo en dos zonas de la mano y en dos zonas del pie, lo que produjo un dolor de intensidad moderada en todas las zonas (5-6 en una escala de 10 puntos) (Benedetti et al 1999). A continuación, se aplicó una crema placebo en una de las cuatro zonas y se les dijo a los sujetos que se trataba de un analgésico de uso tópico muy potente. El efecto placebo se observó únicamente en la zona tratada con placebo.

Metaanálisis del efecto placebo en ensayos clínicos y en estudios experimentales

Todo lo dicho hasta aquí indica que la magnitud del efecto placebo viene determinada por varios factores externos, como el hecho de si se induce o no sugestión o si los sujetos son expuestos a un fármaco analgésico activo antes de recibir el tratamiento placebo (condicionamiento). Los metaanálisis recientemente realizados sobre analgesia mediante placebo apoyan esta idea, y demuestran que la magnitud del efecto varía sistemáticamente en función de si el tratamiento placebo se utiliza simplemente como control, como ocurre en la mayoría de los ensayos clínicos, o como una condición experimental diseñada para investigar los mecanismos que operan en la analgesia mediante placebo. Dos metaanálisis han demostrado que la magnitud media del efecto es muy pequeña en los ensayos clínicos no diseñados para estudiar el efecto placebo (d media de Cohen = 0,27 en un metaanálisis de 29 ensayos clínicos [Hrobjartsson & Gotzshe 2001], d media de Cohen en un metaanálisis de 23 estudios = 0,15 [Vase et al 2002]), y es mucho mayor en los estudios experimentales diseñados específicamente para analizar los mecanismos del efecto placebo, con un d media de Cohen = 0,95 en un metaanálisis de 14 estudios (Vase et al 2002).

Una posible explicación de esta diferencia puede estar relacionada con el tipo de información y de sugestión que suele darse a los sujetos en los

ensayos clínicos y en los estudios experimentales. En los ensayos clínicos, los investigadores se abstienen de inducir en los sujetos cualquier tipo de sugestión sobre el efecto analgésico del placebo, y el formulario del consentimiento informado, generalmente, establece únicamente que los sujetos recibirán bien un medicamento activo o bien una sustancia inactiva (placebo). En consecuencia, los sujetos participantes en el ensayo clínico saben que hay una posibilidad de sólo el 50% o menos de recibir el tratamiento activo, por lo que su expectativa de que se va a producir una reducción del dolor es, en el mejor de los casos, incierta. Por el contrario, en los estudios diseñados específicamente para examinar la analgesia mediante placebo, generalmente se induce algún tipo de sugestión sobre la reducción de la intensidad del dolor, por lo que aumenta la expectativa de los sujetos de que tal reducción se va a producir, y, esto a su vez, contribuye al efecto placebo.

DETERMINANTES EXPERIMENTALES DE LA ANALGESIA MEDIANTE PLACEBO: MEZCLA DE EXPECTATIVA, MEMORIA Y DESEO

Dado que existen múltiples factores externos que contribuyen a la analgesia mediante placebo, es razonable pensar que estos factores tienen una influencia en uno o más mediadores próximos, como el deseo de que el dolor disminuya, la expectativa de que tal reducción va a producirse o incluso el recuerdo de un dolor reciente. A continuación, se examina la evidencia existente sobre el papel que desempeña cada uno de estos factores.

Expectativa

Como se ha visto, si la manipulación experimental está asociada con una experiencia dolorosa en la cual la intensidad del dolor es menor de la esperada, el sujeto atribuirá la eficacia en la disminución del dolor a la manipulación realizada. Cuando la manipulación se realice de nuevo, esta vez en presencia del estímulo doloroso, el sujeto tendrá una expectativa consciente de que el dolor será menos intenso. Sin embargo, se puede inducir un efecto similar mediante la sugestión verbal en ausencia de condicionamiento. Es posible que la expectativa intervenga tanto en la sugestión como en el condicionamiento. Según algunos autores, la expectativa consciente de que se va a sufrir un dolor de menor intensidad es el elemento mediador clave en la analgesia placebo.

Para examinar hasta qué punto la analgesia placebo depende de este proceso, Montgomery & Kirsch (1997) manipularon directamente la expectativa consciente después del condicionamiento. Los sujetos fueron condicionados utilizando la reducción de la intensidad del estímulo en presencia de una crema placebo, para simular el efecto analgésico. A algunos de los sujetos se les informó verbalmente de que la crema no contenía ninguna sustancia analgésica y de que el efecto se debía a la reducción de la intensidad del estímulo durante el condicionamiento. Al igual que en el estudio de Voudouris, cuando los sujetos no sabían nada de la manipulación del estímulo, las puntuaciones del dolor disminuían notablemente debido al proceso de condicionamiento. Sin embargo, cuando los sujetos conocían el diseño experimental del estudio y sabían que la crema era inactiva, el efecto placebo desaparecía. A pesar del condicionamiento, la eliminación de la expectativa consciente impidió que se produjera el efecto placebo.

La manipulación de la expectativa mediante las instrucciones verbales también desempeña un papel importante en los modelos de dolor clínico. El grupo de investigación de Benedetti examinó este tema con un grupo de pacientes que estaban siendo tratados con buprenorfina para el dolor postoracotomía (Pollo et al 2001). Inicialmente, se les administró a todos los pacientes una dosis de buprenorfina suficiente para controlar el dolor, y, luego, se les administró solución salina mediante el gota a gota. Los sujetos fueron divididos en tres grupos en función de lo que se les había dicho sobre el contenido del gota a gota. A un grupo se le dijo que era solución salina para mantener la hidratación. A un segundo grupo se le dijo que se les podía administrar bien un analgésico o un bien un placebo (grupo doble ciego). Al tercer grupo se le dijo que el gota a gota era un analgésico muy potente (grupo engañado). Las puntuaciones de dolor se obtuvieron cada 4 horas durante un total de 40 horas, y se les dio instrucciones a todos los sujetos para que pidieran más buprenorfina si la necesitaban para controlar el dolor. Los tres grupos tuvieron los mismos niveles medios de dolor, pero los pacientes del grupo doble ciego necesitaron menos buprenorfina que los del grupo que sabían que el gota a gota era en realidad solución salina. No tiene nada de sorprendente que el grupo engañado fuera el que necesitó la cantidad más baja de buprenorfina. Se observa claramente que es posible conseguir un efecto de dimensión importante de las instrucciones verbales sin necesidad de proceder un condicionamiento específico.

Partiendo de esta idea y utilizando una metodología similar, Price y colaboradores dieron un paso más y preguntaron a los sujetos por sus expectativas de que se iba a producir una reducción de la intensidad del dolor después de la manipulación experimental del placebo (Price et al 1999). De forma similar a como se hizo en los estudios de Montgomery & Kirsch (1997) y de Voudouris (Vouduoris et al 1990) que se han descrito, la manipulación del placebo consistió en administrar dos cremas inactivas y, sin que los sujetos lo supieran, se disminuyó la intensidad del estímulo doloroso (calor) aplicado en dos zonas del antebrazo. Primero, a efectos de obtener las puntuaciones iniciales (basales) de dolor, el estímulo se aplicó a una tercera zona del antebrazo sin tratamiento placebo. Las pruebas de estimulación que se llevaron a cabo en estas condiciones experimentales se denominaron *pruebas de condicionamiento*. A continuación, se examinó el efecto placebo tanto durante las pruebas para la evaluación del placebo (poscondicionamiento) como unos cuantos minutos después de estas pruebas. Los niveles de expectativa del nivel del dolor se puntuaron inmediatamente después de las pruebas de condicionamiento e inmediatamente antes de las pruebas de evaluación del placebo.

Los investigadores observaron que el procedimiento de condicionamiento provocaba expectativas de sentir un dolor de poca intensidad, así como un efecto placebo, y que los niveles de expectativa sobre la intensidad del dolor se correlacionaban fuertemente con las puntuaciones de dolor que se obtuvieron durante las pruebas de evaluación del placebo ($R = 0{,}5$). La expectativa sobre la intensidad del dolor también se correlacionaban fuertemente con las puntuaciones retrospectivas de dolor ($R = 0{,}5$-$0{,}6$). El resultado más sorprendente fue que cuando el efecto placebo se evaluó al mismo tiempo que se realizaba la manipulación del placebo, era mucho más pequeño que cuando se evaluaba unos minutos más tarde; es decir, la magnitud del alivio del dolor atribuida a la manipulación con el placebo aumentaba con el tiempo después de la evaluación inicial (concurrente) del efecto analgésico. La principal razón de esta diferencia es que los sujetos se acordaban de cuál fue la puntuación inicial (basal) de la intensidad del dolor, y sabían que era mucho mayor que la que informaron en el momento de la aplicación del estímulo doloroso. Este aumento de la analgesia placebo debido a la memoria, probablemente desempeña un papel muy importante en la eficacia de las manipulaciones posteriores del placebo.

Efecto del deseo de que disminuya el dolor

En un estudio en el que se utilizó una forma relevante de producir dolor (distensión rectal en pacientes con síndrome de colon irritable), Vase y colaboradores observaron un efecto placebo de dimensiones importantes en respuesta a la sugestión de que «Se sabe que este fármaco reduce el dolor de forma muy notable en algunos pacientes» (Vase et al 2003). Se observó también que la combinación de los niveles de expectativa sobre el dolor con el deseo de que éste disminuyera explicaba una gran

parte de la varianza en la intensidad del dolor visceral en la condición de tratamiento placebo (77%). Por tanto, la combinación de los niveles de expectativa sobre el dolor con el deseo de que la intensidad del dolor disminuya constituye un método alternativo para evaluar la contribución de los factores placebo durante la analgesia. Sin embargo, el grado exacto al cual el deseo de que el dolor disminuya contribuye a la analgesia mediante placebo requiere realizar más estudios en los que se puedan demostrar las circunstancias en las que este factor actúa y aquellas en las que no actúa.

EFECTO NOCEBO

El nocebo es lo contrario del placebo. Se define como la expectativa de que un determinado tratamiento será ineficaz e, incluso, empeorará el dolor. Hay una extensa literatura que demuestra que esta expectativa y la atención al dolor hacen que la intensidad de éste aumente (Sawamoto et al 2000, Villemure & Bushnell 2002). Un ejemplo claro del papel que desempeña la expectativa del dolor es el estudio realizado por Dworkin y colaboradores sobre el efecto del óxido nitroso sobre el dolor provocado por la extracción de la pulpa de una pieza dental (Dworkin et al 1983). Utilizando instrucciones verbales, los investigadores consiguieron que el efecto del óxido nitroso dejara de ser analgésico para pasar a ser hiperalgésico.

Al igual que ocurre con la analgesia placebo, hay evidencia de que el precondicionamiento con un tratamiento ficticio en el contexto clínico puede producir una disminución de la eficacia de un fármaco analgésico activo de apariencia similar. Una de las pruebas más evidentes de que las expectativas pueden reducir la eficacia de los medicamentos analgésicos es el ensayo clínico realizado por Moulin y colaboradores con un grupo de pacientes que sufrían dolor musculoesquelético (Moulin et al 1996). Este ensayo clínico se diseñó como un estudio de grupos cruzados controlado con placebo, de tal forma que la mitad de los sujetos recibieron placebo durante 6 semanas y, después, un derivado de la morfina, mientras que la otra mitad recibió primero el derivado de la morfina y luego el placebo. Cuando se administró como primer tratamiento, el derivado de la morfina tuvo un efecto analgésico significativamente superior al placebo; sin embargo, cuando se administró como segundo tratamiento después de las 6 semanas de placebo, no fue más eficaz que éste. Está claro que el precondicionamiento de los pacientes con la sustancia inactiva produjo una disminución de la eficacia analgésica del derivado de la morfina.

NEUROBIOLOGÍA DE LA ANALGESIA PLACEBO

Una vez establecido que la sugestión, el condicionamiento y la expectativa son factores que desempeñan un papel clave en la aparición de la respuesta analgésica placebo, podemos pasar a examinar los mecanismos biológicos de este fenómeno. Como ya se ha dicho, la manipulación directa de la expectativa tiene un efecto muy poderoso sobre el dolor (Fields 2000). Se trata de un proceso que consta de dos fases. La primera fase consiste en el condicionamiento mediante el cual los estímulos-señales adquieren relevancia (conocemos el significado de las palabras que posteriormente se utilizan para alterar la expectativa). La segunda fase consiste en el proceso mediante el cual los estímulos-señales reducen la intensidad del dolor.

La forma más sencilla de conceptualizar los procesos neuronales que subyacen a la analgesia placebo consiste en pensar que, a través del condicionamiento o de las instrucciones verbales, las señales-estímulos contextuales (p. ej., los estímulos relacionados con el placebo) se convierten en predictivas de la disminución de la actividad en los circuitos de transmisión del dolor. La analgesia placebo se produce cuando los estímulos activan el circuito encargado de suprimir la actividad neuronal provocada por la lesión en los tejidos. No está claro qué estructuras neuronales median el proceso asociativo mediante el cual los estímulos contextuales se convierten en predictivos de la disminución de la intensidad del dolor. Es muy probable que estén implicadas las estructuras cerebrales del sistema límbico, como la amígdala, la zona ventral del cuerpo estriado y la zona anterior de la circunvolución del cuerpo calloso y la corteza prefrontal. De hecho, Petrovic y colaboradores han demostrado que la actividad aumenta en la zona rostral anterior de la circunvolución del cuerpo calloso durante la analgesia placebo (Petrovic et al 2002).

¿Cómo modulan el dolor los circuitos límbicos?

El lugar en el que tiene lugar la modulación podría ser los circuitos talamocorticales que median la sensación de dolor. No obstante, hay razones para pensar que el efecto analgésico provocado por la expectativa es mediado por un circuito de modulación del dolor que incluye ciertas estructuras troncoencefálicas que se proyectan y controlan la transmisión del dolor a nivel del asta trigeminal y dorsal. Los circuitos de modulación del dolor, incluyendo este último, se describen con detalle en el Capítulo 7.

Este circuito incluye estructuras límbicas neocorticales, como la zona anterior de la circunvolución del cuerpo calloso y la corteza orbitofrontal, así como estructuras subcorticales, como el núcleo central de la amígdala y el hipotálamo. Estas dos últimas estructuras se proyectan en la sustancia gris del mesencéfalo que rodea el acueducto de Silvio y, luego, a través de la zona ventromedial del bulbo raquídeo, directamente a las láminas I y II y IV-VI del asta dorsal, que contienen las neuronas de origen de las vías nociceptivas ascendentes. Este circuito modulador es muy importante para la acción analgésica ejercida por los opioides sistémicos, y ha sido implicado también en la analgesia asociada con el condicionamiento al miedo y al estrés (Helmstetter & Tershner 1994, Kim et al 1993).

Basándose en los resultados de los estudios experimentales con animales, que demuestran que este circuito media la analgesia inducida por los opioides, Petrovic y colaboradores utilizaron la tomografía por emisión de positrones (PET) para cartografiar las regiones cerebral que son activadas por el efecto analgésico potente y de corta duración provocado por el opioide remifentanilo (Petrovic et al 2002). Los autores observaron que se producía activación en las siguientes áreas: zona rostral anterior de la circunvolución del cuerpo calloso y otras áreas de la corteza frontal, mesencéfalo y regiones bulboprotuberenciales que se solapan con los componentes ya conocidos del sistema modulador del dolor. Es importante observar que estos autores demostraron que tanto el placebo como la administración de opioides producen una covariación muy significativa de la actividad en la zona rostral anterior de la circunvolución del cuerpo calloso con la actividad de los núcleos de transmisión moduladores del dolor del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo. Esto indica que existen conexiones entre la circunvolución del cuerpo calloso y las regiones moduladoras del dolor del tronco encefálico, tanto en la analgesia producida por los opioides como en la analgesia placebo.

Los estudios experimentales con animales demuestran que, para que se produzca una conexión funcional entre la sustancia gris que rodea el acueducto de Silvio, la zona ventromedial del bulbo raquídeo y el asta dorsal es necesaria la acción de las sustancias opioides endógenas (Bodnar 2000, Roychowdhury & Fields 1996). Si el mismo circuito media la analgesia con placebo y opioides en los seres humanos, la administración de naloxona, que es un antagonista de los opioides, debería producir una disminución significativa o incluso un bloqueo del efecto analgésico placebo. Esto es justamente lo que han demostrado varios estudios (Amancio & Benedetti 1999, Fields & Levine 1984, Grevert et al 1983, Levine et al 1878).

En conclusión, aunque nuestro conocimiento de los circuitos neuronales responsables de la analgesia placebo está lejos de ser completo, poco a poco va apareciendo un cuadro bastante aproximado (véase el Capítu-

lo 11 y Petrovic & Ingvar 2002). Las señales-pistas contextuales predictivas de una respuesta analgésica producen un estado de expectativa, en el que, probablemente, estén implicadas las neuronas del prosencéfalo límbico, incluyendo la zona anterior rostral de la circunvolución del cuerpo calloso. Estas estructuras activan el circuito de modulación del dolor en la sustancia gris que rodea el acueducto de Silvio y en la zona ventromedial del bulbo raquídeo, lo cual, a través de las conexiones funcionales que se establecen gracias a la acción de las sustancias opioides endógenas, inhibe la actividad de las neuronas de transmisión del dolor situadas en el asta dorsal.

RESPUESTA PLACEBO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Existe muy poca información en la literatura sobre el grado en el cual el efecto placebo contribuye a los resultados que se obtienen en la práctica clínica; es decir, en un contexto, por definición, distinto al experimental. Sin embargo, teniendo en cuenta lo que se ha expuesto en este capítulo sobre la forma en la que el efecto placebo puede ser reforzado mediante la sugestión y por el recuerdo de la eficacia de un tratamiento anterior, parece razonable pensar que el componente placebo de los tratamientos activos pueda también verse reforzado por estos mismos factores. Así, el reforzamiento deliberado del componente placebo de un tratamiento clínico activo, generalmente, se consigue cuando el profesional sanitario hace comentarios positivos sobre la eficacia de dicho tratamiento, lo que hace que en el paciente se cree la expectativa de que se va a producir una disminución de la intensidad del dolor. La frecuencia con la cual los profesionales sanitarios realmente hacen comentarios positivos sobre el tratamiento (o, lo que para el caso es lo mismo, comentarios negativos) no se conoce. Así, en contraste con el punto de vista y las conclusiones de Hrobjartsson & Gotzsche (2001), es probable que por lo menos algunos médicos, psicólogos, fisioterapeutas y enfermeras provoquen un efecto placebo importante, y que se podría mejorar el tratamiento del dolor simplemente enseñando a estos profesionales a manejar los factores que intervienen en la analgesia placebo.

Parece obvio que la expectativa desempeña un papel importante en la práctica clínica. Tanto el paciente como el profesional sanitario entran en la situación de tratamiento con un conjunto de expectativas sobre el curso de la enfermedad y la eficacia de las diferentes opciones de tratamiento. Dado que el dolor es subjetivo y la intensidad percibida por el sujeto depende de una serie de mecanismos fisiopatológicos y psicológicos, entre ellos la expectativa, es imposible saber qué proporción de la respuesta (o de la falta de respuesta) depende de la historia natural de la enfermedad, del efecto placebo o nocebo y del efecto directo del tratamiento sobre los procesos generadores del dolor. No obstante, hay una serie de factores que, sin lugar a dudas, pueden influir en los resultados del tratamiento.

En primer lugar, cuanto más ineficaz sea el tratamiento que recibe el paciente, más probabilidad hay de que, en el futuro, el tratamiento no tenga éxito. Esto significa que es importante aplicar un tratamiento eficaz en las primeras fases del curso de la enfermedad. Es fundamental que el paciente crea en la posibilidad de mejorar. Esto puede ser difícil de conseguir en el caso de los pacientes cuyo dolor persiste a pesar de que se le han aplicado muchos tipos diferentes de tratamiento.

En segundo lugar, es importante que el profesional sanitario que decide aplicar un determinado tipo de tratamiento explique al paciente por qué ha elegido ese tratamiento y no otro. Si el profesional tiene dudas sobre la eficacia del tratamiento, y comunica estas dudas al paciente, la eficacia del tratamiento puede verse afectada de forma negativa.

En tercer lugar, puede ser útil explicar al paciente el papel que desempeñan las expectativas, especialmente en aquellos casos en los que existen razones para pensar que éstas pueden influir de forma negativa en la resistencia del paciente al tratamiento.

En cuarto lugar, puede ser conveniente en algunos casos administrar al paciente el medicamento mediante infusión intravenosa gota a gota para demostrarle que es posible disminuir la intensidad del dolor. Puede ocurrir que el efecto de condicionamiento producido por esta administración inicial desempeñe un papel positivo en la eficacia del medicamento cuando se empiece a administrar por vía oral. Como es lógico, si el condicionamiento no ha funcionado, se producirá el efecto contrario.

Por tanto, una vez que los estudios experimentales han identificado cuáles son los factores que contribuyen a la aparición de la analgesia placebo, éstos pueden ser optimizados en la práctica clínica, lo que aumentará la eficacia del tratamiento del dolor. Por ejemplo, se ha demostrado que la combinación de un tratamiento eficaz con una afirmación por parte del profesional sanitario (p. ej., «Se sabe que el medicamento que ha empezado a tomar usted disminuye el dolor de forma significativa en algunos pacientes») refuerza las expectativas del paciente sobre la eficacia del tratamiento (Vase et al 2003). Este refuerzo de las expectativas, a su vez, estaba asociado con una reducción significativa en las puntuaciones de dolor postratamiento en los pacientes que habían recibido un tratamiento placebo. Dado que este tipo de afirmaciones por parte del profesional sanitario se refiere a un hecho real y verdadero, no constituye un engaño, por lo que pueden estar éticamente justificadas. No obstante, es necesario realizar estudios para determinar la posible eficacia de este tipo de sugestiones para conseguir la respuesta placebo en la práctica clínica.

Bibliografía

Amanzio M, Benedetti F 1999 Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. Journal of Neuroscience 19:484–494

Beecher H K 1955 The powerful placebo. Journal of the American Medical Association 159:1602–1606

Benedetti F 1996 The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. Pain 64:535–543

Benedetti F, Arduino C, Amazio M 1999 Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. Journal of Neuroscience 19:3639–3648

Bodnar R J 2000 Supraspinal circuitry mediating opioid antinociception: antagonist and synergy studies in multiple sites. Journal of Biomedical Science 7:181–194

Burton R 1865 The anatomy of melancholy (melancholy anatomized: showing its causes, consequences, and cure). W Tegg, London

de Craen A J M, Tijssen J G P, de Gans J et al 2000 Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos. Journal of Neurology 247:183–188

Dworkin S F, Chen A C, LeResche L et al 1983 Cognitive reversal of expected nitrous oxide analgesia for acute pain. Anesthesia and Analgesia 62:1073–1077

Fields H L 2000 Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. Progress in Brain Research 122:245–253

Fields H L, Levine J D 1984 Placebo analgesia—a role for endorphins? Trends in Neurosciences 7:271–273

Grevert P, Albert L H, Goldstein A 1983 Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. Pain 16:129–143

Helmstetter F J, Tershner S A 1994 Lesions of the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla disrupt antinociceptive but not cardiovascular aversive conditional responses. Journal of Neuroscience 14:7099–7108

Hrobjartsson A, Gotzsche P C 2001 Is the placebo effect powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no-treatment. New England Journal of Medicine 344:1594–1602

Kantor T G, Sunshine A, Laska E et al 1966 Oral analgesic studies: pentazocine hydrochloride, codeine, aspirin, and placebo and their influence on response to placebo. Journal of Clinical Pharmacy and Therapy 7:447–454

Kim J J, Rison R A, Fanselow M S 1993 Effects of amygdala, hippocampus, and periaqueductal gray lesions on short and long-term contextual fear. Behavioral Neuroscience 107:1093–1098

Laska E, Sunshine A 1973 Anticipation of analgesia: a placebo effect. Headache 13:1–11

Levine J D, Gordon N C, Fields H L 1978 The mechanism of placebo analgesia. Lancet 2:654–657

Levine J D, Gordon N C, Bornstein J C et al 1979 Role of pain in placebo analgesia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 76:3528–3531

Montgomery G H, Kirsch I 1997 Classical conditioning and the placebo effect. Pain 72:107–113

Moulin D E, Iezzi A, Amireh R et al 1996 Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. Lancet 347:143–147

Pavlov I P 1927 Conditioned reflexes. Oxford University Press, London

Petrovic P, Ingvar M 2002 Imaging cognitive modulation of pain processing. Pain 95:1–5

Petrovic P, Kalso E, Petersson K M et al 2002 Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network. Science 295:1737–1740

Pollo A, Amanzio M, Arslanian A et al 2001 Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. Pain 93:77–84

Price D D, Milling L S, Kirsch I et al 1999 An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. Pain 83:147–156

Roychowdhury S M, Fields H L 1996 Endogenous opioids acting at a medullary mu-opioid receptor contribute to the behavioral antinociception produced by GABA antagonism in the midbrain periaqueductal gray. Neuroscience 74(3):863–872

Sawamoto N, Honda M, Okada T et al 2000 Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. Journal of Neuroscience 20:7438–7445

Vase L, Riley J L, Price D D 2002 A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. Pain 99:443–452

Vase L, Robinson M E, Verne G N et al 2003 The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. Pain 105(1–2):17–25

Villemure C, Bushnell MC 2002 Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? Pain 95:195–199

Voudouris N J, Peck C L, Coleman G 1990 The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. Pain 43:121–128

Wall P D 1999 The placebo and the placebo response. In: Melzack R, Wall P D. Textbook of pain, 4th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 1419–1430

Whitney C W, Von Korff M 1992 Regression to the mean in treated versus untreated chronic pain. Pain 50:281–285

Wickramasekera I 1980 A conditioned response model of the placebo effect: predictions from the model. Biofeedback and Self-regulation 5:5–18

CAPÍTULO 25

Farmacología central de la transmisión nociceptiva

Tony L. Yaksh

Resumen

La actividad provocada en los aferentes primarios por estímulos aferentes de alta intensidad o por lesiones tisulares produce una señal aferente que activa un modelo de flujo espinófugo evocado que, a su vez, activa conexiones anatómicas supraespinales. Esta revisión plantea los múltiples sistemas transmisores, en función de sus respectivos agonistas y receptores, que están al servicio de estas proyecciones aferente-espinal, espinal-troncoencefálica y troncoencefálica-prosencefálica. Tan importante como las conexiones aferentes son los sistemas que regulan el procesamiento a través de estos elementos que se proyectan rostralmente. Existen varias conexiones locales y de asa larga en cada nivel neuroaxial para modular (aumentar o atenuar) el tráfico aferente provocado. Por consiguiente, se revisa la farmacología de estos sistemas moduladores. De manera importante, se estudia la relación conductual de estos sistemas, definidos anatómica y farmacológicamente, en el procesamiento del dolor mediante la combinación de técnicas para administrar localmente agonistas y antagonistas con el efecto sobre la conducta dolorosa provocado en modelos conductuales bien definidos. El cuadro resultante es el de unas complejas interacciones entre sistemas activados por estímulos nocivos y de procesos moduladores que alteran el mensaje y la conducta generados por esos estímulos.

INTRODUCCIÓN

Los estímulos térmicos o mecánicos agudos, o los estímulos químicos elaborados por el tejido lesionado provocan, cuando se aplican de forma aguda a la piel, músculos o vísceras y en ausencia de condicionamiento o entrenamiento previos, una constelación de conductas bien definidas y de cambios característicos de la función autónoma que son definidos como indicadores de nocicepción. Como indicó Sherrington: «Los estímulos se convierten en excitantes adecuados de dolor cuando son de tal intensidad que amenazan con lesionar la piel» (Sherrington 1906). La composición del síndrome conductual en el animal intacto no anestesiado puede variar con el estado de vigilia, la especie o la edad, pero incluye, de forma característica, signos de agitación, vocalización, esfuerzos coordinados para escapar (retirada del miembro) o para atenuar la magnitud del estímulo (p. ej., lamer o agitar el miembro estimulado). Cuanto más intenso es el estímulo agudo, mayores son los índices de dolor (p. ej., disminución de la latencia de la respuesta o aumento de la magnitud de ésta). Frente a una lesión tisular o una inflamación franca, el organismo muestra con frecuencia pruebas de una conducta dolorosa que prosigue después de eliminar el estímulo lesional, y una conducta dolorosa de la misma magnitud puede ser iniciada por un estímulo de menor intensidad. Se conoce como «hiperalgesia» el estado correspondiente a esta respuesta conductual facilitada. En la práctica, si la hiperalgesia refleja una respuesta exagerada producida por un estímulo francamente inocuo (p. ej., rozar ligeramente la piel), se define como alodinia.

Nuestro objetivo es comprender la farmacología de los sistemas que median estos fenómenos conductualmente relevantes. Pueden considerarse estos sistemas en función de la organización global de los sustratos codificados. Hay tres componentes esenciales:

- Hay una fuerte evidencia de que la información generada por estímulos de alta intensidad pasa por la activación, en serie y en paralelo, de conexiones aferentes que conectan el sitio periférico de estimulación con los centros superiores del neuroeje. Así pues, la conducta provocada por el estímulo físico periférico adecuado refleja la activación de poblaciones específicas de aferentes sensitivos (véase Cap. 1) que, a su vez, sirve para provocar la actividad de un complejo de neuronas del asta dorsal (véase Cap. 4), cuya señal se proyecta a través de los tractos largos, clásicamente en el cuadrante ventrolateral del troncoencéfalo y en el diencéfalo y, desde allí, a la corteza (véase Cap. 11). Por consiguiente, se verá primero la farmacología de estas conexiones aferentes por las que pasa la información desde el aferente primario hasta los centros superiores.
- Este flujo anterógrado de información de la señal excitatoria a través del asta dorsal y hacia los centros superiores es regulada en cada nivel por circuitos locales y de asa larga que, por acciones presinápticas y postsinápticas a la vía aferente, modulan la excitabilidad de la sinapsis por medio de mecanismos presinápticos y postsinápticos a ésta (véase Cap. 7). Como se ha dicho antes, los datos conductuales sugieren claramente que la respuesta a una señal aferente dada puede ser aumentada y reducida (véase Cap. 10).
- Por último, se comprende que la experiencia dolorosa está organizada por sustratos que definen el componente afectivo asociado con estímulos que tienen impacto en la integridad física. Estudios funcionales de imagen han revelado que regiones del cerebro, como la corteza límbica, que no se creía que contribuyeran directamente a la codificación somatosensitiva, son las receptoras de la información asociada con la experiencia dolorosa, y que la actividad de estas regiones a menudo es paralela a los correlatos de las condiciones del estímulo (véanse Caps. 17 y 21).

El presente capítulo trata de proporcionar una visión general de la farmacología asociada con los diversos componentes de este tráfico aferente, con especial atención al papel que tiene aquel sistema en la nocicepción, tal como lo definen los efectos de dichos fármacos en la conducta del organismo ante el dolor.

Una estrategia común en tales investigaciones implica:

- La caracterización anatómica del sistema transmisor y de sus receptores locales.
- Demostrar la activación de los sistemas terminales que contienen «X», mostrando la liberación de «X» cuando se estimulan las terminaciones y las propiedades que rigen esa liberación.
- Demostrar el papel de la actividad sináptica inducida por «X» mediante la aplicación de «X» al cuerpo celular/terminaciones postsinápticas a la célula que contiene «X».
- Demostrar que la liberación de «X» media la acción sináptica producida cuando se activan los terminaciones que contienen «X». Esto se consigue determinando: 1) si la aplicación de «X» exógeno produce una respuesta de características similares a las observadas cuando se estimula la neurona que contiene «X», y 2) si los efectos de «X» y las

acciones fisiológicas producidas cuando se activa el sistema neuronal que contiene el agente «X» son bloqueados por la aplicación local de antagonistas de «X».

Por tanto, al combinar los diversos estados dolorosos inducidos por estímulos específicos y bien definidos, con esfuerzos específicos para evaluar la farmacología de los receptores que existen en las regiones terminales de los enlaces de los tractos a través de los cuales se proyectan dichos estímulos de alta intensidad, puede definirse la importancia conductual de tales sistemas en el procesamiento del dolor. Esta manipulación farmacológica focal del animal intacto y no anestesiado se consigue por medio de la administración de fármacos, de una manera fiable, delimitada, a regiones específicas del sistema nervioso central (SNC). En el cerebro, la colocación de cánulas intracerebroventriculares permite la evaluación de una acción central, pero hay poca capacidad para definir el efecto del fármaco en regiones cerebrales específicas. La colocación estereotáxica de cánulas de microinyección y el uso concurrente de pequeños volúmenes de inyección permiten una influencia local sobre volúmenes anatómicamente limitados de tejido cerebral.

La administración espinal de fármacos utilizando catéteres crónicos o inyecciones agudas ha permitido la exploración de la farmacología de los sistemas espinales que alteran la transmisión nociceptiva (Yaksh y Malkmus 1999). Los factores que rigen el grado de localización de la acción del fármaco tras su administración intracerebral o intratecal han sido revisados en profundidad en otros estudios (Herz & Teschemacher 1971, Yaksh & Rudy 1978, Yaksh et al 1988a).

TRANSMISORES EXCITATORIOS DE LOS COMPONENTES AFERENTES DEL PROCESAMIENTO NOCICEPTIVO

SISTEMAS RECEPTORES MODULADORES DEL AFERENTE PRIMARIO

Fisiología de la sinapsis de primer orden

Varias propiedades caracterizan la interacción entre el aferente primario y la neurona de segundo orden.

Efecto postsináptico

El registro unitario ha indicado que la estimulación del aferente primario tendrá como resultado una poderosa excitación de las neuronas del asta dorsal. Desde alguno de los estudios sistemáticos más antiguos (Hongo et al 1968) no ha habido evidencia de que los aferentes primarios induzcan una inhibición monosináptica en el asta dorsal (para revisiones de la función del asta dorsal, véase Light 1992, Willlis & Cogeshall 1991). Esta propiedad sugiere que los transmisores aferentes putativos deben caracterizarse en gran parte por su capacidad de provocar potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE) en las neuronas de segundo orden del asta dorsal.

Múltiples neurotransmisores en la terminación nerviosa

La estimulación de filamentos nerviosos a intensidades que activan pequeños aferentes de transmisión lenta revela, clásicamente, la existencia de por lo menos dos poblaciones de PPSE que se cree que son monosinápticas: 1) rápidas y de breve duración, y 2) retrasadas y de duración prolongada (Gerber & Randic 1989a, King et al 1988, Schneider & Perl 1988, Urban & Randic 1984, Yoshimura & Jessell 1989). Mientras que la presencia de diferentes PPSE en la misma membrana puede reflejar una señal de entrada monosináptica a partir de dos familias diferentes de axones y/o la presencia de interneuronas que contribuyan al PPSE lento, esas morfologías múltiples de PPSE también pueden reflejar, de hecho, la presencia de varias clases distintas de neurotransmisores liberados por una terminación nerviosa dada y que actúan sobre la neurona del asta dorsal, como aminoácidos excitatorios (Gerber & Randic 1989a, 1989b, Jessel et al 1986, Schneider & Perl 1988), purinas (Fyffe & Perl 1984) y péptidos (Murase et al 1989, Ryu et al 1988). Esta liberación de múltiples transmisores desde una sola terminación en una sola sinapsis es apoyada por microscopia electrónica, que muestra con frecuencia la presencia de poblaciones de vesículas en el asta dorsal bien diferenciadas morfológicamente (corpúsculo claro pequeño frente a corpúsculo denso grande) (Hokfelt 1991). Tales diferencias concuerdan con el conocimiento generalizado en neurobiología de que tales vesículas morfológicamente distintas reflejan la contención de diferentes clases de neurotransmisores liberables dentro de la misma terminación nerviosa (De Biasi y Rustioni 1988). La inspección de la distribución de glutamato indica, por ejemplo, que está contenido probablemente en las vesículas de corpúsculos abiertos pequeños mientras que las vesículas con corpúsculos densos se cree que contienen péptidos (Hokfelt 1991).

Intensidad del estímulo y liberación aferente

Una importante característica del proceso de codificación aferente primario es que la frecuencia de la actividad pico de un axón aferente es, en gran parte, función de la intensidad del estímulo periférico (véase Cap. 1). En las terminaciones espinales los estímulos de alta frecuencia llevan a una apertura progresiva de los canales del calcio sensibles al voltaje que sirven para movilizar vesículas para la liberación del transmisor. Por consiguiente, la liberación del transmisor y la despolarización postsináptica serán, clásicamente, función de la frecuencia del potencial de acción. Es importante saber que, como se revisará más adelante, que el acoplamiento entre tráfico aferente y liberación puede ser aumentado o disminuido considerablemente por factores locales que regulan el acoplamiento excitación-secreción (p. ej., como en la apertura del canal del calcio sensible al voltaje) o el estado de despolarización terminal.

Transmisores aferentes y sus receptores

En la actualidad, el análisis de las capas marginal y gelatinosa del asta dorsal (regiones en las que se sabe que terminan los aferentes pequeños) y de las pequeñas células del ganglio de la raíz dorsal (consideradas como las células de origen de los pequeños axones aferentes amielínicos) ha revelado la presencia de un gran número de posibles candidatos a transmisores. Como se dijo antes, la circunstancia común es que haya múltiples neurotransmisores dentro de una terminación dada, con relativa frecuencia un aminoácido excitatorio (p. ej., glutamato) y un péptido (p. ej., sustancia P). Dada la capacidad del glutamato, que actúa por medio de receptores activados por canales del Na^+ o del Ca^{2+}, para producir un PPSE rápido, y de los péptidos para disminuir la conductancia al K^+ para producir PPSE lentos, esa co-contención proporciona una composición de sucesos postsinápticos que deben ser evocados por una sola terminación. Con respecto a las vesículas de corpúsculos densos, es cierto que pueden definirse diferentes poblaciones de aferentes basándose en el contenido peptídico. Por ejemplo, el análisis histoquímico de las células del ganglio de la raíz dorsal ha revelado clásicamente que el 50% contiene péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el 30% contiene sustancia P (SP); el 96% de las células CGRP-positivas también mostraban inmunorreactividad SP (Ju et al 1987a, 1987b). El papel de cada una de estas poblaciones distintas de terminales está por determinar, pero sugiere un importante mecanismo de codificación aferente. Una carac-

terística importante de estos agentes es su capacidad de ser liberados en el medio extracelular tras la despolarización de las terminaciones aferentes primarias. Así, se ha demostrado in vivo la liberación de SP (Kuraishi et al 1989, Yaksh et al 1980), CGRP (Morton & Hutchinson 1990, Saria et al 1986), polipéptido intestinal vasoactivo (VIP; Yaksh et al 1982a), somatostatina (Morton et al 1988) y glutamato (Skilling et al 1988) tras la activación de las fibras C aferentes. En la Figura 25.1 se presenta un esquema organizativo de los transmisores aferentes.

Aminoácidos

Sistema transmisor. Se observa glutamato y aspartarto en más de la mitad de las células del ganglio de la raíz dorsal (GRD) (Battaglia & Rustioni 1998, Tracey et al 1991). Muchas neuronas sensitivas que muestran inmunorreactividad al glutamato tienen pequeños pericariones que se unen a los pequeños aferentes primarios. Estudios electromicrográficos usando marcadores de transporte aferente han mostrado que el glutamato está en los terminales del asta dorsal de gran parte de los axones, tanto mielínicos como amielínicos (Broman et al 1993). Estos hallazgos concuerdan con la observación de transportadores de glutamato en las fibras Aβ y Aδ, así como en las C (Hughes et al 2004, Oliveira et al 2003, Todd et al 2003). Es importante destacar que también se identificó la presencia de inmunorreactividad al glutamato y de transportador de glutamato en grandes agrupaciones de neuronas del asta dorsal.

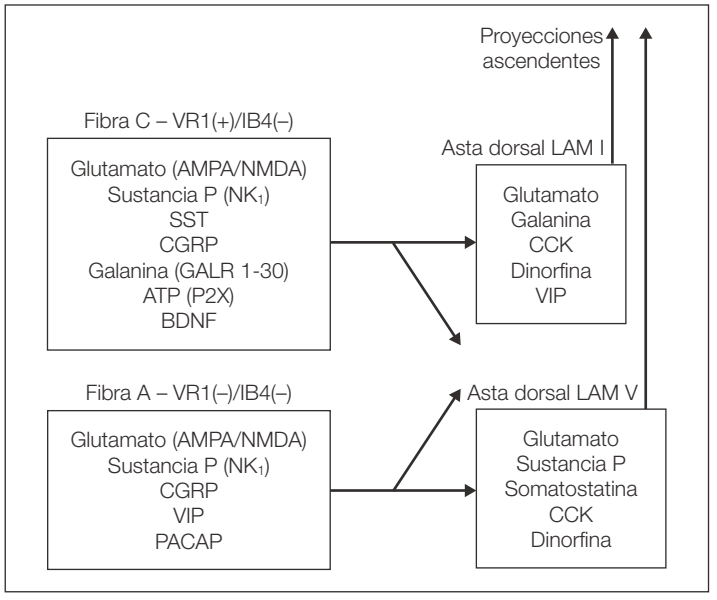


Fig. 25.1• Esquema organizativo que indica los transmisores que están presentes en aferentes primarios y en las neuronas de proyección superficiales (lámina I, LAM I) y profundas (lámina V, LAM V). La premisa unificadora es que el principal efecto postsináptico de los aferentes primarios es una excitación monosináptica. Como se indica, ambas clases de aferentes pequeños hacen contacto con las diversas familias de neuronas, algunas de las cuales son interneuronas y otras son neuronas de proyección. En cualquier caso, el transmisor principal es el glutamato. La mayoría de estos aferentes también son peptidérgicos, y una parte importante de estos axones con receptores vaniloides (VR1) expresan péptidos, como la sustancia P. Se indica dónde está una fuerte evidencia que apoya un receptor postsináptico en particular. Los detalles de este esquema se analizan en el texto adjunto. ATP, trifosfato de adenosina; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; CCK, colecistocinina; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; NO, óxido nítrico; PACAP, polipéptido activador de la adenilatociclasa hipofisaria; SST, somatostatina; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

La activación específica de pequeños aferentes con capsaicina provoca la liberación de glutamato por las neuronas aferentes primarias (Jeftinija et al 1991). La recuperación de glutamato y aspartato en microdializados de la médula espinal in vivo está aumentada varias veces tras la inyección de productos químicos nocivos en la periferia (Malmberg & Yaksh 1995a, Marsala et al 1995, Skilling et al 1988, Sluka & Westlund 1992, Sorkin et al 1992), proporcionando apoyo adicional a la hipótesis de que glutamato y aspartato son liberados desde los aferentes nociceptivos, aunque en estos estudios no se excluyen otras fuentes celulares de aminoácidos excitatorios. La observación de que la inhibición del transportador de glutamato GLT-1 tuvo como resultado una importante reducción de la conducta nociceptiva en la prueba del formol sugiere la importancia de la liberación espinal de glutamato en el procesamiento nociceptivo medular. Se hicieron observaciones similares tras el tratamiento espinal con GLT-1 marcado con oligonucleótidos antisentido (Niederberger et al 2003). Estos datos sugieren que la inhibición de la actividad o de la expresión del GLT-1 reduce la eficacia sináptica excitatoria y, por consiguiente, la nocicepción.

Receptores. Los efectos postsinápticos de los aminoácidos excitatorios espinales reflejan sus potentes efectos excitatorios sobre la mayor parte de las neuronas medulares y por su potente capacidad para iniciar una conducta dolorosa en animales tras su administración espinal. Estos efectos son mediados por una interacción específica con varios receptores ionotrópicos del glutamato: ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), kainato y N-metil-D-aspartato (NMDA). Cada uno está constituido por múltiples subunidades de diferentes familias de genes que forman poros activados por el glutamato, que se extienden a través de la membrana. En otra parte se dan detalles sobre esos ensamblajes (Mayer & Armstrong 2004). Las inyecciones intratecales de agonistas del receptor de glutamato han destacado la importancia de los sitios NMDA y no NMDA en la producción de poderosas conductas algógenas (Aanonsen & Wilcox 1987, Coderre & Melzack 1992a, Kontinen & Meert 2002, Malmberg & Yaksh 1992b, Sun & Larson 1991).

Receptores AMPA. El AMPA es un ionóforo activado por el glutamato compuesto por subunidades que, al ser activadas, producen un aumento transitorio de la conductancia de pequeños cationes (sodio). Las subunidades están presentes en grandes concentraciones en membranas aferentes no primarias del asta dorsal superficial y en neuronas motoras del asta anterior y células de Renshaw (Tachibana et al 1994). También fueron inmunoteñidas células no neuronales. Sin embargo, los receptores AMPA del asta dorsal muestran una disminución tras la rizotomía (Carlton et al 1998). Además, estudios electrofisiológicos muestran actividad mediada por receptores AMPA presinápticos en terminales espinales aferentes (Lee et al 2002). La activación del receptor AMPA tiene como resultado una apertura transitoria del canal, con el resultado de un flujo de entrada de iones de sodio que lleva a una marcada despolarización. También se sabe que una población de receptores AMPA es permeable al calcio, una propiedad debida a la ausencia de una subunidad Glur 2 (Hollman et al 1991). Estos receptores AMPA permeables al calcio están presentes en las neuronas de la lámina I, algunas de las cuales son positivas al receptor de neurocinina I (NK_1), y en las neuronas externas de la lámina II (Engelman et al 1999).

Fisiología del AMPA. Los trabajos con los antagonistas AMPA han destacado que la transmisión sináptica entre aferentes primarios y neuronas superficiales y profundas del asta dorsal es conducida principalmente por receptores AMPA (Gerber & Randic 1989a, 1989b, Randic et al 1993, Seagrove et al 2004, Yoshimura & Jessell 1990, Yoshimura & Nishi 1993) y que los receptores kainato/NMDA sólo contribuyen en un pequeño componente de los PPSE. En consecuencia, se ha visto que los antagonistas AMPA aplicados iontoforéticamente bloquean la

excitación aguda en las neuronas del asta dorsal, iniciada por axones grandes mielinizados y por axones pequeños, mielínicos y amielínicos. En consecuencia, los antagonistas selectivos AMPA son eficaces para bloquear las respuestas de las neuronas del asta dorsal a estímulos mecánicos y térmicos nocivos en animales sanos (Dougherty et al 1992, King & López-García 1993). Estudios sobre el sitio AMPA permeable al calcio en la médula espinal ex vivo han mostrado que la activación de estos receptores, que provoca un flujo aumentado de calcio, sirve para reforzar la transmisión sináptica mediada por receptores AMPA (Gu et al 1996). El bloqueo de los sitios espinales AMPA permeables al calcio con toxina de araña joro facilitó la respuesta evocada de la fibra C, pero no la de la fibra A, de las neuronas del asta dorsal (Stanfa et al 2000).

Conducta mediada por AMPA. La inyección intratecal de antagonistas AMPA, como CNQX, produce un bloqueo franco de la respuesta conductual al toque ligero y a estímulos aversivos agudos, como en la placa caliente o en el coletazo, así como de los estados facilitados producidos por la lesión tisular (Nozaki-Taguchi & Yaksh 2002, Pogatzki et al 2000). Es importante destacar que tras la administración intratecal de dosis ligeramente mayores, se produce, además una disfunción de los miembros traseros, resaltando el efecto sobre la función del asta anterior y el probable bloqueo de la señal de entrada excitatoria desde los grandes aferentes propioceptivos. Así pues, mientras que el análisis conductual sugiere que los antagonistas AMPA alterarán la señal de entrada nociceptiva, su perfil funcional enfatiza el amplio espectro de los puntos terminales bloqueados tras su administración intratecal. Hay que observar que la jorotoxina y la filantotoxina, por vía intratecal, bloqueadoras del sitio AMPA permeable al calcio, bloquearon la alodinia mecánica producida por lesión térmica, la hiperalgesia térmica provocada por carragenina y la alodinia mecánica, con efecto mínimo sobre las latencias agudas de escape térmico (Jones & Sorkin 2004, Sorkin et al 2001).

Receptores de kainato. El receptor de kainato está compuesto por múltiples subunidades diferenciables, con propiedades fisiológicas y farmacológicas definidas (Wilding & Huettner 2001). Al activarse, los receptores kainato se vuelven permeables a cationes monovalentes (Na^+, K^+), aunque se han descrito variantes que también son permeables al Ca^{2+} (Huettner 2003). Con bajas concentraciones de agonistas se puede producir una desensibilización persistente (Paternain et al 1998). La autorradiografía muestra unión densa de kainato en las láminas I y II, y menor en láminas más profundas (Mitchell & Anderson 1991). La inmunohistoquímica muestra marcaje de subunidad de kainato en los pericariones de las láminas I-III (Yung 1998). La inmunotinción también colocaliza la isolectina B4 (IB4) y la subunidad B de la toxina del cólera, y se ve reducida significativamente por la rizotomía (Hwang et al 2001). Esta localización aferente presináptica es confirmada por identificación de subunidades de kainato, pero no de sustancia P, en las células del GRD marcadas con IB4 y receptor vaniloide 1 (Lee et al 2001). Los receptores de kainato, presinápticos y postsinápticos, pueden desempeñar un papel en la transmisión en las sinapsis aferentes primarias medulares. Presinápticamente, las subunidades de kainato están presentes en las terminaciones aferentes primarias, donde pueden servir como autorreceptores presinápticos (Hwnag et al 2001).

Fisiología del kainato. El bloqueo poskainato reveló su papel en un potencial lento independiente de AMPA/NMDA, que fue más pronunciado para intensidades de estimulación suficientes para activar las fibras Aδ y C de umbral alto (Li et al 1999). Como alternativa, los receptores de kainato en las neuronas inhibidoras del asta dorsal pueden llevar a un aumento de la liberación de GABA. Se ha sugerido que este aumento puede llevar a una *disminución* paradójica de la inhibición de $GABA_B$ por medio de una retroalimentación negativa en los autorreceptores $GABA_B$ (Kerchner et al 2001).

Conducta mediada por kainato. Los antagonistas con preferencia por el receptor de kainato, por vía intratecal, mostraron acciones antinociceptivas en las pruebas del coletazo, de la placa caliente y pruebas mecánicas de umbral doloroso (Li et al 1999).

Receptor NMDA. El receptor de NMDA es un ionóforo de calcio activado por glutamato compuesto por una serie de subunidades (Mori & Mishima 1995).

Fisiología del NMDA. Se ha mostrado que el antagonismo del receptor de NMDA tiene poco efecto sobre la excitación aguda postsináptica en ausencia de un estímulo condicionante (Dickenson & Sullivan 1987).

Conducta mediada por NMDA. El bloqueo de los receptores espinales NMDA por administración intratecal no altera los umbrales agudos térmicos o mecánicos (Yaksh et al 1995). Por tanto, no se contemplarán aquí más detalles de este receptor. Como se revisará más adelante, este receptor tiene un importante papel para aumentar la excitación aferente evocada ante una estimulación condicionante.

Neurocininas

Sistema transmisor. La sustancia P (SP) fue el primer péptido definido específico para aferentes sensitivos pequeños, y sigue siendo el mejor caracterizado. Junto con varios péptidos de secuencia similar (p. ej., neurocinina A, NK_A) está ampliamente distribuida entre las neuronas pequeñas IB4(−) del ganglio de la raíz dorsal. Los terminales centrales de estas neuronas del GRD de pequeño diámetro IB4(−) terminan en la parte interna de la lámina II de la médula (Pan et al 2003). Basándose en la medida de la velocidad de conducción de los axones identificados, alrededor de la mitad de las fibras C y el 20% de las fibras Aδ contienen SP (McCarthy & Lawson 1989). Además, poblaciones de neuronas de proyección bulboespinal también contienen y, probablemente, liberan SP (Hokfelt et al 2000). Se ha demostrado que la liberación de SP en la médula espinal es secundaria a la estimulación directa de los terminales centrales de fibras C por la capsaicina (Jhamandas et al 1984), por la activación aguda de fibras C (Go & Yaksh 1987, Yaksh et al 1980) y por estímulos nocivos mecánicos (Kuraishi et al 1989, Oku et al 1987) y fríos (Tiseo et al 1990). Utilizando electrodos cubiertos de anticuerpos, se ha demostrado que SP y NK_A son liberadas en la parte superficial del asta dorsal, en respuesta a estímulos nocivos térmicos, mecánicos, y químicos (Díez Guerra et al 1988, Duggan et al 1988, 1990). Usando la internalización de receptores NK_1 como índice de actividad sináptica, se ha demostrado que los estímulos nocivos periféricos inician una liberación de SP dependiente de la intensidad de la estimulación (Allen et al 1997, Honor et al 1999, Mantyh et al 1995).

Receptores. Se han identificado varias clases de receptores de NK (Almeida et al 2004); son receptores acoplados a la proteína G que sirven para estimular la fosfolipasa C, llevando a la degradación de fosfoinositol y a una elevación del calcio intracelular. Cuando este receptor está ocupado muestra internalización, como en otros receptores acoplados a la proteína G (Mantyh 2002). Los receptores NK_1 están distribuidos densamente en las neuronas superficiales del asta dorsal, muchas de las cuales se proyectan al troncoencéfalo (lesión rostroventral del bulbo raquídeo) y al diencéfalo (núcleo parabraquial) (Spike et al 2003, Todd 2002) y, en menor grado, a la parte profunda del asta dorsal (Stucky et al 1993). También se encuentran receptores NK_3 en la superficie del asta dorsal (Ding et al 2002).

Fisiología. Se ha demostrado que la liberación espinal de neurocininas, especialmente de la SP:

- Provoca actividad en las neuronas nociceptivas del asta dorsal (Salter y Henry 1991);

- Produce una agitación leve (Hylden y Wilcox 1981, Seybold et al 1982);
- Induce una potente hiperalgesia (Hua et al 1999, Malmberg & Yaksh 1992b, Papir-Kricheli et al 1987, Yashpal et al 1982) y una conducta de agitación leve en animales no anestesiados.

En los distintos sitios taquicinina parece que, basándose en estudios de los efectos de agonistas y antagonistas, los receptores NK_1 y, tal vez, NK_2 son de la mayor importancia en la nocicepción (Fleetwood-Walker et al 1988, Laneuville et al 1988). Los antagonistas de los receptores espinales de NK_1 reducen la posdescarga de las neuronas del asta dorsal provocada por estímulos nocivos agudos (Radhakrishnan & Henry 1991).

Conducta. Estudios conductuales han destacado que los antagonistas intratecales no alteran la conducta nociceptiva aguda (p. ej., placa caliente), pero disminuyen el estado hiperalgésico inducido por estímulos persistentes, como los observados en la prueba de la fenidina (Hua et al 1998, Yamamoto & Yaksh 1991, Yashpal et al 1993), la hiperalgesia térmica producida por carragenina (Gao et al 2003) y la nocicepción visceral (Gaudreau & Plourde 2003, Okano et al 2002). Se han descrito resultados convergentes en ratas con reducción de la expresión de la proteína NK_1 con antisentido intratecal (Hua et al 1998) y en ratones carentes de receptor NK_1 (Laird et al 2001). Se ha demostrado que los antagonistas con preferencia de NK_3 deprimen la sumación sináptica *(wind-up)* espinal (Barbieri & Nistri 2001), la sensibilización central de un reflejo espinal de retirada (Houghton et al 2000) y reducen la hiperalgesia en modelos artríticos (Zaratin et al 2000).

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Sistema transmisor. Se expresa inmunorreactividad tipo CGRP en, aproximadamente, el 45-70% de las neuronas de los GRD lumbares (McCarthy & Lawson 1990, Verge et al 1993). Basándose en la velocidad de conducción de las neuronas identificadas, la mayoría de las que contienen CGRP podrían clasificarse como nociceptivas (p. ej., CGRP: 46% de las fibras C, 33% de las fibras Aδ y 17% de las fibras Aβ; McCarthy & Lawson 1990). El CGRP es liberado desde los terminales espinales de las neuronas aferentes primarias por estímulos mecánicos y térmicos de alta intensidad, así como por la inyección de irritantes locales (Garry & Hargreaves 1992, Morton & Hutchison 1989).

Receptores. Se cree que los efectos del CGRP son mediados por el receptor tipo calcitonina, que es un receptor acoplado a la proteína G, con siete dominios transmembranarios (Hay et al 2004).

Fisiología. La aplicación de CGRP sirve para inducir la facilitación espinal de la respuesta del asta dorsal que ha sido bloqueada por el antagonista CGRP putativo (Sun et al 2003). Se ha demostrado que la aplicación iontoforética produce una potenciación de los efectos despolarizantes de la SP (Biella et al 1991).

Conducta. La administración intratecal de secuencias parciales de CGRP que se creía que eran antagonistas tuvo como resultado la reducción de la hiperalgesia inducida por capsaicina intradérmica (Sun et al 2003). Se ha descrito que la administración espinal de un antagonista del CGRP aumenta la latencia del escape térmico, con inflamación y sin ella (Yu et al 1996). Además, se ha demostrado que el antagonismo CGRP disminuye la respuesta de contorsión inducida por fenilbenzoquinona (Saxen et al 1994) y la hiperalgesia térmica y la alodinia táctil que se observan, por otra parte, tras hemisección medular (Bennet 2000).

Somatostatina

Sistema transmisor. La inmunorreactividad de la somatostatina (SST) está limitada a poblaciones de células pequeñas en el GRD y a neuronas pequeñas del asta dorsal (Kiyama & Emson 1990, O'Brian et al 1989, Tessler et al 1986, Zhang et al 1993). También se ha identificado SST en poblaciones de células de proyección bulboespinal (Krisch 1981). Los primeros trabajos demostraron que la SST era liberada de la médula espinal por capsaicina (Gamse et al 1981); trabajos posteriores indicaron la liberación diferencial de SST en la médula espinal en respuesta a estímulos térmicos nocivos, pero no a estímulos mecánicos nocivos (Kuraishi et al 1985, Morton et al 1989, Tiseo et al 1990).

Receptores. La SST y sus análogos actúan por medio de una familia de receptores acoplados a la proteína G (SST_{1-5}) ampliamente distribuidos en el cerebro y en la periferia. SST_1, SST_2 y SST_5 sirven para inhibir la apertura de los canales del calcio sensibles al voltaje (Olias et al 2004). La unión y la inmunohistoquímica en paralelo mostraron receptores de SST en las láminas I-III, para los subtipos de receptores 1, 2 y 3, y en el asta motora (Segond von Banchet et al 1999). Parte de esta inmunorreactividad está probablemente en las interneuronas y en los terminales de los aferentes sensitivos. La inmunorreactividad a SST3-r también está presente en un gran porcentaje de neuronas GRD y en neuronas motoras (Senaris et al 1995).

Fisiología. Se ha demostrado que la SST inhibe el disparo de las neuronas del asta dorsal espinal en respuesta a estímulos nocivos (Chapman & Dickenson 1992, Randic & Miletic 1978, Sandkuhler et al 1990) mediante una disminución de la excitabilidad de la membrana postsináptica por activación de una conductancia rectificadora de K^+ hacia el interior (Kim et al 2002). Otro trabajo ha hecho hincapié en una activación bifásica de las neuronas dependiente de la concentración y en una depresión duradera que sugiere toxicidad (Delfs & Dichter 1983). Tras la administración intratecal, la SST aumentó el reflejo EMG de la pata trasera (Wiesenfeld-Hallin 1985) y facilitó la nocicepción térmica (Wiesenfeld-Hallin 1986).

Conducta. Existe una considerable controversia sobre el efecto de la SST y de sus análogos por vía espinal. Los primeros trabajos sugirieron que era antinociceptivo; sin embargo, otros estudios indicaron que la antinocicepción se observaba con dosis que producían disfunción motora pronunciada (Gaumann & Yaksh 1988, Gaumann et al 1989, Mollenholt et al 1988, Spampinato & Ferri 1991). Es probable que estas importantes diferencias puedan estar relacionadas con la naturaleza de los múltiples receptores activados por los distintos agonistas. La farmacología espinal de estos efectos excitatorios e inhibitorios mediados por el receptor, no ha sido estudiada del todo hasta la fecha.

Péptido intestinal vasoactivo (VIP)/polipéptido activador de la adenilatociclasa hipofisaria (PACAP)

Sistema transmisor. VIP y PACAP son miembros estructuralmente relacionados con la superfamilia glucagón/secretina (Dickinson & Fleetwood-Walker 1999). Las neuronas VIP-positivas son numerosas en las neuronas aferentes primarias de los nervios raquídeos torácicos y, en particular, sacros, así como en nervios craneales que inervan las vísceras (Kawatani et al 1986, Kuo et al 1985, Yaksh et al 1988b). La expresión del VIP y ARNm está localizada fundamentalmente en las neuronas del GRD de pequeño o mediano tamaño (Dun et al 1996, Nahin et al 1994). Se ha demostrado que la estimulación aferente, pero no la capsaicina espinal, libera VIP desde la médula espinal (Takano et al 1993, Yaksh et al 1982b).

Receptores. La capacidad de unión del VIP está concentrada en las láminas espinales I y II (Yashpal et al 1991). También se ha identificado el PACAP en aferentes pequeños, finos, que, a diferencia del VIP, son sensibles a la capsaicina. La capsaicina tiene como resultado la libe-

ración y la depleción del PACAP en la médula espinal (Zhang et al 1997). El VIP y el PACAP son reconocidos por una familia de tres receptores que, por clonación, se ha visto que son receptores activadores de adenilato ciclasa acoplados a la proteína G (Lutz et al 1993). El mensaje para cada uno de los tres receptores está presente en el asta dorsal de la médula, especialmente en las láminas II-IV (Dickinson et al 1999).

Fisiología/conducta. Iontofóricamente, el VIP y el PACAP provocan la excitación de neuronas del asta dorsal (Dickinson et al 1997, 1999, Xu & Wiesenfeld-Hallin 1991). El VIP intratecal inicia una facilitación de los reflejos flexores espinales. La administración espinal de un antagonista del VIP no tuvo efectos sobre este criterio de valoración (Wiesenfeld-Hallin 1989). La aplicación del PACAP o de un agonista PACAP putativo (maxadilan) provocó una despolarización espinal duradera (Xu & Wiesenfeld-Hallin 1996) e hiperalgesia (Narita et al 1996). A la inversa, se observó que la aplicación de un antagonista del PACAP putativo inducía una respuesta de despolarización lenta, y reducía la activación provocada por la estimulación en secciones de la médula espinal. Otros han descrito la inhibición del reflejo flexor provocado por fibras C (Zhang Y et al 1993), el bloqueo del coletazo (Narita et al 1996) y una reducción de la sacudida inducida por formalina (Zhang Y et al 1993). Por tanto, es objeto de controversia si el PACAP es o no nociceptivo o antinociceptivo, y dice mucho, sin duda, de los sistemas y receptores específicos que se examinan (Dickinson & Fleetwood-Walker 1999).

Galanina

Sistema transmisor. La expresión de la galanina se produce en los ganglios de la raíz dorsal y en el asta dorsal de la médula (Hokfelt et al 1987, Michener et al 1990). En el asta dorsal de la médula, la galanina se halla, fundamentalmente, en células pequeñas GABA y encefalina (Simmons et al 1995, Zhang X et al 1993). En los ganglios de la raíz dorsal no se han caracterizado el calibre de las fibras asociadas con las neuronas positivas a la galanina (Lawson et al 1993) ni los estímulos a los que responden. No se han definido los estímulos fisiológicos que provocan la liberación de galanina en la médula espinal de animales sanos; sin embargo, el péptido no es liberado en respuesta a estimulación nociva, térmica o mecánica (Morton & Hutchison 1989).

Receptores. Se han clonado tres receptores de galanina ($Gal_{1\text{-}3\text{-}r}$), y pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G (Branchek et al 2000). La activación de $Gal_{1\text{-}r}$ o de $Gal_{3\text{-}r}$ produce hiperpolarización por vía Gi/o, mientras que la activación de $Gal_{2\text{-}r}$ lleva a la estimulación de Gq/11 y produce movilización de calcio (Branchek et al 2000). Los tres receptores transcritos están presentes en GRD y médula espinal (Waters & Krause 2000). Se encuentra ARNm de $Gal_{1\text{-}r}$ en neuronas locales de la lámina II (Parker et al 1995).

Fisiología. Los estudios iniciales indicaron que la galanina intratecal facilita, en bajas dosis, e inhibe, en dosis altas, el reflejo flexor en respuesta a estimulación nociva (Wiesenfeld-Hallin et al 1988). Actualmente, se sabe que los agonistas con preferencia por $Gal_{1\text{-}}$ intratecal (galanina 1-29), pero no los que la tienen por $Gal_{2\text{-}r}$ (galanina 2-11), inhiben la liberación espinal de SP, como se evalúa por la internalización del receptor de NK_1 provocada por compresión de la pata; y la liberación espinal de prostaglandina E2 (PGE2) provocada por la SP intratecal fue bloqueada por agonistas con preferencia por $Gal_{1\text{-}r}$- y $Gal_{2\text{-}r}$-. Se consideró que estos datos apoyaban una acción presináptica y postsináptica de $Gal_{1\text{-}r}$ y una acción postsináptica de $Gal_{2\text{-}r}$ en el asta dorsal de la médula espinal (Hua et al 2005).

Conducta. Se informó que las dosis intratecales bajas de galanina producían una reducción significativa del umbral mecánico (Kerr et al 2000, Liu et al 2001), mientras que se indicó que dosis elevadas producían vocalización (Cridland & Henry 1998). Basándose en agonistas con preferencia por Gal_1- frente a Gal_2-, se creyó que esta sensibilidad aumentada era mediada por $Gal_{2\text{-}r}$. $Gal_{1\text{-}29}$, pero no $Gal_{2\text{-}11}$, inhibió sensiblemente la conducta de sacudida inducida por inyección de formalina en la pata, mientras que ambas bloqueaban la hiperalgesia inducida por SP intratecal (Hua et al 2004).

Trifosfato de adenosina

Sistema transmisor. Se cree que el trifosfato de adenosina (ATP) es liberado en parte por aferentes primarios (Gu 2003, Matsuka et al 2001, Stevens & Fields 2000). En cultivo, se ha observado la liberación de ATP desde los axones del GRD tras la estimulación eléctrica de los axones (Stevens & Fields 2000).

Receptores. Debido a las múltiples subunidades, se han identificado por lo menos 10 receptores funcionales P2X r-homómeros y heterómeros (Khakh et al 2001, North 2002). Los receptores P2X se expresan en varios sitios de las neuronas y de células no neuronales (Fields 2004, Kennedy et al 2003). Estos efectos son antagonizados por la aplicación local de antagonistas. También se ha postulado un importante efecto sobre los terminales aferentes primarios, basándose en la capacidad de los agonistas P2X para iniciar la liberación del transmisor aferente (véase más adelante). El pensamiento actual apunta hacia un importante papel de esta liberacion evocada de ATP aferente en la activación de la glía adyacente (Stevens & Fields 2000). Más adelante se explicará con más detalle el papel de las purinas en la transmisión del dolor, y los resultados de manipular sus efectos sobre la conducta.

Factor neurotrófico derivado del cerebro

Se ha demostrado que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es sintetizado por neuronas pequeñas del GRD, transportado a los terminales medulares (Michael et al 1997) y liberado por capsaicina o por estimulación eléctrica de las raíces dorsales (Lever et al 2001). De manera importante, esta liberación es maximizada por estimulación en ráfagas de alta frecuencia y disminuida por antagonistas del receptor de NMDA. Se desconoce el papel del BDNF tras la liberación espinal, aunque puede servir como modulador de la transmisión sináptica (Snider & McMahon 1998). La complejidad de sus acciones es sugerida por la observación de que, mientras el BDNF por vía intratecal disminuye la respuesta de sacudida a la formalina (Siuciak et al 1995), las respuestas provocadas por NMDA son aumentadas tras regulación al alta del BDNF en el GRD, y esta excitabilidad aumentada es reducida por la proteína de unión del receptor de BDNF (Kerr et al 1999).

Mezcla de efectos postsinápticos

Un elemento importante que es evidente en esta parte de la revisión es que los efectos excitatorios del aferente primario son mediados por múltiples transmisores (p. ej., aminoácidos y varios péptidos) y por múltiples receptores para un transmisor dado, como en el caso del glutamato. La evidencia actual sugiere que la señal aferente de alta intensidad iniciará la liberación concurrente. No es sorprendente que las consecuencias postsinápticas sean sumamente complejas. En este caso, se ha descrito que la inyección espinal conjunta de SP y glutamato produce un importante aumento mutuo del efecto algógeno, en comparación con la inyección de cualquiera de ellos por separado (Mjellem-Joly et al 1991, pero véase también Aanonsen & Wilcox 1987). Se han observado resultados similares tras la administración iontofórica de SP y glutamato a nivel neuronal (Dougherty et al 1993, Leem et al 2001, Randic et al 1990).

A la inversa, un irritante subcutáneo (formalina), mecánico o térmico nocivo activa un complejo perfil de activación aferente grande y pequeña que sirve para activar la proteína *c-fos* o un marcador neuronal como Zif/268. Se ha demostrado que la activación de *c-fos* por estímulos térmicos era reducida por un antagonista NMDA o AMPA, mientras que la expresión de Zif/268 permaneció inalterada. Tras la formalina, la expresión de *c-fos* y Zif/268 fue reducida por un antagonista NMDA, pero no por un antagonista AMPA solo (Rahman et al 2002).

Está claro que, a nivel de la primera sinapsis, hay un grado muy elevado de codificación conductualmente relevante, definida farmacológicamente.

VÍAS AFERENTES ASCENDENTES

Farmacología medular de la neurona espinal eferente

Como se revisó en la sección precedente, el estímulo del asta dorsal se caracteriza por la liberación concurrente de varios péptidos y aminoácidos, cada uno de los cuales puede actuar a través de múltiples receptores presentes en las membranas de segundo orden. Mientras que la función eferente de la médula espinal está representada por la actividad en las neuronas de proyección, esta actividad espinófuga refleja no sólo la señal de entrada excitatoria monosináptica de los aferentes primarios sino también la mezcla de componentes excitatorios/inhibitorios polisinápticos activados por aquella señal aferente. Estos componentes excitatorios e inhibitorios se originan de varias fuentes: interneuronas segmentarias organizadas localmente, proyecciones neuronales bulboespinales organizadas suprasegmentariamente y células no neuronales. La conectividad medular de las neuronas de proyección del asta dorsal y los elementos de proyección múltiple se tratan en detalle en otra parte (véase Cap. 11 y Todd 2002).

En resumen, se puede considerar que las proyecciones ascendentes pueden tener su origen en la capa marginal superficial (lámina I) y en neuronas magnocelulares situadas más profundamente (lámina V), con dendritas que se proyectan dorsalmente, y células situadas en profundidad en las láminas VI/X. La consideración de la farmacología de estas células toma la forma de un interrogatorio:

- ¿Cuál es su respuesta respecto a los fármacos aplicados localmente?
- ¿Qué receptores son coexpresados en células que contienen marcador transportado retrógradamente inyectado en varias regiones supraespinales?

En la Figura 25.1 se presenta un esquema organizativo de los transmisores ascendentes.

Neuronas de la sustancia gelatinosa/marginales

Las células marginales se caracterizan por fuertes conexiones monosinápticas con aferentes primarios pequeños, a menudo de umbral alto (Craig 2000). Estas células marginales se caracterizan por diversos receptores, incluyendo los de glutamato (AMPA/NMDA) y neuropéptidos (p. ej., NK_1). De acuerdo con esta farmacología, las células marginales muestran terminales positivos al glutamato, con morfología característica de terminales aferentes primarios y aferentes no primarios. Una importante proporción de estas células recibe conexiones positivas a SP sugestivas de aferentes primarios (Morris et al 2004, Todd 2002, Willis 2001). Además del impulso excitatorio del aferente primario y de las interneuronas, también se han identificado diversos sistemas sinápticos inhibidores en las neuronas de proyección marginales. (Véase «Características de la modulación de la excitación de las neuronas del asta dorsal provocada por el estímulo aferente», más adelante.)

Efectos postsinápticos de las neuronas de proyección

Por lo general, el registro de una sola unidad sugiere que el efecto monosináptico primario (o de latencia corta) de la actividad espinobulbar/diencefálica es la excitación (Apkarian & Shi 1994, Chung et al 1986, Ohara & Lenz 2003, Sinclair 1991). Por supuesto que el hecho de que no se hayan encontrado, hasta ahora, pruebas de una inhibición supraespinal monosináptica no excluye tales posibilidades en todos los sistemas. Se ha demostrado inhibición provocada por el estímulo aferente en neuronas talámicas, pero la evidencia actual sugiere que esta inhibición está mediada por interneuronas inhibitorias locales (Zhang et al 2002). En cualquier caso, parece cierto que un importante componente de la proyección espinófuga directa es codificado en la liberación de los transmisores excitatorios codificada por frecuencia (Emmers 1976).

Transmisores del sistema sensitivo ascendente

Como se ha expuesto en otra parte de este texto (véase Cap. 11), los enlaces que intervienen entre la médula espinal y el procesamiento de orden superior (supraespinal) son complejos. Heurísticamente, se considerarán estos enlaces en términos de:

- Las vías espinófugas largas que se proyectan y hacen conexiones monosinápticas con neuronas del troncoencéfalo (bulbo raquídeo, sustancia gris periacueductal, formación reticular mesencefálica, núcleo parabraquial) y del diencéfalo (tálamo e hipotálamo) (Willis y Westlund 1997).
- Proyecciones desde estos sitios del troncoencéfalo a centros diencefálicos superiores (p. ej., «retículo»-talámicos).
- Desde los centros diencefálicos a la corteza.

Proyecciones espinomesencefálicas y espinodiencefálicas

Como se ha indicado anteriormente, el estímulo aferente que llega al asta dorsal produce un impulso excitatorio que se caracteriza por un papel importante en diversos receptores de péptidos y de aminoácidos excitatorios. Esta excitación se observa en interneuronas locales y en neuronas que se proyectan desde la médula espinal.

Proyecciones de aminoácidos. Se ha identificado ampliamente glutamato en las neuronas de los fascículos espinotalámico y su homólogo trigémino, lo que sugiere el probable papel de ese aminoácido excitatorio (Ericson et al 1995, Magnusson et al 1987, Persson & Broman 2004).

Proyecciones peptidérgicas. Investigaciones inmunohistoquímicas que estudiaban el contenido de las neuronas del asta dorsal marcadas tras la inyección de marcador transportado retrógradamente a varios sitios del troncoencéfalo han demostrado neuronas espinales que contienen inmunorreactividad tipo CCK (lámina I), dinorfina 1-8, SST, bombesina, VIP y SP, que se proyectan a la formación reticular bulbar (Leah et al 1988, Nahin 1987, Standaert et al 1986). Se han encontrado células espinófugas que contenían marcadores de CCK y dinorfina en la lámina I, en el canal central y a su alrededor. Las células de la vía ascendente localizadas en la lámina I y que se proyectan a las vías espinomesencefálica y espinodiencefálica contenían galanina, CCK, dinorfina y VIP, mientras que las células de la lámina V que se proyectaban a un componente espinorreticular contenían SST (Ju et al 1987a, 1987b, Leah et al 1988, Nahin et al 1989). Las neuronas SP-positivas o las neuronas que contienen mensaje de preprotaquicinina son escasas, pero se han encontrado tales células proyectándose al tálamo en la lámina I y en la lámina V, y alrededor del canal central (Battaglia & Rustioni 1992, Battaglia et al 1992, Nishiyama et al 1995, Noguchi & Ruda 1992).

Neuronas de proyección al troncoencéfalo

Las proyecciones ascendentes del troncoencéfalo son numerosas y complejas. Varias de ellas pueden ser consideradas específicamente.

- Los cuerpos celulares que contienen serotonina en el rafe dorsal de la línea media del mesencéfalo constituyen la fuente principal de axones positivos a serotonina, que viajan rostralmente para proyectarse a través del diencéfalo y del prosencéfalo (Abrams et al 2004, Arango et al 2002).
- Las fibras noradrenérgicas que se originan en el locus cerúleo viajan rostralmente, y se proyectan a través del diencéfalo y del prosencéfalo (Berridge & Waterhouse 2003, Hollis et al 2004).
- Las proyecciones peptidérgicas incluyen fibras que contienen SP que se originan en sitios del troncoencéfalo, se proyectan a los núcleos talámicos parafascicular y centro mediano (Sim & Joseph 1992). También se han identificado proyecciones definidas SP y neurotensina continuadas desde el complejo parabraquial al núcleo central de la amígdala (Block et al 1989).

Dada la importancia de estos terminales extramedulares, es sorprendente la ausencia relativa de información precisa disponible actualmente sobre los transmisores de las vías espinófugas que se proyectan a regiones supraespinales específicas. Es probable que estudios futuros proporcionen importantes conocimientos sobre la identidad de los sistemas espinófugos de la vía larga y, por consiguiente, sobre la organización supraespinal del estímulo aferente.

Proyecciones talamocorticales

Aunque heterogéneas, la mayoría de las proyecciones talamocorticales parecen ser excitatorias (Jones 1988, 1998). Se demostró que las proyecciones talámicas que se originan en el complejo ventral basal y que se proyectan a la capa IV de varias regiones corticales (incluyendo la corteza somatosensitiva primaria) tenían inmunorreactividad enriquecida al glutamato (Kharazia & Weinberg 1994, Tsumoto 1990).

Efectos de agonistas y antagonistas del transmisor inyectados focalmente

La presencia de neuronas de proyección que contienen estos materiales da origen a la probabilidad de que puedan servir como neurotransmisores liberados en las regiones de proyección supraespinal de estas células. Dada la importancia de esta conexión ascendente, es sorprendente que haya poca información sobre la naturaleza de la conducta dolorosa no condicionada provocada por la microinyección de dichos agonistas en la vecindad de estas terminaciones. En animales no anestesiados, la micoinyección de glutamato en la vecindad de las terminaciones de las vías ascendentes, en particular dentro de la sustancia gris central mesencefálica, provocó una conducta espontánea de tipo doloroso, con vocalización y esfuerzos vigorosos por escapar. El examen de la farmacología de estos efectos reveló que el orden de actividad era:

$$\text{NMDA} = \text{kainato} > \text{quisqualato} = \text{D-glutamato}$$

Los efectos del NMDA fueron anulados por MK-801 y 2-amino-5 fosfonovalorato, destacando la presencia de, por lo menos, un sitio NMDA que media los efectos conductuales producidos por el NMDA en esta región (Jensen & Yaksh 1992). Estos efectos del glutamato local sobre la producción de la conducta dolorosa concuerdan con la extensa literatura científica que indica que la estimulación de la sustancia gris central puede provocar signos de agitación importante (Fardin et al 1984, Kiser et al 1978, Schmitt et al 1974). La no observación de una conducta dolorosa importante tras la inyección de glutamato en el tálamo o, moderadamente, en el bulbo raquídeo, es sorprendente en vista del trabajo inicial que destacaba que la estimulación eléctrica de esta zona puede provocar una importante conducta de escape (Casey 1971; para revisar la literatura científica inicial, véase Bowsher 1976), y dado que la excitación de las células talámicas provocada por el estímulo aferente es inhibida por antagonistas NMDA y no-NMDA (Salt 1986).

Debe hacerse hincapié en que los estudios que examinan los efectos conductuales derivados de la activación directa de sistemas supraespinales deben considerar cuidadosamente la posibilidad de que se estén activando modelos de conducta complejos, específicos de especie, no necesariamente relacionados con la conducta provocada por el dolor. Muchos de los modelos de conducta complejos provocados por la activación focal (p. ej., en el mesencéfalo) tienen un paralelismo importante con actividades asociadas con estados de miedo y ansiedad definidos operativamente en la llamada reacción de defensa (para revisión, véase Bandler et al 1991). Como se analiza más adelante, los estados emocionales tienen un impacto en la conducta dolorosa provocada por un estímulo nocivo. En el contexto del trabajo estudiado antes, esto resalta la dificultad de intentar definir una conexión entre la vías aferentes que procesan la información nociceptiva y las que gobiernan la conducta no condicionada de un animal en un ambiente determinado. Es probable que esta sutileza sea una caracterítica importante de los futuros estudios de los síndromes conductuales asociados con el estado doloroso en modelos animales.

MODULACIÓN DE LA CODIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD PROVOCADA POR EL ESTÍMULO AFERENTE

Es una simplificación útil considerar la farmacología de los transmisores y receptores que están al servicio de la transmisión de la información excitatoria a los centros rostrales, como se hizo en la sección precedente. Sin embargo, un principio dominante de la organización del impulso excitatorio provocado por la liberación de transmisores excitatorios es que está sujeto, en todos los niveles, a influencias farmacológicas que aumentan y disminuyen estas influencias excitatorias. Estudios psicofísicos han demostrado que la intensidad descrita de un estímulo físico determinado puede ser aumentada o disminuida considerablemente por diversas manipulaciones que se sabe que alteran la excitabilidad espinal y que producen un estado de hiperalgesia o hipoalgesia, respectivamente. En las siguientes secciones, se plantearán los componentes de los sistemas espinal y supraespinal que están detrás de estas influencias reguladoras. En la Figura 25.2 se representa un esquema global de los componentes que se estudiarán en esta sección.

SISTEMAS RECEPTORES DEL ASTA DORSAL DE LA MÉDULA

Características de la modulación de la excitación de las neuronas del asta dorsal provocada por el estímulo aferente

Varias líneas de evidencia ponen de manifiesto que las propiedades de respuesta de la neurona del asta dorsal y, en consecuencia, la señal transportada en las proyecciones espinófugas, no son definidas simplemente por la naturaleza del estímulo excitatorio aferente sino que refleja una serie de sucesos de codificación activos que aumentan o disminuyen: 1) las propiedades de liberación del terminal aferente primario, y 2) la excitabilidad de las neuronas de proyección. La presencia de interneuronas segmentarias y suprasegmentarias interpuestas que unen el estímulo aferente primario con la neurona de proyección proporciona oportunidades para la amplificación o la disminución del estado excitatorio de la neurona de proyección.

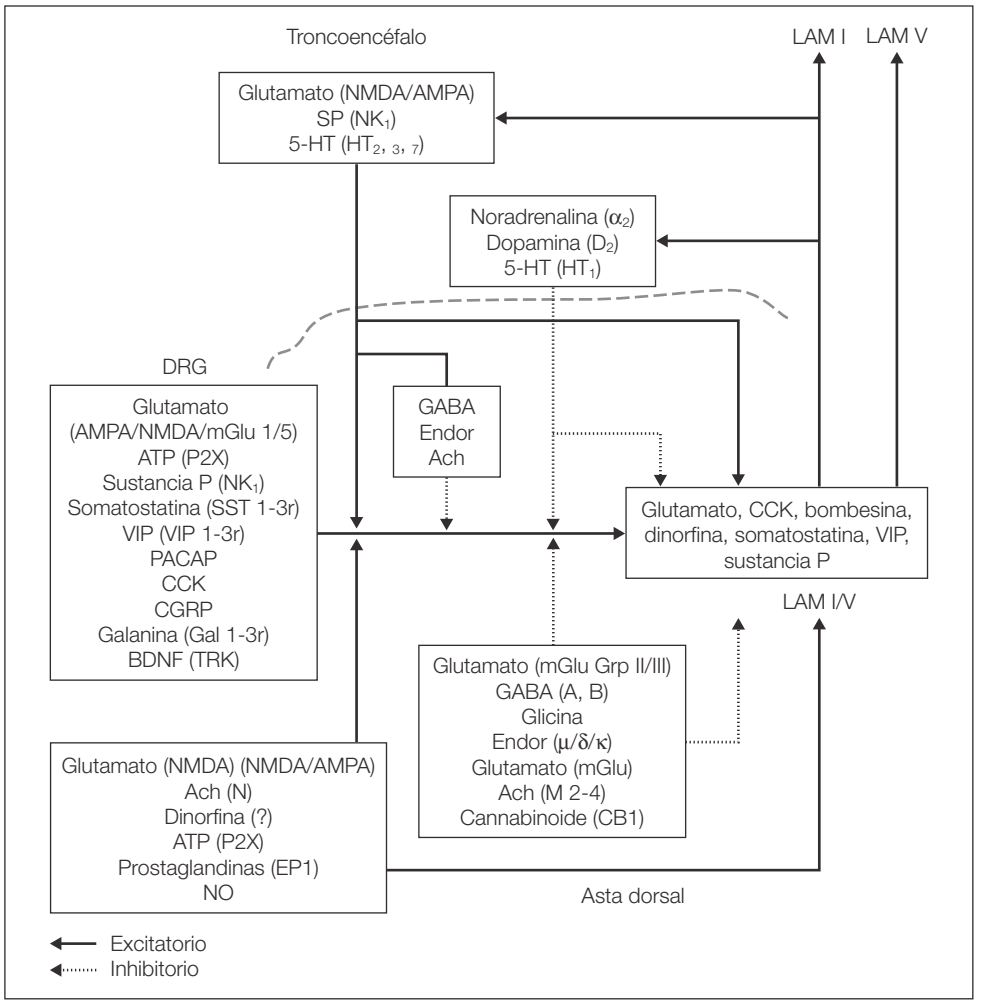


Fig. 25.2• Esquema organizativo que indica los sistemas transmisor y receptor del asta dorsal que se ha demostrado que regulan la excitabilidad de la señal de entrada (aferentes primarios) del asta dorsal y de la señal de salida de las neuronas de segundo orden/de proyección. Como se ha indicado, los sistemas que aumentan la excitabilidad de los terminales del aferente primario y neuronas de segundo orden (flechas continuas) se originan en sistemas neuronales intrínsecos y en proyecciones bulboespinales. De manera similar, los transmisores y receptores que reducen la excitabilidad del procesamiento aferente (flechas de puntos) actúan presinápticamente sobre el aferente primario y sobre las neuronas de segundo orden/de proyección. Estas influencias moduladoras pueden originarse en sistemas organizados espinales y supraespinales. Los detalles de este esquema se analizan en el texto adjunto. 5-HT, 5-hidroxitriptamina; Ach, acetilcolina; ATP, trifosfato de adenosina; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; CCK, colecistocinina; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; GRD, ganglio de la raíz dorsal; Endor, endorfina; Lam I, lámina I; Lam V, lámina V; NO, óxido nítrico; PACAP, polipéptido activador de la adenilatociclasa hipofisaria; SP, sustancia P; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

Plasticidad de los sistemas del asta dorsal

Ejemplo de la plasticidad de la codificación son las características de la respuesta de una clase común de neuronas espinales: la neurona de amplio rango dinámico que reside en el asta dorsal y que recibe un poderoso estímulo excitatorio, monosináptico y polisináptico, de aferentes primarios grandes (Aβ, de umbral táctil bajo) y pequeños (C, nociceptor polimodal de alto umbral) que se proyectan al segmento respectivo (para una revisión general véase Light 1992). El campo receptivo de estas células es clásicamente complejo, con regiones dermatómicas que responden a un estímulo de bajo umbral, solapadas con regiones en las que el estímulo eficaz es un estímulo mecánico o térmico de alta intensidad (Willis 1988). Sin embargo, las propiedades de respuesta de esas células no están definidas simplemente por la naturaleza de la conectividad aferente sino también por la influencia de varios sistemas neuronales farmacológicamente distintos, que sirven para modificar la reacción de la célula a su estímulo aferente. Más adelante se exponen dos ejemplos de las propiedades de la respuesta fisiológica de estas neuronas espinales que demuestran la regulación positiva y negativa por influencias neuronales convergentes.

Tamaño del campo receptivo neuronal. El campo receptivo eficaz de una célula del asta dorsal no es invariable. Estudios clásicos demostraron que la sección del fascículo lateral de Lissauer (un sistema de proyección intrasegmentario que se origina, en parte, en la sustancia gelatinosa) o la aplicación tópica de estricnina (un antagonista del receptor de glicina) aumenta el tamaño del dermatoma sensitivo en los primates (Denny-Brown et al 1973). La administración iontofórica de antagonistas de la glicina y del GABA aumentará, de manera similar, el tamaño del campo receptivo de las neuronas de proyección del asta dorsal (Lin et al 1996, Zieglgansberger & Herz 1971). La aplicación repetitiva de estímulos aferentes pequeños, clásicamente de alto umbral, lleva a un significativo aumento de tamaño del campo receptivo de una neurona determinada del asta dorsal. Los agonistas opioides mu disminuyen el tamaño del componente de alto umbral (fibra C) del campo receptivo, pero tienen poco efecto, o no tienen ninguno, sobre el componente de bajo umbral (Yaksh 1978).

Respuesta neuronal al estímulo aferente. La magnitud de la respuesta a un estímulo nocivo determinado puede alterarse en ausencia de un cambio de la magnitud del estímulo. Por tanto, como se ha indicado anteriormente, la activación repetitiva de las fibras C llevará a una respuesta aumentada al estímulo aferente subsiguiente, un fenómeno denominado sumación sináptica *(wind-up)* (Mendell 1966). Además de modificar la magnitud de la respuesta a un estímulo nocivo dado, la aplicación local de antagonistas de la glicina o del GABA aumentará sustancialmente la respuesta de la neurona de amplio rango dinámico del asta dorsal a estímulos aferentes de bajo umbral (AB) (Khayyat et al 1975, Yokota et al 1979). A la inversa, basándose en los efectos de los agonistas selectivos del receptor, puede verse que algunas clases de receptores del asta dorsal, como los de opioides μ y δ y el receptor α_2, producirán una poderosa supresión de la excitación de aquellas células producida por la activación de poblaciones de aferentes pequeños

(véase más adelante). Además, en concordancia con los efectos de activar estos sistemas receptores específicos, una evidencia considerable apunta a un complejo conjunto de sustratos moduladores bulboespinales que, actuando a través de estos sistemas receptores, producen cambios correspondientes de la emisión del asta dorsal. Así pues, la estimulación del troncoencéfalo puede *disminuir* la pendiente de la respuesta (frecuencia de descarga) con respecto a la curva de intensidad del estímulo de las neuronas del asta dorsal, así como un desplazamiento hacia la izquierda de la interceptación de la curva respuesta-intensidad del estímulo, lo que indica una reducción del umbral de la intensidad del estímulo necesario para provocar actividad en la célula (Gebhart et al 1983, 1984). A la inversa, se ha demostrado que otro estímulo facilita la respuesta del asta dorsal al tráfico aferente (Suzuki et al 2002). Estos efectos bidireccionales sobre las relaciones de entrada-salida del asta dorsal mediadas por sistemas organizados espinales y supraespinales forman el núcleo de la propiedad de la formalización original del «control de la compuerta» propuesta por Melzack y Wall (1965; véase también Yaksh 1999).

Importancia de la plasticidad espinal para las funciones mediadas supraespinalmente

La comprensión de los sistemas que regulan la función de salida del asta dorsal de la médula tiene particular importancia sobre la experiencia dolorosa. Claramente, las cuestiones relacionadas con la percepción, aunque mediadas por estructuras de orden superior, están fuertemente influenciadas por la señal codificada por los sistemas espinales. Cambios del flujo espinal eferente llevan, clásicamente, a alteraciones paralelas de la respuesta de los núcleos diana supraespinales a un estímulo dado (p. ej., Sherman et al 1997a, 1997b), o sea, que la naturaleza de la experiencia es impulsada fuertemente por la información que llega de la médula espinal. Las modificaciones de ese flujo espinal eferente alteran nuestra percepción del entorno.

Facilitación de la eficacia excitatoria del estímulo aferente primario

Es evidente que pueden ser liberados varios factores que pueden aumentar la excitabilidad local del terminal aferente primario y alterar, en consecuencia, la liberación local de transmisor frente a un determinado estímulo aferente. En varios casos, un sistema dado, como el de la serotonina, puede actuar por medio de diversos receptores para aumentar o suprimir la excitabilidad. Los receptores postsinápticos al aferente primario pueden residir, lógicamente, en la membrana de interneuronas o de células no neuronales locales. Estas células pueden servir para liberar sus respectivos productos en sinapsis locales o en el medio extracelular local, para alterar la excitabilidad local.

Glutamato

Basándose en electrofisiología e histoquímica, el glutamato es contenido en y liberado desde aferentes primarios, proyecciones espinales aferentes y desde un gran número de interneuronas excitadoras locales. Los niveles extracelulares de glutamato también son regulados por células no neuronales que expresan transportadores de glutamato. Frente a los diversos estímulos, estos grupos de astrocitos pueden ser liberados en el medio local y contribuir a la actividad glutamatérgica local (Fellin & Carmignoto 2004, Schousboe 2003). Este glutamato extracelular puede tener impacto sobre la actividad local por medio de varios receptores ionotrópicos y metabotrópicos.

Receptores ionotrópicos de glutamato. Como se ha repasado antes, el receptor AMPA, pero no el receptor NMDA, tiene un papel fundamental en la excitación aguda iniciada por la liberación de glutamato por el terminal aferente. El epicentro de esta sección es el papel del ionóforo NMDA en la facilitación de la excitación aferente provocada. Un componente importante de este papel del ionóforo NMDA es su capacidad de producir importantes aumentos del calcio intracelular. En consecuencia, también deben tomarse en cuenta los comentarios previos sobre los receptores de AMPA y de kainato, en el contexto del análisis actual centrado en los efectos facilitadores del glutamato.

Receptor de NMDA. El receptor de NMDA es un ionóforo de calcio activado por glutamato, compuesto por una serie de subunidades formadoras de poros y auxiliares ($Glu_{1\text{-}r}$, $Glu_{2\text{-}r\text{-}A}$ a $Glu_{2\text{-}r\text{-}D}$, $Glu_{3\text{-}r\text{-}A}$ y $Glu_{3\text{-}r\text{-}B}$) que determinan las propiedades funcionales de los receptores de NMDA naturales (Mori & Mishina 1995). En el aferente primario, los receptores de NMDA están localizados preterminalmente en aferentes primarios pequeños (Li et al 2004, Liu et al 1997). En terminales no aferentes los receptores de NMDA están distribuidos ampliamente en interneuronas y en neuronas de proyección. NR_{2A} y NR_{2B} son las subunidades de NR_2 expresadas prevalentemente en la médula espinal (Momiyama 2000). Las subunidades NR_{2A} aparecen mayoritariamente en la sinapsis; a la inversa, las subunidades NR_{2B} parecen estar localizadas extrasinápticamente. Sin embargo, se ha especulado que estos receptores extrasinápticos pueden participar en presencia de altas concentraciones de glutamato extracelular.

Efectos fisiológicos. La activación de los receptores aferentes NMDA iniciará la liberación de SP, mientras que el bloqueo de los receptores NMDA, pero no de los receptores AMPA, disminuirá significativamente la liberación de SP provocada por pequeños aferentes primarios (Liu et al 1997, Malcangio et al 1998, Marvizon et al 1997). Esta activación por NMDA puede reflejar la despolarización del terminal por el ionóforo y el aumento del calcio intracelular resultante de la activación del ionóforo NMDA. En sentido literal, estos resultados sostienen, inesperadamente, que la liberación provocada de SP desde un aferente primario depende casi completamente de la activación local de los ionóforos NMDA sobre el terminal liberador de SP.

La activación postsináptica directa de los receptores NMDA puede *iniciar* un componente lento de la corriente excitatoria postsináptica provocada por el estímulo aferente (Popescu & Auerbach 2004). Sin embargo, en el asta dorsal de la médula, en ausencia de estimulación condicionante, el receptor NMDA deja de ser funcional en presencia de glutamato. Esta falta de activación refleja, por lo menos en parte, la presencia de un ión Mg^{2+}, que ocupa y ocluye el poro con potenciales de membrana en reposo. Frente a la despolarización persistente de la membrana, como sucede con la estimulación frecuente de las fibras C, la membrana es despolarizada adecuadamente, el bloqueo de Mg^{2+} es eliminado y el canal vuelve a ser funcional, pasan grandes cantidades de calcio y las corrientes asociadas (Dickenson & Sullivan 1990). Los antagonistas del NMDA suelen tener poco efecto sobre la actividad de las neuronas del asta dorsal provocada por el estímulo aferente, en concordancia con la activación aguda del ionóforo AMPA y de la no activación del ionóforo NMDA frente a un potencial de membrana en reposo, debido a su bloqueo de Mg^{2+} (Davies & Watkins 1983, Headley et al 1987, Sher & Mitchell 1990). En contraste, el estímulo repetitivo de fibra C, pero no A, producirá una respuesta muy aumentada a un estímulo subsiguiente de la fibra C (Mendell 1966, Mendell & Wall 1965, Woolf & King 1987, Woolf & Wall 1986). El bloqueo de los receptores de AMPA y de NMDA bloqueará el comienzo de la potenciación sináptica y disminuirá los aumentos de tamaño del campo receptivo que se observarían de otra forma (Davies & Lodge 1987, Dickenson & Sullivan 1987, 1990, Ren et al 1992a, Woolf & Thompson 1991).

Conducta. Los efectos conductuales de la activación de los sistemas espinales de NMDA sugieren que pueden tener un papel para facilitar la respuesta organizada del animal a un estímulo nocivo determinado. Así pues, la activación directa del glutamato espinal con agonistas intra-

tecales inducirá una respuesta aumentada a un estímulo térmico nocivo, o sea, una hiperalgesia (Aanonsen & Wilcox 1987, Cridland & Henry 1986, Malmberg & Yaksh 1992b, Moochhala y Sawynok 1984). Se ha demostrado que la observación de que la estimulación aferente pequeña repetitiva produce una activación exagerada de las neuronas del asta dorsal tiene correlaciones conductuales particulares. La inyección de un irritante, como la formalina, en la pata tendrá como resultado una descarga inicial de actividad aferente pequeña, seguida de un nivel bajo prolongado de descarga aferente (Heapy et al 1987, Puig & Sorkin 1996).

El registro unitario de neuronas de amplio rango dinámico del asta dorsal muestra un cambio bifásico de la activación (fase 1 temprana y fase 2 tardía). Este perfil temporal que se observa en la actividad unitaria es reflejado por la conducta. Tras formalina intraplantar, el animal muestra una fase inicial transitoria de sacudida y de lamido de la pata inyectada (fase 1), seguida, tras un breve período de quiescencia, de una segunda fase prolongada de lamido y sacudida de la pata inyectada (Yaksh et al 2001b). Significativamente, la liberación espinal de AMPA, pero no la de NMDA, disminuirá la primera fase, pero ambas reducirán la respuesta de la segunda fase cuando se evalúe como actividad unitaria (Chapman & Dickenson 1995) o como conducta de sacudida (Chapman et al 1997, Coderre & Melzack 1992a, Nishiyama et al 1999).

El antagonismo de los sitios alostéricos posibilitadores, como el «sitio glicina» asociado con los receptores de NMDA, muestra efectos depresores similares sobre las respuestas neuronales del asta dorsal facilitadas por el estímulo repetitivo (Dickenson & Aydar 1991). La administración intratecal de estos agentes también deprime los estados de dolor facilitados, como los observados en la prueba de la formalina (Nishiyama et al 1998). Este perfil funcional del antagonismo del receptor espinal de NMDA, diferente del observado con el antagonismo AMPA, concuerda con la falta de efecto de los antagonistas NMDA sobre los umbrales nociceptivos mecánico y térmico (Yaksh 1995). Sin embargo, estos efectos indican un prominente efecto depresor sobre estados facilitados, como la segunda fase de la prueba de la formalina o la exagerada reactividad a estímulos mecánicos o térmicos aplicados a tejidos cutáneos (Hama et al 2003, Ren et al 1992a, 1992b, Yamamoto et al 1993) o viscerales (Gaudreau & Plourde 2004) inflamados (como con carragenina o aceite de mostaza).

Se están acumulando pruebas para involucrar la importancia de los subtipos de receptores NMDA, especialmente de los receptores que contienen la subunidad NR_{2B}, en la nocicepción facilitada (Boyce et al 1999, Taniguchi et al 1997). Como se ha indicado, esta subunidad tiene una distribución restringida en la parte superficial del asta dorsal (Boyce et al 1999). Se debe tener presente que, mientras se ha demostrado claramente que los antagonistas espinales de NMDA ejercen acción antihiperalgésica en muchos modelos conductuales, hay una evidente discrepancia entre las distintas conductas que actualmente sigue sin explicación. Así, la hiperalgesia primaria y la alodinia táctil secundaria observadas tras una incisión cutánea o una lesión focal térmica de la pata son prevenidas por antagonistas de AMPA, pero no de NMDA, por vía intratecal (Nozaki-Taguchi & Yaksh 2002, Zahn & Brennan 1998, Zahn et al 1998).

Receptores metabotrópicos de glutamato

Receptores. Se han clonado ocho receptores metabotrópicos del glutamato (mGlu) acoplados a la proteína G, y se han clasificado en tres grupos (I-III) basándose en la homología de su secuencia y en sus propiedades bioquímicas y farmacológicas. Los receptores mGlu del grupo I ($mGlu_{1\text{-}r}$/$mGlu_{5\text{-}r}$) están acoplados a una proteína tipo Gq, y estimulan la fosfolipasa C. Se encuentran concentraciones elevadas de proteína receptora $mGlu_1$ y $mGlu_5$ en las láminas I y II del asta dorsal en ratas (Berthele et al 1999, Boxall et al 1998, Jia et al 1999, Vidnyanszky et al 1994); también se han identificado receptores $mGlu_5$ en astrocitos (Balazs et al 1997).

Fisiología. La activación de los receptores de glutamato metabotrópicos del grupo I produce una potenciación de la transmisión sensitiva a largo plazo, en la región de la sustancia gelatinosa (SG) de la médula espinal (Gerber et al 2000a), mediada por un aumento de la liberación del transmisor excitatorio (Park et al 2004). Los agonistas del grupo I por vía intratecal iniciaron una potente hiperalgesia mecánica y térmica (Fisher & Coderre 1998). A la inversa, los antagonistas del receptor mGlu del grupo I redujeron la actividad mantenida de las neuronas del asta dorsal iniciada por la aplicación cutánea de aceite de mostaza –pero tienen poco efecto sobre la actividad iniciada por estimulación táctil mantenida (Young et al 1994, 1995)– y redujeron la hiperalgesia térmica secundaria producida por inflamación de la articulación de la rodilla (Zhang et al 2000). La importancia específica del $mGlu_{1\text{-}r}$ espinal ha sido confirmada por desactivación de la proteína $mGlu_{1\text{-}r}$ espinal usando antisentido intratecal. En estos estudios las neuronas profundas del asta dorsal en ratas tratadas con $mGlu_{1\text{-}r}$ antisentido fueron excitadas enérgicamente por estímulos inocuos a sus campos receptivos periféricos, pero mostraron reducciones de las respuestas excitatorias mantenidas al aceite de mostaza, activador selectivo de las fibras C, y de las respuestas a un agonista $mGlu_{1\text{-}r}$ (Young et al 1998).

Conducta. El antagonismo intratecal del receptor de glutamato metabotrópico del grupo I disminuyó la hiperalgesia inducida por inflamación en ovejas (Dolan & Nolan 2002). La probable contribución del $mGlu_{5\text{-}r}$ espinal también fue apoyada por la capacidad de un antagonismo selectivo de anular la hiperalgesia mecánica primaria, observada por otra parte tras inflamación, en ausencia de cualquier cambio de las respuestas a estimulación mecánica o térmica nociva o en ausencia de una inflamación condicionante en ratas y ovejas (Adwaniker et al 2004). También se sugiere un posible papel de los receptores del grupo II, basándose en estudios de antagonismo medular.

Serotonina

Sistema endógeno. Las proyecciones bulboespinales que contienen serotonina se originan en los núcleos caudales del rafe medio y se proyectan a las astas anterior y dorsal de la médula (Dahlstrom & Fuxe 1964). Estas células contienen y liberan varios transmisores, como serotonina (5-HT) y SP (Bowker et a 1983). Se ha demostrado que la estimulación aferente lumbar de alta intensidad activa las vías espinobulboespinales y lleva a la liberación de serotonina espinal (Tyce & Yaksh 1981). La evidencia actual sugiere que la activación de este circuito bulboespinal depende de circuitos locales (p. ej., de la sustancia gris periacueductal; Behbehani y Fields 1979) así como del estímulo espinobulbar que surge de las células marginales espinales portadoras de receptores NK_1 que se proyectan en el troncoencéfalo bulbar (Todd et al 2000).

Receptores. Hay, por lo menos, siete tipos principales de receptores de serotonina (Hoyer et al 1994), varios de los cuales han sido identificados en la médula espinal ($5\text{-}HT_1$, $5\text{-}HT_2$, $5\text{-}HT_3$ y $5\text{-}HT_4$). También se ha identificado en el GRD mensaje para varios de los subtipos de 5-HT, incluyendo los receptores $5\text{-}HT_{1B}$, $5\text{-}HT_{1D}$, $5\text{-}HT_{2A}$, $5\text{-}HT_{2C}$, $5\text{-}HT_3$ y $5\text{-}HT_7$ (Pierce et al 1996).

Estudios autorradiográficos, electrofisiológicos y/o farmacológicos muestran la presencia de receptores $5\text{-}HT_{1A}$, $5\text{-}HT_{1D}$, $5\text{-}HT_{2A}$ y $5\text{-}HT_3$ en neuronas sensitivas (Hamon et al 1989, Todorovic & Anderson 1990, 1992). En concreto, en las terminaciones de las neuronas peptidérgicas del GRD están presentes receptores $5\text{-}HT_{1A}$ y $5\text{-}HT_{1D}$ (Cardenas et al 1997, Potrebic et al 2003). Los receptores $5\text{-}HT_{2A}$ están

distribuidos en la médula espinal en la lámina IIi y son especialmente densos en la lámina IX y en el asta dorsal. Los cuerpos celulares inmunorreactivos eran numerosos en la lámina IX. La inmunorreactividad era principalmente postsináptica en dendritas y cuerpos celulares, con importante incidencia de localización «no sináptica» (Doly et al 2004). Se ha demostrado que los receptores 5-HT_3 se expresan en aferentes mielínicos pequeños (Aδ) y en una pequeña población de fibras C, en gran parte, no peptidérgicas (Zeitz et al 2002), así como en interneuronas del asta dorsal.

Estudios inmunohistoquímicos y autorradiográficos han revelado que los receptores de 5-HT_3 están localizados principalmente en los terminales centrales de aferentes primarios y, en parte, en fibras y terminales de la neurona del asta dorsal espinal (Kidd et al 1993, Morales et al 1998). Estudios de hibridación in situ han demostrado que las células del GRD contienen secuencias de ARNm que codifican las subunidades 5-HT_{3A} y 5-HT_{3B} (Kia et al 1995). La mayoría de los axones del asta dorsal inmunorreactivos para las subunidades 5-HT_{3A} están asociados con terminales sensibles a la capsaicina que no se unen a IB4 ni contienen CGRP (Maxwell et al 2003). Se han encontrado receptores 5-HT_7 en aferentes peptidérgicos pequeños y concentrados en la parte superficial de las láminas I y II (Meuser et al 2002).

Fisiología. Varios de estos receptores de 5-HT están acoplados positivamente con la proteína G para activar la fosfolipasa C y aumentar el calcio intracelular (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_7), para estimular cAMP (5-HT_4, 5-HT_6, 5-HT_7), y otros para deprimir cAMP (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}). Se sabe que otros subtipos de 5-HT son excitatorios de los canales de cationes (5-HT_3) (para revisión, véase Barnes & Sharp 1999, Hoyer & Martin 1997). Dadas las varias poblaciones de receptores funcionalmente distintas a nivel medular, estos efectos de la serotonina, exógena o endógena, serán claramente complejos. Es evidente que varios de estos receptores pueden acoplarse de manera que faciliten la transmisión a través del asta dorsal. En algunos casos, este efecto puede ser mediado por un efecto excitatorio directo sobre la membrana del aferente primario o de las neuronas de proyección. Por consiguiente, se ha descrito que la inyección intratecal de agonistas de 5-HT_3 y 5-HT_7, que despolarizaría membranas, aumenta las respuestas nociceptivas del asta dorsal, mientras que los antagonistas de 5-HT_3 las reducen (Meuser et al 2002, Zeitz et al 2002). A la inversa, se ha descrito que la activación eléctrica o por glutamato de las proyecciones espinales del rafe, *facilita* el procesamiento nociceptivo espinal. Se creía que este efecto era mediado por una inhibición de las neuronas GABAérgicas espinales mediada por el receptor 5-HT_{1A} (Zemlan et al 1994, Zhuo & Gebhart 1991). Un interesante complemento al papel de las proyecciones bulboespinales de serotonina es la posibilidad de que puedan potenciar la excitabilidad reclutando los llamados receptores «silentes» AMPA de las neuronas del asta dorsal a la membrana postsináptica (Kerchner 1999).

Conducta. Se ha demostrado que la manipulación de varios sistemas receptores de 5-HT facilita la conducta. El antagonismo 5-$HT_{3\text{-}r}$ o la desactivación de la expresión 5-$HT_{3\text{-}r}$ no tienen efecto sobre la nocicepción aguda, pero sirven para reducir los estados facilitados. La conducta de la segunda fase de la prueba de la formalina se atenúa tras la aplicación intratecal de ondansetrón, antagonista de 5-$HT_{3\text{-}r}$ (Oyama 1996, Zeitz et al 2002). Los antagonistas de 5-$HT_{3\text{-}r}$ reducen la hiperalgesia mecánica provocada por carragenina (Eschalier et al 1989). Dada la importancia de la facilitación espinal mediada por 5-$HT_{3\text{-}r}$ de la conducta y del procesamiento del dolor en el asta dorsal, y del papel aparente del estímulo de la células marginales para dirigir esta asa espinobulboespinal de serotonina, es importante apuntar que la destrucción de células marginales portadoras de $NK_{1\text{-}r}$ por medio de la administración intratecal de una neurotoxina del receptor NK (saporina) reduce la pequeña facilitación provocada por el estímulo aferente que se observa, por otra parte, en neuronas profundas del asta dorsal (Suzuki et al 2002). Por tanto, estos datos destacan en conjunto que los efectos fisiológicos y conductuales de la serotonina bulboespinal son mediados por un efecto sobre 5-$HT_{3\text{-}r}$ espinal. Sin embargo, se ha demostrado que la administración espinal de agonistas de 5-HT_3 es antinociceptiva, y que los efectos de la estimulación de la sustancia gris periacueductal (PAG) sobre el procesamiento nociceptivo espinal es revertido por antagonistas 5-HT_3, reflejando tal vez una excitación, mediada por 5-HT_3, de las interneuronas GABAérgicas/glicinérgicas (Alhaider et al 1991).

Sustancia P

Como se ha indicado anteriormente, la SP suele ser liberada por aferentes primarios pequeños. Los receptores NK_1 están presentes en las neuronas superficiales del asta dorsal (p. ej., marginales y de la sustancia gelatinosa) y, en menor grado, en las dendritas y soma de los cuerpos celulares situados a más profundidad (Todd et al 2002). Mientras que la activación del receptor NK_1 inicia la excitación de las neuronas del asta dorsal, el antagonista NK_1 tiene poco efecto sobre la activación neuronal aguda, pero servirá para atenuar el inicio de la pequeña sumación sináptica *(wind-up)* provocada por el estímulo aferente (Chapman & Dickenson 1993, De Koninck & Henry 1991). En este sentido, el antagonismo NK_1 agudo (Yamamoto & Yaksh 1991) o la desactivación del receptor NK_1 en animales transgénicos (King et al 2000, Laird et al 2001) o con antisentido intratecal (Hua et al 1998) tienen poco efecto sobre los umbrales agudos de dolor, pero pueden reducir moderadamente estados conductuales de hiperalgesia secundarios a inflamación periférica (p. ej., carragenina intraplantar). De manera similar, el bloqueo o la desactivación del receptor espinal de NK_1 tiene poco efecto sobre la primera fase de la respuesta a la formalina intraplantar, pero disminuye significativamente la magnitud de la segunda fase (Coderre & Melzack 1992a, 1992b, Hua et al 1998, Yamamoto & Yaksh 1991, 1992). Estos resultados sugieren que, como otros sistemas receptores postsinápticos del aferente primario, los agonistas de neurocinina sirven para iniciar un estado facilitado en neuronas postaferentes.

Purina (trifosfato de adenosina: ATP)

Como se ha indicado anteriormente, el ATP puede ser liberado por los aferentes primarios (Matsuka et al 2001), pero también puede encontrarse liberación de ATP a partir de neuronas aferentes no primarias y de células no neuronales, especialmente astrocitos (Gu 2003). EL ATP actúa como un neurotransmisor excitatorio rápido, por medio de varios receptores P2X ionotrópicos en las láminas superficiales del asta dorsal (Bardoni et al 1997, Edwards et al 1992). Los receptores de purina de los terminales centrales de las neuronas aferentes primarias fueron demostrados por vez primera con estudios inmunoquímicos usando anticuerpos contra las subunidades P2X (Vulchanova et al 1996, 1997). Así pues, la inmunorreactividad $P2X_3$ está restringida a la lámina II, y desaparece tras axotomía o tras la destrucción de la fibra aferente positiva a IB4 con saporina IB4 (Vulchanova et al 2001). Los resultados de inmunotinción también han demostrado que subunidades del receptor P2X se expresan en las neuronas sensitivas que contienen SP, CGRP y SST (Petruska et al 2000). Todos los receptores P2X son permeables a cationes monovalentes pequeños; algunos tienen una importante permeabilidad al calcio o a los aniones. Su activación por agonistas selectivos provoca la liberación de varios neurotransmisores en diferentes sistemas, como glutamato, GABA, glicina y noradrenalina (Boehm 1999, Deuchars et al 2001a, Gómez-Villafuertes et al 2001, Hugel & Schlichter 2000, Khakh & Henderson 1988, Rhee et al 2000). En consecuencia, la presencia de subunidades del receptor P2X en los terminales centrales de neuronas aferentes primarias plantea la

posibilidad de que el ATP liberado centralmente (Fyffe & Perl 1984) puede actuar sobre los terminales centrales de neuronas aferentes primarias para modular o para provocar directamente la liberación de glutamato y neuropéptidos. Parece probable un efecto así sobre la liberación de glutamato en los terminales aferentes primarios de las láminas I-III y V (Li et al 1998, Nakatsuka & Gu 2001).

La permeabilidad al calcio de los receptores P2X hace probable que puedan contribuir a la movilización de transmisores liberados terminalmente, como otros canales de cationes activados por ligandos (como NMDA) (North 2002). Estos efectos, que sugieren un papel en el procesamiento facilitado, concuerdan con informes estudiados en las secciones precedentes que demostraban que la aplicación intratecal de antagonistas del receptor P2X reduce la hiperalgesia inducida por inflamación (Zheng & Chen 2000). En células no neuronales, el ATP produce la activación de las proteincinasas activadas por mitógeno (MAPK), p38 o $ERK_{1/2}$, y tiene como resultado la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y de interleucina-6 (IL-6) por la microglia (Hide et al 2000, Inoue 2002, Inoue et al 2003). Debe hacerse constar que la interpretación de las acciones de las purinas es compleja. Aparte de la posibilidad de efectos directos del ATP no mediados por «receptores purinérgicos» (Joo Choi 2003), el ATP es convertido rápidamente en adenosina, que tiene sus propios efectos específicos mediados por receptor (Lao et al 2001).

Proteinasas

Varias proteasas, como trombina y tripsina, pueden activar directamente sistemas neuronales y no neuronales por medio de la interacción con los receptores activados por proteinasas (PAR). Las PAR (1-4) son familias de receptores acoplados a la proteína de unión del nucleótido guanina que inducen un aumento del calcio intracelular cuando son activados por serina-proteasas (pero véase Macfarlane et al 2001). Se han identificado PAR_1 y PAR_2 en neuronas espinales y en ganglios de la raíz dorsal (Niclou et al 1998, Steinhoff et al 2000). Se han demostrado proteínas y mensaje para todos los PAR en cultivos primarios de astrocitos de rata (Wang et al 2002). Las secuencias de aminoácidos que actúan sobre PAR_1, o el tratamiento con tripsina de tejido de médula espinal hiperperfundido, estimulan la liberación de SP (Steinhoff et al 2000). La administración intratecal similar produce una hiperalgesia que es bloqueada en ratones con deleciones dirigidas del precursor de SP o de NK_1 (Vergnolle et al 2001). De modo similar, la administración intratecal de agonistas de PAR_1 produce una hiperalgesia térmica e induce la liberación espinal de prostaglandinas (Koetzner et al 2004a).

Prostaglandinas

Uno de los resultados del incremento del calcio intracelular ante la despolarización persistente del asta dorsal es la activacion (fosforilación) de los MAPK p38, que sirve para activar la fosfolipasa A2, que produce aumentos del ácido araquidónico intracelular y la subsiguiente formación de diversas prostaglandinas por medio de la acción de la ciclooxigenasa (véase Svensson & Yaksh 2002). Trabajos actuales han demostrado que en neuronas espinales y en células no neuronales, como astrocitos, hay, por lo menos, dos prostaglandinsintasas expresadas constitutivamente, llamadas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) (O'Banion 1999). Se ha indicado que la expresión predominante en la microglia no expuesta es COX-1 (Yermakova et al 1999), pero se ha notado expresión COX-2 en la microglia tras estimulación (Bauer et al 1997). Estudios de perfusión in vivo han demostrado que la despolarización local (Yaksh 1982), la estimulación aferente (Coderre et al 1990, Malmberg & Yaksh 1995a, 1995b, Ramwell et al 1966) o la activación directa de las neuronas espinales con SP o NMDA tendrá como resultado un aumento de las concentraciones extracelulares de prostanoides en la médula espinal (Dirig & Yaksh 1999, Hua et al 1999, Svensson et al 2003, Yaksh et al 2001a).

Es importante destacar que, mientras que la COX-2 puede ser inducida (O'Banion 1999, Vane et al 1998), la isoforma espinal es expresada constitutivamente, y parece estar comprometida inmediatamente frente al estímulo adecuado (p. ej., SP/NMDA intratecal; véase Ghilardi et al 2004, Svensson & Yaksh 2002). Al ser formados intracelularmente, estos ácidos lipídicos son exportados al espacio extracelular, donde pueden ejercer poderosos efectos sobre los elementos neuronales adyacentes, por medio de una familia de receptores de prostaglandinas (DP, EP, FP, IP y TP). Éstos están acoplados a proteínas G, con siete dominios transmembranarios (Armstrong & Wilson 1995, Negishi et al 1995, Versteeg et al 1999) que desencadenan señales intracelulares que pueden ser estimuladoras, como lo demuestra la activación de la adenilciclasa (Narumiya et al 1999, Negishi et al 1995) y de la fosfolipasa C (Birnbaumer et al 1990, Yosufzai et al 1988). A la inversa, se han demostrado efectos inhibidores puestos de manifiesto por la depresión de la producción de cAMP (Melien et al 1988, Negishi et al 1989). La distribución de estas proteínas receptoras usando estudios inmunohistoquímicos y de hibridación in situ han localizado receptores EP_1, EP_2, EP_3 y EP_4 (Donaldson et al 2001, Kamawura et al 1997) y receptores IP (Matsamura et al 1995) en las capas superficiales de la médula espinal, y se han detectado receptores DP, EP_1, EP_3 e IP en las neuronas del GRD (Oida et al 1995, Wright et al 1999).

En el terminal aferente primario las prostaglandinas, a través de los receptores EP, aumentarán la conductancia del calcio a través de los canales del calcio sensibles al voltaje en células del GRD, y aumentarán la secreción de péptidos del aferente primario, como SP (Nicol et al 1992). De forma similar, el bloqueo de la COX-2 espinal disminuirá de manera significativa, pero incompleta, la liberación de SP provocada por estímulos tisulares lesivos fuertes (Ghilardi et al 2004) o la de glutamato provocada por formalina intraplantar (Malmberg & Yaksh 1995a). Postsinápticamente, la activación de los receptores espinales EP_2 por PGE_2 redujo la transmisión glicinérgica inhibitoria, mediante un mecanismo acoplado a la proteína G sensible a la toxina del cólera. Como se analizará con más detalle más adelante, la glicina desempeña un papel importante en la regulación del tráfico aferente del asta dorsal, y el bloqueo de la función glicinérgica espinal puede iniciar una potente facilitación conductual (Yaksh 1989).

Conductualmente, las prostaglandinas administradas por vía intratecal a la rata no anestesiada provocan hiperalgesia conductual (Taiwo & Levine 1986, Uda et al 1990, Yaksh 1982), mientras que los inhibidores de la ciclooxigenasa espinales, específicamente los selectivos para COX-2, pero no para COX-1, suprimen la hiperalgesia térmica provocada por SP o NMDA inyectados por vía espinal (Malmberg & Yaksh 1992b, Yaksh et al 2001a), el reflejo flexor aumentado en ratas tratadas con adyuvante (Malmberg & Yaksh 1992a, Seybold et al 2003) y la hiperalgesia conductual resultante del ácido acético intraabdominal (Yaksh 1982), formalina intraplantar (Yamamoto & Nozaki-Taguchi 2002) y lesión tisular periférica (Du et al 2004, Malmberg & Yaksh 1992a, Yaksh et al 2001a). Estas observaciones sugieren un papel para los productos de la ciclooxigenasa en la mediación del procesamiento nociceptivo facilitado que tiene lugar a nivel espinal y lleva a la hiperalgesia. Estos resultados apoyan aún más la afirmación de que los inhibidores de la ciclooxigenasa ejercen sus efectos antihiperalgésicos por inhibición de la liberación espinal de prostaglandinas.

Óxido nítrico sintasa

La actividad de la óxido nítrico sintasa (NOS) dependiente del fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) está presente en la capa superficial de la médula espinal y en los ganglios de la raíz dor-

sal (Hecker et al 1994, Mabuchi et al 2004). Secundaria al aumento del calcio intracelular está la síntesis del segundo mensajero, el óxido nítrico (NO). Esta síntesis es acometida por varias isozimas expresadas constitutivamente (NOS endotelial y neuronal) e inducibles (iNOS). Estas isoformas generan NO al oxidar un nitrógeno guanidino de la L-arginina con oxígeno molecular y NADPH como cosustratos (Lohse et al 1998). El NO es un mensajero intercelular que puede difundirse en el espacio extracelular a una distancia estimada de hasta 3-400 μ. El NO produce monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) por activación de la guanilato ciclasa. Esto lleva a la activación de proteincinasas, fosfodiesterasas y canales iónicos dependientes de cGMP (Prast & Philippu 2001).

Se ha visto que la NO sintasa, la enzima responsable de la síntesis de NO, se encuentra en zonas importantes para la transmisión nociceptiva, como el asta dorsal (Anderson 1992, Mizukawa et al 1989) y en células del GRD (células ganglionares tipo B positivas a la diaforasa; Aimi et al 1991, Morris et al 1992). Como el NO tiene la capacidad de penetrar fácilmente en las membranas celulares, ha sido propuesto como un probable candidato a mensajero que actúa de forma retrógrada sobre los terminales presinápticos (O'Dell et al 1991, Schuman & Madison 1991). En el hipocampo se ha demostrado que esta síntesis de NO es iniciada por aumentos de calcio mediados por receptor NMDA (Garthwaite et al 1988).

Los efectos del NO son, indudablemente, complejos; puede tener efectos opuestos sobre la liberación de neurotransmisores, a veces efectos opuestos a bajas y a altas concentraciones. De forma similar, como con muchos sistemas transmisores, estos efectos del NO pueden manifestarse por la liberación del transmisor, tanto excitador como inhibidor (Prast & Philippu 2001). En consecuencia, el papel de la NOS espinal ha sido complejo, electrofisiológicamente. Así, la descarga prolongada en neuronas de amplio rango dinámico (ARD), iniciada por un pequeño estímulo aferente repetitivo, puede ser suprimida por inhibición de la síntesis de NO espinal (Haley et al 1992). De hecho, se ha demostrado que la activación del NMDA espinal iniciará la liberación de glutamato de una forma que es disminuida por inhibición de la NOS (Sorkin 1993).

Se ha encontrado que el inicio de la síntesis de NO usando nitroprusiato tiene efectos variados. Así, en neuronas de las láminas superficiales I y II, el efecto predominante fue inhibición y menos excitación. En láminas más profundas (p. ej., lámina X) se observó un efecto excitatorio predominante (Pehl & Schmid 1997). Conductualmente, la hiperalgesia inducida por activación de los receptores espinales NMDA (Malmberg & Yaksh 1993b, Meller et al 1992) o por lesión tisular (p. ej., carragenina o formol intraplantar) es bloqueada por la administración espinal de inhibidores de la síntesis de NO (Malmberg & Yaksh 1993b). Una cuestión importante es la relativa al papel de las respectivas isoformas. Se ha demostrado que los inhibidores selectivos nNOS, por vía intratecal, reducen la hiperalgesia térmica provocada por carragenina (Sekiguchi et al 2004). El trabajo con inhibidores selectivos NOS ha sugerido que iNOS contribuye a la hiperalgesia en los estadios tardíos de la inflamación inducida por carragenina, mientras que NOS neuronal tiene un papel durante toda la evolución de la lesión (Osborne & Coderre 1999). Sin embargo, trabajos con ratones con nNOS e iNOS desactivadas revelan una hiperalgesia mantenida. Se sugirió que la pérdida de una isoforma podía ser compensada por una regulación al alta de otras isoformas NOS, incluyendo eNOS (Tao et al 2003, 2004).

Dinorfina

La dinorfina se expresa en neuronas de proyección y de no proyección de las láminas I, V y VI, y en neuronas de circuito local de la lámina II (Nahin et al 1989, Ruda et al 1988). Se ha demostrado que la acción espinal de la dinorfina produce disfunción motora (Stevens & Yaksh 1986) y una potente facilitación de la conducta dolorosa (Kawaraguchi et al 2004, Lai et al 2001, Laughlin et al 1997, Vanderah et al 1996, 2000). Se ha demostrado que la dinorfina aumenta el calcio intracelular (Tang et al 2000). Estos efectos parecen reflejar la liberación espinal de glutamato (o la activación de un receptor NMDA) y/o la activación de una cascada anterógrada que lleva a la liberación de prostaglandinas (Koetzner et al 2004b). Por tanto, la alodinia y la hiperalgesia producidas por la dinorfina intratecal son bloquedas por antagonistas NMDA (Lai et al 2001, Laughlin et al 2001). Este efecto parece ser independiente de un efecto opioide, ya que las acciones son producidas uniformemente por la versión destirosina del péptido.

La dinorfina espinal (Dyn 1-17) en dosis bajas es capaz de antagonizar los efectos de los opiáceos intratecales (Fujimoto et al 1990). Este efecto parece producido por Dyn 1-17, pero no por otros análogos de la dinorfina (Rady et al 1991) y no es mediado por un receptor kappa. De nuevo, la presencia de dinorfina en las neuronas espinales, así como su regulación al alta siguiendo a la inflamación (Iadarola et al 1988), proporciona pruebas de su posible papel como «agente algésico» endógeno.

Colecistocinina

Varios grupos han publicado que la colecistocinina (CCK), en especial el octapéptido (CCK-8), puede disminuir los efectos antinociceptivos de la morfina (Faris et al 1983, Wiertelak et al 1992) y anular la inhibición de las neuronas del asta dorsal producida por la morfina (Kellstein et al 1991). Dada la presencia y la liberación de CCK en la médula espinal (Yaksh et al 1982a), este péptido podría servir como un antagonista opioide endógeno. A favor de esta hipótesis está la observación de que los antagonistas de CCK (en particular, del tipo A) pueden aumentar los efectos de la morfina (Kellstein et al 1991, O'Neill et al 1989). Sin embargo, está por definir la naturaleza y la especificidad de esta interacción (para revisión, véase Baber et al 1989). Tseng y Collins (1992) refieren que la CCK intratecal antagoniza selectivamente los efectos de la endorfina-β intraventricular.

Fosforilación

Hay una evidencia creciente de que, frente a un estímulo repetitivo, hay un papel importante de la fosforilación para aumentar la función de entrada/salida de las neuronas del asta dorsal. No hay espacio suficiente para incluir aquí un análisis de este tema (véase Mao et al 1994, Obata & Noguchi 2004, Willis 2002); sin embargo, se hará constar un ejemplo: que la activación de las cinasas espinales produce fosforilación de la subunidad de NMDA específica (p. ej., las proteincinasas A y C fosforilan las subunidades NR_1, NR_{2A} y NR_{2B} en los sitios serina/treonina, y la proteincinasa II dependiente de calcio/calmodulina fosforila NR_{2A} y NR_{2B}; Omkumar et al 1996). La fosforilación de la tirosina aumenta la corriente de NMDA, y la desfosforilación la disminuye (Wang & Salter 1994, Yu et al 1997). Por tanto, la despolarización repetitiva de la membrana llevará a un aumento del calcio intracelular por varios mecanismos:

- Canales iónicos controlados por voltaje.
- Canales con compuertas iónicas (p. ej., canales AMPA permeables al calcio/NMDA).
- Receptores acoplados a las proteínas G que actúan para movilizar el calcio intracelular (p. ej., receptores NK_1).

El aumento de calcio lleva a la activación de las diversas cinasas. Además, hay receptores de tirosincinasa A y B (TrkA, TrkB) en la médula espinal, y el BDNF (liberado tal vez por los aferentes primarios) puede inducir la fosforilacion de la tirosina del receptor NMDA (Di Luca et al 2001). Estos acontecimientos pueden llevar, así, a una funcionalidad aumentada del ionóforo NMDA.

Supresión de la eficacia excitatoria del estímulo aferente primario

El tráfico aferente a través del asta dorsal está sujeto a varios circuitos locales que sirven para limitar el flujo espinófugo excitatorio (véase el esquema en la Fig. 25.3 para los elementos estudiados en esta sección).

Opioides

La farmacología de los sistemas opioides en el procesamiento nociceptivo espinal se estudia en el Capítulo 27. En resumen, se deben enfatizar varios puntos en el contexto de la presente consideración de los sistemas moduladores espinales.

1. Se ha demostrado que la administración espinal de opiáceos en animales no anestesiados produce una inhibición profunda y selectiva de la conducta dolorosa en diversas pruebas nociceptivas, en especies que van desde anfibios hasta primates (Stevens 2004, Yaksh 1997, Yaksh & Rudy 1976, 1978).
2. Se ha demostrado que la administración de opioides en sitios medulares, tópica o por iontoforesis local, regula el procesamiento de la información aferente medida por técnicas electrofisiológicas, de manera concordante con los efectos observados sobre la conducta (Dickenson 1994, Yaksh 1987).
3. En general, ha sido posible demostrar que estos efectos locales sobre la conducta y sobre la función fisiológica muestran farmacologías que son acordes con una acción, mediada en varios sitios espinales, sobre estos receptores de opioides μ, δ y κ acoplados a las proteínas G (Ossipov et al 2004, Yaksh 1997).
4. De forma mecanicista, las acciones locales de los opiáceos a nivel espinal son mediadas por una modulación del estímulo de los aferentes primarios pequeños por receptores opioides, así como por un efecto postsináptico sobre interneuronas excitatorias pequeñas y neuronas de proyección (Millan 1999, Yaksh 1997, Kondo et al 2005).
5. La importancia de estas observaciones es que el contenido del mensaje sensitivo generado por un estímulo de alta intensidad puede ser atenuado selectivamente por una activación local de los receptores opioides. Estas observaciones, como tales, sentaron las bases para el trabajo posterior que reveló la complejidad de los sistemas del asta dorsal que regulan la codificación nociceptiva a nivel de las sinapsis de primer orden en el asta dorsal de la médula.
6. El papel modulador potencial de estos receptores espinales llevó a centrarse en el papel de las hormonas endógenas que actuarían sobre estos receptores. Es importante destacar que estudios in vitro e in vivo han demostrado que una compleja mezcla de estos péptidos opioides es liberada por vías organizadas segmentaria y suprasegmen-

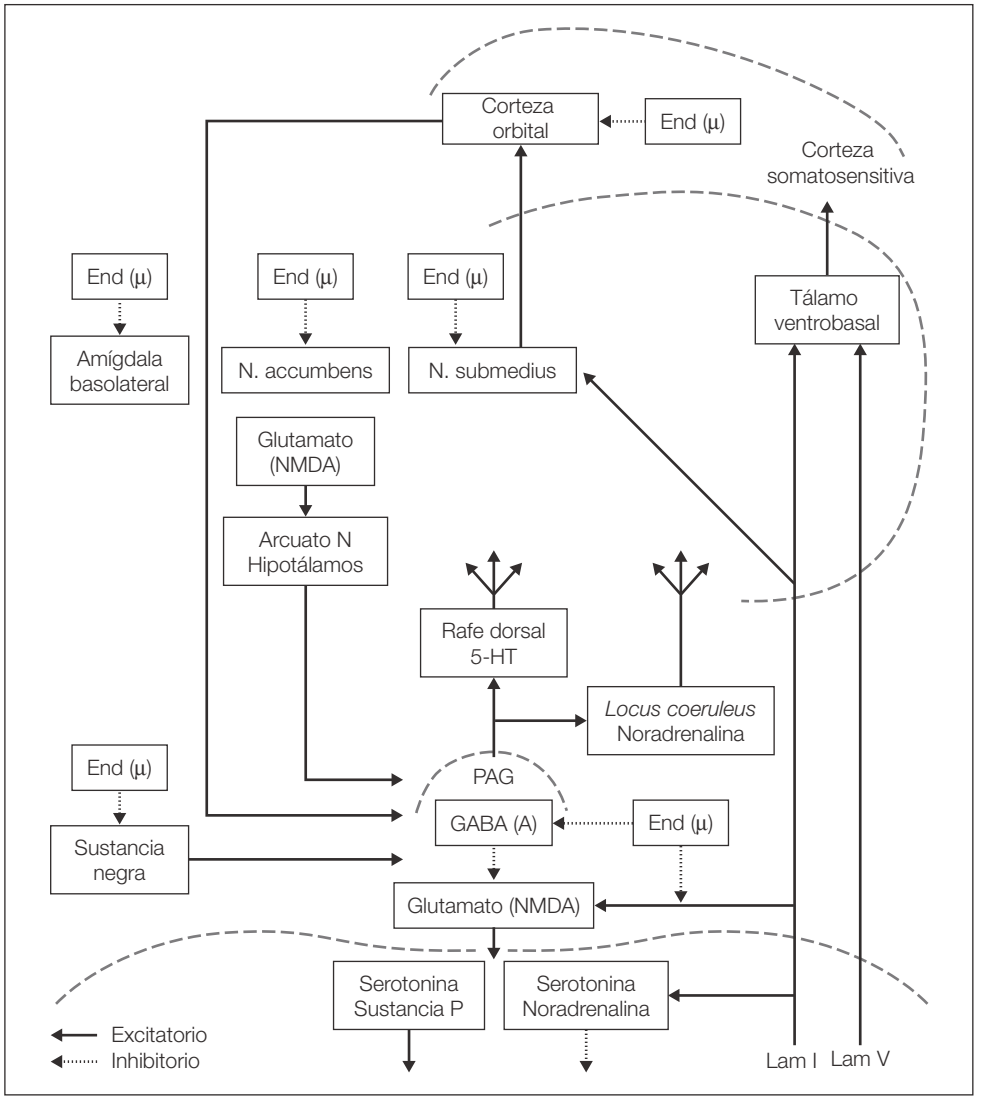


Fig. 25.3• Esquema organizativo que indica las conexiones supraespinales que se reflejan sobre los sistemas a través de los cuales actúan los opiáceos para regular la respuesta nociceptiva. Está claro que la microinyección de opiáceos en varios sitios del troncoencéfalo y del prosencéfalo puede alterar el procesamiento nociceptivo. Los efectos de los opiáceos parecen estar divididos, a grandes rasgos, en: 1) sistemas que alteran directamente la transmisión ascendente (p. ej., bloqueando la liberación de transmisores de las proyecciones ascendentes); 2) indirectamente, activando las vías bulboespinales que se originan en el bulbo raquídeo y mediante cambios de la función de orden superior, alterando la actividad de las vías ascendentes no somatosensitivas (p. ej., 5-HT y noradrenalina en el rafe dorsal y *locus* cerúleo, respectivamente, proyectándose al prosencéfalo). Es importante destacar que se ha demostrado que las acciones de los opiáceos a niveles superiores (p. ej., tálamo y córtex) son parte de un circuito mayor que también actúa para inhibir la transmisión ascendente por una conexión que trabaja por medio de sistemas bulboespinales activados desde la sustancia gris mesencefálica periacueductal (SGPA). Como se expone en el texto, es probable que estos sistemas también intervengan en la alteración de funciones conductuales complejas, como a través de la depresión y la ansiedad. No está claro si estos componentes afectivos alteran el sesgo de respuesta principalmente alterando estos estados mentales y/o si estos estados de orden superior disminuyen la entrada aferente por las proyecciones bulboespinales comunes. End, opiáceos endógenos; Lam I, lámina I; Lam V, lámina V.

tarialmente en respuesta a un fuerte estímulo aferente (Ballet et al 2000, Bourgoin et al 1990, Cesselin et al 1989, Hutchison et al 1990, Le Bars et al 1987, Nyberg et al 1983, Yaksh & Elde 1981).

En conjunto, estos datos sugieren una posible organización segmentaria y supraseg mentaria de las vías a través de las cuales pueden ser activados los receptores espinales de opioides.

Catecolaminas

Observaciones clásicas demostraron que aumentando la actividad catecolamínica espinal en un animal con sección espinal completa aguda se bloquea la actividad aferente del reflejo flexor nociceptivo de una manera que puede ser revertida por fenoxibenzamina (Anden et al 1966), un hallazgo concordante con la demostración de cuerpos celulares positivos a catecolaminas que se proyectan desde el troncoencéfalo a la sustancia gris espinal a lo largo del cordón dorsolateral (Dahlstrom & Fuxe 1964). Actualmente, se aprecia que estas vías descendentes representan el flujo eferente de una amplia serie de estructuras troncoencefálicas y diencefálicas que pueden servir para modular las funciones espinales somática, motora y autónoma, aumentando (véanse las secciones anteriores sobre la serotonina) y disminuyendo la excitabilidad espinal aferente.

Sistemas endógenos. Los terminales espinales que contienen adrenalina y noradrenalina están presentes en la sustancia gris espinal y en los axones que se originan en las neuronas de los grupos celulares protuberenciales A5, A6 (núcleo del locus cerúleo) y A7 (subcerúleo) (Rajaofetra et al 1992, Westlund et al 1983). La activación de estos sistemas, por estimulación directa de los núcleos catecolamínicos bulbares con microinyecciones de glutamato (Hammond et al 1985) o por activación del estímulo local en esos núcleos procedente de la sustancia gris periacueductal (SGPA) (Cui et al 1999) o de las vías ascendentes (Tyce & Yaksh 1981), llevará a aumentos de las concentraciones extracelulares de noradrenalina en la médula.

Receptores adrenérgicos. La adrenalina y la noradrenalina actúan por medio de dos clases principales de receptores adrenérgicos alfa: α_1 y α_2. Hay tres subtipos principales de receptores α_1 (Hieble et al 1995), todos ellos identificados en los ganglios de la raíz dorsal y en el asta dorsal de la médula: α_{1A}, α_{1B} y α_{1D} (Xie et al 2001).

Se han reconocido tres subtipos diferentes de receptores adrenérgicos α_2 (α_{2A}, α_{2B} y α_{2C}) (véase Aantaa et al 1995, Bylund 1995) en los que también se han identificado diferencias de especie. Se encontró un α_{2D} en la rata, y es el homólogo roedor del receptor humano α_{2A} (MacKinnon et al 1994). La caracterización de la distribución del ARNm de los tres subtipos en el GRD reveló que el orden de prevalencia en un animal normal era adrenorreceptor α_{2C} (80%), α_{2A} (20%) y α_{2B} (raro). Es importante señalar que, con la lesión nerviosa, hubo un destacado aumento del número de neuronas del GRD que expresaban α_{2A}, sin cambios en α_{2C} (Shi et al 2000).

La distribución del subtipo α_2 de la proteína receptora ha sido más variable. Parece cierto que, en términos de proteínas, hay más células del GRD que expresan α_{2A} que α_{2C} (Birder & Perl 1999, Stone et al 1998). Por tanto, la proteína receptora α_{2A} en la médula espinal está presente en los terminales de las fibras aferentes sensibles a la capsaicina que contienen SP. En otros estudios se encontró proteína receptora $\alpha_{2C\text{-}A}$ distribuida densamente en axones adyacentes a los cuerpos celulares y dendritas proximales de células de la lámina I portadoras de NK_1 y en dendritas distales de neuronas de las láminas III/IV (Olave y Maxwell 2003). De manera importante, estas terminaciones eran positivas para la proteína transportadora de glutamato tipo 2. Como este tansportador está presente, principalmente, en interneuronas (Todd et al 2003), se concluyó que la proteína α_{2C} estaba presente en los terminales de las interneuronas espinales (Olave & Maxwell 2003).

Fisiología. Parece probable que los subtipos α_1 y α_2 del asta dorsal tengan un papel en la regulación de la transmisión nociceptiva. Los receptores α_1 se acoplan a Gq/11, activan la fosfolipasa C, aumentan el calcio intracelular y activan la proteincinasa C (Hague et al 2003). Estudios farmacológicos han sugerido que estos receptores pueden desempeñar un papel excitatorio en el GRD, en particular tras una lesión nerviosa periférica (Lee et al 1999, pero véase Xie et al 1995). Por otra parte, la noradrenalina, por medio de un receptor α_{1A}, aumenta la frecuencia de las corrientes postsinápticas inhibidoras (mIPSC) GABAérgicas y glicinérgicas en neuronas de la SG (Kawasaki et al 2003).

Con respecto a los subtipos α_2, estudios actuales han destacado la importancia del subtipo del receptor α_2 en la regulación inhibidora de la función del asta dorsal. Estos adrenorreceptores α_2 son receptores acoplados a las proteínas G, y median sus funciones a través de varias proteínas G, como la Gi/o (Piascik et al 1996). Cuando se activan, estos receptores α_2 llevan a una reducción de la liberación del transmisor al inhibir la apertura de los canales del calcio sensibles al voltaje y a la hiperpolarización de la membrana mediante una corriente de K^+ aumentada (Maze & Tranquilli 1991, North et al 1987). Estudios en neuronas de la SG muestran dicha inhibición. Como los efectos inhibidores se produjeron en ausencia de un cambio de la amplitud de la corriente postsináptica excitatoria (mCPSE), se considera que la depresión de la excitabilidad es de origen presináptico (Kawasaki et al 2003). De manera interesante, se sugirió que se observaba claramente la inhibición α_2 en fibras Aδ (probablemente, no peptidérgicas) y C. Tales efectos sobre las fibras C concuerdan con informes de que los agonistas α_2 pueden deprimir la liberación de SP y CGRP de los aferentes primarios pequeños (Supowit et al 1998, Takano et al 1993) y de glutamato en modelos ex vivo (Kamisaki et al 1993).

Como se ha dicho, hay muchas subclases de receptores α_2. Basándose en la farmacología, parece probable que por lo menos algunos de los efectos presinápticos de los aferentes primarios reflejen una acción caracterizada por una farmacología del subtipo α_{2A} (Kawasaki et al 2003). La evidencia de la acción postsináptica de los agonistas α_2 es proporcionada por observaciones de que agonistas adrenérgicos α_2 aplicados iontoforéticamente a neuronas de la SG de la médula espinal y del núcleo trigémino producen hiperpolarización (Kawasaki et al 2003). Es interesante destacar que se cree que el receptor α_{2C} está en el terminal de las interneuronas liberadoras de glutamato que contactan con células positivas a NK_1 (Olave & Maxwell 2003). Esto sugiere un probable papel de esta subclase en la regulación del impulso polisináptico que lleva a un aumento de la emisión del asta dorsal. En el asta dorsal de la médula espinal, los receptores α_2 activados iontoforéticamente llevan a una inhibición potente y selectiva de las respuestas nociceptivas (a calor o pinchazo) sin efecto sobre los estímulos inocuos (Fleetwood-Walker et al 1985).

Conducta. Se demostró que la administración intratecal de noradrenalina producía una analgesia potente en diversas especies, como rata (Jensen & Yaksh 1986c, Kuraishi et al 1979a, 1979b, Peng et al 1996, Reddy & Yaksh 1980, Reddy et al 1980, Yaksh 1979), primates (Yaksh & Reddy 1981), perro (Sabbe et al 1994) y oveja (Waterman et al 1988). Estudios en humanos han proporcionado datos paralelos que muestran las potentes acciones espinales de agentes como la clonidina (Eisenach et al 1996).

La farmacología agonista y antagonista de estos efectos implicó claramente a un subtipo de receptor α_2 (Yaksh 1985). En trabajos iniciales mostramos que la farmacología antagonista de distintos agonistas con preferencia por α_2 eran diferentes, y propusimos la importancia de un α_{2C} medular, así como de un α_{2A} medular, en la producción de la nocicepción; los efectos medulares sobre la presión arterial estarían mediados por el primero (Takano et al 1993). Estudios subsiguientes en ratones con genes desactivados (KO) produjeron datos controvertidos. Sin

embargo, ahora parece que sólo existen diferencias mínimas entre las respuestas analgésicas inducidas por agonistas en ratones α_{2A} KO y en ratones genéticamente intactos (Link et al 1996), mientras que α_{2C} KO muestra la importancia particular de ese subtipo en la antinocicepción espinal (Fairbanks et al 2002).

Como ya se ha mencionado, los trabajos iniciales hicieron hincapié en el probable papel de las vías bulbomedulares noradrenérgicas en la regulación de la función medular (Anden et al 1966). Estos efectos fueron anulados por la fenoxibenzamina, un antagonista del receptor adrenérgico (Anden et al 1966). A principios de la década de 1970 se demostró que la microinyección de agonistas de opiáceos μ en el troncoencéfalo o la estimulación eléctrica del troncoencéfalo suprimía los reflejos nociceptivos medulares y producía una analgesia definida conductualmente (para revisión inicial, véase Yaksh & Rudy 1978). Trabajos posteriores demostraron que las manipulaciones supraespinales que bloqueaban reflejos medulares o el disparo de neuronas nociceptivas del asta dorsal podrían:

1. Producir la liberación de noradrenalina desde la médula espinal (Hammond et al 1985).
2. Ser bloqueados a nivel medular por antagonismo de los receptores noradrenérgicos alfa del tipo α_2 (Jensen y Yaksh 1986c, Kuraishi et al 1979a, Peng et al 1996, Yaksh 1979).

Y también que los efectos antinociceptivos de las manipulaciones supraespinales fueron simuladas por la administración medular de noradrenalina y de otros agonistas del adrenorreceptor α_2 (Kuraishi et al 1979b, Reddy et al 1980).

Estos hallazgos pusieron de manifiesto la importancia fisiológica de las proyecciones bulboespinales, y demostraron el papel de los sistemas adrenérgicos y del receptor medular α_2 en este control. Es interesante destacar que se demostró que la administración medular de un antagonista $\alpha_{2\text{-no-A}}$ (prazosina) bloqueaba los efectos bulboespinales producidos por microinyecciones en la SGPA de morfina de una manera que, se cree ahora, refleja la farmacología medular de un receptor α_{2C} (Camarata & Yaksh 1985).

Dopamina

El principal énfasis sobre las catecolaminas se ha puesto en el papel de las proyecciones adrenérgicas y noradrenérgicas. Existe un soporte adicional para el papel potencial de otras catecolaminas, entre ellas la dopamina. Esta amina se halla presente en las vías descendentes que tienen su origen en el grupo celular A9 y A11 (Dahlstrom & Fuxe 1964). La activación eléctrica de esta vía, o la administración por iontoforesis de agonistas D_2, inhibe las respuestas nociceptivas de las neuronas de proyección del asta dorsal. A la inversa, estos efectos fueron antagonizados por antagonistas del receptor de D_2 (Fleetwood-Walker et al 1988). La administración intratecal de agonistas de la dopamina produjo una acción antinociceptiva, mediada probablemente por una acción D_2 (Barasi & Duggal 1985, Jensen & Yaksh 1984).

Serotonina

Como se ha visto antes, los sistemas de proyección bulboespinales de serotonina actúan mediante varios receptores de serotonina. Como se indicó, un componente de este efecto serotoninérgico produce un aumento del impulso excitatorio, por excitación directa (como con la activación de un pequeño terminal aferente por 5-HT_3 o 5-HT_7) o indirectamente por inhibición (como con la inhibición de la liberación local de GABA por 5-HT_{1B}). Sin embargo, está claro que los receptores serotoninérgicos medulares también pueden mostrar un efecto contraexcitatorio. La administración iontoforética de agonistas de 5-$HT_{1B/D}$ suprime el disparo del asta dorsal (Storer & Goadsby 1997) y reduce la activación nociceptiva (Honda et al 2003). En otros estudios, 5-HT inhibió el potencial excitatorio postsináptico provocado en la raíz dorsal y la despolarización directa provocada por un antagonista NK_1. Es importante señalar que las neuronas excitadas por agonistas de NK_1 e inhibidas por 5-HT mostraron un denso plexo positivo a 5-HT (Worsley et al 2004). Los primeros estudios con la administración intratecal de fármacos señalaron los efectos antinociceptivos de 5-HT medular. Estos efectos fueron neutralizados por antagonistas con afinidades mixtas, pero que incluían los receptores 5-HT_2 (Wang 1977, Yaksh & Wilson 1979). Estudios subsiguientes han demostrado efectos similares sobre una amplia gama de modelos, entre ellos las pruebas de presión mecánica de la pata, de escape térmico y de la formalina (Bardin et al 1997, Solomon & Gebhart 1988).

Glutamato

Como se ha visto antes, se ha descrito ampliamente que los mGlu del grupo I son facilitadores sobre la transmisión excitatoria, mientras que los receptores mGlu de los grupos II y III suprimen en gran parte la excitabilidad del asta dorsal. Los receptores mGlu del grupo II constan de $mGlu_2$ y $mGlu_3$, que actúan mediante acoplamiento negativo al adenilato ciclasa, por medio de las proteínas Gi/Go, para inhibir la formación de cAMP (para revisiones, véase Conn & Pin 1997, Schoepp et al 1999).

Receptores metabotrópicos. Los receptores del grupo II están ampliamente distribuidos sobre los terminales postsinápticos del asta dorsal (Lujan et al 1997, Petralia et al 1996, Testa et al 1998). Los receptores $mGlu_3$ son expresados, predominantemente, en el asta dorsal superficial (Boxall et al 1998, Jia et al 1999, Lujan et al 1997, Ohishi et al 1993a, 1993b, Petralia et al 1996, Yung 1998) y son expresados de manera preferente en los terminales axónicos (Fagni et al 2004). Se ha escrito inmunotinción para receptores $mGlu_{2/3}$ y $mGlu_7$ en los ganglios de la raíz dorsal (Jia et al 1999, Ohishi et al 1995). También se han encontrado receptores $mGlu_3$ en células gliales (Berthele et el 1999, Boxall et al 1998, Jia et al 1999, Ohishi et al 1993b, Petralia et al 1996).

Fisiología. Se ha demostrado que los receptores mGlu del grupo II modulan negativamente la liberación de glutamato (Battaglia et al 1997) por inhibición de los canales del calcio sensibles al voltaje (Fagni et al 2000). Esta prueba implica que los receptores mGlu del grupo II pueden reducir los estados de hiperexcitabilidad asociados con hiperalgesia y alodinia. Se ha demostrado que los agonistas de los receptores de glutamato metabotrópicos de los grupos II y III disminuyen los potenciales postsinápticos provocados por la estimulación del aferente primario en las neuronas del asta dorsal, lo que sugiere que los receptores mGlu expresados en la sinapsis del aferente primario ejercen un efecto inhibidor presináptico (Gerber et al 2000b). La activación de receptores mGlu del grupo II y del grupo III pueden neutralizar la facilitación de las neuronas espinotalámicas inducidas por la capsaicina (Neugebauer et al 2000). De manera similar, los agonistas de los receptores mGlu del grupo II disminuyeron las descargas de las neuronas de ARD del asta dorsal medular provocadas por fibras C, facilitadas de otra manera en presencia de inflamación por carragenina (Stanfa & Dickenson 1998).

Conducta. La administración intratecal de agonistas del receptor mGlu del grupo II neutralizó la hiperalgesia inducida por inflamación aguda en ratas y ovejas (Dolan & Nolan 2002, Fisher & Coderre 1996).

GABA/glicina

La mayoría de las neuronas del asta dorsal y anterior presentan una potente inhibición por GABA y glicina (Curtis et al 1967). A la inver-

sa, numerosos sucesos inhibidores son bloqueados, con frecuencia, por agentes como bicuculina y estricnina, que se sabe que bloquean receptores sobre los que pueden actuar estos agentes, lo que indica el papel de receptores GABAérgicos y glicinérgicos, respectivamente (Game & Lodge 1975, Yoshimura & Nishi 1995).

Sistema GABA/glicina. GABA y glicina son los principales neurotransmisores inhibidores de la médula espinal. Hasta el 30% de las neuronas de las láminas I y II y el 45% de las de la lámina III, expresan inmunorreactividad GABA y también glicina (Todd & Sullivan 1990). Se piensa actualmente que GABA y glicina actúan, de hecho, como cotransmisores de las interneuronas en muchas sinapsis del asta dorsal (Keller et al 2001, Taal & Holstege 1994, Tod et al 1996). La exploración sistemática ha sugerido que los glomérulos sinápticos que pertenecen a axones pequeños amielínicos pueden presentar sólo GABA, mientras que los glomérulos asociados con axones grandes mielinizados poseen ambos (Todd 1996).

Receptores. GABA y glicina actúan mediante canales activados por ligandos (receptor $GABA_A$ y receptor de glicina, respectivamente), mientras que el GABA actúa también, adicionalmente, sobre un receptor acoplado a proteínas G ($GABA_B$). En otra parte, se exponen los detalles de la estructura del receptor y de la composición de la subunidad pentamérica del ionóforo $GABA_A$ (Chebib & Johnston 1999, Steiger & Russek 2004) y de la glicina (Breitinger & Becker 2002).

La activación del ionóforo $GABA_A$ por GABA o por un agonista selectivo produce un aumento de conductancia al Cl^-. Cuando está activado, la conductancia aumentada al Cl estabiliza, clásicamente, el potencial transmembrana en el potencial de reposo o próximo a él. En las neuronas, esto sirve para disminuir la excitabilidad. En los terminales aferentes primarios se observa una modesta despolarización que sirve para reducir, paradójicamente, la liberación del transmisor (p. ej., una forma de inhibición presináptica, Rudomin 2002). La composición de la subunidad GABA define el papel de otros ligandos, como las benzodiazepinas, que pueden alterar los efectos del GABA en el ionóforo $GABA_A$ (Whiting 2003). La ocupación por un agonista del sitio de unión de las benzodiazepinas aumenta la actividad del GABA en el receptor $GABA_A$ (Hevers & Luddens 1998). La unión y el mensaje $GABA_A$ están presentes en células del GRD grandes y pequeñas, y se encuentran en concentraciones elevadas en el asta dorsal superficial, en los terminales y en los cuerpos celulares. La expresión de la subunidad benzodiazepina está presente en neuronas medulares y del GRD (Bohlhalter et al 1996, Wisden et al 1991).

El ionóforo de glicina, cuando está activado, sirve para aumentar la conductancia al Cl^- en la membrana postsináptica y para reducir la excitabilidad de las neuronas de segundo orden. La unión y la proteína glicina están presentes en toda la sustancia gris medular. Sin embargo, se ha demostrado, en particular, que los receptores compuestos por la subunidad α_3 están presentes en grandes cantidades en la lámina II superficial del asta dorsal (Harvey et al 2004).

El receptor $GABA_B$ es miembro de las superfamilias con siete dominios transmembranarios que, acopladas mediante unión proteica Gi/o, sirven para disminuir la apertura de los canales del calcio sensibles al voltaje y para hiperpolarizar la membrana (Hammond 2001). La unión $GABA_B$ es máxima en la lámina II y se pierde cerca de la mitad de la unión tras capsaicina o rizotomía (Price et al 1987).

Fisiología. La actividad de las neuronas y terminales nociceptivos y no nociceptivos del asta dorsal se halla sometida a una potente regulación tónica por receptores $GABA_A$ y de glicina. Se apuntarán varios ejemplos.

La glicina funciona como un neurotransmisor inhibidor rápido en el asta dorsal medular superficial (Todd 1990, van den Pol & Gorcs 1988). Se demostró que la aplicación local de un antagonista de la glicina (estricnina) inducía una potente facilitación de la respuesta de las neuronas de ARD a estímulos mecánicos de bajo umbral, por lo demás inocuos (Khayyat et al 1975, Yokota et al 1979). Estudios muy posteriores confirmaron esta investigación inicial al mostrar que, frente al tratamiento con bicuculina, el umbral mecánico de neuronas motoras flexoras de alto umbral está reducido, y que sus respuestas al toque ligero o a la estimulación eléctrica de fibras A están aumentadas (Sivilotti & Woolf 1994). Con el registro intercelular tras bicuculina, la estimulación de las fibras A produce CPSE polisinápticas, prolongadas, repetitivas tras la respuesta inicial rápida en las neuronas superficiales del asta dorsal (Baba et al 2003). Es importante señalar que los terminales del asta dorsal que contienen GABA son, con frecuencia, presinápticos a los grandes complejos terminales aferentes centrales, y forman sinapsis recíprocas (Barber et al 1978, Carlton & Hayes 1990).

También se han identificado conexiones axosómicas GABAérgicas sobre células espinotalámicas (Carlton et al 1992), y estos receptores contribuyen a una inhibición postsináptica de la transmisión de información nociceptiva en neuronas de proyección (Li et al 1996). En concordancia con el papel de las benzodiazepinas en la regulación de la actividad $GABA_A$, el midazolam aumentó las corrientes mediadas por $GABA_A$ en neuronas de la SG (Kohno et al 2000). Por tanto, las respuestas de las neuronas espinotalámicas y del asta dorsal profunda a estímulos mecánicos inocuos, de baja intensidad, están aumentadas de forma significativa tras administrar bicuculina por vía intratecal (Reeve et al 1998).

Se ha demostrado en estudios unitarios que la mayoría de neuronas de la SG mostraban PPSI en respuesta a un estímulo táctil ligero. Estos PPSI eran mediados por $GABA_A$ y glicina, lo que confirma que estímulos mecánicos no nocivos activan un sistema de circuitos GABAérgicos o glicinérgicos en el asta dorsal (Narikawa et al 2000). De manera similar, se observó que un estímulo aferente pequeño ponía en marcha una inhibición sobre neuronas de proyección, sensible a bicuculina (Hantman et al 2004). Estas propiedades concuerdan con la existencia de interacciones funcionales complejas entre poblaciones de aferentes que sirven para modular la excitabilidad local. Los primeros trabajos demostraron que la administración iontoforética de glicina y GABA disminuía el tamaño del campo receptivo cutáneo (Zieglgansberger & Herz 1971) y reducía la actividad espontánea y provocada por aferente en las neuronas del tracto espinotalámico (Willcockson et al 1984). A la inversa, se ha demostrado que las IPSC provocadas en neuronas de la SG por un estímulo de cepillo (p. ej., aferente mielínico de bajo umbral) aplicado sobre grandes áreas del miembro trasero homolateral fueron bloqueados por estricnina o bicuculina (Narikawa et al 2000). Aunque el antagonismo del receptor $GABA_B$ tiene poco efecto evidente sobre el procesamiento en curso de la señal inocua o nociva, el baclofeno por vía medular redujo significativamente las respuestas de las neuronas del asta medular dorsal, provocadas por las fibras Aβ, Aδ y C, de manera proporcional a la dosis (Sokal & Chapman 2003).

Como sugieren los datos anteriores, la potente regulación por interneuronas liberadoras de GABA y de glicina muestra una activación farmacológica compleja. Así, se ha demostrado que, en la SG, las interneuronas liberadoras de glicina/GABA son activadas por varios sistemas farmacológicamente definidos.

1. Los receptores muscarínicos en terminales axónicos y sitios somatodendríticos sirven para aumentar la excitabilidad de las interneuronas inhibidoras y aumentar la liberación de GABA en la SG (Baba et al 1998).
2. El ATP facilita la liberación de glicina por medio de receptores $P2X_2$ en las neuronas de la lámina II del asta dorsal (Jang et al 2001, Ren et al 1992b).
3. Los botones positivos a SP y CGRP establecen contactos presinápticos o simétricos con dendritas y soma GABAérgicos en el asta dorsal superficial (Hiura et al 1998).
4. 5-HT, por medio de $5\text{-}HT_3$, y noradrenalina activan interneuronas que contienen GABA y glicina, y producen PPSI en el asta dorsal

y/o liberación de GABA (Baba et al 2000, Grudt et al 1995, Kawamata et al 2003).
5. Las fibras Aδ aferentes primarias activan interneuronas glicinérgicas y/o GABAérgicas, fundamentalmente por medio de la subclase de receptor no NMDA (Yoshimura & Nishi 1995).
6. Los receptores AMPA permeables al calcio estan presentes en la mayoría de las neuronas que expresan el receptor GABA (Albuquerque et al 1999).

Conducta. La administración intratecal de agonistas de los receptores $GABA_A$ tiene efectos moderados sobre la respuesta aguda de escape (Hammond & Washington 1993), pero atenuará la hiperalgesia en varios modelos (Malan et al 2002). Con respecto a las benzodiazepinas que interaccionan con el sitio $GABA_A$, se aprecia un perfil similar de efectos. Los primeros trabajos mostraron que las benzodiazepinas por vía intratecal reducirían los reflejos somatosimpáticos provocados por aferentes pequeños (Gaumann et al 1990, Niv et al 1983). En modelos de reflejos conductuales agudos, como el coletazo, hay un aumento de la latencia dependiente de la dosis (Allen & Yaksh 2004). También se observa actividad en modelos de procesamiento facilitado, como en la prueba de la formalina (Nishiyama & Hanaoka 2003) o en modelos de inflamación (Kyles 1995). La administración por vía intratecal de agonistas $GABA_B$ tiene efectos moderados sobre los umbrales nociceptivos agudos, pero pueden no conseguirse efectos analgésicos máximos hasta llegar a dosis que tengan efectos degradantes sobre la función motora (Aran & Hammond 1991, Malan et al 2002, Wilson & Yaksh 1978, Yaksh & Reddy 1981). En modelos de procesamiento facilitado se ha apreciado un efecto sobre la hiperalgesia que depende de la dosis (Dirig & Yaksh 1995, Kaneko & Hammond 1997, Malan et al 2002).

Un aspecto importante del papel de los sistemas medulares GABAérgico y glicinérgico es el aparente papel tónico que tienen en la regulación del procesamiento aferente que, de otra manera, sería de carácter no nocivo. El bloqueo transitorio de los receptores medulares $GABA_A$ (bicuculina/picrotoxina) o de glicina (estricnina) revela el papel tónico prominente que tienen los sistemas GABA y glicina. Los primeros trabajos demostraron que los estímulos táctiles de bajo umbral, clásicamente ineficaces para producir evidencia de conducta de escape, podían provocar una potente conducta dolorosa tras antagonismo medular de receptores de GABA y de glicina (Yaksh 1989). Estas observaciones concuerdan con estudios anteriores sobre la actividad de unidades trigémino/medulares, como se ha visto antes, y plantean la posibilidad de que la codificación de estímulos mecánicos de bajo umbral como inocuos dependa por entero de la presencia de una activación tónica de neuronas glicina/GABAérgicas intrínsecas que existen en el asta dorsal de la médula. Varias líneas de evidencia confirman la importancia de estos aminoácidos inhibidores del asta dorsal en la regulación de la conducta generada por la transmisión aferente de bajo umbral:

- Se ha demostrado que variantes genéticas, como el ternero descornado de Hereford (Gundlach et al 1988) y el ratón espástico (White & Heller 1982), muestran una especial sensibilidad a la estimulación, incluso pequeña, y estos modelos ponen de manifiesto una disminución de hasta 10 veces de la unión de glicina.
- Los ratones con $GABA_A$ desactivado muestran alodinia táctil similar a la observada con antagonismo del receptor medular $GABA_A$ (McGowan & Hammond 1993, Onaka et al 1996, Yaksh 1989). La alodinia mecánica refleja, probablemente, la pérdida de receptores $GABA_A$ presinápticos en fibras aferentes primarias de bajo umbral Aβ (Gmelin & Zimmermann 1983) y Aδ (De Konink & Henry 1994). Esta evidencia conductual de efectos de hipersensibilidad sería concordante con una pérdida de receptores $GABA_A$ postsinápticos en neuronas espinófugas (Lin et al 1996).
- En seres humanos, la intoxicación por estricnina se caracteriza por una hipersensibilidad al toque ligero (Arena 1970) y se ha sugerido que el papel de esas neuronas en la codificación de las señales aferentes es un importante mecanismo implicado en la alodinia e hiperestesia provocadas tras isquemia de la médula espinal (Hao et al 1992a, 1992b, Marsala & Yaksh 1992) y lesión nerviosa periférica (Yaksh et al 1992).

Adenosina

Sistemas de adenosina. La adenosina es generada a partir del ATP por ectonucleotidasas que desfosforilan el ATP, el difosfato de adenosina (ADP) y el monofosfato de adenosina (AMP) (Zimmermann et al 1998). Las concentraciones extracelulares de adenosina pueden estar elevadas a nivel de la médula espinal por despolarización local (K^+ y capsaicina) (Sweeney et al 1989) y por una gran variedad de intervenciones farmacológicas, como el efecto directo de 5-HT, noradrenalina y opiáceos.

Receptores. Se han identificado cuatro subtipos de receptores –A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3– basándose en su farmacología y clonación (Fredholm et al 2001). Las tres clases de receptores están acopladas a la proteína G, A_1 y A_3, y son clásicamente inhibidoras (cAMP reducido), mientras que las familias A_2 son excitatorias (cAMP aumentado) (Schulte & Fredholm 2003). La distribución medular de estos receptores de adenosina ha sido establecida con autorradiografía e histoquímica. Ambos enfoques han mostrado proteína receptora/unión adenosina A_1 en el asta dorsal superficial de la médula espinal (láminas I y II). Esta proteína/unión fue reducida con kainato local, pero no con rizotomía (Choca et al 1988, Deuchars et al 2001b, Geiger et al 1984), lo que sugiere una localización en las interneuronas. El mensaje del receptor de adenosina A_{2A} está presente en el GRD (Kaelin-Lang et al 1998) pero no en la médula espinal (Kaelin-Lang et al 1999), lo que sugiere una presencia en los terminales medulares de los aferentes sensitivos.

Fisiología. La activación del receptor de adenosina A_1 sirve para aumentar la conductancia al K^+, llevando a la hiperpolarización, y para reducir la apertura de canales de calcio sensibles al voltaje (Dunwiddie & Masino 2001). El examen de los efectos de los agonistas del receptor A_1 sobre las propiedades liberadoras del terminal aferente primario ha indicado inhibición de la liberación de las reservas de CGRP del aferente primario, pero no de las de SP (Mauborgne et al 2002, Santicioli et al 1992, 1993). Estudios electrofisiológicos han demostrado que las adenosinas actúan presinápticamente a través de receptores A_1 para disminuir la despolarización monosináptica provocada por fibras Aδ y C en algunas neuronas superficiales del asta dorsal (Lao et al 2001, Patel et al 2001).

Conducta. La administración intratecal de adenosina por una acción mediada por una farmacología de receptor tipo A_1 produce aumentos moderados de los umbrales nociceptivos agudos (Sosnowski et al 1989), pero induce una importante acción antihiperalgésica en modelos de hiperalgesia térmica inducida postinflamación (Poon & Sawynok 1998), el modelo de la formalina (Malmberg & Yaksh 1993a) y en modelos de dolor neuropático asociados con inhibición de glicina (Sosnowski & Yaksh 1989) y lesión nerviosa (Khandwala et al 1988, Lee & Yaksh 1996, Poon & Sawynok 1998). Donde se examinaron, estos efectos no se observaron con agonistas con preferencia por adenosina A_2. Concordante con estos efectos conductuales, la activación de adenosina A_1 intratecal disminuyó la incidencia de células *c-fos* positivas provocada por la inflamación periférica de neuronas superficiales y profundas del asta dorsal (Sorkin et al 2003).

Un aspecto importante de las acciones de la adenosina endógena es su rápida captación e inactivación. En consecuencia, es importante destacar que la administración medular de inhibidores de la adenosincinasa o de la adenosindesaminasa tendrá, por sí misma, efectos antihipe-

ralgésicos importantes que parecen poseer farmacología antagonista a la adenosina A_1 (Keil & DeLander 1992, Lavand'homme & Eisenach 1999a, McGaraughty et al 2001, Poon & Sawynok 1998). Estas observaciones confirman la probable contribución de la liberación endógena de adenosina a la modulación medular local.

Cannabinoides

La farmacología del sistema cannabinoide (CB) en el procesamiento nociceptivo medular se estudia en el Capítulo 34, al que se remite al lector. En resumen, son de interés los siguientes aspectos relacionados con las acciones de los cannabinoides en el contexto de la codificación nociceptiva del SNC.

1. Se han identificado varios sitios específicos de unión para dos receptores de cannabinoides unidos a proteína G, uno de los cuales (CB_1) está presente en la médula espinal.
2. En la médula espinal, la administración local de agonistas CB produce un efecto antinociceptivo importante en varios modelos.
3. Se han identificado agentes endógenos que actúan sobre estos receptores, como la N-araquidonil etanolamida (anandamida) y el 2-araquidonilglicerol.

Colinérgicos

Sistemas colinérgicos. En el asta dorsal medular, los somas colinérgicos, definidos por inmunorreactividad acetilcolinatransferasa, están presentes en las láminas III-V y en la lámina X (Borges & Iversen 1986). Un denso plexo de terminales colinérgicos se extiende a través de las láminas II y III (Sherriff & Henderson 1994). Estudios farmacológicos han sugerido que los efectos de la acetilcolina en el asta dorsal son mediados por receptores nicotínicos y muscarínicos.

Receptores

Muscarínicos. Se han definido cinco receptores muscarínicos (Caulfield 1993): M_1, M_3 y M_5 se acoplan preferentemente a la proteína Gq, mientras que M_2 y M_4 se acoplan preferentemente a la clase Gi (Caulfield & Birdsall 1998). En el GRD de la rata, la hibridación in situ muestra transcriptos M_2, M_3 y M_4, pero no M_1 ni M_5, con sus respectivas señales, localizados principalmente en neuronas pequeñas o de mediano tamaño (Tata et al 2000). Las proteínas receptoras M_2 y M_4 son expresadas en neuronas de pequeño a mediano tamaño, mientras que las proteínas M_1 y M_3 están distribuidas uniformemente entre la población neuronal del ganglio (Bernardini 1999). Se ha encontrado que los subtipos muscarínicos M_2/M_3 están muy expresados en las neuronas positivas a IB4 (Haberberger et al 1999). En el asta dorsal superficial, los receptores M_2, M_3 y M_4, pero no los M_1, son expresados en la sustancia gris medular, la unión M_2 está presente en una gran proporción de las neuronas de la lámina III, pero no de las de la lámina I (Hoglund & Baghdoyan 1997, Stewart & Maxwell 2003).

Nicotínicos. Los receptores nicotínicos son canales de acción selectiva, activados por ligandos, compuestos por combinaciones pentaméricas de distintas subunidades que producen ionóforos farmacológicamente diferentes (Miyazawa et al 2003, Nai et al 2003). Se han identificado receptores nicotínicos en neuronas del asta dorsal y en las células del GRD (Flores 2000) y, de particular interés, en los terminales de los aferentes vaniloides positivos/sensibles a capsaicina (Haberberger et al 2004, Khan et al 2003, Roberts et al 1995).

Fisiología

Muscarínica. La activación de los receptores muscarínicos inhibe la descarga de las neuronas de proyección provocada por estímulos nocivos y no nocivos (Chen & Pan 2004). Al parecer, el mecanismo de esta inhibición consiste en que la activación muscarínica presináptica inhibe la señal excitatoria glutamatérgica a las neuronas de la lámina II a través de receptores muscarínicos presinápticos. Es interesante observar que se ha visto que la activación del receptor muscarínico también excita las interneuronas GABAérgicas de la lámina II, y aumenta la liberación local de GABA (Baba et al 1998, Li et al 2002).

Nicotínica. Se ha demostrado que la activación de los receptores nicotínicos aumenta la liberación medular de varios neurotransmisores medulares, como glutamato (Khan et al 1996), noradrenalina (Li & Eisenach 2002), serotonina (Cordero-Erausquin & Changeux 2001) y GABA/glicina (Cordero-Erausquin et al 2004, Kiyosawa et al 2001). Se ha observado que los efectos sobre el glutamato aumentan la transmisión sináptica en las neuronas del asta dorsal, se supone que mediados en parte por un efecto directo sobre terminales aferentes primarios (Genzen & McGehee 2003). En otro trabajo, la inhibición GABAérgica aumentada en la sustancia gelatinosa fue iniciada por la activación del receptor nicotínico (Takeda et al 2003). De manera importante, el trabajo ha sugerido que la composición de los subtipos nicotínicos presentes en interneuronas inhibidoras (p. ej., GABA/glicina) es distinta de la composición de los que expresan receptores NK_1 y son, probablemente, neuronas de proyección (Cordero-Erausquin et al 2004).

Conducta

Muscarínica. Se ha descrito que la administración intratecal de agonistas muscarínicos (Honda et al 2000, Iwamoto & Marion 1993), así como de inhibidores de la colinesterasa (Lavand'homme & Eisenach 1999b, Naguib & Yaksh 1994, 1997) produce antinocicepción en varios criterios de valoración. Algunos informes han sugerido que la acción medular está mediada por receptores M_2 (Iwamoto & Marion 1993), pero otros, más recientemente, han hecho hincapié en el subtipo M3 (Honda et al 2000, Naguib & Yaksh 1997).

Nicotínica. Se ha demostrado que la administración intratecal de agonistas nicotínicos produce una importante excitación seguida de analgesia (Damaj et al 2000, Khan et al 1998). El mecanismo de esta analgesia no está bien definido. Como se ha analizado antes, la activación del receptor nicotínico a nivel medular puede tener como resultado la liberación de varios transmisores moduladores, como aminoácidos innhibidores, noradrenalina y serotonina, que pueden alterar, todos ellos, el procesamiento nociceptivo del asta dorsal. Alternativamente, se aprecia que la activación de los receptores nicotínicos puede inducir una desensibilización de la membrana terminal aferente de forma similar a la capsaicina, y esa desactivación de los terminales de las fibras C medulares puede ser un componente de la analgesia observada con los agonistas nicotínicos.

Neurotensina

Sistema neurotensina. La neurotensina es un tridecapéptido. Los terminales y cuerpos celulares positivos a la neurotensina están presentes en interneuronas pequeñas no GABAérgicas de las láminas I y II (Proudlock et al 1993).

Receptores. Se supone que la neurotensina ejerce sus efectos por medio de, por lo menos, tres receptores clonados (Vincent et al 1999).

Fisiología. La administración local de neurotensina en el asta dorsal de la médula excita los nociceptores medulares (Stanzione & Zieglgansberger 1983).

Conducta. Se ha descrito que la administración intratecal de este péptido produce tanto signos de excitación (Seybold et al 1982) como acciones antinociceptivas en modelos nociceptivos térmicos y químicos (Yaksh et al 1982b).

Acción medular de los analgésicos en primates

Estudios sistemáticos en primates han destacado que varias clases de fármacos administrados por vía medular pueden producir una potente analgesia dependiente de la dosis, medida por varios criterios de valoración, como la valoración del choque controlado por el operando y el umbral de escape térmico producido por inmersión de la cola (Yaksh 1997, Yaksh et al 1982b). La microinyección de opiáceos en el asta dorsal medular del núcleo trigémino es capaz de aumentar, de manera similar, el umbral de escape térmico en el primate no anestesiado (Oliveras et al 1986a, 1986b; véase también Cap. 10). Los opioides medulares tienen efectos analgésicos potentes en los seres humanos (véase Tabla 25.1).

Además de los opioides, la Tabla 25.1 muestra que varios fármacos dirigidos a los sistemas medulares han demostrado poseer una considerable eficacia, tras su administación medular, en diversos estados dolorosos. Es importante destacar que, en estos casos, es posible mostrar una moderación del dolor potente organizado de forma somatotópica en ausencia de cualquier prueba de una acción supraespinal. Aparte de validar la aplicabilidad a seres humanos del extenso trabajo preclínico esbozado en la sección precedente respecto a la farmacología del procesamiento nociceptivo medular, estas observaciones proporcionan confirmación adicional de que muchos de estos sistemas medulares actúan para modificar el procesamiento nociceptivo sin alterar el procesamiento asociado con grandes aferentes de bajo umbral o la función motora. Estudios experimentales que examinan las respuestas psicofísicas humanas tras fármacos por vía medular en voluntarios sanos han confirmado una clásica falta de efecto sobre estímulos de bajo umbral (Eisenach et al 1997, 1998, 2002a).

SISTEMAS DE RECEPTORES MODULADORES SUPRAESPINALES

En la sección precedente se hizo hincapié en que la regulación importante del procesamiento de la señal aferente se producía a nivel de la médula espinal. En la presente sección se centrará la atención en ciertos aspectos supraespinales de los sistemas que regulan la respuesta del animal a los estímulos nocivos. La naturaleza integrada de estos sistemas hace difícil sacar de contexto un solo sistema. Sin embargo, se ha desarrollado considerable evidencia relacionada con los mecanismos de las acciones de ciertos sistemas neurotransmisores/receptores localiza-

Tabla 25.1•Efectos de los fármacos medulares sobre la conducta dolorosa en los seres humanos

		Seres humanos
Clase de fármaco	Fármaco medular	Referencias de dolor postoperatorio/canceroso
Opiáceos		
Mu	Alfentanilo	Camu & Debucquoy 1991, Hill et al 1995
	Buprenorfina	Celleno & Capogna 1989, Sen 1992
	Diamorfina	Hill et al 1995
	Fentanilo	Herman et al 1997, Reuben et al 994
	Lofentanilo	Bilsback et al 1985
	Meperidina	Sjostrom et al 1987, Thi et al 1992
	Metadona	Jacobson et al 1990
	Morfina	Boezaart et al 1999, Milner et al 1996, Wang et al 1979, Yamaguchi et al 1990
	Nicomorfina	Dirksen & Nijhuis 1980, Hasenbos et al 1985
	Sufentanilo	Gaiser et al 1998, Herman et al 1997
	β-endorfina	Oyama et al 1980, 1982
Delta	DADL	Moulin et al 1985
Kappa	Butorfanol	Palacios et al 1991
Adrenérgicos alfa$_2$		
	Clonidina	Eisenach et al 1989, Filos et al 1994
Inhibidor Achasa		
	Neostigmina	Hood et al 1995, Lauretti et al 1997, Yegin et al 2003
GABA$_B$		
	Baclofeno	Zuniga et al 2002
Benzodiazepina		
	Midazolam	Goodchild & Noble 1987, Tucker et al 2004
Antagonista NMDA		
	Ketamina	Hawksworth & Serpell 1998
	CPP	Kristensen et al 1992
Adenosina		
	Adenosina	Belfrage et al 1999, Eisenach et al 2003
A_1	RPIA	Karlsten & Gordh 1995
Inhibidor COX	Acetilsalicilato de lisina	Devoghel 1983, Pellerin et al 1987
	Ketorolaco	Eisenach et al 2002b
Bloqueador del canal del calcio tipo N	Ziconotida	Atanassoff et al 2000, Staats et al 2004

dos en regiones cerebrales específicas, que ejercen una poderosa influencia sobre la respuesta organizada del animal sin anestesiar.

Sistemas de receptores opioides

En el Capítulo 27 se hace un análisis detallado de los opiáceos. El presente estudio se centrará en el complejo sistema de circuitos que se sabe que está detrás de las acciones supraespinales de los opiáceos en la regulación de la respuesta organizada al dolor (véase esquema en la Fig. 25.3 para los elementos estudiados en esta sección).

Sitios de acción opioide

La cartografía del cerebro por microinyección, en animales preparados con cánulas guía colocadas estereotácticamente, ha revelado que los receptores de opioides están acoplados funcionalmente a la regulación de la respuesta del animal a estímulos fuertes y, por otra parte, estímulos nocivos mecánicos, térmicos y químicos que excitan los aferentes primarios pequeños. A continuación, se resumen varias de las características de sitios que han sido identificados principalmente en ratas.

Sustancia gris mesencefálica central. En 1963, Tsou y Jiang (Tsou 1963) encontraron que la acción local de la morfina en la SGPA bloquearía reflejos de la extremidad posterior, provocados térmicamente, en el conejo no anestesiado. Trabajos posteriores revelaron un potente efecto similar en la rata (Jacquet & Lajtha 1976, Jensen & Yaksh 1986b, Lewis & Gebhart 1977, Sharpe et al 1974, Yaksh et al 1976), el ratón (Criswell 1976), el gato (Ossipov et al 1984), el perro (Wettstein et al 1982) y el primate (Pert y Yaksh 1974, 1975) (véase más adelante). Es importante señalar que estos efectos fueron neutralizados rutinariamente con dosis bajas de naloxona administrada por vía sistémica o en el sitio de la microinyección. Estos estudios confirmaron la generalidad de este sitio de acción opiácea en una amplia gama de especies. Como se estudió, estos efectos de la morfina en la SGPA se manifiestan en los reflejos medulares y en las respuestas organizadas supraespinalmente. También es de interés la observación de que la inyección unilateral de morfina en la SGPA produce efectos antinociceptivos organizados somatotópicamente. Basándose en la actividad relativa de varios agonistas y antagonistas del receptor, los efectos parecen mediados por receptores de la clase μ, pero no por receptores de las clases δ o κ (Yaksh et al 1988a). Además, estudios de unión centrados en la SGPA han identificado un solo sitio μ de alta afinidad para el que los agonistas δ y κ tienen baja afinidad y que está acoplado a una proteína G (Fedynyshyn & Lee 1989, Fedynyshyn et al 1989).

Formación reticular mesencefálica. Inyecciones bilaterales de morfina en la formación reticular mesencefálica (anatómicamente adyacente a regiones activas de la SGPA) pueden aumentar de forma significativa la latencia de la respuesta a la placa caliente, con efecto sobre los reflejos medulares relativamente más modestos (Haigler & Spring 1978). La farmacología de estos sistemas no ha sido tratada sistemáticamente, aunque la acción de la morfina implica un sitio μ.

Bulbo raquídeo. Estudios cartográficos con microinyección indican que hay dos distribuciones diferentes de sitios sensibles a opiáceos dentro del bulbo raquídeo caudal: sitios mediales solapados con el núcleo del rafe (Dickenson et al 1979, Jensen & Yaksh 1986a, Levy & Proudfit 1979, Prado & Roberts 1984) y sitios laterales que corresponden aproximadamente a la región del núcleo gigantocelular (Akaike et al 1978, Azami et al 1982, Jensen & Yaksh 1986a, Satoh et al 1983, Takagi et al 1977, 1978). Las microinyecciones en el bulbo raquídeo aumentan, de forma dependiente de la dosis, las latencias de respuesta en ambos criterios de valoración mediados medular y supraespinalmente. Basándose en las relaciones estructura-actividad conseguidas tras inyección intracerebral, parece que existen sitios μ y δ dentro del bulbo raquídeo caudal (Jensen & Yaksh 1986b, Takagi et al 1977, 1978).

Sustancia negra. La microinyección bilateral de opioides en la sustancia negra provoca un aumento de las latencias de las respuestas del coletazo y de la placa caliente dependiente de la dosis, y reversible con naloxona (Baumeister et al 1987, 1990). El examen de la farmacología agonista y antagonista de esta acción de la sustancia negra revela el papel de los receptores μ, pero no de los receptores δ o κ (Baumeister 1991). El mecanismo del efecto de la materia negra no está claro. Más de la mitad de las células de la parte compacta y reticular responden de forma compleja a estímulos nocivos (Pay & Barasi 1982, Schultz & Romo 1987), mientras que otros muestran una inhibición (Tsai et al 1980). La estimulación eléctrica de la sustancia negra inhibe la respuesta de los nociceptores del asta dorsal a la estimulación periférica (Barnes et al 1979). Alternativamente, las lesiones catecolamínicas de las vías estriadas de la sustancia negra producen una inatención sensitiva ipsolateral (Siegfried & Bure 1978), y este efecto es imitado por la inyección de un agonista $GABA_A$ en la sustancia negra (Huston et al 1980). Está por determinar el papel de tales cambios de la conciencia sensitiva provocada.

Núcleo accumbens/prosencéfalo ventral. La inyección de morfina en el prosencéfalo ventral, en particular en el núcleo accumbens, y en los núcleos preóptico y arcuado, bloquea los reflejos nociceptivos medulares (Ma & Han 1982, Manning et al 1994, Tseng y Wang 1992). Tseng y colaboradores mostraron que, en las regiones preóptica y arcuata, la β-endorfina y la morfina producen un aumento de las latencias del coletazo dependiente de la dosis y reversible con naloxona. En el núcleo accumbens la β-endorfina muestra una importante actividad, pero no la morfina. Basándose en los efectos diferenciales de los antagonistas, se plantea la hipótesis de que la morfina y la β-endorfina actúan en este modelo en subclases discriminables de receptores (μ y ε, respectivamente) (Tseng & Wang 1992).

Amígdala. La microinyección de agonistas opioides μ, pero no δ ni κ, en la amígdala laterobasal, pero no en otros núcleos amigdalinos, produce la inhibición de los reflejos medulares nociceptivos (Helmstetter et al 1995, Manning 1998, McGaraughty & Heinricher 2002, Rodgers 1977, Yaksh et al 1976). Este efecto está mediado, probablemente, por las complejas proyecciones anatómicas entre la amígdala y la sustancia gris periacueductal (Helmstetter et al 1998, McGaraughty et al 2004). Por consiguiente, la amígdala laterobasal tiene conexiones íntimas con el núcleo central de la amígdala que, a su vez, muestra conectividad recíproca con la SGPA (Rizvi et al 1991, Savander et al 1997). La aplicación focal de morfina en el núcleo laterobasal hace que las células OFF del rafe estén activas continuamente, y que las células ON dejen de dispararse, situación que se ha demostrado que se correlaciona con la activación de la inhibición descendente de los reflejos medulares nociceptivos (Fields & Heinricher 1985). El papel de la amígdala en la regulación de la sensibilidad nociceptiva concuerda con los primeros trabajos que mostraban que la amígdala es un componente del sistema de circuitos implicados en la disminución de la conducta dolorosa asociada con paradigmas condicionantes (Helmstetter 1992a, 1992b). Además de este efecto sobre el tráfico aferente ascendente, se demostró que microinyecciones de morfina en la amígdala laterobasal aumentaban los umbrales de activación de la vocalización después de las descargas, un modelo de la respuesta afectiva de las ratas, mediada por el prosencéfalo, al coletazo nocivo, lo que sugiere un papel en la modulación de un componente afectivo del dolor (Nandigama & Borszcz 2003).

Tálamo. Estudios unitarios revelaron que los agonistas μ, pero no los δ ni los κ, provocaron hiperpolarización en neuronas de núcleos talámicos de la línea media e intralaminares, sensitivos y motores. Este

hallazgo referente a las acciones de los receptores μ frente a los receptores δ o κ concuerda con los estudios de unión en esta región (Ko et al 2003). Aunque en los primeros estudios de microinyección no se observó actividad después de inyecciones talámicas en modelos de escape térmico agudo o de la prueba de la formalina (Manning et al 1994, Pert & Yaksh 1974, Yaksh et al 1976), estudios posteriores mostraron que los agonistas con preferencia δ inducían aumentos de la latencia del escape térmico (Walker & Yaksh 1986). La microinyección de agonistas selectivos para los receptores de opioides μ, pero no para los κ, en el núcleo lateral central intralaminar de la rata elevó el umbral del coletazo (Carr & Bak 1988). Más recientemente, se han descrito áreas en el tálamo con importante sensibilidad a los opiáceos.

Núcleo submedio. La microinyección unilateral de morfina en esta región de la cara medial del tálamo suprime la conducta dolorosa del coletazo y la provocada por la formalina (Dong et al 1999, Yang et al 2002). Estos efectos son bloqueados por lesión de la corteza orbitaria lateroventral o de la sustancia gris periacueductal mesencefálica. Una población de terminales axónicos del núcleo submedio se origina en las neuronas de la lámina I medular que expresan encefalina (Miletic & Coffield 1988), y hay receptores μ localizados en este núcleo (Mansour et al 1987). Estas observaciones sugieren el papel de un asa médula espinal-núcleo submedio-corteza orbitaria lateroventral-SGPA-médula espinal con una conexión de opioides endógenos. El flujo eferente del núcleo submedio está regulado de forma tónica por interneuronas GABAérgicas locales, y los opiáceos sirven para desinhibirlo (Jia et al 2004). Estudios de trazado de circuitos han demostrado que el núcleo submedio recibe proyecciones del bulbo raquídeo y de la lámina I del asta dorsal de la médula. A su vez, el núcleo submedio se proyecta a la corteza orbitaria lateroventral y a la ínsula (Blomqvist et al 1992, Coffield et al 1992, Yoshida et al 1992), que contienen neuronas que se proyectan a la SGPA (Craig et al 1982).

Corteza. Microinyecciones de morfina en la corteza insular agranular rostral (CIAR) suprimieron la sacudida ipsolateral y contralateral de la pata trasera provocada por formalina y bloquearon la activación de *c-fos* provocada por formalina y el disparo de las neuronas del asta dorsal provocado térmicamente (Burkey et al 1996). Rostralmente, la CIAR se continúa con la corteza orbitaria lateroventral (OLV), en la que se registran las respuestas nociceptivas (Backonja et al 1994) y donde la inyección directa de morfina (Huang et al 2001) suprime los reflejos medulares. Estos sistemas corticales forman parte de un complejo acoplamiento prosencefálico entre la señal aferente y los sistemas que contribuyen al componente «afectivo-motivacional» de los estímulos sensitivos aversivos. Así pues, la señal aferente llega a la ínsula desde el núcleo submedio, los núcleos centrales laterales y el núcleo talámico ventral posterior. Las regiones orbitarias/de la ínsula tienen conexiones con otras regiones corticales, como las cortezas infralímbica y del cíngulo anterior, así como con las cortezas contralaterales. Las fibras eferentes de la ínsula/regiones orbitarias pasan a la amigdalino laterobasal y al núcleo accumbens, así como a la sustancia gris periacueductal, bulbo raquídeo ventral rostral y núcleos parabraquiales (Jasmin et al 2004). Las proyecciones a la corteza insular/región orbitaria procedentes de los núcleos talámicos mediales se asocian con componentes afectivos/motivacionales, y esta conectividad con el troncoencéfalo a través de la ínsula y de las cortezas orbitarias permite el acceso de contribuciones de componentes emotivos a los sistemas de control moduladores descendentes.

Mecanismos de antinocicepción por opioides tras manipulaciones supraespinales

Está claro que, dada la diversidad de sitios, es poco probable que sean idénticos todos los mecanismos por los cuales actúan los opiáceos en el interior del cerebro para alterar la transmisión nociceptiva. En la actualidad, parece probable que, dentro del cerebro, haya varios mecanismos por los que puedan actuar los opiáceos para alterar la transmisión nociceptiva.

Proyecciones bulboespinales. Los opiáceos con acción limitada a regiones cerebrales específicas alteran el procesamiento medular. Se planteará el mecanismo de esta modulación.

Evidencia a favor del papel de las proyecciones bulboespinales. En el estudio original, la acción de la morfina en el troncoencéfalo podía inhibir o aumentar la latencia de los reflejos medulares nociceptivos. La microinyección de morfina en la SGPA, la región del *locus* cerúleo/subcerúleo y en el rafe magno reducía de manera significativa el aumento de la actividad nociceptiva provocada por estímulos nocivos (Bennett & Mayer 1979, Gebhart & Jones 1988, Gebhart et al 1984). Estos efectos están en concordancia con una serie de estudios en los cuales el aumento farmacológico de la actividad monoamino medular inhibió la magnitud del reflejo flexor provocado por actividad refleja de la raíz ventral (Anden et al 1966). El apoyo para el probable papel de las vías bulboespinales en el control del procesamiento sensitivo medular en general, y para su papel en las acciones de los sistemas conectados al receptor de opioides en particular, se basa en tres conjuntos de observaciones:

1. *Activación supraespinal de los terminales bulboespinales*. La microinyeccíon de morfina en la SGPA o en el bulbo raquídeo aumenta la liberación o el metabolismo de 5-HT y noradrenalina medulares en los terminales distales (Takagi et al 1979, Yaksh & Tyce 1979), destacando que las acciones de la morfina en la SGPA están asociadas, de hecho, con un aumento del flujo eferente espinófugo.
2. *Antagonismo medular de los efectos de las acciones supraespinales*. La administración medular de antagonistas adrenérgicos y serotoninérgicos neutralizará la inhibición del reflejo nociceptivo que, de otra forma, sería provocado por la microinyección de morfina en la SGPA (Camarata & Yaksh 1985, Yaksh 1979).
3. *Mimetismo fisiológico por agonistas medulares exógenos*. Si las vías bulboespinales sirven para regular el procesamiento nociceptivo medular, la activación directa de esos receptores medulares por la administración medular de los agonistas respectivos debe imitar los efectos de la morfina supraespinal. Por consiguiente, los agonistas del adrenorreceptor α_2 y los agonistas 5-HT, por vía intratecal, inhiben la conducta dolorosa.

Mecanismos por los cuales se activan las proyecciones bulboespinales. Como se propuso inicialmente (Yaksh et al 1976), es razonable que el flujo neto eferente provocado por la morfina desde cualquier región determinada debe reflejar una inhibición de una inhibición. El potente papel de las neuronas GABAérgicas dentro de la SGPA y del bulbo raquídeo (Behbehani et al 1990, Drower & Hammond 1988) y los efectos antinociceptivos generados por inyección de antagonistas GABA en la SGPA (Moreau & Fields 1986) apoyaron dicha tesis de «inhibición de una inhibición». En el Capítulo 27 se revisan en detalle los mecanismos por los cuales los opiáceos en la SGPA llevan a la activación de las proyecciones bulboespinales.

Troncoencéfalo. Inhibición indirecta del tráfico troncoencefálico aferente. Se cree que las proyecciones espinomedulares y mesencefálicas espinales desempeñan un papel en la génesis del mensaje producido por estímulos de alto umbral (véase Cap. 11). La estimulación dentro de la SGPA puede ocasionar una inhibición de las neuronas del núcleo reticular gigantocelular (Mohrland & Gebhart 1980). Fields y colaboradores han demostrado fuertes influencias mesencefálicas sobre las poblaciones celulares medulares. Parece probable, basándose en

proyecciones de efecto conocido de esos sistemas, que algunas de estas células pueden representar neuronas de proyección que contribuyen al movimiento rostral de la información nociceptiva (Fields et al 1991). Por tanto, un control descendente «local» de la señal por las conexiones de estas regiones del troncoencéfalo, que inhiba la actividad de las neuronas de proyección, podría servir para modificar el contenido del mensaje ascendente generado por un estímulo de alta intensidad.

Inhibición directa del tráfico troncoencefálico aferente. En contraste con la modulación indirecta del procesamiento aferente, los opiáceos en el troncoencéfalo pueden alterar directamente la señal excitatoria en el centro del troncoencéfalo. La hemisección cervical reducirá significativamente la unión de opiáceos en el bulbo raquídeo y sustancia gris periacueductal/formación reticular mesencefálica (FRM) ipsolateral a la hemisección medular (Ramberg & Yaksh 1989). De forma significativa, muchas de las regiones en las que se sabe que los opioides ejercen sus efectos, especialmente en el mesencéfalo y en el bulbo raquídeo, reciben la señal de proyecciones espinobulbares directas o de colaterales de proyecciones espinodiencefálicas (Boivie 1971, Kerr & Lippman 1974, Zhang et al 1990; véase también Cap. 11). Por consiguiente, estas observaciones sugieren que los opiáceos administrados localmente alteran el procesamiento nociceptivo por una acción presináptica sobre los terminales espinófugos, reduciendo así la excitación provocada, de otra manera, por las proyecciones espinófugas de los sistemas troncoencefálicos importantes para la organización de la respuesta al suceso nocivo (Bowsher 1976, Zemlan & Behbehani 1988).

Mecanismos prosencefálicos que modulan la señal aferente. Aunque hay amplia evidencia que sugiere que los opiáceos pueden interaccionar con el mesencéfalo para alterar la señal por varios sistemas directos e indirectos, las secuelas conductuales de los opioides poseen un potente efecto sobre el componente afectivo de la respuesta al dolor.

Basándose en una consideración funcional, se supone que estos elementos afectivos reflejan una función de orden superior. Estos efectos de orden superior pueden tener varios componentes.

En primer lugar, importantes conexiones rostrales conectan la SGPA con sistemas prosencefálicos que, se sabe, influyen sobre los componentes motivacionales y afectivos de la conducta. Por tanto, mientras el interés actual se ha centrado en el papel de los sistemas 5-HT y noradrenérgico que se proyectan caudalmente, el rafe dorsal que está en la proximidad de la SGPA ventral medial envía rostralmente proyecciones 5-HT a varios sitios rostrales, como el núcleo accumbens, la amígdala y el tálamo lateral (Ma & Han 1992, Ma et al 1991, Westlund et al 1990). Se ha demostrado que estos sistemas que se proyectan rostralmente regulan estructuras supraespinales consideradas importantes para la emotividad (Prieto-Gomez et al 1989, Reyes-Vazquez et al 1989). De forma similar, el *locus* cerúleo tiene amplias proyecciones al prosencéfalo límbico y al tálamo (Amaral & Sinnamon 1977, Westlund et al 1990). Se ha implicado a los sistemas 5-HT y noradrenérgico en la emotividad y en el mantenimiento de la conciencia. Los primeros trabajos con lesiones del rafe dorsal mostraron una importante disminución de los efectos antinociceptivos de la morfina (Samanin et al 1970, Yaksh et al 1977). Se ha sabido clásicamente que la depleción de serotonina por tratamiento con p-clorofenilalanina, por ejemplo, produce ratas especialmente irritables (Tenen 1968). Varios sitios del prosencéfalo pueden estar afectados directamente por agonistas opioides.

En segundo lugar, los opiáceos pueden tener un efecto directo sobre estructuras prosencefálicas. Así, la microinyección de morfina en el núcleo accumbens altera la respuesta nociceptiva, y este efecto es bloqueado por lesiones del núcleo arqueado o por inyección de naloxona o antisueros de β-endorfina en la SGPA (Yu & Han 1989). A la inversa, microinyecciones de morfina en la SGPA provocaron un aumento de la liberación de β-endorfina y de inmunorreactividad tipo met-encefalina en el núcleo accumbens. Tseng y colaboradores han enfatizado el probable papel de las proyecciones del prosencéfalo al troncoencéfalo que modulan la transmisión aferente mediante una señal de entrada en la sustancia gris mesencefálica central (Tseng & Wang 1992). Behbehani et al (1988) demostraron que el glutamato inyectado en el hipotálamo lateral aumenta el disparo de las neuronas de la SGPA (y aumenta las latencias de los reflejos medulares). No se sabe si los efectos excitatorios de esta estimulación prosencefálica son directos. La inyección de agonistas del receptor de NMDA en el núcleo arqueado provoca un aumento de la liberación intraventricular de β-endorfina (Bach y Yaksh 1992). La probabilidad de una inhibición en la vecindad del rafe podría sugerir una inhibición de la retroalimentación sobre células rafe-fugas o, a la inversa, como en la SGPA, estas señales de entrada de opioides pueden mediar una inhibición de la actividad en interneuronas que contienen GABA y servir así para aumentar el flujo del rafe (obsérvense los efectos de los agonistas/antagonistas GABA en el troncoencéfalo caudal; Drower & Hammond 1988).

Acciones supraespinales de los opioides en primates

Estudios de microinyección sistemática en primates, examinando su efecto sobre las respuestas organizadas supraespinalmente, han revelado una distribución de sitios que corresponde a los sistemas descritos en los roedores. Los sitios activos estaban distribuidos en por lo menos dos *locus* discriminables: el primero corresponde al eje de sustancia gris periventricular/periacueductal del mesencéfalo; el segundo refleja sitios distribuidos más caudalmente en el troncoencéfalo inferior y que corresponden a las caras lateral y medial del bulbo raquídeo (Pert & Yaksh 1974, 1975, Yaksh et al 1988a). Notablemente carente de actividad era el tálamo, aunque se describió una distribución de sitios a lo largo de la cara dorsal de la sustancia gris periventricular y de la cara ventral del tálamo.

En los seres humanos, se ha demostrado que la inyección intracerebroventricular de opioides, como morfina y β-endorfina, produce un efecto analgésico potente en pacientes que sufren dolor secundario a cáncer de cabeza y de cuello (Ballantyne et al 1996, Cramond & Stuart 1993, Lazorthes 1988, Lee et al 1990, Sandouk et al 1991, Schultheiss et al 1992). El tiempo de comienzo de la acción de dichos opioides es relativamente rápido, lo que sugiere una proximidad del sitio activo a la luz ventricular, un hallazgo confirmado por gammagrafía del cerebro humano tras inyección de morfina-I123 (Tafani et al 1989). Debido a los potentes efectos de la morfina en las regiones que rodean íntimamente la SGPA en todos los modelos, incluyendo a los primates, parece una hipótesis razonable que un sitio de acción similar explique la potente analgesia que se produce como resultado de las acciones de los opiáceos administrados intracranealmente a seres humanos.

Cannabinoides

En el Capítulo 34 se estudian los efectos supraespinales de los cannabinoides. Es interesante observar que, a pesar de la amplia distribución de receptores CB_1 en el cerebro, los estudios de microinyección no han podido demostrar efectos importantes en muchos sitios. Estudios unitarios han mostrado que la administración por vía sistémica de agonistas CB_1 disminuye la actividad evocada en neuronas talámicas posterolaterales. Un modelado más sofisticado puede revelar efectos sutiles relacionados con un funcionamiento de orden superior (véase más adelante). Se ha visto que la inyección de aminoácidos excitatorios en la SGPA inicia una respuesta de agitación/ansiedad, que puede ser atenuada de forma significativa con inyecciones de agonistas cannabinoides en la SGPA (Finn et al 2003).

Otros sistemas neuroquímicos

Como se ha esbozado más arriba, existen varios sistemas de receptores supraespinales que, cuando se activan, pueden alterar la conducta dolorosa en modelos preclínicos. En aquella revisión son claramente importantes otros varios sistemas, por ejemplo, los asociados con serotonina y noradrenalina. Además de esos sistemas, otros sistemas neuroquímicos supraespinales pueden actuar para alterar la conducta dolorosa, y se exponen a continuación.

Histamina

Hugh y colaboradores han demostrado, en una línea de estudios, que los sistemas cerebrales que liberan histamina pueden servir para mediar el procesamiento de información nociceptiva (para revisión, véase Hough 1988). Así, se ha demostrado que la morfina aumenta la liberación de histamina de la SGPA (Barke & Hough 1992), y los efectos de la morfina por vía sistémica pueden ser atenuados por la administración, por vía sistémica o en la SGPA, de antagonistas de la histamina, especialmente del tipo H_2 (Gogas et al 1989, Hough & Nalwak 1992).

Adenosina

Sawynok y colaboradores han caracterizado el papel de la adenosina en varios sistemas medulares y supraespinales que modulan el procesamiento nociceptivo (Sawynok y Sweeney 1989). Su trabajo ha sugerido que muchos de los efectos de los opioides pueden tener como mecanismo común la liberación de purina. A nivel de la médula espinal, se ha demostrado que la morfina aumenta la liberación de adenosina (Eisenach et al 2004) y este efecto es mediado por un mecanismo sensible a la toxina pertussis (Sawynok et al 1990). Basándose en los efectos del tratamiento previo con capsaicina, se cree que la liberación de adenosina tiene su origen en los terminales aferentes primarios (Sweeney et al 1989). Se ha demostrado que la adenosina intratecal aumenta el umbral nociceptivo (Sawynok et al 1991, Sosnowski et al 1989).

En el cerebro, el efecto antinociceptivo de la morfina en la SGPA es antagonizado por la 8-fenil-teofilina, antagonista del receptor de adenosina. El papel de las proyecciones bulboespinales en esta acción está sugerido por la observación de que la morfina intraventricular liberará adenosina en la médula espinal (Sweeney et al 1991). El papel de las vías bulboespinales en este efecto concuerda con la observación de que la serotonina liberará adenosina en la médula espinal (Sweeney et al 1990).

Dopamina

Estudios preclínicos han demostrado que la administración intracerebral o en el cuerpo estriado (cara dorsolateral) de agonistas de receptores de dopamina D_2/D_3 produce antinocicepción, como se mide en modelos de escape térmico y tras formalina intraplantar. A la inversa, un antagonista D_2/D_3 aumenta las respuestas dolorosas (Ben-Sreti et al 1983, Lin et al 1981, Magnusson & Fisher 2000). El cuerpo estriado dorsolateral de la rata recibe señales que contienen dopamina de la parte compacta de la sustancia negra (McGeer & McGeer 1993). Los receptores D_2 están localizados densamente en el cuerpo estriado, mientras que los receptores D_3 se expresan, fundamentalmente, en regiones cerebrales límbicas (Bouthenet et al 1991).

Neurotensina

La aferencia de neurotensina (NT) al bulbo raquídeo rostral ventral tiene su origen en varias fuentes, incluyendo la SGPA, el complejo parabraquial y la formación reticular adyacente (Beitz et al 1983). La microinyección de neurotensina en regiones del troncoencéfalo, como el bulbo raquídeo rostral ventral (Smith et al 1997), produce una hiperalgesia dependiente de la dosis seguida, a dosis más altas, de hipoalgesia evaluada por reflejos medulares. La farmacología de este efecto todavía es desconocida; sin embargo, en ratones, la hiperalgesia inducida por NT, medida por el modelo del estremecimiento no se vio afectada por desactivación $NT_{1\text{-}r}$ (Remaury et al 2002), mientras que la desactivación de $NT_{2\text{-}r}$ con antisentido intracerebroventricular bloqueó la analgesia producida por NT (Dubuc et al 1999). Mecanicistamente, se ha sugerido que estos efectos reflejan la activación de un circuito regulador bulboespinal. La iontoforesis de neurotensina en la SGPA ha demostrado una excitación fiable (Behbehani et al 1987). El registro de células *on/off* de la región del bulbo raquídeo rostral ventral ha demostrado que las células *on* son activadas por neurotensina en paralelo con una respuesta nociceptiva aumentada, mientras que dosis más altas activan las células *off* en paralelo con la producción de antinocicepción (Neubert et al 2004).

INTERACCIONES ENTRE FUNCIONES MEDULARES Y SUPRAESPINALES EN LA REGULACIÓN DE LA CONDUCTA DOLOROSA

Está claro que los sistemas neuroaxiales que regulan la respuesta a estímulos nocivos son complejos. Consideremos dos aspectos de esta complejidad:

1. Múltiples entidades pueden alterar el procesamiento aferente por diversos mecanismos farmacológicos a nivel medular y supraespinal. Es interesante considerar que muchos de estos sistemas parecen canalizar sus efectos moduladores a través de vías troncoencefálicas y espinófugas comunes. La linealidad con la que pueden interaccionar estos sistemas neuroaxiales activados por opioides es, por consiguiente, de particular interés.
2. La naturaleza de la experiencia personal generada por el estímulo nocivo representa la interpretación de orden superior del suceso estimulante en el contexto de procesos de orden superior, como memoria y emoción.

INTERACCIÓN ENTRE CONEXIONES MEDULARES Y SUPRAESPINALES QUE ALTERAN EL PROCESAMIENTO AFERENTE

La presencia de estas conexiones medulares y supramedulares la ha puesto de manifiesto la naturaleza de las interacciones que se han demostrado entre las 395 acciones concurrentes de los opiáceos en diferentes sitios del neuroeje. En consecuencia, se considerarán los efectos que se observan en asociación con la activación concurrente de sistemas conectados a receptores de opiáceos anatómicamente distintos. De hecho, sólo se han considerado unas pocas de las muchas combinaciones potenciales, y se han estudiado sistemáticamente aún menos. Por tanto, es importante demostrar la dependencia de la dosis y la adecuada farmacología antagonista de los fármacos, administrados juntos o por separado. Estos criterios son especialmente ciertos tras la administración neuroaxial. En la siguiente sección se expondrán varios ejemplos representativos conectados anatómicamente.

Troncoencéfalo – médula espinal

La administración de opiáceos por vía sistémica puede producir un efecto potente y selectivo sobre la conducta dolorosa. Como se ha esbozado antes, los opioides con acción limitada a la médula espinal y al troncoencéfalo pueden producir una poderosa alteración del proce-

samiento nociceptivo. Sin embargo, en los primeros estudios, se demostró que la administración de un antagonista opioide en los ventrículos cerebrales (Tsou 1963, Vigouret et al 1973) o en el espacio intratecal lumbar (Yaksh & Rudy 1978) podía producir un antagonismo completo de los efectos del agonista opioide por vía sistémica. Esto llevó a la hipótesis de que los efectos de la ocupación del receptor de opiáceos en el cerebro deben ser sinérgicos con los efectos producidos por la ocupación concurrente de los receptores medulares (Yaksh & Rudy 1978). Con alta ocupación (como la que se produce cuando los fármacos son administrados focalmente) los sistemas eran capaces de producir independientemente un cambio importante del procesamiento del dolor. Yeung y Rudy (1980) demostraron la validez de la hipótesis mostrando que la administración concurrente de morfina, medular y supraespinalmente, produjo una destacada sinergia, como lo indicaban isobologramas hiperbólicos. Se han observado resultados similares en ratones (Roerig & Fujimoto 1989; para estudiar el análisis de interacciones sinérgicas véase Tallarida et al 1989).

Supraespinal-supraespinal

Como se ha expuesto en las secciones anteriores, está claro que hay múltiples puntos en los que la ocupación de un receptor puede inducir un potente efecto antinociceptivo. Hay relativamente pocos estudios que hayan tratado de investigar la interacción que puede producirse entre estas muchas conexiones. Más adelante se exponen brevemente varios de los esfuerzos descritos.

Sustancia gris periacueductal y locus cerúleo

Bodnar y colaboradores (1991) examinaron los efectos de las acciones concurrentes de microinyecciones en la SGPA y en el *locus* cerúleo. Aunque no se realizaron exploraciones sitemáticas, se observó que la etilcetociclazolina (de la que se dice que tiene propiedades agonistas μ) carecía de efecto cuando se administraba sola en cualquier sitio y a cualquier dosis. La administración concurrente, en dosis que eran, juntas, menores a las inyectadas en cualquier sitio solas, producía un aumento importante de la latencia de la respuesta, reversible con naloxona. Se sugirió que estas observaciones reflejaban una interacción sinérgica entre estos dos sistemas anatómicamente distintos.

Sustancia gris periacueductal y núcleo reticular gigantocelular

Xia y colaboradores (1992) examinaron los efectos de la administración concurrente de met-encefalina en la SGPA y en el núcleo reticular gigantocelular del bulbo raquídeo. En estos estudios, se examinó la actividad unitaria en el núcleo trigémino junto con la respuesta a la estimulación nociva. La inyección en ambas regiones deprimió la conducta de escape y provocó actividad neuronal. La administración conjunta sólo pareció tener una simple interacción aditiva.

Sustancia gris periacueductal y amígdala

Puede provocarse analgesia tras microinyecciones de morfina en la SGPA y en la amígdala. La coadministración de dosis subliminares de morfina en la amígdala y en la SGPA produjo una profunda interacción sinérgica en la prueba del salto, pero no en la prueba del coletazo (Pavlovic & Bodnar 1998).

Médula espinal-médula espinal

En concordancia con la poderosa interacción no lineal entre opiáceos medulares y supraespinales y dado el papel considerado de los sistemas bulboespinales en la mediación de algunas de las acciones supraespinales de los opiáceos, se ha demostrado que la administración medular concurrente de varias clases de agonistas (p. ej., agonistas de opioides y α_2) también muestra una potente sinergia (Tabla 25.2). No están claros los mecanismos de esta sinergia. Puede ser importante que los fármacos que muestran rutinariamente una interacción no lineal a nivel medular son los que interaccionan presinápticamente con aferentes primarios para disminuir la liberación (p. ej., μ, δ y α_2).

Los inhibidores de la ciclooxigenasa constituyen la segunda clase de fármacos que parecen mostrar importante sinergia medular con los opioides. Dado su presunto papel en la liberación de prostaglandinas por señales aferentes, y el probable papel que tienen los productos de la ciclooxigenasa en la producción de un estado facilitado de procesamiento medular, podía preverse la sinergia observada en la prueba de la formalina. Se ha demostrado, en efecto, una potente sinergia entre estas dos clases de agentes (para más discusión, véase Malmberg & Yaksh 1993b).

INFLUENCIA DE LOS COMPONENTES AFECTIVOS SOBRE LA CONDUCTA DOLOROSA

En las secciones precedentes se ha puesto el énfasis principal sobre sistemas que alteran la codificación de la señal aferente de alta intensidad de una manera relevante conductualmente. Como se ha dicho, el reconocimiento de los estados de hiperalgesia, hiperestesia y alodinia implica que no hay una correlación perfecta entre la naturaleza del estímulo y la respuesta medida. Claramente, una importante variable que puede definir esos estados de receptividad alterada son los cambios del procesamiento de la información aferente que producen alteraciones del contenido del mensaje ascendente. Ciertamente, las impresiones generalizadas ganadas de las acciones de fármacos por vía medular hacen hincapié en la capacidad de alterar muchos estados dolorosos cambiando el contenido del procesamiento aferente.

Papel del afecto en la conducta dolorosa

Hay un amplio reconocimiento de que variables situacionales y ambientales que, aparentemente, no tienen impacto sobre el mensaje sensitivo generado por un estímulo de alta intensidad pueden inducir cambios en la respuesta provocada por ese estímulo. En los seres humanos, el componente afectivo-motivacional del estado doloroso es apreciado ampliamente (Melzack & Caesy 1968, Melzack & Wall 1973; véanse Caps. 14 y 24). En los seres humanos, los componentes perceptivos pueden alterar notablemente la respuesta a un estímulo nocivo dado. La depresión (Kremer et al 1983, Romano & Turner 1985, Turner & Romano 1984) o la ansiedad (Beecher 1969, Katon 1984, Keogh et al 2004) exageradas pueden exacerbar la magnitud aparente notificada de la experiencia dolorosa. Los estados de ánimo positivos disminuyen la intensidad notificada de una condición dolorosa. A la inversa, los factores de ánimo negativos (p. ej., depresión o aversión) pueden aumentar la intensidad notificada del estado (Chapman 1985) y correlacionarse con índices de satisfacción más bajos y con índices más altos del estado doloroso (Chapman 1985, Roelofs et al 2004, Taenzer et al 1986). Desde una perspectiva de detección de la señal, se reconoce que el observador tiene varias características: una, es la sensibilidad al estímulo, y la segunda es el sesgo que tiene el observador de notificar que un estímulo dado es auténticamente doloroso (Clark 1994).

Se han dado grandes pasos para definir los mecanismos que alteran el procesamiento aferente. Sin embargo, hay menos idea de los mecanismos por los que los sistemas supraespinales impactan sobre los componentes afectivos relacionados con el dolor. Los aspectos relacionados con el uso de modelos preclínicos para definir los componentes complejos de la conducta dolorosa son analizados en el Capítulo 10.

Tabla 25.2•Resumen de las características de la interacción de diferentes clases de agonistas del receptor tras administración intratecal

Emparejamiento agonista medular[1]	Especie	Prueba[2]	Interacción[3]	Referencias
Mu-delta	Rata	HP	Sinérgica	Malmberg & Yaksh 1992c
	Rata	TF	Sinérgica	Larson et al 1980
	Ratón	TF	Aditiva	Porreca et al 1987
Mu-alfa$_2$	Rata	HP	Sinérgica	Monasky et al 1990
	Rata	HP	Aditiva	Ossipov et al 1990a
	Rata	TF	Sinérgica	Ossipov et al 1990a, 1990b
Mu-anestésicos locales	Rata	TF	Sinérgica	Maves & Gebhart 1992
	Rata	HP	Sinérgica	Penning & Yaksh 1992
Mu-inhibidor de la ciclooxigenasa	Rata	FOR	Sinérgica	Malmberg & Yaksh 1993b
Delta-alfa$_2$	Rata	TF	Sinérgica	Ossipov et al 1990b
Kappa-alfa$_2$	Rata	TF	Sinérgica	Ossipov et al 1990b
Kappa-inhibidor de la ciclooxigenasa	Rata	FOR	Aditiva	Malmberg & Yaksh 1993b
Alfa$_2$-inhibidor de la ciclooxigenasa	Rata	FOR	Sinérgica	Malmberg & Yaksh 1993b
L-PIA-inhibidor de la ciclooxigenasa	Rata	FOR	Aditiva	Malmberg & Yaksh 1993b
Antagonista NMDA-inhibidor de la ciclooxigenasa	Rata	FOR	Aditiva	Abram and Yaksh, unpublished
Mu-cannabinoide	Ratón	TF	Sinérgica	Smith et al 1998

[1] *Todos los análisis emplearon un análisis isobolográfico o combinaciones múltiples de dosis con una dosis aditiva fija (véase Tallarida 1989).*
[2] *HP, placa caliente; TF, coletazo; FOR, prueba de formalina.*
[3] *Sinérgica indica que el isobolograma se desviaba de forma significativa de la linealidad o que la desviación a la izquierda de la curva dosis-respuesta observada en presencia del fármaco añadido era estadísticamente mayor que la predicha basándose en la aditividad simple de efectos.*

Sustratos neurales asociados con el afecto y el dolor

No hay espacio suficiente que permita una revisión detallada de la literatura relacionada con la evaluación de las estructuras anatómicas que definen el estado afectivo y su papel potencial en la regulación de la conducta dolorosa. Sin embargo, pueden observarse varios componentes.

Papel de las estructuras prosencefálicas

Nuestra intuición de que el afecto es un componente de una función de orden superior (supratentorial) es, probablemente, correcta. En las primeras décadas del siglo XX, tras el desarrollo de los procedimientos quirúrgicos utilizados en la lobotomía prefrontal, se empezó a comprender con mayor claridad cómo funciona el cerebro cuando una persona soporta un estímulo doloroso. Tras la lobotomía, los pacientes mostraban una mínima preocupación y no estaban alterados por su estado, aunque referían que persistía la intensidad de la sensación dolorosa (Freeman & Watts 1946; véase también Freeman & Watts 1942). Esta disociación proporciona un claro paralelismo con la idea de que las conexiones prosencefálicas eran importantes para el desarrollo de un componente afectivo de la nocicepción inducida por el estímulo. Este efecto de las lesiones prosencefálicas sobre la consecuencia psicológica de la nocicepción es análogo a la observación de que los estímulos nociceptivos pueden provocar una actividad prominente en los sistemas prosencefálicos, que no se considera que sean componentes de las vías somatosensitivas que codifican el tráfico sensitivo (p. ej., las proyecciones organizadas somatotópicamente por las proyecciones de las neuronas de ARD al tálamo ventrobasal y a la corteza somatosensitiva).

Aparte de un gran número de estudios electrofisiológicos (Craig & Dostrovsky 1997), la naturaleza de tales interconexiones de alto nivel puede ser apreciada a la luz de estudios en los que se evaluó el flujo sanguíneo o el metabolismo cerebral local en estructuras del troncoencéfalo y del prosencéfalo, tras estimulación nociva local. En ratas, la inyección de formalina en la pata produjo un aumento de la actividad en la corteza somatosensitiva. Aparte de la cartografía prevista de actividad somatosensitiva, se produjeron importantes aumentos del flujo sanguíneo en el troncoencéfalo (núcleo interpeduncular y SGPA) y, bilateralmente, en varias estructuras límbicas del prosencéfalo, como el núcleo dorsal anterior y la corteza retrofasciolada. En los seres humanos, los estímulos térmicos nocivos produjeron actividad en las zonas somatosensitivas previstas y, además, produjeron una activación importante en el cíngulo anterior (Rainville et al 1997). Como se ha indicado antes, el cíngulo anterior recibe proyecciones del núcleo submedio, que es un receptor primario de la señal de las neuronas nociceptivas de la lámina I. Poniendo al animal en una situación de contingencia en la que la experiencia previa empareja la situación (el estímulo condicionante) con un estímulo nocivo (el estímulo no condicionado) puede llevar a un estado condicionado que se cree que define el estado de ansiedad o miedo. Puede demostrarse que tales asociaciones complejas pueden provocar subsiguientemente, en ausencia del estado doloroso condicionante, la activación de estructuras prosencefálicas específicas. Usando la inducción del gen inmediato precoz *c-fos* como marcador de la activa-

ción neuronal, las regiones límbicas del prosencéfalo (cíngulo, corteza infralímbica y perirrinal, núcleo accumbens, septo lateral, núcleo endopiriforme dorsal y área segmentaria ventral) mostraron inducción importante tras la presentación subsiguiente del estímulo condicionado.

Aunque son importantes y provocativos, estos modelos no pueden definir por sí solos si los efectos paralelos de los fármacos reflejan una identidad mecanicista o fenómenos corolarios (p. ej., en los que la capacidad de los opiáceos de bloquear la contracción del íleon de cobaya predecirá la actividad analgésica de los fármacos). Un corolario de la consideración precedente es que los estudios de lesión de la corteza medial frontal (Frysztak & Neafsey 1991, 1994), septo (Decker et al 1995) y amígdala (Angrilli et al 1996, Ono et al 1995) han sugerido que los respectivos sistemas celulares desempeñan un papel en la expresión del afecto, definido por efectos conductuales en modelos sustitutos. No se ha definido claramente qué componente o componentes de la función del sistema respectivo están relacionados con los cambios de afecto. Como ejemplo, las revisiones recientes hacen hincapié en el papel de la amígdala en la adquisición a largo plazo de relaciones estímulo-afecto. En efecto, muestra una función de comparación que permite la evaluación por el organismo de la intensidad de un estímulo dado basándose en los recuerdos adquiridos previamente (Ono et al 1995, Pitkanen et al 1997).

Troncoencéfalo

Como se ha visto antes, el papel organizativo de los sistemas del troncoencéfalo, como la SGPA, es complicado. Los opiáceos ejercen un efecto local, aumentando las latencias de la respuesta a la placa caliente y los umbrales de escape de valoración de choque y térmico, mientras que la inyección local de glutamato puede provocar conducta dolorosa. Esto sugiere que hay una regulación aguda del mensaje aferente, generada por un estímulo no condicionado. Además, ahora se supone que la sustancia gris mesencefálica central desempeña un papel en los componentes emotivos de la conducta. Es importante que rutas que se consideraba tradicionalmente que estaban relacionadas con cambios de la conducta afectiva, se está viendo que ejercen efectos correlacionados sobre la respuesta organizada del animal a un estímulo doloroso continuo (Bandler & Keay 1996, Bandler & Shipley 1994, Bandler et al 1991, Bellgowan & Helmstetter 1998, Franklin 1989).

Mecanismos por los que interaccionan el afecto y la señal aferente

Los mecanismos subyacentes a estos cambios supraespinales complejos de la respuesta al dolor no son bien comprendidos, y mucho menos su farmacología, pero se pueden considerar varios componentes.

Efectos supraespinales sobre el contenido del mensaje ascendente

De las descripciones precedentes del sistema de circuitos supraespinales, es evidente que un número de circuitos con los que están asociados supraespinalmente agentes como los opiáceos, forman parte de una compleja asa de retroalimentación que se traduce en la activación de proyecciones bulboespinales reguladoras. Estudios unitarios en el asta dorsal trigeminal han revelado una potente regulación de la excitabilidad local producida por impulsos somáticos externos y por el condicionamiento previo (Bushnell et al 1985). Dicha regulación provocada por sistemas supraespinales es capaz de alterar, evidentemente, las propiedades de la respuesta de las neuronas medulares y, en consecuencia, el tráfico ascendente. No se ha definido la organización específica de estas influencias, pero la conocida regulación bulbar convergente del procesamiento medular proporciona un probable sustrato por el que los sistemas de un nivel superior que median los componentes afectivos pueden regular, de hecho, el tráfico medular aferente.

Sesgo de respuesta supraespinal

Como se ha planteado antes, la expresión compleja del estado doloroso es probablemente, una combinación de la naturaleza de la señal que llega al sensorio y el conjunto de respuesta supraespinal gobernado por emociones y percepciones. Los factores que alteran el sesgo de respuesta predispondrían a un observador a notificar diferentes intensidades percibidas de respuesta a un estímulo determinado. La capacidad de la sugestión hipnótica de aumentar o disminuir la actividad de la circunvolución del cuerpo calloso anterior evaluada por resonancia magnética funcional (RMf) y de producir los correspondientes aumentos o disminuciones del grado de intensidad del dolor notificado, lo cual es un ejemplo de tales cambios del conjunto de respuesta (Faymonville et al 2000, Rainville et al 1997). La farmacología subyacente de este sesgo de respuesta está mal comprendida en la actualidad; sin embargo, se han propuesto varios corolarios.

Fármacos que alteran el flujo espinófugo que impulsa el efecto mediador del sistema supraespinal

Está claro que el tráfico aferente generado por estímulos somáticos intensos provocará un componente emocional concomitante que impacta sobre la notificación del dolor. Hay una sutileza adicional que también puede considerarse que se relaciona con la probabilidad de que componentes de la vía ascendente activada por estímulos fuertes puedan proporcionar una señal directa al sistema de circuitos supraespinal que se relacione con un componente emocional. Por tanto, como se ha visto antes, varias regiones (como, por ejemplo, las células marginales de la lámina I) pueden proyectarse no sólo al tálamo somatosensitivo, sino también al tálamo medial y, desde allí, a regiones de la corteza límbica. Esta relación sugiere que parte del tráfico aferente ascendente provocado por una lesión tisular puede estar asociado con la conducción de componentes emocionales específicos. Esta sugerencia proporciona la afirmación, como corolario, de que el bloqueo específico de esa emisión medular puede tener efectos potentes sobre los correlatos emocionales de los estados dolorosos provocados por la lesión tisular.

No hay estudios en la actualidad que intenten comparar los efectos del sesgo de respuesta de los opiáceos sistémicos con los producidos por los opiáceos administrados por vía medular. Sin embargo, es interesante –dada la amplia experiencia disponible con el uso de opiáceos sistémicos, y medulares y el entrecruzamiento común de analgésicos sistémicos a intratecales– que hay alivio del dolor y no hay diferencia en los correlatos psicológicos del alivio del dolor producido cuando las acciones del fármaco están limitadas a la médula espinal, en contraposición a estar ampliamente distribuidas a sistemas de todo el neuroeje. Esto plantea la posibilidad de que haya un componente espinófugo regulado por opiáceos medulares que también posea un efecto directo sobre sistemas subyacentes a los componentes emocionales de los estados dolorosos.

Clases de fármacos representativos que alteran el afecto y la conducta dolorosa

Receptor de dopamina

La unión del receptor de dopamina D_2/D_3 en el estriado, que se ha demostrado que covaría con rasgos de personalidad asociados (Farde et al 1997, Suhara et al 2001), varía inversamente con el umbral del dolor y el criterio de respuesta, pero es independiente de la capacidad discri-

minativa en los seres humanos (Pertovaara et al 2004). Como se ha visto antes, se dice que los agonistas dopamínicos D_2/D_3 tienen propiedades analgésicas, aunque no está claro si esto es debido a un cambio de la reactividad conductual o al tráfico aferente alterado.

Opiáceos y receptores CB_1

El interés actual se dirige a los mecanismos de acción de los opioides y a su capacidad de activar sustratos moduladores. Sin embargo, se ha considerado que los efectos perceptivos y ansiolíticos tras la administración sistémica de fármacos como opiáceos y cannabinoides son, clínicamente, un elemento importante de su utilidad terapéutica en el dolor crónico (Kaiko et al 1981, Lasagna et al 1955, Lemberger 1980). El pensamiento inicial apuntaba al paralelismo entre el efecto de los opiáceos y los efectos de las lobotomías prefrontales sobre el afecto en los estados dolorosos crónicos (Wikler 1950). La complejidad de los probables efectos sobre el funcionamiento de orden superior que puede ser importante para la organización del estado doloroso puede apreciarse al considerar los efectos de los opiáceos en tareas conductuales complejas mediadas por estructuras prosencefálicas.

Preferencia de lugar condicionada. Se cree que dichos sistemas conductuales definen la naturaleza gratificante de un tratamiento asociando una localización espacial con la presencia o ausencia de un tratamiento. En estudios de preferencia de lugar condicionada, microinyecciones de morfina en el área segmentaria ventral o en la SGPA produjeron preferencias de lugar, pero inyecciones similares en el estriado, corteza frontal, hipocampo, amígdala, núcleo segmentario pedunculoprotuberencial, hipocampo y núcleo accumbens no las produjeron (Olmstead & Franklin 1997).

Condicionamiento a un estímulo nocivo. Emparejar un choque nocivo con un estímulo inocuo puede llevar a una asociación aprendida del choque y el ambiente con el estímulo, proporcionando un modelo sustituto de miedo y ansiedad condicionados. La microinyección de morfina en la amígdala redujo la expresión del miedo y alteró el condicionamiento a un estímulo emparejado al choque y al contexto en el que éste se produjo. La inyección en el núcleo accumbens no tuvo efecto sobre el condicionamiento del miedo, pero bloqueó el condicionamiento al contexto en el que se aplicó el choque. Los resultados apoyan un papel para los mecanismos opioides de la amígdala en la adquisición de asociaciones estímulo/contexto-respuesta que reflejan miedo (Good & Westbrook 1995, Westbrook et al 1997).

Los mecanismos de estos efectos son vagos. Sin embargo, hay una amplia literatura que apunta a los efectos gratificantes de varios fármacos, como los opiáceos y los cannabinoides, tras su administración intracerebral. Los mecanismos de estos sustratos gratificantes se comprende incompletamente, y es especulativo si los sistemas definidos como reforzantes positivos reflejan realmente el efecto positivo obtenido por esos fármacos con respecto al afecto. Los opioides son fuertemente reforzantes cuando se administran en la región de los cuerpos celulares mesolímbicos con dopamina del área segmentaria ventral (Devine & Wise 1994). El mecanismo postulado para este refuerzo positivo producido por los opioides en esta región se dice que refleja una desinhibición del sistema dopaminérgico por la inhibición por opioides de las neuronas GABAérgicas que sirven clásicamente para reducir la excitabilidad de los terminales dopaminérgicos mesolímbicos (Johnson & North 1992). El sistema dopaminérgico mesolímbico hace sinapsis con las neuronas del núcleo accumbens que contienen GABA y expresan los receptores de dopamina tipo D_1 y D_2 (Surmeier et al 1996). Los opiáceos administrados en el núcleo accumbens también son reforzadores positivos (David & Cazala 2000). Se supone que los cannabinoides aumentan el disparo del sistema dopaminérgico mesolímbico, y que tienen una calidad reforzadora positiva basada en esa acción (Cheer et al 2004, French et al 1997).

Antidepresivos

La posible importancia de incluso modestas alteraciones del estado de ánimo sobre los estados dolorosos está confirmada por la utilidad de los antidepresivos (p. ej., antidepresivos tricíclicos). Los antidepresivos forman una compleja clase de fármacos que, con pocas excepciones, pueden ser clasificados en términos de su capacidad de aumentar las concentraciones extracelulares de catecolaminas, como noradrenalina y dopamina (p. ej., amitriptilina; Richelson & Pfenning 1984) e indolaminas, como la serotonina (p.ej., fluoxetina; Stark et al 1985), bloqueando su recaptación. Se ha demostrado que los antidepresivos tricíclicos, en especial los calificados como bloqueantes de la recaptación noradenérgica, son eficaces en diversas afecciones de dolor persistente (Bryson & Wilde 1996, Sindrup 1997). No se conoce bien el mecanismo ni el sitio de esta acción.

Varias líneas de evidencia sugieren que las acciones de estos fármacos pueden no estar relacionadas con sus acciones antidepresivas. Algunos de los efectos antinociceptivos pueden ser el resultado de un efecto directo sobre el procesamiento de la información sensitiva, aumentando la eficacia de la transmisión monoaminérgica bulboespinal, al aumentar las concentraciones extracelulares de aminas (véase más arriba; Ardid et al 1995). Ensayos clínicos sistemáticos han demostrado que varios antidepresivos tricíclicos alivian el dolor secundario a neuropatías (Max et al 1988, 1991, Sindrup 1990a) y artritis (Frank et al 1988) en pacientes sanos y en pacientes deprimidos. Además, los efectos antinociceptivos aparecen más rápidamente que la acción antidepresiva (Sindrup et al 1990c), y para obtener alivio del dolor se necesitan dosis menores que las necesarias para la actividad antidepresiva (Sindrup et al 1990b). En concordancia con esa disociación, estos efectos pueden aparecer en pacientes deprimidos y en pacientes no deprimidos (Max et al 1987; véase también Max et al 1988, 1991, 1992).

En cuanto al mecanismo, muchos de los antidepresivos tienen como efecto primario el bloqueo de los transportadores de la recaptación de la noradrenalina, la serotonina o de ambas. Estos fármacos servirían, así, para aumentar las concentraciones extracelulares de estos transmisores. Es interesante destacar que, al evaluar la literatura preclínica en el año 2000, había diez estudios controlados que estudiaban inhibidores mixtos (p. ej., amitriptilina), nueve con inhibidores de la captación específica de noradrenalina (nisoxetina, nortriptilina), y siete con inhibidores de la captación específica de serotonina (fluvoxamina, fluoxetina). De estos estudios, los inhibidores de captación específicos de noradrenalina o mixtos eran activos fiablemente (100 y 89%, respectivamente, mientras que sólo el 14% de los inhibidores específicos de la captación de serotonina presentaban eficacia analgésica). Esta ordenación es comparable a la que se ha visto en seres humanos para esta familia de fármacos (Fishbain et al 2000).

Las vías de monoaminas que se originan en los núcleos del troncoencéfalo se proyectan a las estructuras límbicas del prosencéfalo, y se sabe que modulan la respuesta del animal al estímulo del ambiente (Bandler et al 1985, 1991, Franklin 1989). El rafe dorsal da origen a proyecciones 5-HT a sitios rostrales, como el núcleo accumbens, la amígdala y el tálamo lateral (Ma & Han 1992, Ma et al 1991, Westlund et al 1990). El *locus* cerúleo también tiene fuertes proyecciones noradrenérgicas al prosencéfalo límbico y al tálamo (Westlund et al 1990). Los sistemas prosencefálicos dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico han sido implicados ampliamente en la manifestación de la emotividad y en el mantenimiento de la conciencia (Graeff et al 1997, Mongeau et al 1997, Onaka & Yagi 1998). Entre los estudios más iniciales, la depleción de serotonina por p-clorofenilalanina produjo ratas que eran particularmente irritables (Tenen 1968). Estudios de microdiálisis sistemática han destacado que el estrés puede aumentar la liberación prosencefálica de estas aminas (Finlay et al 1995, Goldstein et al 1994).

Aunque la interacción entre la actividad supraespinal generada específicamente por una señal aferente pequeña y los sistemas prosencefálicos que reciben señal monoamino está en la actualidad moderadamente sin caracterizar, Milne et al (1996) observaron que la alodinia inducida por la administración intratecal de estricnina se asociaba con un destacado aumento de la activación de las neuronas del *locus* cerúleo dependiente del estímulo. Por consiguiente, esa activación de las proyecciones noradrenérgicas prosencefálicas puede ganar acceso a las estructuras límbicas que desempeñan un importante papel en el componente afectivo de la motivación que contribuye a la conducta dolorosa (Derryberry & Tucker 1992, Frysztak & Neafsey 1994).

Debe enfatizarse que los antidepresivos pueden tener una farmacología compleja. Así, los antidepresivos tricíclicos, además de sus efectos sobre los diversos transportadores de las monoaminas, también pueden ejercer potentes efectos bloqueadores sobre el ionóforo NMDA. Por ejemplo, como los antagonistas NMDA, imipramina, desipramina y amitriptilina inhiben las respuestas mediadas por el receptor NMDA y bloquean la potenciación a largo plazo en secciones de hipocampo (Watanabe et al 1993). Por otra parte, estos fármacos pueden mostrar perfiles antinociceptivos que se parecen a los de los antagonistas NMDA más convencionales (Eisenach & Gebhart 1995). Además, la amitriptilina bloquea reversiblemente las corrientes de Na^+ resistentes a la tetrodotoxina en una forma dependiente de la concentración y del uso, de manera que las concentraciones conseguidas tras la administración intravenosa pueden alterar la función del canal. Estos efectos podrían reducir la frecuencia de disparo en sitios ectópicos, sin deprimir la excitabilidad del SNC (Brau et al 2001, Pancrazio et al 1998). Finalmente, la amitriptilina y la imipramina bloquean los canales $SK_{2\text{-}r}$, que son canales K^+ de pequeña conductancia activados por Ca^{2+}, que están detrás de la posthiperpolarización neuronal lenta (Dreixler et al 2000).

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas producen potentes acciones ansiolíticas en los seres humanos y en varios modelos animales. En la membrana, las benzodiazepinas pueden actuar en varios sitios de unión para aumentar las acciones del GABA en los receptores $GABA_A$, produciendo un aumento de la apertura del ionóforo Cl^- (Korpi et al 1997). Los sitios de unión de las benzodiazepinas están localizados por todo el cerebro, con concentraciones especialmente elevadas en el sistema límbico (Fernandez-Lopez et al 1997).

En los seres humanos y en los animales, la capacidad de las benzodiazepinas de alterar la conducta dolorosa es complicada. En modelos experimentales humanos, como la prueba presora al frío, el midazolam no tuvo efecto sobre los umbrales ni alteró los efectos antinociceptivos de un opiáceo (Zacny et al 1996). En estudios clínicos, las benzodiazepinas han sido ampliamente admitidas como adjuntos a los opioides analgésicos en quemaduras, traumatismos y cuidados críticos (Murray et al 1995, Pal et al 1997, Vinik 1995). En modelos animales, las benzodiazepinas administradas por vía medular aumentan la analgesia opioide. En contraste, tras la administración intracraneal, se ha descrito que estos fármacos antagonizan los efectos de la morfina (un efecto concordante con el presunto papel de las interneuronas GABAérgicas) sobre el control del flujo eferente de la SGPA que excita las proyecciones bulboespinales (véase más arriba) (Feng & Kendig 1996, Gear et al 1997, Luger et al 1995).

Tras la administración crónica por vía sistémica, puede demostrarse que las benzodiazepinas ejercen un potente efecto sobre el sistema límbico de circuitos (p. ej., el circuito de Papez), el núcleo accumbens y la amígdala basolateral (Pratt et al 1998). El midazolam, administrado por microinyección en la amígdala basolateral antes de la exposición a un estímulo nocivo en un paradigma de miedo condicionado, redujo la adquisición de miedo condicionado. Este efecto del midazolam fue neutralizado por el flumazenil, un antagonista del receptor de benzodiazepinas. Los resultados sugieren que la actuación de las benzodiazepinas dentro de la amígdala produce un déficit de recuperación de las uniones que conectan el estímulo con el contexto (p. ej., condicionamiento del miedo; Harris & Westbrook 1995, Harris et al 1995).

Como se dijo anteriormente, las concentraciones prosencefálicas de catecolaminas pueden estar aumentadas por el estrés y por la activación de los sistemas que se proyectan rostralmente. Es importante saber que se ha demostrado que esta liberación prosencefálica de dopamina es reducida por diazepam y por agonistas $5\text{-}HT_{1A}$ (Finlay et al 1995, Wedzony et al 1996).

Estimulantes psicomotores

Se ha demostrado que varios estimulantes psicomotores (como la anfetamina y la cafeína) aumentan los efectos analgésicos de los opioides en los seres humanos (Bonica et al 1990, Forrest et al 1977, Kaiko et al 1987). Es interesante señalar que la cafeína es un adyuvante usado ampliamente en los seres humanos, y se ha visto que facilita, de manera modesta pero importante, los efectos analgésicos de varias clases de fármacos, como los opiáceos y los antiinflamatorios no esteroideos (para revisión, véase Sawynok & Yaksh 1993). En los seres humanos, la cafeína produce efectos similares a los que se observan con otros estimulantes psicomotores, como la anfetamina y la fenfluramina (Chait & Johanson 1988, Chait et al 1987), induciendo, a bajas dosis, estados de ánimo ligeramente positivos y efectos de tipo estimulante (Chait & Johanson 1988, Griffiths & Woodson 1988a, 1988b, 1988c). Dado el impacto positivo de la cafeína sobre el estado de ánimo, es una especulación razonable que puede contribuir a la analgesia (en contraposición a la antinocicepción) en virtud de estos cambios positivos del estado afectivo.

Sin embargo, está por explorar sistemáticamente la importancia de tales variables psicológicas sobre el síndrome conductual observado en presencia de un estado doloroso continuo (en oposición a una acción refleja) en un modelo animal bien definido. En cuanto al mecanicismo, varios estudios han implicado al sistema dopaminérgico mesolímbico en la estimulación psicomotora por fármacos de acción central (Swerdlow et al 1986). La depleción de las catecolaminas cerebrales reduce la estimulación de la actividad motora por la cafeína (Finn et al 1990). Las lesiones del núcleo accumbens inhiben la estimulación motora por anfetamina, cocaína y metilfenidato (Kelly & Iversen 1976). Sin embargo, esas lesiones no alteran el efecto de la cafeína (Joyce & Koob 1981). Por tanto, aunque los sistemas de catecolaminas se hallan implicados en la acción estimulante de la cafeína, están por determinar los neurotransmisores y las vías específicas implicados (para revisión, véase Sawynok & Yaksh 1993).

CONCLUSIONES

Este capítulo ha tratado de adherirse al principio organizador de que nuestra comprensión de la farmacología subyacente al procesamiento del dolor requiere la convergencia del efecto de fármacos específicos sobre conductas dolorosas bien definidas y sobre los mecanismos subyacentes propuestos. Por tanto, para que el procesamiento medular exagerado o un receptor particular esté relacionado con el dolor, las propiedades de los efectos conductuales deben mostrar características similares a la farmacología de los efectos subyacentes sobre la actividad celular.

Un tema especialmente interesante ha sido la evidente importancia del papel del sistema medular de circuitos en el procesamiento de la información aferente. Casi todos los cambios en los estados dolorosos producidos por lesión e inflamación covarían con la función efectora de las neuronas de proyección medulares. Aunque está claro que los correlatos de percepción del estímulo son definidos por lo que sucede

en centros superiores, está igualmente claro que estos sistemas responden al contenido de la señal aferente. Por consiguiente, la acción medular de diversos fármacos es claramente suficiente para producir cambios en la conducta dolorosa potentes y terapéuticamente útiles. En consecuencia, la progresiva comprensión de la biología de estos algoritmos de procesamiento ha revelado mecanismos importantes para distintos estados hiperestésicos. Además, ha revelado que los aspectos inocuos de los estímulos táctiles ligeros dependen por completo de la presencia de inhibición eficaz GABA y glicinérgica a nivel de la sinapsis de primer orden.

La sección final de esta revisión, aunque breve, presenta en parte los próximos avances importantes de nuestra comprensión del procesamiento de la información nociceptiva. Los componentes supraespinales que contemplan el estado afectivo del animal tienen, claramente, importancia teórica y práctica. Los mecanismos que buscamos deben incluir los relacionados con nuestra capacidad de reportar la localización, calidad e intensidad, pero también los correlatos afectivos que pueden generar dichos estímulos (p. ej., las dimensiones de discriminación sensitiva y de motivación afectiva). Está claro que tal dicotomía es un instrumento útil, pero probablemente es artificial. Por tanto, el mensaje aferente puede impulsar los componentes emocionales, y los atributos afectivos derivados del contexto del estímulo pueden modificar la respuesta, no sólo alterando la interpretación del estímulo en ese contexto, sino que también pueden retroalimentar sistemas que regulan la naturaleza del sistema codificador a nivel segmentario. La interpretación del potente efecto de los opiáceos sobre los procesos perceptivos está complicada, en parte, por los mecanismos complejos y eficaces por los que esta familia de fármacos controla también el procesamiento aferente. Tal vez en el futuro se pueda llegar a comprender bien estas clases de fármacos por la acción de la cafeína, fármaco sencillo que parece tener poco efecto sobre el procesamiento del dolor en sí, pero que parece ejercer sus efectos mediante sutiles cambios positivos del afecto o del estado de vigilia. Se podría prever que, a medida que aumente nuestra capacidad de hacer preguntas más sutiles a los modelos animales, la farmacología y los mecanismos de los componentes afectivos del procesamiento del dolor adquirirán una importancia igual a la que damos a los sistemas que modulan el mensaje aferente.

Por último, el crecimiento de nuestra comprensión de la farmacología preclínica de la conducta dolorosa y de la fisiología del neuroeje ha permitido llegar a comprender bien los mecanismos de procesamiento del dolor. La importancia de estos mecanismos en el estado doloroso humano ha sido evidente, dada la capacidad de estos modelos de predecir la eficacia en los seres humanos de varias clases distintas de fármacos; así, entre un amplio espectro de fármacos el paralelismo entre el modelo preclínico y el humano validó las similitudes de los sistemas estudiados entre especies. Por otra parte, estos avances de nuestra comprensión de la farmacología de sistemas que procesan información nociva y no nociva son importantes en última instancia, ya que proporcionan los lugares de actuación directos por los que puede establecerse el diagnóstico diferencial de varios procesos dolorosos. La modulación selectiva de varios componentes del procesamiento aferente usando fármacos específicos dirigidos a los sistemas anatómicos y receptores pertinentes promete proporcionar los instrumentos esenciales para el tratamiento del estado doloroso en los seres humanos.

Bibliografía

Aanonsen L M, Wilcox G L 1987 Nociceptive action of excitatory amino acids in the mouse: effects of spinally administered opioids, phencyclidine and sigma agonists. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 243:9–19

Aantaa R, Marjamaki A, Scheinin M 1995 Molecular pharmacology of alpha 2-adrenoceptor subtypes. Annals of Medicine 27:439–449

Abrams J K, Johnson P L, Hollis J H et al 2004 Anatomic and functional topography of the dorsal raphe nucleus. Annals of the New York Academy of Sciences 1018:46–57

Adwanikar H, Karim F, Gereau R W 4th 2004 Inflammation persistently enhances nocifensive behaviors mediated by spinal group I mGluRs through sustained ERK activation. Pain 111:125–35

Aimi Y, Fujimura M, Vincent S R et al 1991 Localization of NADPH-diaphorase-containing neurons in sensory ganglia of the rat. Journal of Comparative Neurology 306:382–392

Akaike A, Shibata T, Satoh M et al 1978 Analgesia induced by microinjection of morphine into, and electrical stimulation of, the nucleus reticularis paragigantocellularis of rat medullaoblongata. Neuropharmacology 17:775–778

Albuquerque C, Lee C J, Jackson A C et al 1999 Subpopulations of GABAergic and non-GABAergic rat dorsal horn neurons express Ca^{2+}-permeable AMPA receptors. European Journal of Neuroscience 11:2758–2766

Alhaider A A, Lei S Z, Wilcox G L 1991 Spinal 5-HT3 receptor-mediated antinociception: possible release of GABA. Journal of Neuroscience 11:1881–1888

Allen B J, Rogers S D, Ghilardi J R et al 1997 Noxious cutaneous thermal stimuli induce a graded release of endogenous substance P in the spinal cord: imaging peptide action in vivo. Journal of Neuroscience 17:5921–5927

Allen J W, Yaksh T L 2004 Assessment of acute thermal nociception in laboratory animals. Methods in Molecular Medicine 99:11–24

Almeida T A, Rojo J, Nieto P M et al 2004 Tachykinins and tachykinin receptors: structure and activity relationships. Current Medicinal Chemistry 11:2045–2081

Amaral D G, Sinnamon H M 1977 The locus coeruleus: neurobiology of a central noradrenergic nucleus. Progress in Neurobiology 9:147–196

Anden N E, Jukes M G, Lundberg A 1966 The effect of DOPA on the spinal cord. 2. A pharmacological analysis. Acta Physiologica Scandinavica 67:387–397

Anderson C R 1992 NADPH diaphorase-positive neurons in the rat spinal cord include a subpopulation of autonomic preganglionic neurons. Neuroscience Letters 139:280–284

Angrilli A, Mauri A, Palomba D et al 1996 Startle reflex and emotion modulation impairment after a right amygdala lesion. Brain 119(Pt 6):1991–2000

Apkarian A V, Shi T 1994 Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociresponsive neurons and their relation to spinothalamic terminals. Journal of Neuroscience 14:6779–6795

Aran S, Hammond D L 1991 Antagonism of baclofen-induced antinociception by intrathecal administration of phaclofen or 2-hydroxy-saclofen, but not delta-aminovaleric acid in the rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 257:360–368

Arango V, Underwood M D, Mann J J 2002 Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. Progress in Brain Research 136:443–453

Ardid D, Jourdan D, Mestre C et al 1995 Involvement of bulbospinal pathways in the antinociceptive effect of clomipramine in the rat. Brain Research 695:253–256

Arena J M 1970 Poisoning toxicology, symptoms, treatments. C C Thomas, Springfield, IL

Armstrong R A, Wilson N H 1995 Aspects of the thromboxane receptor system. General Pharmacology 26:463–472

Atanassoff P G, Hartmannsgruber M W, Thrasher J et al 2000 Ziconotide, a new N-type calcium channel blocker, administered intrathecally for acute postoperative pain. Regional Anesthesia and Pain Medicine 25:274–278

Azami J, Llewelyn M B, Roberts M H 1982 The contribution of nucleus reticularis paragigantocellularis and nucleus raphe magnus to the analgesia produced by systemically administered morphine, investigated with the microinjection technique. Pain 11:229–246

Baba H, Kohno T, Okamoto M et al 1998 Muscarinic facilitation of GABA release in substantia gelatinosa of the rat spinal dorsal horn. Journal of Physiology 508(Pt 1):83–93

Baba H, Shimoji K, Yoshimura M 2000 Norepinephrine facilitates inhibitory transmission in substantia gelatinosa of adult rat spinal cord (part 1): effects on axon terminals of GABAergic and glycinergic neurons. Anesthesiology 92:473–484

Baba H, Ji R R, Kohno T et al 2003 Removal of GABAergic inhibition facilitates polysynaptic A fiber-mediated excitatory transmission to the superficial spinal dorsal horn. Molecular and Cellular Neurosciences 24:818–830

Baber N S, Dourish C T, Hill D R 1989 The role of CCK caerulein, and CCK antagonists in nociception. Pain 39:307–328

Bach F W, Yaksh T L 1992 Release of β-endorphin-IR from brain is regulated by a hypothalamic NMDA receptor. Anesthesiology (Abstr) 77:A733

Backonja M, Wang B, Miletic V 1994 Responses of neurons in the ventrolateral orbital cortex to noxious cutaneous stimulation in a rat model of peripheral mononeuropathy. Brain Research 639:337–340

Balazs R, Miller S, Romano C et al 1997 Metabotropic glutamate receptor mGluR5 in astrocytes: pharmacological properties and agonist regulation. Journal of Neurochemistry 69:151–163

Ballantyne J C, Carr D B, Berkey C S et al 1996 Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. Regional Anesthesia 21:542–556

Ballet S, Mauborgne A, Hamon M et al 2000 Altered opioid-mediated control of the spinal release of dynorphin and met-enkephalin in polyarthritic rats. Synapse 37:262–272

Bandler R, Keay K A 1996 Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray and the integration of emotional expression. Progress in Brain Research 107:285–300

Bandler R, Shipley M T 1994 Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? Trends in Neurosciences 17:379–389

Bandler R, McCulloch T, McDougall A et al 1985 Midbrain neural mechanisms mediating emotional behaviour. International Journal of Neurology 20:40–58

Bandler R, Carrive P, Zhang S P 1991 Integration of somatic and autonomic reactions within the midbrain periaqueductal grey: viscerotopic, somatotopic and functional organization. Progress in Brain Research 87:269–305

Barasi S, Duggal K N 1985 The effect of local and systemic application of dopaminergic agents on tail flick latency in the rat. European Journal of Pharmacology 117:287–294

Barber R P, Vaughn J E, Saito K et al 1978 GABAergic terminals are presynaptic to primary afferent terminals in the substantia gelatinosa of the rat spinal cord. Brain Research 141:35–55

Barbieri M, Nistri A 2001 Depression of windup of spinal neurons in the neonatal rat spinal cord in vitro by an NK3 tachykinin receptor antagonist. Journal of Neurophysiology 85:1502–1511

Bardin L, Bardin M, Lavarenne J et al 1997 Effect of intrathecal serotonin on nociception in rats: influence of the pain test used. Experimental Brain Research 113:81–87

Bardoni R, Goldstein P A, Lee C J et al 1997 ATP P2X receptors mediate fast synaptic transmission in the dorsal horn of the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 17:5297–5304

Barke K E, Hough L B 1992 Morphine-induced increases of extracellular histamine levels in the periaqueductal grey in vivo: a microdialysis study. Brain Research 572:146–153

Barnes C D, Fung S J, Adams W L 1979 Inhibitory effects of substantia nigra on impulse transmissionfrom nociceptors. Pain 6:207–215

Barnes N M, Sharp T 1999 A review of central 5-HT receptors and their function. Neuropharmacology 38:1083–1152

Battaglia G, Rustioni A 1988 Coexistence of glutamate and substance P in dorsal root ganglion neurons of the rat and monkey. Journal of Comparative Neurology 277:302–312

Battaglia G, Rustioni A 1992 Substance P innervation of the rat and cat thalamus. II. Cells of origin in the spinal cord. Journal of Comparative Neurology 315:473–486

Battaglia G, Spreafico R, Rustioni A 1992 Substance P innervation of the rat and cat thalamus. I. Distribution and relation to ascending spinal pathways. Journal of Comparative Neurology 315:457–472

Battaglia G, Monn J A, Schoepp D D 1997 In vivo inhibition of veratridine-evoked release of striatal excitatory amino acids by the group II metabotropic glutamate receptor agonist LY354740 in rats. Neuroscience Letters 229:161–164

Bauer M K, Lieb K, Schulze-Osthoff K et al 1997 Expression and regulation of cyclooxygenase-2 in rat microglia. European Journal of Biochemistry 243:726–731

Baumeister A A 1991 The effects of bilateral intranigral microinjection of selective opioid agonists on behavioral responses to noxious thermal stimuli. Brain Research 557:136–145

Baumeister A A, Hawkins M F, Anticich T G et al 1987 Bilateral intranigral microinjection of morphine and opioid peptides produces antinociception in rats. Brain Research 411:183–186

Baumeister A A, Nagy M, Hebert G et al 1990 Further studies of the effects of intranigral morphine on behavioral responses to noxious stimuli. Brain Research 525:115–125

Beecher H K 1969 Anxiety and pain. Journal of the American Medical Association 209:1080

Behbehani M M, Fields H L 1979 Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. Brain Research 170(1):85–93

Behbehani M M, Shipley M T, McLean J H 1987 Effect of neurotensin on neurons in the periaqueductal gray: an in vitro study. Journal of Neuroscience 7:2035–2040

Behbehani M M, Park M R, Clement M E 1988 Interactions between the lateral hypothalamusand the periaqueductal gray. Journal of Neuroscience 8:2780–2787

Behbehani M M, Jiang M R, Chandler S D et al 1990 The effect of GABA and its antagonists on midbrain periaqueductal gray neurons in the rat. Pain 40:195–204

Beitz A J, Shepard R D, Wells W E 1983 The periaqueductal gray–raphe magnus projection contains somatostatin, neurotensin and serotonin but not cholecystokinin. Brain Research 261:132–137

Belfrage M, Segerdahl M, Arner S et al 1999 The safety and efficacy of intrathecal adenosine in patients with chronic neuropathic pain. Anesthesia and Analgesia 89:136–142

Bellgowan P S, Helmstetter F J 1998 The role of mu and kappa opioid receptors within the periaqueductal gray in the expression of conditional hypoalgesia. Brain Research 791:83–89

Ben-Sreti M M, Gonzalez J P, Sewell R D 1983 Differential effects of SKF 38393 and LY 141865 on nociception and morphine analgesia. Life Sciences 33(Suppl 1):665–668

Bennett A D, Chastain K M, Hulsebosch C E 2000 Alleviation of mechanical and thermal allodynia by CGRP(8–37) in a rodent model of chronic central pain. Pain 86:163–175

Bennett G J, Mayer D J 1979 Inhibition of spinal cord interneurons by narcotic microinjection and focal electrical stimulation in the periaqueductal central gray matter. Brain Research 172:243–257

Bernardini N, Levey A I, Augusti-Tocco G 1999 Rat dorsal root ganglia express m1–m4 muscarinic receptor proteins. Journal of the Peripheral Nervous System 4:222–232

Berridge C W, Waterhouse B D 2003 The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. Brain Research. Brain Research Reviews 42:33–84

Berthele A, Boxall S J, Urban A et al 1999 Distribution and developmental changes in metabotropic glutamate receptor messenger RNA expression in the rat lumbar spinal cord. Brain Research. Developmental Brain Research 112:39–53

Biella G, Panara C, Pecile A et al 1991 Facilitatory role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) on excitation induced by substance P (SP) and noxious stimuli in rat spinal dorsal horn neurons. An iontophoretic study in vivo. Brain Research 559:352–356

Bilsback P, Rolly G, Tampubolon O 1985 Efficacy of the extradural administration of lofentanil, buprenorphine or saline in the management of postoperative pain. A double-blind study. British Journal of Anaesthesia 57:943–948

Birder L A, Perl E R 1999 Expression of alpha2-adrenergic receptors in rat primary afferent neurones after peripheral nerve injury or inflammation. Journal of Physiology 515(Pt 2):533–542

Birnbaumer L, Abramowitz J, Brown A M 1990 Receptor-effector coupling by G proteins. Biochimica et Biophysica Acta 1031:163–224

Block C H, Hoffman G, Kapp B S 1989 Peptide-containing pathways from the parabrachial complex to the central nucleus of the amygdala. Peptides 10:465–471

Blomqvist A, Ericson A C, Broman J et al 1992 Electron microscopic identification of lamina I axon terminations in the nucleus submedius of the cat thalamus. Brain Research 585:425–430

Bodnar R, Paul D, Pasternak G W 1991 Synergistic analgesic interactions between the periaqueductal gray and the locus coeruleus. Brain Research 558:224–230

Boehm S 1999 ATP stimulates sympathetic transmitter release via presynaptic P2X purinoceptors. Journal of Neuroscience 19:737–746

Boezaart A P, Eksteen J A, Spuy G V et al 1999 Intrathecal morphine. Double-blind evaluation of optimal dosage for analgesia after major lumbar spinal surgery. Spine 24:1131–1137

Bohlhalter S, Weinmann O, Mohler H et al 1996 Laminar compartmentalization of $GABA_A$-receptor subtypes in the spinal cord: an immunohistochemical study. Journal of Neuroscience 16:283–297

Boivie J 1971 The termination of the spinothalamic tract in the cat. An experimental study with silver impregnation methods. Experimental Brain Research 112:331–353

Bonica J J, Ventafridda V, Twycross R G 1990 Cancer pain. In: Bonica J J (ed) The management of pain, Vol 1. Lea and Febiger, Philadelphia, p 400–460

Borges L F, Iversen S D 1986 Topography of choline acetyltransferase immunoreactive neurons and fibers in the rat spinal cord. Brain Research 362:140–148

Bourgoin S, Le Bars D, Clot A M et al 1990 Subcutaneous formalin induces a segmental release of Met-enkephalin-like material from the rat spinal cord. Pain 41:323–329

Bouthenet M L, Souil E, Martres M P et al 1991 Localization of dopamine D3 receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry: comparison with dopamine D2 receptor mRNA. Brain Research 564:203–219

Bowker R M, Westlund K N, Sullivan M C et al 1983 Descending serotonergic, peptidergic and cholinergic pathways from the raphe nuclei: a multiple transmitter complex. Brain Research 288:33–48

Bowsher D 1976 Role of the reticular formation in responses to noxious stimulation. Pain 2:361–378

Boxall S J, Berthele A, Laurie D J et al 1998 Enhanced expression of metabotropic glutamate receptor 3 messenger RNA in the rat spinal cord during ultraviolet irradiation induced peripheral inflammation. Neuroscience 82:591–602

Boyce S, Wyatt A, Webb J K et al 1999 Selective NMDA NR2B antagonists induce antinociception without motor dysfunction: correlation with restricted localisation of NR2B subunit in dorsal horn. Neuropharmacology 38:611–623

Branchek T A, Smith K E, Gerald C et al 2000 Galanin receptor subtypes. Trends in Pharmacological Sciences 21:109–117

Brau M E, Dreimann M, Olschewski A et al 2001 Effect of drugs used for neuropathic pain management on tetrodotoxin-resistant Na(+) currents in rat sensory neurons. Anesthesiology 94:137–144

Breitinger H G, Becker C M 2002 The inhibitory glycine receptor – simple views of a complicated channel. Chembiochem 3:1042–1052

Broman J, Anderson S, Ottersen O P 1993 Enrichment of glutamate-like immunoreactivity in primary afferent terminals throughout the spinal cord dorsal horn. European Journal of Neuroscience 5:1050–1061

Bryson H M, Wilde M I 1996 Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. Drugs and Aging 8:459–476

Burkey A R, Carstens E, Wenniger J J et al 1996 An opioidergic cortical antinociception triggering site in the agranular insular cortex of the rat that contributes to morphine antinociception. Journal of Neuroscience 16:6612–6623

Bushnell M C, Duncan G H, Dubner R et al 1985 Attentional influences on noxious and innocuous cutaneous heat detection in humans and monkeys. Journal of Neuroscience 5:1103–1110

Bylund D B 1995 Pharmacological characteristics of alpha-2 adrenergic receptor subtypes. Annals of the New York Academy of Sciences 763:1–7

Camarata P J, Yaksh T L 1985 Characterization of the spinal adrenergic receptors mediating the spinal effects produced by the microinjection of morphine into the periaqueductal gray. Brain Research 336:133–142

Camu F, Debucquoy F 1991 Alfentanil infusion for postoperative pain: a comparison of epidural and intravenous routes. Anesthesiology 75:171–178

Cardenas C G, Del Mar L P, Scroggs R S 1997 Two parallel signaling pathways couple 5HT1A receptors to N- and L-type calcium channels in C-like rat dorsal root ganglion cells. Journal of Neurophysiology 77:3284–3296

Carlton S M, Hayes E S 1990 Light microscopic and ultrastructural analysis of GABA-immunoreactive profiles in the monkey spinal cord. Journal of Comparative Neurology 300:162–182

Carlton S M, Westlund K N, Zhang D et al 1992 GABA-immunoreactive terminals synapse on primate spinothalamic tract cells. Journal of Comparative Neurology 322:528–537

Carlton S M, Hargett G L, Coggeshall R E 1998 Plasticity in alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor subunits in the rat dorsal horn following deafferentation. Neuroscience Letters 242:21-24

Carr K D, Bak T H 1988 Medial thalamic injection of opioid agonists: mu-agonist increases while kappa-agonist decreases stimulus thresholds for pain and reward. Brain Research 441:173–184

Casey K L 1971 Escape elicited by bulboreticular stimulation in the cat. International Journal of Neuroscience 2:29–34

Caulfield M P 1993 Muscarinic receptors – characterization, coupling and function. Pharmacology and Therapeutics 58:319–379

Caulfield M P, Birdsall N J 1998 International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. Pharmacological Reviews 50:279–290

Celleno D, Capogna G 1989 Spinal buprenorphine for postoperative analgesia after caesarean section. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 33:236–238

Cesselin F, Bourgoin S, Clot A M et al 1989 Segmental release of Met-enkephalin-like material from the spinal cord of rats, elicited by noxious thermal stimuli. Brain Research 484:71–77

Chait L D, Johanson C E 1988 Discriminative stimulus effects of caffeine and benzphetamine in amphetamine-trained volunteers. Psychopharmacology 96:302–308

Chait L D, Uhlenhuth E H, Johanson C E 1987 Reinforcing and subjective effects of several anorectics in normal human volunteers. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 242:777–783

Chaplan S R, Malmberg A B, Yaksh T L 1997 Efficacy of spinal NMDA receptor antagonism in formalin hyperalgesia and nerve injury evoked allodynia in the rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 280:829–838

Chapman C R 1985 Psychological factors in postoperative pain and their treatment. In: Smith G, Covino B G (eds) Acute pain. Butterworths, London

Chapman V, Dickenson A H 1992 The effects of sandostatin and somatostatin on nociceptive transmission in the dorsal horn of the rat spinal cord. Neuropeptides 23:147–152

Chapman V, Dickenson A H 1993 The effect of intrathecal administration of RP67580, a potent neurokinin 1 antagonist on nociceptive transmission in the rat spinal cord. Neuroscience Letters 157:149–152

Chapman V, Dickenson A H 1995 Time-related roles of excitatory amino acid receptors during persistent noxiously evoked responses of rat dorsal horn neurones. Brain Research 703:45–50

Chebib M, Johnston G A 1999 The 'ABC' of GABA receptors: a brief review. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 26:937–940

Cheer J F, Wassum K M, Heien M L et al 2004 Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. Journal of Neuroscience 24:4393–4400

Chen S R, Pan H L 2004 Activation of muscarinic receptors inhibits spinal dorsal horn projection neurons: role of $GABA_B$ receptors. Neuroscience 125:141–148

Choca J I, Green R D, Proudfit H K 1988 Adenosine A1 and A2 receptors of the substantia gelatinosa are located predominantly on intrinsic neurons: an autoradiography study. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 247:757–764

Chung J M, Lee K H, Surmeier D J et al 1986 Response characteristics of neurons in the ventral posterior lateral nucleus of the monkey thalamus. Journal of Neurophysiology 56:370–390

Clark W C 1994 The psyche in the psychophysics of pain: an introduction to sensory decision theory. Progress in Pain Research Management 3:41–62

Coderre T J, Melzack R 1992a The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. Journal of Neuroscience 12:3665–3670

Coderre T J, Melzack R 1992b The role of NMDA receptor-operated calcium channels in persistent nociception after formalin-induced tissue injury. Journal of Neuroscience 12:3671–3675

Coffield J A, Bowen K K, Miletic V 1992 Retrograde tracing of projections between the nucleus submedius, the ventrolateral orbital cortex, and the midbrain in the rat. Journal of Comparative Neurology 321:488–499

Coderre T J, Gonzales R, Goldyne M E et al 1990 Noxious stimulus-induced increase in spinal prostaglandin E2 is noradrenergic terminal-dependent. Neuroscience Letters 115:253–258

Conn P J, Pin J P 1997 Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 37:205–237

Cordero-Erausquin M, Changeux J P 2001 Tonic nicotinic modulation of serotoninergic transmission in the spinal cord. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 98:2803–2807

Cordero-Erausquin M, Pons S, Faure P et al 2004 Nicotine differentially activates inhibitory and excitatory neurons in the dorsal spinal cord. Pain 109:308–318

Craig A D 2000 The functional anatomy of lamina I and its role in post-stroke central pain. Progress in Brain Research 129:137–151

Craig A D, Dostrovsky J O 1997 Processing of nociceptive information at supraspinal levels. In: Yaksh T L, Lynch C III, Zapol W M et al (eds) Anesthesia: biologic foundations. Lippincott-Raven, Philadelphia, p 625–642

Craig A D Jr, Wiegand S J, Price J L 1982 The thalamo-cortical projection of the nucleus submedius in the cat. Journal of Comparative Neurology 206:28–48

Cramond T, Stuart G 1993 Intraventricular morphine for intractable pain of advanced cancer. Journal of Pain and Symptom Management 8:465–473

Cridland R A, Henry J L 1986 Comparison of the effects of substance P, neurokinin A, physalaemin and eledoisin in facilitating a nociceptive reflex in the rat. Brain Research 381:93–99

Cridland R A, Henry J L 1988 Effects of intrathecal administration of neuropeptides on a spinal nociceptive reflex in the rat: VIP, galanin, CGRP, TRH, somatostatin and angiotensin II. Neuropeptides 11:23–32

Criswell H E 1976 Analgesia and hyperractivity following morphine microinjection into mouse brain. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 4:23–26

Cui M, Feng Y, McAdoo D J et al 1999 Periaqueductal gray stimulation-induced inhibition of nociceptive dorsal horn neurons in rats is associated with the release of norepinephrine, serotonin, and amino acids. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 289:868–876

Curtis D R, Hosli L, Johnston G A 1967 Inhibition of spinal neurons by glycine. Nature 215:1502–1503

Dahlstrom A, Fuxe K 1964 Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. Acta Physiologica Scandinavica 232(Suppl:1–55

Damaj M I, Meyer E M, Martin B R 2000 The antinociceptive effects of alpha7 nicotinic agonists in an acute pain model. Neuropharmacology 39:2785–2791

David V, Cazala P 2000 Anatomical and pharmacological specificity of the rewarding effect elicited by microinjections of morphine into the nucleus accumbens of mice. Psychopharmacology 150:24–34

Davies J, Watkins J C 1983 Role of excitatory amino acid receptors in mono- and polysynaptic excitation in the cat spinal cord. Experimental Brain Research 49:280–290

Davies S N, Lodge D 1987 Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in 'wind-up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. Brain Research 424:402–406

De Biasi S, Rustioni A 1988 Glutamate and substance P coexist in primary afferent terminals in the superficial laminae of spinal cord. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 85:7820–7824

De Koninck Y, Henry J L 1991 Substance P-mediated slow excitatory postsynaptic potential elicited in dorsal horn neurons in vivo by noxious stimulation. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 88:11344–11348

De Koninck Y, Henry J L 1994 Prolonged $GABA_A$-mediated inhibition following single hair afferent input to single spinal dorsal horn neurones in cats. Journal of Physiology 476:89–100

Decker M W, Curzon P, Brioni J D 1995 Influence of separate and combined septal and amygdala lesions on memory, acoustic startle, anxiety, and locomotor activity in rats. Neurobiology of Learning and Memory 64:156–168

Delfs J R, Dichter M A 1983 Effects of somatostatin on mammalian cortical neurons in culture: physiological actions and unusual dose–response characteristics. Journal of Neuroscience 3:1176–1188

Denny-Brown D, Kirk E J, Yanagisawa N 1973 The tract of Lissauer in relation to sensory transmission in the dorsal horn of spinal cord in the macaque monkey. Journal of Comparative Neurology 151:175–200

Derryberry D, Tucker D M 1992 Neural mechanisms of emotion. Journal of Consulting and Clinical Psychology 60:329–338

Deuchars S A, Atkinson L, Brooke R E et al 2001a Neuronal P2X7 receptors are targeted to presynaptic terminals in the central and peripheral nervous systems. Journal of Neuroscience 21:7143–7152

Deuchars S A, Brooke R E, Deuchars J 2001b Adenosine A1 receptors reduce release from excitatory but not inhibitory synaptic inputs onto lateral horn neurons. Journal of Neuroscience 21:6308–6320

Devine D P, Wise R A 1994 Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. Journal of Neuroscience 14:1978–1984

Devoghel J C 1983 Small intrathecal doses of lysine-acetylsalicylate relieve intractable pain in man. Journal of International Medical Research 11:90–91

Di Luca M, Gardoni F, Finardi A et al 2001 NMDA receptor subunits are phosphorylated by activation of neurotrophin receptors in PSD of rat spinal cord. Neuroreport 12:1301–1305

Dickenson A 1994 Where and how do opioids act? In: Gebhart G, Hammond D, Jensen T (eds) Proceedings of the 7th World Congress on Pain. Progress in pain research and management, Vol 2. IASP Press, Seattle, p 525–552

Dickenson A H, Aydar E 1991 Antagonism at the glycine site on the NMDA receptor reduces spinal nociception in the rat. Neuroscience Letters 121:263–266

Dickenson A H, Oliveras J L, Besson J M 1979 Role of the nucleus raphe magnus in opiate analgesia as studied by the microinjection technique in the rat. Brain Research 170:95–111

Dickenson A H, Sullivan A F 1987 Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. Neuropharmacology 26:1235–1238

Dickenson A H, Sullivan A F 1990 Differential effects of excitatory amino acid antagonists on dorsal horn nociceptive neurones in the rat. Brain Research 506:31–39

Dickinson T, Fleetwood-Walker S M 1999 VIP and PACAP: very important in pain? Trends in Pharmacological Sciences 20:324–329

Dickinson T, Fleetwood-Walker S M, Mitchell R et al 1997 Evidence for roles of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) receptors in modulating the responses of rat dorsal horn neurons to sensory inputs. Neuropeptides 31:175–185

Dickinson T, Mitchell R, Robberecht P et al 1999 The role of VIP/PACAP receptor subtypes in spinal somatosensory processing in rats with an experimental peripheral mononeuropathy. Neuropharmacology 38:167–180

Diez Guerra F J, Zaidi M, Bevis P et al 1988 Evidence for release of calcitonin gene-related peptide and neurokinin A from sensory nerve endings in vivo. Neuroscience 25:839–846

Ding Y Q, Lu C R, Wang H et al 2002 Two major distinct subpopulations of neurokinin-3 receptor-expressing neurons in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord. European Journal of Neuroscience 16:551–556

Dirig D M, Yaksh T L 1995 Intrathecal baclofen and muscimol, but not midazolam, are antinociceptive using the rat-formalin model. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 275:219–227

Dirig D M, Yaksh T L 1999 In vitro prostanoid release from spinal cord following peripheral inflammation: effects of substance P, NMDA and capsaicin. British Journal of Pharmacology 126:1333–1340

Dirksen R, Nijhuis G M 1980 Epidural opiate and perioperative analgesia. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 24:367–374

Dolan S, Nolan A M 2002 Behavioral evidence supporting a differential role for spinal group I and II metabotropic glutamate receptors in inflammatory hyperalgesia in sheep. Neuropharmacology 43:319–326

Doly S, Madeira A, Fischer J et al 2004 The 5-HT2A receptor is widely distributed in the rat spinal cord and mainly localized at the plasma membrane of postsynaptic neurons. Journal of Comparative Neurology 472:496–511

Donaldson L F, Humphrey P S, Oldfield S et al 2001 Expression and regulation of prostaglandin E receptor subtype mRNAs in rat sensory ganglia and spinal cord

in response to peripheral inflammation. Prostaglandins and Other Lipid Mediators 63:109–122
Dong Y F, Tang J S, Yuan B et al 1999 Morphine applied to the thalamic nucleus submedius produces a naloxone reversible antinociceptive effect in the rat. Neuroscience Letters 271:17–20
Dougherty P M, Palecek J, Paleckova V et al 1992 The role of NMDA and non-NMDA excitatory amino acid receptors in the excitation of primate spinothalamic tract neurons by mechanical, chemical, thermal, and electrical stimuli. Journal of Neuroscience 12:3025–3041
Dougherty P M, Palecek J, Zorn S et al 1993 Combined application of excitatory amino acids and substance P produces long-lasting changes in responses of primate spinothalamic tract neurons. Brain Research. Brain Research Reviews 18:227–246
Dreixler J C, Bian J, Cao Y et al 2000 Block of rat brain recombinant SK channels by tricyclic antidepressants and related compounds. European Journal of Pharmacology 401:1–7
Drower E J, Hammond D L 1988 GABAergic modulation of nociceptive threshold: effects of THIP and bicuculline microinjected in the ventral medulla of the rat. Brain Research 450:316–324
Du D, Eisenach J C, Ririe D G et al 2004 The antinociceptive effects of spinal cyclooxygenase inhibitors on uterine cervical distension. Brain Research 1024:130–136
Dubuc I, Sarret P, Labbe-Jullie C et al 1999 Identification of the receptor subtype involved in the analgesic effect of neurotensin. Journal of Neuroscience 19:503–510
Duggan A W, Hendry I A, Morton C R et al 1988 Cutaneous stimuli releasing immunoreactive substance P in the dorsal horn of the cat. Brain Research 451:261–273
Duggan A W, Hope P J, Jarrott B et al 1990 Release, spread and persistence of immunoreactive neurokinin A in the dorsal horn of the cat following noxious cutaneous stimulation. Studies with antibody microprobes. Neuroscience 35:195–202
Dun N J, Miyazaki T, Tang H et al 1996 Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide immunoreactivity in the rat spinal cord and medulla: implication of sensory and autonomic functions. Neuroscience 73:677–686
Dunwiddie T V, Masino S A 2001 The role and regulation of adenosine in the central nervous system. Annual Review of Neuroscience 24:31–55
Edwards F A, Gibb A J, Colquhoun D 1992 ATP receptor-mediated synaptic currents in the central nervous system. Nature 359:144–147
Eisenach J C, Gebhart G F 1995 Intrathecal amitriptyline acts as an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats. Anesthesiology 83:1046–1054
Eisenach J C, Rauck R L, Buzzanell C et al 1989 Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: phase I. Anesthesiology 71:647–652
Eisenach J C, De Kock M, Klimscha W 1996 alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984–1995). Anesthesiology 85:655–674
Eisenach J C, Hood D D, Curry R 1997 Phase I human safety assessment of intrathecal neostigmine containing methyl- and propylparabens. Anesthesia and Analgesia 85:842–846
Eisenach J C, Hood D D, Curry R 1998 Intrathecal, but not intravenous, clonidine reduces experimental thermal or capsaicin-induced pain and hyperalgesia in normal volunteers. Anesthesia and Analgesia 87:591–596
Eisenach J C, Curry R, Hood D D 2002a Dose response of intrathecal adenosine in experimental pain and allodynia. Anesthesiology 97:938–942
Eisenach J C, Curry R, Hood D D et al 2002b Phase I safety assessment of intrathecal ketorolac. Pain 99:599–604.
Eisenach J C, Rauck R L, Curry R 2003 Intrathecal, but not intravenous adenosine reduces allodynia in patients with neuropathic pain. Pain 105:65–70
Eisenach J C, Hood D D, Curry R et al 2004 Intrathecal but not intravenous opioids release adenosine from the spinal cord. Journal of Pain 5:64–68
Emmers R 1976 Thalamic mechanisms that process a temporal pulse code for pain. Brain Research 103:425–441
Engelman H S, Allen T B, MacDermott A B 1999 The distribution of neurons expressing calcium-permeable AMPA receptors in the superficial laminae of the spinal cord dorsal horn. Journal of Neuroscience 19:2081–2089
Ericson A C, Blomqvist A, Craig A D et al 1995 Evidence for glutamate as neurotransmitter in trigemino- and spinothalamic tract terminals in the nucleus submedius of cats. European Journal of Neuroscience 7:305–317
Eschalier A, Kayser V, Guilbaud G 1989 Influence of a specific 5-HT3 antagonist on carrageenan-induced hyperalgesia in rats. Pain 36:249–255
Fagni L, Chavis P, Ango F et al 2000 Complex interactions between mGluRs, intracellular Ca^{2+} stores and ion channels in neurons. Trends in Neurosciences 23:80–88
Fagni L, Ango F, Perroy J et al 2004 Identification and functional roles of metabotropic glutamate receptor-interacting proteins. Seminars in Cell and Developmental Biology 15:289–298
Fairbanks C A, Stone L S, Kitto K F et al 2002 α_{2C}-Adrenergic receptors mediate spinal analgesia and adrenergic-opioid synergy. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 300:282–290
Farde L, Gustavsson J P, Jonsson E 1997 D2 dopamine receptors and personality traits. Nature 385:590
Fardin V, Oliveras J L, Besson J M 1984 A reinvestigation of the analgesic effects induced by stimulation of the periaqueductal gray matter in the rat. II. Differential characteristics of the analgesia induced by ventral and dorsal PAG stimulation. Brain Research 306:125–139
Faris P L, Komisaruk B R, Watkins L R et al 1983 Evidence for the neuropeptide cholecystokinin as an antagonist of opiate analgesia. Science 219:310–312
Faymonville M E, Laureys S, Degueldre C et al 2000 Neural mechanisms of antinociceptive effects of hypnosis. Anesthesiology 92:1257–1267
Fedynyshyn J P, Lee N M 1989 Mu type opioid receptors in rat periaqueductal gray-enriched P2 membrane are coupled to G-protein-mediated inhibition of adenylyl cyclase. FEBS Letters 253:23–27
Fedynyshyn J P, Kwiat G, Lee N M 1989 Characterization of high affinity opioid binding sites in rat periaqueductal gray P2 membrane. European Journal of Pharmacology 159:83–88
Fellin T, Carmignoto G 2004 Neurone-to-astrocyte signalling in the brain represents a distinct multifunctional unit. Journal of Physiology 559:3–15
Feng J, Kendig J J 1996 Synergistic interactions between midazolam and alfentanil in isolated neonatal rat spinal cord. British Journal of Anaesthesia 77:375–380
Fernandez-Lopez A, Chinchetru M A, Calvo Fernandez P 1997 The autoradiographic perspective of central benzodiazepine receptors; a short review. General Pharmacology 29:173–180
Fields H L, Heinricher M M 1985 Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences 308:361–374
Fields H L, Heinricher M M, Mason P 1991 Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. Annual Review of Neuroscience 14:219–245
Fields R D 2004 Volume transmission in activity-dependent regulation of myelinating glia. Neurochemistry International 45:503–509
Filos K S, Goudas L C, Patroni O et al 1994 Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans. A dose–response study. Anesthesiology 81:591–601; discussion 527A–528A
Finlay J M, Zigmond M J, Abercrombie E D 1995 Increased dopamine and norepinephrine release in medial prefrontal cortex induced by acute and chronic stress: effects of diazepam. Neuroscience 64:619–628
Finn D P, Jhaveri M D, Beckett S R et al 2003 Effects of direct periaqueductal grey administration of a cannabinoid receptor agonist on nociceptive and aversive responses in rats. Neuropharmacology 45:594–604
Finn I B, Iuvone P M, Holtzman S G 1990 Depletion of catecholamines in the brain of rats differentially affects stimulation of locomotor activity by caffeine, D-amphetamine, and methylphenidate. Neuropharmacology 29:625–631
Fishbain D A, Cutler R, Rosomoff H L et al 2000 Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: a structured review. Pain Medicine 1:310–316
Fisher K, Coderre T J 1996 The contribution of metabotropic glutamate receptors (mGluRs) to formalin-induced nociception. Pain 68:255–263
Fisher K, Coderre T J 1998 Hyperalgesia and allodynia induced by intrathecal (RS)-dihydroxyphenylglycine in rats. Neuroreport 9:1169–1172
Fleetwood-Walker S M, Mitchell R, Hope P J et al 1985 An alpha 2 receptor mediates the selective inhibition by noradrenaline of nociceptive responses of identified dorsal horn neurones. Brain Research 334:243–254
Fleetwood-Walker S M, Hope P J, Mitchell R et al 1988 The influence of opioid receptor subtypes on the processing of nociceptive inputs in the spinal dorsal horn of the cat. Brain Research 451:213–226
Flores C M 2000 The promise and pitfalls of a nicotinic cholinergic approach to pain management. Pain 88:1–6
Forrest W H Jr, Brown B W Jr, Brown C R et al 1977 Dextroamphetamine with morphine for the treatment of postoperative pain. New England Journal of Medicine 296:712–715
Frank R G, Kashani J H, Parker J C et al 1988 Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology 15:1632–1638
Franklin K B 1989 Analgesia and the neural substrate of reward. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 13:149–154
Fredholm B B, Ap I J, Jacobson K A et al 2001 International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. Pharmacological Reviews 53:527–552
Freeman W, Watts J W 1942 Psychosurgery, intelligence, emotion and social behavior following prefrontal lobotomy for mental disorders. C C Thomas, Springfield, IL
Freeman W, Watts J W 1946 Pain of organic disease relieved by prefrontal lobotomy. Proceedings of the Royal Academy of Medicine 39:44–447
French E D, Dillon K, Wu X 1997 Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. Neuroreport 8:649–652
Frysztak R J, Neafsey E J 1991 The effect of medial frontal cortex lesions on respiration, 'freezing', and ultrasonic vocalizations during conditioned emotional responses in rats. Cerebral Cortex 1:418–425
Frysztak R J, Neafsey E J 1994 The effect of medial frontal cortex lesions on cardiovascular conditioned emotional responses in the rat. Brain Research 643:181–193
Fujimoto J M, Arts K S, Rady J J et al 1990 Spinal dynorphin A (1–17): possible mediator of antianalgesic action. Neuropharmacology 29:609–617
Fyffe R E, Perl E R 1984 Is ATP a central synaptic mediator for certain primary afferent fibers from mammalian skin? Proceedings of the National Academy of Sciences USA 81:6890–6893
Gaiser R R, Cheek T G, Gutsche B B 1998 Comparison of three different doses of intrathecal fentanyl and sufentanil for labor analgesia. Journal of Clinical Anesthesia 10:488–493
Game C J, Lodge D 1975 The pharmacology of the inhibition of dorsal horn neurones by impulses in myelinated cutaneous afferents in the cat. Experimental Brain Research 23:75–84
Gamse R, Lackner D, Gamse G et al 1981 Effect of capsaicin pretreatment on capsaicin-evoked release of immunoreactive somatostatin and substance P from primary sensory neurons. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 316:38–41
Gao Y J, Zhang Y Q, Zhao Z Q 2003 Involvement of spinal neurokinin-1 receptors in the maintenance but not induction of carrageenan-induced thermal hyperalgesia in the rat. Brain Research Bulletin 61:587–593
Garry M G, Hargreaves K M 1992 Enhanced release of immunoreactive CGRP and substance P from spinal dorsal horn slices occurs during carrageenan inflammation. Brain Research 582:139–142
Garthwaite J, Charles S L, Chess-Williams R 1988 Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. Nature 336:385–388
Gaudreau G A, Plourde V 2003 Role of tachykinin NK1, NK2 and NK3 receptors in the modulation of visceral

hypersensitivity in the rat. Neuroscience Letters 351:59–62
Gaudreau G A, Plourde V 2004 Involvement of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in a rat model of visceral hypersensitivity. Behavioural Brain Research 150:185–189
Gaumann D M, Yaksh T L 1988 Intrathecal somatostatin in rats: antinociception only in the presence of toxic effects. Anesthesiology 68:733–742
Gaumann D M, Yaksh T L, Post C et al 1989 Intrathecal somatostatin in cat and mouse studies on pain, motor behavior, and histopathology [see comments]. Anesthesia and Analgesia 68:623–632
Gaumann D M, Yaksh T L, Tyce G M 1990 Effects of intrathecal morphine, clonidine, and midazolam on the somato-sympathoadrenal reflex response in halothane-anesthetized cats. Anesthesiology 73:425–432
Gear R W, Miaskowski C, Heller P H et al 1997 Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesia. Pain 71:25–29
Gebhart G F, Jones S L 1988 Effects of morphine given in the brain stem on the activity of dorsal horn nociceptive neurons. Progress in Brain Research 77:229–243
Gebhart G F, Sandkuhler J, Thalhammer J G et al 1983 Quantitative comparison of inhibition in spinal cord of nociceptive information by stimulation in periaqueductal gray or nucleus raphe magnus of the cat. Journal of Neurophysiology 50:1433–1445
Gebhart G F, Sandkuhler J, Thalhammer J G et al 1984 Inhibition in spinal cord of nociceptive information by electrical stimulation and morphine microinjection at identical sites in midbrain of the cat. Journal of Neurophysiology 51:75–89
Geiger J D, LaBella F S, Nagy J I 1984 Characterization and localization of adenosine receptors in rat spinal cord. Journal of Neuroscience 4:2303–2310
Genzen J R, McGehee D S 2003 Short- and long-term enhancement of excitatory transmission in the spinal cord dorsal horn by nicotinic acetylcholine receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 100:6807–6812
Gerber G, Randic M 1989a Excitatory amino acid-mediated components of synaptically evoked input from dorsal roots to deep dorsal horn neurons in the rat spinal cord slice. Neuroscience Letters 106:211–219
Gerber G, Randic M 1989b Participation of excitatory amino acid receptors in the slow excitatory synaptic transmission in the rat spinal dorsal horn in vitro. Neuroscience Letters 106:220–228
Gerber G, Youn D H, Hsu C H et al 2000a Spinal dorsal horn synaptic plasticity: involvement of group I metabotropic glutamate receptors. Progress in Brain Research 129:115–134
Gerber G, Zhong J, Youn D et al 2000b Group II and group III metabotropic glutamate receptor agonists depress synaptic transmission in the rat spinal cord dorsal horn. Neuroscience 100:393–406
Ghilardi J R, Svensson C I, Rogers S D et al 2004 Constitutive spinal cyclooxygenase-2 participates in the initiation of tissue injury-induced hyperalgesia. Journal of Neuroscience 24:2727–2732
Gmelin G, Zimmermann M 1983 Effects of gamma-aminobutyrate and bicuculline on primary afferent depolarization of cutaneous fibres in the cat spinal cord. Neuroscience 10:869–874
Go V L, Yaksh T L 1987 Release of substance P from the cat spinal cord. Journal of Physiology 391:141–167
Gogas K R, Hough L B, Eberle N B et al 1989 A role for histamine and H2-receptors in opioid antinociception. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 250:476–484
Goldstein L E, Rasmusson A M, Bunney B S et al 1994 The NMDA glycine site antagonist (+)-HA-966 selectively regulates conditioned stress-induced metabolic activation of the mesoprefrontal cortical dopamine but not serotonin systems: a behavioral, neuroendocrine, and neurochemical study in the rat. Journal of Neuroscience 14:4937–4950
Gomez-Villafuertes R, Gualix J, Miras-Portugal M T 2001 Single GABAergic synaptic terminals from rat midbrain exhibit functional P2X and dinucleotide receptors, able to induce GABA secretion. Journal of Neurochemistry 77:84–93
Good A J, Westbrook R F 1995 Effects of a microinjection of morphine into the amygdala on the acquisition and expression of conditioned fear and hypoalgesia in rats. Behavioral Neuroscience 109:631–641
Goodchild C S, Noble J 1987 The effects of intrathecal midazolam on sympathetic nervous system reflexes in man – a pilot study. British Journal of Clinical Pharmacology 23:279–285
Graeff F G, Viana M B, Mora P O 1997 Dual role of 5-HT in defense and anxiety. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 21:791–799
Griffiths R R, Woodson P P 1988a Caffeine physical dependence: a review of human and laboratory animal studies. Psychopharmacology 94:437–451
Griffiths R R, Woodson P P 1988b Reinforcing effects of caffeine in humans. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 246:21–29
Griffiths R R, Woodson P P 1988c Reinforcing properties of caffeine: studies in humans and laboratory animals. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 9:419–427
Grudt T J, Williams J T, Travagli R A 1995 Inhibition by 5-hydroxytryptamine and noradrenaline in substantia gelatinosa of guinea-pig spinal trigeminal nucleus. Journal of Physiology 485(Pt 1):113–120
Gu J G 2003 P2X receptor-mediated modulation of sensory transmission to the spinal cord dorsal horn. Neuroscientist 9:370–378
Gu J G, Albuquerque C, Lee C J et al 1996 Synaptic strengthening through activation of Ca^{2+}-permeable AMPA receptors. Nature 381:793–796
Gundlach A L, Dodd P R, Grabara C S et al 1988 Deficit of spinal cord glycine/strychnine receptors in inherited myoclonus of Poll Hereford calves. Science 241:1807–1810
Haberberger R V, Henrich M, Couraud J Y et al 1999 Muscarinic M2-receptors in rat thoracic dorsal root ganglia. Neuroscience Letters 266:177–180
Haberberger R V, Bernardini N, Kress M et al 2004 Nicotinic acetylcholine receptor subtypes in nociceptive dorsal root ganglion neurons of the adult rat. Autonomic Neuroscience 113:32–42
Hague C, Chen Z, Uberti M et al 2003 Alpha(1)-adrenergic receptor subtypes: non-identical triplets with different dancing partners? Life Sciences 74:411–418
Haigler H J, Spring D D 1978A comparison of the analgesic and behavioral effects of [D-Ala2] Met-enkephalinamide and morphine in the mesencephalic reticular formation of rats. Life Sciences 23:1229–1239
Haley J E, Dickenson A H, Schachter M 1992 Electrophysiological evidence for a role of nitric oxide in prolonged chemical nociception in the rat. Neuropharmacology 31:251–258
Hama A, Woon Lee J, Sagen J 2003 Differential efficacy of intrathecal NMDA receptor antagonists on inflammatory mechanical and thermal hyperalgesia in rats. European Journal of Pharmacology 459(1):49–58
Hammond D L 2001 GABA(B) receptors: new tricks by an old dog. Current Opinion in Pharmacology 1:26–30
Hammond D L, Washington J D 1993 Antagonism of L-baclofen-induced antinociception by CGP 35348 in the spinal cord of the rat. European Journal of Pharmacology 234:255–262
Hammond D L, Tyce G M, Yaksh T L 1985 Efflux of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline into spinal cord superfusates during stimulation of the rat medulla. Journal of Physiology 359:151–162
Hamon M, Gallissot M C, Menard F et al 1989 5-HT3 receptor binding sites are on capsaicin-sensitive fibres in the rat spinal cord. European Journal of Pharmacology 164:315–322
Hantman A W, van den Pol A N, Perl E R 2004 Morphological and physiological features of a set of spinal substantia gelatinosa neurons defined by green fluorescent protein expression. Journal of Neuroscience 24:836–842
Hao J X, Xu X J, Yu Y X et al 1992a Baclofen reverses the hypersensitivity of dorsal horn wide dynamic range neurons to mechanical stimulation after transient spinal cord ischemia; implications for a tonic GABAergic inhibitory control of myelinated fiber input. Journal of Neurophysiology 68:392–396
Hao J X, Xu X J, Yu Y X et al 1992b Transient spinal cord ischemia induces temporary hypersensitivity of dorsal horn wide dynamic range neurons to myelinated, but not unmyelinated, fiber input. Journal of Neurophysiology 68:384–391
Harris J A, Westbrook R F 1995 Effects of benzodiazepine microinjection into the amygdala or periaqueductal gray on the expression of conditioned fear and hypoalgesia in rats. Behavioral Neuroscience 109:295–304
Harris J A, Westbrook R F, Duffield T Q et al 1995 Fos expression in the spinal cord is suppressed in rats displaying conditioned hypoalgesia. Behavioral Neuroscience 109:320–328
Harvey R J, Depner U B, Wassle H et al 2004 GlyR alpha3: an essential target for spinal PGE2-mediated inflammatory pain sensitization. Science 304:884–887
Hasenbos M, van Egmond J, Gielen M et al 1985 Post-operative analgesia by epidural versus intramuscular nicomorphine after thoracotomy. Part I. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 29:572–576
Hawksworth C, Serpell M 1998 Intrathecal anesthesia with ketamine. Regional Anesthesia and Pain Medicine 23:283–288
Hay D L, Conner A C, Howitt S G et al 2004 The pharmacology of adrenomedullin receptors and their relationship to CGRP receptors. Journal of Molecular Neuroscience 22:105–113
Headley P M, Parsons C G, West D C 1987 The role of N-methylaspartate receptors in mediating responses of rat and cat spinal neurones to defined sensory stimuli. Journal of Physiology 385:169–188
Heapy C G, Jamieson A, Russell N J W 1987 Afferent C-fiber and A-delta activity in models of inflammation [abstract]. British Journal of Pharmacology 90:164P
Hecker M, Mulsch A, Busse R 1994 Subcellular localization and characterization of neuronal nitric oxide synthase. Journal of Neurochemistry 62:1524–1529
Helmstetter F J 1992a The amygdala is essential for the expression of conditional hypoalgesia. Behavioral Neuroscience 106:518–528
Helmstetter F J 1992b Contribution of the amygdala to learning and performance of conditional fear. Physiology and Behavior 51:1271–1276
Helmstetter F J, Bellgowan P S, Poore L H 1995 Microinfusion of mu but not delta or kappa opioid agonists into the basolateral amygdala results in inhibition of the tail flick reflex in pentobarbital-anesthetized rats. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 275:381–388
Helmstetter F J, Tershner S A, Poore L H et al 1998 Antinociception following opioid stimulation of the basolateral amygdala is expressed through the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. Brain Research 779:104–118
Herman N L, Calicott R, Van Decar T K et al 1997 Determination of the dose–response relationship for intrathecal sufentanil in laboring patients. Anesthesia and Analgesia 84:1256–1261
Herz A, Teschemacher H 1971 Activities and sites of antinociceptive action of morphine-like analgesics and kinetics of redistribution following intravenous, intracerebral and intraventricular application. Advances in Drug Research 6:79–119
Hevers W, Luddens H 1998 The diversity of $GABA_A$ receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of $GABA_A$ channel subtypes. Molecular Neurobiology 18:35–86
Hide I, Tanaka M, Inoue A et al 2000 Extracellular ATP triggers tumor necrosis factor-alpha release from rat microglia. Journal of Neurochemistry 75:965–972
Hieble J P, Bylund D B, Clarke D E et al 1995 International Union of Pharmacology. X. Recommendation for nomenclature of alpha 1-adrenoceptors: consensus update. Pharmacological Reviews 47:267–270
Hill D A, McCarthy G, Bali I M 1995 Epidural infusion of alfentanil or diamorphine with bupivacaine in labour – a dose finding study. Anaesthesia 50:415–419
Hiura A, Nasu F, Ishizuka H 1998 Relationship of substance P- and CGRP-immunoreactive central endings of the primary afferent neurons to GABAergic interneurons in the guinea pig substantia gelatinosa. Okajimas Folia Anatomica Japonica 74:231–235
Hoglund A U, Baghdoyan H A 1997 M2, M3 and M4, but not M1, muscarinic receptor subtypes are present in rat spinal cord. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 281:470–477
Hokfelt T 1991 Neuropeptides in perspective: the last ten years. Neuron 7:867–879

Hokfelt T, Wiesenfeld-Hallin Z, Villar M et al 1987 Increase of galanin-like immunoreactivity in rat dorsal root ganglion cells after peripheral axotomy. Neuroscience Letters 83:217–220

Hokfelt T, Arvidsson U, Cullheim S et al 2000 Multiple messengers in descending serotonin neurons: localization and functional implications. Journal of Chemical Neuroanatomy 18:75–86

Hollis J H, Lightman S L, Lowry C A 2004 Integration of systemic and visceral sensory information by medullary catecholaminergic systems during peripheral inflammation. Annals of the New York Academy of Sciences 1018:71–75

Hollmann M, Hartley M, Heinemann S 1991 Ca^{2+} permeability of KA-AMPA-gated glutamate receptor channels depends on subunit composition. Science 252:851–853

Honda K, Harada A, Takano Y et al 2000 Involvement of M3 muscarinic receptors of the spinal cord in formalin-induced nociception in mice. Brain Research 859:38–44

Honda M, Tanabe M, Ono H 2003 Serotonergic depression of spinal monosynaptic transmission is mediated by 5-HT1B receptors. European Journal of Pharmacology 482:155–161

Hongo T, Jankowska E, Lundberg A 1968 Post-synaptic excitation and inhibition from primary afferents in neurones of the spinocervical tract. Journal of Physiology 199:569–592

Honor P, Menning P M, Rogers S D et al 1999 Spinal substance P receptor expression and internalization in acute, short-term, and long-term inflammatory pain states. Journal of Neuroscience 19:7670–7678

Hood D D, Eisenach J C, Tuttle R 1995 Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans [see comments]. Anesthesiology 82:331–343

Hough L B 1988 Cellular localization and possible functions for brain histamine: recent progress. Progress in Neurobiology 30:469–505

Hough L B, Nalwalk J W 1992 Modulation of morphine antinociception by antagonism of H2 receptors in the periaqueductal gray. Brain Research 588:58–66

Houghton A K, Ogilvie J, Clarke R W 2000 The involvement of tachykinin NK2 and NK3 receptors in central sensitization of a spinal withdrawal reflex in the decerebrated, spinalized rabbit. Neuropharmacology 39:133–140

Hoyer D, Martin G 1997 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. Neuropharmacology 36:419–428

Hoyer D, Clarke D E, Fozard J R et al 1994 International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). Pharmacological Reviews 46:157–203

Hua X Y, Chen P, Polgar E et al 1998 Spinal neurokinin NK1 receptor down-regulation and antinociception: effects of spinal NK1 receptor antisense oligonucleotides and NK1 receptor occupancy. Journal of Neurochemistry 70:688–698

Hua X Y, Chen P, Marsala M et al 1999 Intrathecal substance P-induced thermal hyperalgesia and spinal release of prostaglandin E2 and amino acids. Neuroscience 89:525–534

Hua X Y, Hayes C S, Hofer A et al 2004 Galanin acts at GalR1 receptors in spinal antinociception: synergy with morphine and AP-5. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 308:574–582

Hua X Y, Salgado K F, Fitzsimmons B et al 2005 Mechanisms of antinociception of spinal galanin: how does galanin inhibit spinal sensitization? Neuropeptides (in press)

Huang X, Tang J S, Yuan B et al 2001 Morphine applied to the ventrolateral orbital cortex produces a naloxone-reversible antinociception in the rat. Neuroscience Letters 299:189–192

Huettner J E 2003 Kainate receptors and synaptic transmission. Progress in Neurobiology 70:387–407

Hugel S, Schlichter R 2000 Presynaptic P2X receptors facilitate inhibitory GABAergic transmission between cultured rat spinal cord dorsal horn neurons. Journal of Neuroscience 20:2121–2130

Hughes D I, Polgar E, Shehab S A et al 2004 Peripheral axotomy induces depletion of the vesicular glutamate transporter VGLUT1 in central terminals of myelinated afferent fibres in the rat spinal cord. Brain Research 1017:69–76

Huston J P, Nef B, Papadopoulos G et al 1980 Activation and lateralization of sensorimotor field for perioral biting reflex by intranigral GABA agonist and by systemic apomorphine in the rat. Brain Research Bulletin 5:745–749

Hutchison W D, Morton C R, Terenius L 1990 Dynorphin A: in vivo release in the spinal cord of the cat. Brain Research 532:299–306

Hwang S J, Pagliardini S, Rustioni A et al 2001 Presynaptic kainate receptors in primary afferents to the superficial laminae of the rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 436:275–289

Hylden J L, Wilcox G L 1981 Intrathecal substance P elicits a caudally-directed biting and scratching behavior in mice. Brain Research 217:212–215

Iadarola M J, Brady L S, Draisci G et al 1988 Enhancement of dynorphin gene expression in spinal cord following experimental inflammation: stimulus specificity, behavioral parameters and opioid receptor binding. Pain 35:313–326

Inoue K 2002 Microglial activation by purines and pyrimidines. Glia 40:156–163

Inoue K, Koizumi S, Tsuda M et al 2003 Signaling of ATP receptors in glia–neuron interaction and pain. Life Sciences 74:189–197

Iwamoto E T, Marion L 1993 Characterization of the antinociception produced by intrathecally administered muscarinic agonists in rats. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 266:329–338

Jacobson L, Chabal C, Brody M C et al 1990 Intrathecal methadone: a dose–response study and comparison with intrathecal morphine 0.5 mg. Pain 43:141–148

Jacquet Y F, Lajtha A 1976 The periaqueductal gray: site of morphine analgesia and tolerance as shown by 2-way cross tolerance between systemic and intracerebral injections. Brain Research 103:501–513

Jang I S, Rhee J S, Kubota H et al 2001 Developmental changes in P2X purinoceptors on glycinergic presynaptic nerve terminals projecting to rat substantia gelatinosa neurones. Journal of Physiology 536:505–519

Jasmin L, Granato A, Ohara P T 2004 Rostral agranular insular cortex and pain areas of the central nervous system: a tract-tracing study in the rat. Journal of Comparative Neurology 468:425–440

Jeftinija S, Jeftinija K, Liu F et al 1991 Excitatory amino acids are released from rat primary afferent neurons in vitro. Neuroscience Letters 125:191–194

Jensen T S, Yaksh T L 1984 Effects of an intrathecal dopamine agonist, apomorphine, on thermal and chemical evoked noxious responses in rats. Brain Research 296:285–293

Jensen T S, Yaksh T L 1986a Comparison of antinociceptive action of morphine in the periaqueductal gray, medial and paramedial medulla in rat. Brain Research 363:99–113

Jensen T S, Yaksh T L 1986b Comparison of the antinociceptive action of mu and delta opioid receptor ligands in the periaqueductal gray matter, medial and paramedial ventral medulla in the rat as studied by the microinjection technique. Brain Research 372:301–312

Jensen T S, Yaksh T L 1986c Examination of spinal monoamine receptors through which brainstem opiate-sensitive systems act in the rat. Brain Research 363:114–127

Jensen T S, Yaksh T L 1992 Brainstem excitatory amino acid receptors in nociception: microinjection mapping and pharmacological characterization of glutamate-sensitive sites in the brainstem associated with algogenic behavior. Neuroscience 46:535–547

Jessell T M, Yoshioka K, Jahr C E 1986 Amino acid receptor-mediated transmission at primary afferent synapses in rat spinal cord. Journal of Experimental Biology 124:239–258

Jhamandas K, Yaksh T L, Harty G et al 1984 Action of intrathecal capsaicin and its structural analogues on the content and release of spinal substance P: selectivity of action and relationship to analgesia. Brain Research 306:215–225

Jia H, Rustioni A, Valtschanoff J G 1999 Metabotropic glutamate receptors in superficial laminae of the rat dorsal horn. Journal of Comparative Neurology 410:627–642

Jia H, Xie Y F, Xiao D Q et al 2004 Involvement of GABAergic modulation of the nucleus submedius (Sm) morphine-induced antinociception. Pain 108:28–35

Johnson S W, North R A 1992 Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. Journal of Neuroscience 12:483–488

Jones E G 1988 Modern views of cellular thalamic mechanisms. In: Bentivoglio M, Spreafico R (eds) Cellular thalamic mechanisms. Elsevier, Amsterdam, p 1–22

Jones E G 1998 A new view of specific and nonspecific thalamocortical connections. Advances in Neurology 77:49–71; discussion 72–73

Jones T L, Sorkin L S 2004 Calcium-permeable alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid/kainate receptors mediate development, but not maintenance, of secondary allodynia evoked by first-degree burn in the rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 310:223–229

Joo Choi E, Hong M P, Kyoo Shin Y et al 2003 ATP modulation of sodium currents in rat dorsal root ganglion neurons. Brain Research 968:15–25

Joyce E M, Koob G F 1981 Amphetamine-, scopolamine- and caffeine-induced locomotor activity following 6-hydroxydopamine lesions of the mesolimbic dopamine system. Psychopharmacology 73:311–313

Ju G, Hokfelt T, Brodin E et al 1987a Primary sensory neurons of the rat showing calcitonin gene-related peptide immunoreactivity and their relation to substance P-, somatostatin-, galanin-, vasoactive intestinal polypeptide- and cholecystokinin-immunoreactive ganglion cells. Cell and Tissue Research 247:417–431

Ju G, Melander T, Ceccatelli S et al 1987b Immunohistochemical evidence for a spinothalamic pathway co-containing cholecystokinin- and galanin-like immunoreactivities in the rat. Neuroscience 20:439–456

Kaelin-Lang A, Lauterburg T, Burgunder J M 1998 Expression of adenosine A2a receptor gene in rat dorsal root and autonomic ganglia. Neuroscience Letters 246:21–24

Kaelin-Lang A, Lauterburg T, Burgunder J M 1999 Expression of adenosine A2a receptors gene in the olfactory bulb and spinal cord of rat and mouse. Neuroscience Letters 261:189–191

Kaiko R F, Wallenstein S L, Rogers A G et al 1981 Analgesic and mood effects of heroin and morphine in cancer patients with postoperative pain. New England Journal of Medicine 304:1501–1505

Kaiko R F, Kanner R, Foley K M et al 1987 Cocaine and morphine interaction in acute and chronic cancer pain. Pain 31:35–45

Kamisaki Y, Hamada T, Maeda K et al 1993 Presynaptic alpha 2 adrenoceptors inhibit glutamate release from rat spinal cord synaptosomes. Journal of Neurochemistry 60:522–526

Kaneko M, Hammond D L 1997 Role of spinal gamma-aminobutyric acidA receptors in formalin-induced nociception in the rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 282:928–938

Karlsten R, Gordh T Jr 1995 An A1-selective adenosine agonist abolishes allodynia elicited by vibration and touch after intrathecal injection. Anesthesia and Analgesia 80:844–847

Katon W 1984 Panic disorder and somatization. Review of 55 cases. American Journal of Medicine 77:101–106

Kawamata T, Omote K, Toriyabe M et al 2003 The activation of 5-HT(3) receptors evokes GABA release in the spinal cord. Brain Research 978:250–255

Kawamura T, Yamauchi T, Koyama M et al 1997 Expression of prostaglandin EP2 receptor mRNA in the rat spinal cord. Life Sciences 61:2111–2116

Kawaraguchi Y, Kawaguchi M, Takahashi M et al 2004 Delta-opioid agonist SNC80 can attenuate the development of dynorphin A-induced tactile allodynia in rats. Anesthesiology 101:546–549

Kawasaki Y, Kumamoto E, Furue H et al 2003 Alpha 2 adrenoceptor-mediated presynaptic inhibition of primary afferent glutamatergic transmission in rat substantia gelatinosa neurons. Anesthesiology 98:682–689

Kawatani M, Nagel J, de Groat W C 1986 Identification of neuropeptides in pelvic and pudendal nerve afferent pathways to the sacral spinal cord of the cat. Journal of Comparative Neurology 249:117–132

Keil G J 2nd, DeLander G E 1992 Spinally-mediated antinociception is induced in mice by an adenosine kinase-, but not by an adenosine deaminase-, inhibitor. Life Sciences 51:PL171–176

Keller A F, Coull J A, Chery N et al 2001 Region-specific developmental specialization of GABA-glycine cosynapses in laminas I–II of the rat spinal dorsal horn. Journal of Neuroscience 21:7871–7880

Kellstein D E, Price D D, Mayer D J 1991 Cholecystokinin and its antagonist lorglumide respectively attenuate and facilitate morphine-induced inhibition of C-fiber evoked discharges of dorsal horn nociceptive neurons. Brain Research 540:302–306

Kelly P H, Iversen S D 1976 Selective 6OHDA-induced destruction of mesolimbic dopamine neurons: abolition of psychostimulant-induced locomotor activity in rats. European Journal of Pharmacology 40:45–56

Kennedy C, Assis T S, Currie A J et al 2003 Crossing the pain barrier: P2 receptors as targets for novel analgesics. Journal of Physiology 553:683–694

Keogh E, Hamid R, Hamid S et al 2004 Investigating the effect of anxiety sensitivity, gender and negative interpretative bias on the perception of chest pain. Pain 111:209–217

Kerchner G A, Li P, Zhuo M 1999 Speaking out of turn: a role for silent synapses in pain. IUBMB Life 48:251–256

Kerchner G A, Wang G D, Qiu C S et al 2001 Direct presynaptic regulation of GABA/glycine release by kainate receptors in the dorsal horn: an ionotropic mechanism. Neuron 32:477–488

Kerr B J, Bradbury E J, Bennett D L et al 1999 Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptive sensory inputs and NMDA-evoked responses in the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 19:5138–5148

Kerr B J, Cafferty W B, Gupta Y K et al 2000 Galanin knockout mice reveal nociceptive deficits following peripheral nerve injury. European Journal of Neuroscience 12:793–802

Kerr F W L, Lippman H H 1974 The primate spinothalamic tract as demonstrated by anterolateral cordotomy and commissural myelotomy. Advances in Neurology 4:147–156

Khakh B S, Henderson G 1998 ATP receptor-mediated enhancement of fast excitatory neurotransmitter release in the brain. Molecular Pharmacology 54:372–378

Khakh B S, Burnstock G, Kennedy C et al 2001 International Union of Pharmacology. XXIV. Current status of the nomenclature and properties of P2X receptors and their subunits. Pharmacological Reviews 53:107–118

Khan I M, Marsala M, Printz M P et al 1996 Intrathecal nicotinic agonist-elicited release of excitatory amino acids as measured by in vivo spinal microdialysis in rats. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 278:97–106

Khan I M, Buerkle H, Taylor P et al 1998 Nociceptive and antinociceptive responses to intrathecally administered nicotinic agonists. Neuropharmacology 37:1515–1525

Khan I, Osaka H, Stanislaus S et al 2003 Nicotinic acetylcholine receptor distribution in relation to spinal neurotransmission pathways. Journal of Comparative Neurology 467:44–59

Khandwala H, Zhang Z, Loomis C W 1998 Inhibition of strychnine-allodynia is mediated by spinal adenosine A1- but not A2-receptors in the rat. Brain Research 808:106–109

Kharazia V N, Weinberg R J 1994 Glutamate in thalamic fibers terminating in layer IV of primary sensory cortex. Journal of Neuroscience 14:6021–6032

Khayyat G F, Yu U J, King R B 1975 Response patterns to noxious and non-noxious stimuli in rostral trigeminal relay nuclei. Brain Research 97:47–60

Kia H K, Miquel M C, McKernan R M et al 1995 Localization of 5-HT3 receptors in the rat spinal cord: immunohistochemistry and in situ hybridization. Neuroreport 6:257–261

Kidd E J, Laporte A M, Langlois X et al 1993 5-HT3 receptors in the rat central nervous system are mainly located on nerve fibres and terminals. Brain Research 612:289–298

Kim S J, Chung W H, Rhim H et al 2002 Postsynaptic action mechanism of somatostatin on the membrane excitability in spinal substantia gelatinosa neurons of juvenile rats. Neuroscience 114:1139–1148

King A E, Lopez-Garcia J A 1993 Excitatory amino acid receptor-mediated neurotransmission from cutaneous afferents in rat dorsal horn in vitro. Journal of Physiology 472:443–457

King A E, Thompson S W, Urban L et al 1988 An intracellular analysis of amino acid induced excitations of deep dorsal horn neurones in the rat spinal cord slice. Neuroscience Letters 89:286–292

King T E, Heath M J, Debs P et al 2000 The development of the nociceptive responses in neurokinin-1 receptor knockout mice. Neuroreport 11:587–591

Kiser R S, Lebovitz R M, German D C 1978 Anatomic and pharmacologic differences between two types of aversive midbrain stimulation. Brain Research 155:331–342

Kiyama H, Emson P C 1990 Distribution of somatostatin mRNA in the rat nervous system as visualized by a novel non-radioactive in situ hybridization histochemistry procedure. Neuroscience 38:223–244

Kiyosawa A, Katsurabayashi S, Akaike N et al 2001 Nicotine facilitates glycine release in the rat spinal dorsal horn. Journal of Physiology 536:101–110

Ko M C, Lee H, Harrison C et al 2003 Studies of micro-, kappa-, and delta-opioid receptor density and G protein activation in the cortex and thalamus of monkeys. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 306:179–186

Koetzner L, Gregory J A, Yaksh T L 2004a Intrathecal protease-activated receptor stimulation produces thermal hyperalgesia through spinal cyclooxygenase activity. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 311:356–363

Koetzner L, Hua X Y, Lai J et al 2004b Nonopioid actions of intrathecal dynorphin evoke spinal excitatory amino acid and prostaglandin E2 release mediated by cyclooxygenase-1 and -2. Journal of Neuroscience 24:1451–1458

Kohno T, Kumamoto E, Baba H et al 2000 Actions of midazolam on GABAergic transmission in substantia gelatinosa neurons of adult rat spinal cord slices. Anesthesiology 92:507–515

Kondo I, Marvizon J C, Song B et al 2005 Inhibition by spinal mu- and delta-opioid agonists of afferent-evoked substance P release. Journal of Neuroscience 25:3651-60

Kontinen V K, Meert T F 2002 Vocalization responses after intrathecal administration of ionotropic glutamate receptor agonists in rats. Anesthesia and Analgesia 95:997–1001

Korpi E R, Mattila M J, Wisden W et al 1997 GABA(A)-receptor subtypes: clinical efficacy and selectivity of benzodiazepine site ligands. Annals of Medicine 29:275–282

Kremer E F, Block A, Atkinson J H 1983 Assessment of pain behavior: factors that distort self-report. In: Melzack R (ed) Pain management and assessment. Raven Press, New York, p 164–171

Krisch B 1981 Somatostatin-immunoreactive fiber projections into the brain stem and the spinal cord of the rat. Cell and Tissue Research 217:531–552

Kristensen J D, Svensson B, Gordh T Jr 1992 The NMDA-receptor antagonist CPP abolishes neurogenic 'wind-up pain' after intrathecal administration in humans [see comments]. Pain 51:249–253

Kuo D C, Kawatani M, de Groat W C 1985 Vasoactive intestinal polypeptide identified in the thoracic dorsal root ganglia of the cat. Brain Research 330:178–182

Kuraishi Y, Harada Y, Satoh M et al 1979a Antagonism by phenoxybenzamine of the analgesic effect of morphine injected into the nucleus reticularis gigantocellularis of the rat. Neuropharmacology 18:107–110

Kuraishi Y, Harada Y, Takagi H 1979b Noradrenaline regulation of pain-transmission in the spinal cord mediated by alpha-adrenoceptors. Brain Research 174:333–336

Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y et al 1985 Evidence that substance P and somatostatin transmit separate information related to pain in the spinal dorsal horn. Brain Research 325:294–298

Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y et al 1989 Stimulus specificity of peripherally evoked substance P release from the rabbit dorsal horn in situ. Neuroscience 30:241–250

Kyles A E, Waterman A E, Livingston A 1995 Antinociceptive activity of midazolam in sheep. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 18:54–60

Lai J, Ossipov M H, Vanderah T W et al 2001 Neuropathic pain: the paradox of dynorphin. Molecular Interventions 1:160–167

Laird J M, Roza C, De Felipe C et al 2001 Role of central and peripheral tachykinin NK1 receptors in capsaicin-induced pain and hyperalgesia in mice. Pain 90:97–103

Laneuville O, Dorais J, Couture R 1988 Characterization of the effects produced by neurokinins and three agonists selective for neurokinin receptor subtypes in a spinal nociceptive reflex of the rat. Life Sciences 42:1295–1305

Lao L J, Kumamoto E, Luo C et al 2001 Adenosine inhibits excitatory transmission to substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord through the activation of presynaptic A(1) adenosine receptor. Pain 94:315–324

Larson A A, Vaught J L, Takemori A E 1980 The potentiation of spinal analgesia by leucine enkephalin. European Journal of Pharmacology 61:381–383

Lasagna L, Von Felsinger J M, Beecher H K 1955 Drug-induced mood changes in man. I. Observations on healthy subjects, chronically ill patients, and postaddicts. Journal of the American Medical Association 157:1006–1020

Laughlin T M, Vanderah T W, Lashbrook J et al 1997 Spinally administered dynorphin A produces long-lasting allodynia: involvement of NMDA but not opioid receptors. Pain 72:253–260

Laughlin T M, Larson A A, Wilcox G L 2001 Mechanisms of induction of persistent nociception by dynorphin. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 299:6–11

Lauretti G R, Mattos A L, Gomes J M et al 1997 Postoperative analgesia and antiemetic efficacy after intrathecal neostigmine in patients undergoing abdominal hysterectomy during spinal anesthesia. Regional Anesthesia 22:527–533

Lavand'homme P M, Eisenach J C 1999a Exogenous and endogenous adenosine enhance the spinal antiallodynic effects of morphine in a rat model of neuropathic pain. Pain 80:31–36

Lavand'homme P M, Eisenach J C 1999b Sex differences in cholinergic analgesia II: differing mechanisms in two models of allodynia. Anesthesiology 91:1455–1461

Lawson S N, Perry M J, Prabhakar E et al 1993 Primary sensory neurones: neurofilament, neuropeptides, and conduction velocity. Brain Research Bulletin 30:239–243

Lazorthes Y 1988 Intracerebroventricular administration of morphine for control of irreducible cancer pain. Annals of the New York Academy of Sciences 531:123–132

Le Bars D, Bourgoin S, Clot A M et al 1987 Noxious mechanical stimuli increase the release of Met-enkephalin-like material heterosegmentally in the rat spinal cord. Brain Research 402:188–192

Leah J, Menetrey D, de Pommery J 1988 Neuropeptides in long ascending spinal tract cells in the rat: evidence for parallel processing of ascending information. Neuroscience 24:195–207

Lee C J, Kong H, Manzini M C et al 2001 Kainate receptors expressed by a subpopulation of developing nociceptors rapidly switch from high to low Ca^{2+} permeability. Journal of Neuroscience 21:4572–4581

Lee C J, Bardoni R, Tong C K et al 2002 Functional expression of AMPA receptors on central terminals of rat dorsal root ganglion neurons and presynaptic inhibition of glutamate release. Neuron 35:135–146

Lee D H, Liu X, Kim H T et al 1999 Receptor subtype mediating the adrenergic sensitivity of pain behavior and ectopic discharges in neuropathic Lewis rats. Journal of Neurophysiology 81:2226–2233

Lee T L, Kumar A, Baratham G 1990 Intraventricular morphine for intractable craniofacial pain. Singapore Medical Journal 31:273–276

Lee Y W, Yaksh T L 1996 Pharmacology of the spinal adenosine receptor which mediates the antiallodynic action of intrathecal adenosine agonists. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 277:1642–1648

Leem J W, Gwak Y S, Lee E H et al 2001 Effects of iontophoretically applied substance P, calcitonin gene-related peptide on excitability of dorsal horn neurones in rats. Yonsei Medical Journal 42:74–83

Lemberger L 1980 Potential therapeutic usefulness of marijuana. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 20:151–172

Lever I J, Bradbury E J, Cunningham J R et al 2001 Brain-derived neurotrophic factor is released in the dorsal horn by distinctive patterns of afferent fiber stimulation. Journal of Neuroscience 21:4469–4477

Levy R A, Proudfit H K 1979 Analgesia produced by microinjection of baclofen and morphine at brain stem sites. European Journal of Pharmacology 57:43–55

Lewis V A, Gebhart G F 1977 Evaluation of the periaqueductal central gray (PAG) as a morphine-specific locus of action and examination of morphine-induced and stimulation-produced analgesia at coincident PAG loci. Brain Research 124:283–303
Li D P, Chen S R, Pan Y Z et al 2002 Role of presynaptic muscarinic and GABA(B) receptors in spinal glutamate release and cholinergic analgesia in rats. Journal of Physiology 543:807–818
Li J, McRoberts J A, Nie J et al 2004 Electrophysiological characterization of N-methyl-D-aspartate receptors in rat dorsal root ganglia neurons. Pain 109:443–452
Li P, Calejesan A A, Zhuo M 1998 ATP P2x receptors and sensory synaptic transmission between primary afferent fibers and spinal dorsal horn neurons in rats. Journal of Neurophysiology 80:3356–3360
Li P, Wilding T J, Kim S J et al 1999 Kainate-receptor-mediated sensory synaptic transmission in mammalian spinal cord. Nature 397:161–164
Li X, Eisenach J C 2002 Nicotinic acetylcholine receptor regulation of spinal norepinephrine release. Anesthesiology 96:1450–1456
Light A R (ed) 1992 The organization of nociceptive neurons in the spinal grey matter. In: The initial processing of pain and its descending control: spinal and trigeminal system. Karger, New York, p 109–168
Lin M T, Wu J J, Chandra A et al 1981 Activation of striatal dopamine receptors induces pain inhibition in rats. Journal of Neural Transmission 51:213–222
Lin Q, Peng Y B, Willis W D 1996 Role of GABA receptor subtypes in inhibition of primate spinothalamic tract neurons: difference between spinal and periaqueductal gray inhibition. Journal of Neurophysiology 75:109–123
Link R E, Desai K, Hein L et al 1996 Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. Science 273:803–805
Liu H, Mantyh P W, Basbaum A I 1997 NMDA-receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors. Nature 386:721–724
Liu H X, Brumovsky P, Schmidt R et al 2001 Receptor subtype-specific pronociceptive and analgesic actions of galanin in the spinal cord: selective actions via GalR1 and GalR2 receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 98:9960–9964
Lohse M J, Forstermann U, Schmidt H H 1998 Pharmacology of NO:cGMP signal transduction. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 358:111–112
Luger T J, Hayashi T, Weiss C G et al 1995 The spinal potentiating effect and the supraspinal inhibitory effect of midazolam on opioid-induced analgesia in rats. European Journal of Pharmacology 275:153–162
Lujan R, Roberts J D, Shigemoto R et al 1997 Differential plasma membrane distribution of metabotropic glutamate receptors mGluR1 alpha, mGluR2 and mGluR5, relative to neurotransmitter release sites. Journal of Chemical Neuroanatomy 13:219–241
Lutz E M, Sheward W J, West K M et al 1993 The VIP2 receptor: molecular characterisation of a cDNA encoding a novel receptor for vasoactive intestinal peptide. FEBS Letters 334:3–8
Ma Q P, Han J S 1992 Neurochemical and morphological evidence of an antinociceptive neural pathway from nucleus raphe dorsalis to nucleus accumbens in the rabbit. Brain Research Bulletin 28:931–936
Ma Q P, Yin G F, Ai M K et al 1991 Serotonergic projections from the nucleus raphe dorsalis to the amygdala in the rat. Neuroscience Letters 134:21–24
Mabuchi T, Shintani N, Matsumura S et al 2004 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is required for the development of spinal sensitization and induction of neuropathic pain. Journal of Neuroscience 24:9283–9291
Macfarlane S R, Seatter M J, Kanke T et al 2001 Proteinase-activated receptors. Pharmacological Reviews 53:245–282
MacKinnon A C, Spedding M, Brown C M 1994 Alpha 2-adrenoceptors: more subtypes but fewer functional differences. Trends in Pharmacological Sciences 15:119–123
Magnusson J E, Fisher K 2000 The involvement of dopamine in nociception: the role of D(1) and D(2) receptors in the dorsolateral striatum. Brain Research 855:260–266
Magnusson K R, Clements J R, Larson A A et al 1987 Localization of glutamate in trigeminothalamic projection neurons: a combined retrograde transport–immunohistochemical study. Somatosensory Research 4:177–190
Malan T P, Mata H P, Porreca F 2002 Spinal GABA(A) and GABA(B) receptor pharmacology in a rat model of neuropathic pain. Anesthesiology 96:1161–1167
Malcangio M, Fernandes K, Tomlinson D R 1998 NMDA receptor activation modulates evoked release of substance P from rat spinal cord. British Journal of Pharmacology 125:1625–1626
Malmberg A B, Yaksh T L 1992a Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 263:136–146
Malmberg A B, Yaksh T L 1992b Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. Science 257:1276–1279
Malmberg A B, Yaksh T L 1992c Isobolographic and dose–response analyses of the interaction between intrathecal mu and delta agonists: effects of naltrindole and its benzofuran analog (NTB). Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 263:264–275
Malmberg A B, Yaksh T L 1993a Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U50488H, and L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction [see comments]. Anesthesiology 79:270–281
Malmberg A B, Yaksh T L 1993b Spinal nitric oxide synthesis inhibition blocks NMDA-induced thermal hyperalgesia and produces antinociception in the formalin test in rats. Pain 54:291–300
Malmberg A B, Yaksh T L 1995a Cyclooxygenase inhibition and the spinal release of prostaglandin E2 and amino acids evoked by paw formalin injection: a microdialysis study in unanesthetized rats. Journal of Neuroscience 15:2768–2776
Malmberg A B, Yaksh T L 1995b The effect of morphine on formalin-evoked behaviour and spinal release of excitatory amino acids and prostaglandin E2 using microdialysis in conscious rats. British Journal of Pharmacology 114:1069–1075
Manning B H 1998 A lateralized deficit in morphine antinociception after unilateral inactivation of the central amygdala. Journal of Neuroscience 18:9453–9470
Manning B H, Morgan M J, Franklin K B 1994 Morphine analgesia in the formalin test: evidence for forebrain and midbrain sites of action. Neuroscience 63:289–294
Mansour A, Khachaturian H, Lewis M E et al 1987 Autoradiographic differentiation of mu, delta, and kappa opioid receptors in the rat forebrain and midbrain. Journal of Neuroscience 7:2445–2464
Mantyh P W 2002 Neurobiology of substance P and the NK1 receptor. Journal of Clinical Psychiatry 63(Suppl 11):6–10
Mantyh P W, DeMaster E, Malhotra A et al 1995 Receptor endocytosis and dendrite reshaping in spinal neurons after somatosensory stimulation. Science 268:1629–1632
Mao J, Price D D, Mayer D J 1994 Thermal hyperalgesia in association with the development of morphine tolerance in rats: roles of excitatory amino acid receptors and protein kinase C. Journal of Neuroscience 14:2301–2312
Marsala M, Yaksh T L 1992 Reversible aortic occlusion in rats: post-reflow hyperesthesia and motor effects blocked by spinal NMDA antagonism [abstract]. Anesthesiology 77:A664
Marsala M, Malmberg A B, Yaksh T L 1995 The spinal loop dialysis catheter: characterization of use in the unanesthetized rat. Journal of Neuroscience Methods 62:43–53
Marvizon J C, Martinez V, Grady E F et al 1997 Neurokinin 1 receptor internalization in spinal cord slices induced by dorsal root stimulation is mediated by NMDA receptors. Journal of Neuroscience 17:8129–8136
Matsuka Y, Neubert J K, Maidment N T et al 2001 Concurrent release of ATP and substance P within guinea pig trigeminal ganglia in vivo. Brain Research 915:248–255
Matsumura K, Watanabe Y, Onoe H 1995 Prostacyclin receptor in the brain and central terminals of the primary sensory neurons: an autoradiographic study using a stable prostacyclin analogue [3H]iloprost. Neuroscience 65:493–503
Mauborgne A, Polienor H, Hamon M et al 2002 Adenosine receptor-mediated control of in vitro release of pain-related neuropeptides from the rat spinal cord. European Journal of Pharmacology 441:47–55
Maves T J, Gebhart G F 1992 Antinociceptive synergy between intrathecal morphine and lidocaine during visceral and somatic nociception in the rat. Anesthesiology 76:91–99
Max M B, Culnane M, Schafer S C et al 1987 Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. Neurology 37:589–596
Max M B, Schafer S C, Culnane M et al 1988 Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. Neurology 38:1427–1432
Max M B, Kishore-Kumar R, Schafer S C et al 1991 Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. Pain 45:3–9; discussion 1–2
Max M B, Lynch S A, Muir J et al 1992 Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. New England Journal of Medicine 326:1250–1256
Maxwell D J, Kerr R, Rashid S et al 2003 Characterisation of axon terminals in the rat dorsal horn that are immunoreactive for serotonin 5-HT3A receptor subunits. Experimental Brain Research 149:114–124
Mayer M L, Armstrong N 2004 Structure and function of glutamate receptor ion channels. Annual Review of Physiology 66:161–181
Maze M, Tranquilli W 1991 Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. Anesthesiology 74:581–605
McCarthy P W, Lawson S N 1989 Cell type and conduction velocity of rat primary sensory neurons with substance P-like immunoreactivity. Neuroscience 28:745–753
McCarthy P W, Lawson S N 1990 Cell type and conduction velocity of rat primary sensory neurons with calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity. Neuroscience 34:623–632
McGaraughty S, Heinricher M M 2002 Microinjection of morphine into various amygdaloid nuclei differentially affects nociceptive responsiveness and RVM neuronal activity. Pain 96:153–162
McGaraughty S, Chu K L, Wismer C T et al 2001 Effects of A-134974, a novel adenosine kinase inhibitor, on carrageenan-induced inflammatory hyperalgesia and locomotor activity in rats: evaluation of the sites of action. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 296:501–509
McGaraughty S, Farr D A, Heinricher M M 2004 Lesions of the periaqueductal gray disrupt input to the rostral ventromedial medulla following microinjections of morphine into the medial or basolateral nuclei of the amygdala. Brain Research 1009:223–227
McGeer P L, McGeer E G 1993 Neurotransmitters and their receptors in the basal ganglia. Advances in Neurology 60:93–101
McGowan M K, Hammond D L 1993 Antinociception produced by microinjection of L-glutamate into the ventromedial medulla of the rat: mediation by spinal $GABA_A$ receptors. Brain Research 620:86–96
Melien O, Winsnes R, Refsnes M et al 1988 Pertussis toxin abolishes the inhibitory effects of prostaglandins E1, E2, I2 and F2 alpha on hormone-induced cAMP accumulation in cultured hepatocytes. European Journal of Biochemistry 172:293–297
Meller S T, Dykstra C, Gebhart G F 1992 Production of endogenous nitric oxide and activation of soluble guanylate cyclase are required for N-methyl-D-aspartate-produced facilitation of the nociceptive tail-flick reflex. European Journal of Pharmacology 214:93–96
Melzack R, Caesy K 1968 Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo D (ed) The skin senses. C C Thomas, Springfield, IL, p 423–443
Melzack R, Wall P D 1965 Pain mechanisms: a new theory. Science 150:971–979
Melzack R, Wall P D 1973 The puzzle of pain. Basic Books, New York
Mendell L M 1966 Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. Experimental Neurology 16:316–332

Mendell L M, Wall P D 1965 Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibers. Nature 206:97–99
Meuser T, Pietruck C, Gabriel A et al 2002 5-HT7 receptors are involved in mediating 5-HT-induced activation of rat primary afferent neurons. Life Sciences 71:2279–2289
Michael G J, Averill S, Nitkunan A et al 1997 Nerve growth factor treatment increases brain-derived neurotrophic factor selectively in TrkA-expressing dorsal root ganglion cells and in their central terminations within the spinal cord. Journal of Neuroscience 17:8476–8490
Michener S R, Aimone L D, Yaksh T L et al 1990 Distribution of galanin-like immunoreactivity in the pig, rat and human central nervous system. Peptides 11:1217–1223
Millan M J 1999 The induction of pain: an integrative review. Progress in Neurobiology 57(1):1–164
Miletic V, Coffield J A 1988 Enkephalin-like immunoreactivity in the nucleus submedius of the cat and rat thalamus. Somatosensory Research 5:325–334
Milne B, Duggan S, Jhamandas K et al 1996 Innocuous hair deflection evokes a nociceptive-like activation of catechol oxidation in the rat locus coeruleus following intrathecal strychnine: a biochemical index of allodynia using in vivo voltammetry. Brain Research 718:198–202
Milner A R, Bogod D G, Harwood R J 1996 Intrathecal administration of morphine for elective Caesarean section. A comparison between 0.1 mg and 0.2 mg. Anaesthesia 51:871–873
Mitchell J J, Anderson K J 1991 Quantitative autoradiographic analysis of excitatory amino acid receptors in the cat spinal cord. Neuroscience Letters 124:269–272
Miyazawa A, Fujiyoshi Y, Unwin N 2003 Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. Nature 423:949–955
Mizukawa K, Vincent S R, McGeer P L et al 1989 Distribution of reduced-nicotinamide-adenine-dinucleotide-phosphate diaphorase-positive cells and fibers in the cat central nervous system. Journal of Comparative Neurology 279:281–311
Mjellem-Joly N, Lund A, Berge O G et al 1991 Potentiation of a behavioural response in mice by spinal coadministration of substance P and excitatory amino acid agonists. Neuroscience Letters 133:121–124
Mohrland J S, Gebhart G F 1980 Effects of focal electrical stimulation and morphine microinjection in the periaqueductal gray of the rat mesencephalon on neuronal activity in the medullary reticular formation. Brain Research 201:23–37
Mollenholt P, Post C, Rawal N et al 1988 Antinociceptive and 'neurotoxic' actions of somatostatin in rat spinal cord after intrathecal administration. Pain 32:95–105
Momiyama A 2000 Distinct synaptic and extrasynaptic NMDA receptors identified in dorsal horn neurones of the adult rat spinal cord. Journal of Physiology 523(Pt 3):621–628
Monasky M S, Zinsmeister A R, Stevens C W et al 1990 Interaction of intrathecal morphine and ST-91 on antinociception in the rat: dos–response analysis, antagonism and clearance. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 254:383–392
Mongeau R, Blier P, de Montigny C 1997 The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. Brain Research. Brain Research Reviews 23:145–195
Moochhala S M, Sawynok J 1984 Hyperalgesia produced by intrathecal substance P and related peptides: desensitization and cross desensitization. British Journal of Pharmacology 82:381–388
Morales M, Battenberg E, Bloom F E 1998 Distribution of neurons expressing immunoreactivity for the 5HT3 receptor subtype in the rat brain and spinal cord. Journal of Comparative Neurology 402:385–401
Moreau J L, Fields H L 1986 Evidence for GABA involvement in midbrain control of medullary neurons that modulate nociceptive transmission. Brain Research 397:37–46
Mori H, Mishina M 1995 Structure and function of the NMDA receptor channel. Neuropharmacology 34:1219–1237
Morris R, Southam E, Braid D J et al 1992 Nitric oxide may act as a messenger between dorsal root ganglion neurones and their satellite cells. Neuroscience Letters 137:29–32
Morris R, Cheunsuang O, Stewart A et al 2004 Spinal dorsal horn neurone targets for nociceptive primary afferents: do single neurone morphological characteristics suggest how nociceptive information is processed at the spinal level? Brain Research. Brain Research Reviews 46:173–190
Morton C R, Hutchison W D 1989 Release of sensory neuropeptides in the spinal cord: studies with calcitonin gene-related peptide and galanin. Neuroscience 31:807–815
Morton C R, Hutchison W D 1990 Morphine does not reduce the intraspinal release of calcitonin gene-related peptide in the cat. Neuroscience Letters 117:319–324
Morton C R, Hutchison W D, Hendry I A 1988 Release of immunoreactive somatostatin in the spinal dorsal horn of the cat. Neuropeptides 12:189–197
Morton C R, Hutchison W D, Hendry I A et al 1989 Somatostatin: evidence for a role in thermal nociception. Brain Research 488:89–96
Moulin D E, Max M B, Kaiko R F et al 1985 The analgesic efficacy of intrathecal D-Ala2-D-Leu5-enkephalin in cancer patients with chronic pain. Pain 23:213–221
Murase K, Ryu P D, Randic M 1989 Tachykinins modulate multiple ionic conductances in voltage-clamped rat spinal dorsal horn neurons. Journal of Neurophysiology 61:854–865
Murray M J, DeRuyter M L, Harrison B A 1995 Opioids and benzodiazepines. Critical Care Clinics 11:849–873
Naguib M, Yaksh T L 1994 Antinociceptive effects of spinal cholinesterase inhibition and isobolographic analysis of the interaction with mu and alpha 2 receptor systems. Anesthesiology 80:1338–1348
Naguib M, Yaksh T L 1997 Characterization of muscarinic receptor subtypes that mediate antinociception in the rat spinal cord. Anesthesia and Analgesia 85:847–853
Nahin R L 1987 Immunocytochemical identification of long ascending peptidergic neurons contributing to the spinoreticular tract in the rat. Neuroscience 23:859–869
Nahin R L, Hylden J L, Iadarola M J et al 1989 Peripheral inflammation is associated with increased dynorphin immunoreactivity in both projection and local circuit neurons in the superficial dorsal horn of the rat lumbar spinal cord. Neuroscience Letters 96:247–252
Nahin R L, Ren K, De Leon M et al 1994 Primary sensory neurons exhibit altered gene expression in a rat model of neuropathic pain. Pain 58:95–108
Nai Q, McIntosh J M, Margiotta J F 2003 Relating neuronal nicotinic acetylcholine receptor subtypes defined by subunit composition and channel function. Molecular Pharmacology 63:311–324
Nakatsuka T, Gu J G 2001 ATP P2X receptor-mediated enhancement of glutamate release and evoked EPSCs in dorsal horn neurons of the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 21:6522–6531
Nandigama P, Borszcz G S 2003 Affective analgesia following the administration of morphine into the amygdala of rats. Brain Research 959:343–354
Narikawa K, Furue H, Kumamoto E et al 2000 In vivo patch-clamp analysis of IPSCs evoked in rat substantia gelatinosa neurons by cutaneous mechanical stimulation. Journal of Neurophysiology 84:2171–2174
Narita M, Dun S L, Dun N J et al 1996 Hyperalgesia induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the mouse spinal cord. European Journal of Pharmacology 311:121–126
Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F 1999 Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. Physiological Reviews 79:1193–1226
Negishi M, Ito S, Hayaishi O 1989 Prostaglandin E receptors in bovine adrenal medulla are coupled to adenylate cyclase via Gi and to phosphoinositide metabolism in a pertussis toxin-insensitive manner. Journal of Biological Chemistry 264:3916–3923
Negishi M, Sugimoto Y, Ichikawa A 1995 Molecular mechanisms of diverse actions of prostanoid receptors. Biochimica et Biophysica Acta 1259:109–119
Neubert M J, Kincaid W, Heinricher M M 2004 Nociceptive facilitating neurons in the rostral ventromedial medulla. Pain 110:158–165
Neugebauer V, Chen P S, Willis W D 2000 Groups II and III metabotropic glutamate receptors differentially modulate brief and prolonged nociception in primate STT cells. Journal of Neurophysiology 84:2998–3009
Niclou S P, Suidan H S, Pavlik A et al 1998 Changes in the expression of protease-activated receptor 1 and protease nexin-1 mRNA during rat nervous system development and after nerve lesion. European Journal of Neuroscience 10:1590–1607
Nicol G D, Klingberg D K, Vasko M R 1992 Prostaglandin E2 increases calcium conductance and stimulates release of substance P in avian sensory neurons. Journal of Neuroscience 12:1917–1927
Niederberger E, Schmidtko A, Rothstein J D et al 2003 Modulation of spinal nociceptive processing through the glutamate transporter GLT-1. Neuroscience 116:81–87
Nishiyama T, Hanaoka K 2003 Midazolam can potentiate the analgesic effects of intrathecal bupivacaine on thermal- or inflammatory-induced pain. Anesthesia and Analgesia 96:1386–1391, table of contents
Nishiyama K, Kwak S, Murayama S et al 1995 Substance P is a possible neurotransmitter in the rat spinothalamic tract. Neuroscience Research 21:261–266
Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K 1998 Midazolam improves postoperative epidural analgesia with continuous infusion of local anaesthetics. Canadian Journal of Anaesthesia 45:551–555
Nishiyama T, Gyermek L, Lee C et al 1999 The spinal antinociceptive effects of a novel competitive AMPA receptor antagonist, YM872, on thermal or formalin-induced pain in rats. Anesthesia and Analgesia 89:143–147
Niv D, Whitwam J G, Loh L 1983 Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of midazolam. British Journal of Anaesthesia 55:541–547
Noguchi K, Ruda M A 1992 Gene regulation in an ascending nociceptive pathway: inflammation-induced increase in preprotachykinin mRNA in rat lamina I spinal projection neurons. Journal of Neuroscience 12:2563–2572
North R A 2002 Molecular physiology of P2X receptors. Physiological Reviews 82:1013–1067
North R A, Williams J T, Surprenant A et al 1987 Mu and delta receptors belong to a family of receptors that are coupled to potassium channels. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 84:5487–5491
Nozaki-Taguchi N, Yaksh T L 2002 Pharmacology of spinal glutamatergic receptors in post-thermal injury-evoked tactile allodynia and thermal hyperalgesia. Anesthesiology 96:617–626
Nyberg F, Yaksh T L, Terenius L 1983 Opioid activity released from cat spinal cord by sciatic nerve stimulation. Life Sciences 33(Suppl 1):17–20
O'Banion M K 1999 Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. Critical Reviews in Neurobiology 13:45–82
O'Brien C, Woolf C J, Fitzgerald M et al 1989 Differences in the chemical expression of rat primary afferent neurons which innervate skin, muscle or joint. Neuroscience 32:493–502
O'Dell T J, Hawkins R D, Kandel E R et al 1991 Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 88:11285–11289
O'Neill M F, Dourish C T, Iversen S D 1989 Morphine-induced analgesia in the rat paw pressure test is blocked by CCK and enhanced by the CCK antagonist MK-329. Neuropharmacology 28:243–247
Obata K, Noguchi K 2004 MAPK activation in nociceptive neurons and pain hypersensitivity. Life Sciences 74:2643–2653
Ohara S, Lenz F A 2003 Medial lateral extent of thermal and pain sensations evoked by microstimulation in somatic sensory nuclei of human thalamus. Journal of Neurophysiology 90:2367–2377
Ohishi H, Shigemoto R, Nakanishi S et al 1993a Distribution of the messenger RNA for a metabotropic glutamate receptor, mGluR2, in the central nervous system of the rat. Neuroscience 53:1009–1018
Ohishi H, Shigemoto R, Nakanishi S et al 1993b Distribution of the mRNA for a metabotropic glutamate receptor (mGluR3) in the rat brain: an in

situ hybridization study. Journal of Comparative Neurology 335:252–266
Ohishi H, Nomura S, Ding Y Q et al 1995 Presynaptic localization of a metabotropic glutamate receptor, mGluR7, in the primary afferent neurons: an immunohistochemical study in the rat. Neuroscience Letters 202:85–88
Oida H, Namba T, Sugimoto Y et al 1995 In situ hybridization studies of prostacyclin receptor mRNA expression in various mouse organs. British Journal of Pharmacology 116:2828–2837
Okano S, Ikeura Y, Inatomi N 2002 Effects of tachykinin NK1 receptor antagonists on the viscerosensory response caused by colorectal distension in rabbits. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 300:925–931
Oku R, Satoh M, Takagi H 1987 Release of substance P from the spinal dorsal horn is enhanced in polyarthritic rats. Neuroscience Letters 74:315–319
Olave M J, Maxwell D J 2003 Neurokinin-1 projection cells in the rat dorsal horn receive synaptic contacts from axons that possess alpha2C-adrenergic receptors. Journal of Neuroscience 23:6837–6846
Olias G, Viollet C, Kusserow H et al 2004 Regulation and function of somatostatin receptors. Journal of Neurochemistry 89:1057–1091
Oliveira A L, Hydling F, Olsson E et al 2003 Cellular localization of three vesicular glutamate transporter mRNAs and proteins in rat spinal cord and dorsal root ganglia. Synapse 50:117–129
Oliveras J L, Maixner W, Dubner R et al 1986a Dorsal horn opiate administration attenuates the perceived intensity of noxious heat stimulation in behaving monkey. Brain Research 371:368–371
Oliveras J L, Maixner W, Dubner R et al 1986b The medullary dorsal horn: a target for the expression of opiate effects on the perceived intensity of noxious heat. Journal of Neuroscience 6:3086–3093
Olmstead M C, Franklin K B 1997 The development of a conditioned place preference to morphine: effects of microinjections into various CNS sites. Behavioral Neuroscience 111:1324–1334
Omkumar R V, Kiely M J, Rosenstein A J et al 1996 Identification of a phosphorylation site for calcium/calmodulin dependent protein kinase II in the NR2B subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor. Journal of Biological Chemistry 271:31670–31678
Onaka T, Yagi K 1998 Role of noradrenergic projections to the bed nucleus of the stria terminalis in neuroendocrine and behavioral responses to fear-related stimuli in rats. Brain Research 788:287–293
Onaka M, Minami T, Nishihara I et al 1996 Involvement of glutamate receptors in strychnine- and bicuculline-induced allodynia in conscious mice. Anesthesiology 84:1215–1222
Ono T, Nishijo H, Uwano T 1995 Amygdala role in conditioned associative learning. Progress in Neurobiology 46:401–422
Osborne M G, Coderre T J 1999 Effects of intrathecal administration of nitric oxide synthase inhibitors on carrageenan-induced thermal hyperalgesia. British Journal of Pharmacology 126:1840–1846
Ossipov M H, Goldstein F J, Malseed R T 1984 Feline analgesia following central administration of opioids. Neuropharmacology 23:925–929
Ossipov M H, Harris S, Lloyd P et al 1990a Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: systemic additivity and spinal synergy. Anesthesiology 73:1227–1235
Ossipov M H, Lozito R, Messineo E et al 1990b Spinal antinociceptive synergy between clonidine and morphine, U69593, and DPDPE: isobolographic analysis. Life Sciences 47:PL71–76
Ossipov M H, Lai J, King T et al 2004 Antinociceptive and nociceptive actions of opioids. Journal of Neurobiology 61(1):126–148
Oyama T, Jin T, Yamaya R et al 1980 Profound analgesic effects of beta-endorphin in man. Lancet 1:122–124
Oyama T, Fukushi S, Jin T 1982 Epidural beta-endorphin in treatment of pain. Canadian Anaesthetists Society Journal 29:24–26
Oyama T, Ueda M, Kuraishi Y et al 1996 Dual effect of serotonin on formalin-induced nociception in the rat spinal cord. Neuroscience Research 25:129–135
Pal S K, Cortiella J, Herndon D 1997 Adjunctive methods of pain control in burns. Burns 23:404–412
Palacios Q T, Jones M M, Hawkins J L et al 1991 Post-caesarean section analgesia: a comparison of epidural butorphanol and morphine. Canadian Journal of Anaesthesia 38:24–30
Pan H L, Khan G M, Alloway K D et al 2003 Resiniferatoxin induces paradoxical changes in thermal and mechanical sensitivities in rats: mechanism of action. Journal of Neuroscience 23:2911–2919
Pancrazio J J, Kamatchi G L, Roscoe A K et al 1998 Inhibition of neuronal Na^+ channels by antidepressant drugs. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 284:208–214
Papir-Kricheli D, Frey J, Laufer R et al 1987 Behavioural effects of receptor-specific substance P agonists. Pain 31:263–276
Park Y K, Galik J, Ryu P D et al 2004 Activation of presynaptic group I metabotropic glutamate receptors enhances glutamate release in the rat spinal cord substantia gelatinosa. Neuroscience Letters 361:220–224
Parker E M, Izzarelli D G, Nowak H P et al 1995 Cloning and characterization of the rat GALR1 galanin receptor from Rin14B insulinoma cells. Brain Research. Molecular Brain Research 34:179–189
Patel M K, Pinnock R D, Lee K 2001 Adenosine exerts multiple effects in dorsal horn neurones of the adult rat spinal cord. Brain Research 920:19–26
Paternain A V, Rodriguez-Moreno A, Villarroel A et al 1998 Activation and desensitization properties of native and recombinant kainate receptors. Neuropharmacology 37:1249–1259
Pavlovic Z W, Bodnar R J 1998 Opioid supraspinal analgesic synergy between the amygdala and periaqueductal gray in rats. Brain Research 779:158–169
Pay S, Barasi S 1982 A study of the connections of nociceptive substantia nigra neurones. Pain 12:75–89
Pehl U, Schmid H A 1997 Electrophysiological responses of neurons in the rat spinal cord to nitric oxide. Neuroscience 77:563–573
Pellerin M, Hardy F, Abergel A et al 1987 Chronic refractory pain in cancer patients. Value of the spinal injection of lysine acetylsalicylate. 60 cases. Presse Medicale 16:1465–1468
Peng Y B, Lin Q, Willis W D 1996 Involvement of alpha-2 adrenoceptors in the periaqueductal gray-induced inhibition of dorsal horn cell activity in rats. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 278:125–135
Penning J P, Yaksh T L 1992 Interaction of intrathecal morphine with bupivacaine and lidocaine in the rat. Anesthesiology 77:1186–2000
Persson S, Broman J 2004 Glutamate, but not aspartate, is enriched in trigeminothalamic tract terminals and associated with their synaptic vesicles in the rat nucleus submedius. Experimental Brain Research 157:152–161
Pert A, Yaksh T 1974 Sites of morphine induced analgesia in the primate brain: relation to pain pathways. Brain Research 80:135–140
Pert A, Yaksh T 1975 Localization of the antinociceptive action of morphine in primate brain. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 3:133–138
Pertovaara A, Martikainen I K, Hagelberg N et al 2004 Striatal dopamine D2/D3 receptor availability correlates with individual response characteristics to pain. European Journal of Neuroscience 20:1587–1592
Petralia R S, Wang Y X, Niedzielski A S et al 1996 The metabotropic glutamate receptors, mGluR2 and mGluR3, show unique postsynaptic, presynaptic and glial localizations. Neuroscience 71:949–976
Petruska J C, Cooper B Y, Gu J G et al 2000 Distribution of P2X1, P2X2, and P2X3 receptor subunits in rat primary afferents: relation to population markers and specific cell types. Journal of Chemical Neuroanatomy 20:141–162
Piascik M T, Soltis E E, Piascik M M et al 1996 Alpha-adrenoceptors and vascular regulation: molecular, pharmacologic and clinical correlates. Pharmacology and Therapeutics 72:215–241
Pierce P A, Xie G X, Levine J D et al 1996 5-Hydroxytryptamine receptor subtype messenger RNAs in rat peripheral sensory and sympathetic ganglia: a polymerase chain reaction study. Neuroscience 70:553–559
Pitkanen A, Savander V, LeDoux J E 1997 Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. Trends in Neurosciences 20:517–523
Pogatzki E M, Zahn P K, Brennan T J 2000 Effect of pretreatment with intrathecal excitatory amino acid receptor antagonists on the development of pain behavior caused by plantar incision. Anesthesiology 93:489–496
Poon A, Sawynok J 1998 Antinociception by adenosine analogs and inhibitors of adenosine metabolism in an inflammatory thermal hyperalgesia model in the rat. Pain 74:235–245
Popescu G, Auerbach A 2004 The NMDA receptor gating machine: lessons from single channels. Neuroscientist 10:192–198
Porreca F, Heyman J S, Mosberg H I et al 1987 Role of mu and delta receptors in the supraspinal and spinal analgesic effects of [D-Pen2, D-Pen5]enkephalin in the mouse. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 241:393-400
Potrebic S, Ahn A H, Skinner K et al 2003 Peptidergic nociceptors of both trigeminal and dorsal root ganglia express serotonin 1D receptors: implications for the selective antimigraine action of triptans. Journal of Neuroscience 23:10988–10997
Prado W A, Roberts M H 1984 Antinociception from a stereospecific action of morphine microinjected into the brainstem: a local or distant site of action? British Journal of Pharmacology 82:877–882
Prast H, Philippu A 2001 Nitric oxide as modulator of neuronal function. Progress in Neurobiology 64:51–68
Pratt J A, Brett R R, Laurie D J 1998 Benzodiazepine dependence: from neural circuits to gene expression. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 59:925–934
Price G W, Kelly J S, Bowery N G 1987 The location of $GABA_B$ receptor binding sites in mammalian spinal cord. Synapse 1:530–538
Prieto-Gomez B, Dafny N, Reyes-Vazquez C 1989 Dorsal raphe stimulation, 5-HT and morphine microiontophoresis effects on noxious and nonnoxious identified neurons in the medial thalamus of the rat. Brain Research Bulletin 22:937–943
Proudlock F, Spike R C, Todd A J 1993 Immunocytochemical study of somatostatin, neurotensin, GABA, and glycine in rat spinal dorsal horn. Journal of Comparative Neurology 327:289–297
Puig S, Sorkin L S 1996 Formalin-evoked activity in identified primary afferent fibers: systemic lidocaine suppresses phase-2 activity. Pain 64:345–355
Radhakrishnan V, Henry J L 1991 Novel substance P antagonist, CP-96,345, blocks responses of cat spinal dorsal horn neurons to noxious cutaneous stimulation and to substance P. Neuroscience Letters 132:39–43
Rady J J, Fujimoto J M, Tseng L F 1991 Dynorphins other than dynorphin A(1–17) lack spinal antianalgesic activity but do act on dynorphin A(1–17) receptors. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 259:1073–1080
Rahman O I, Terayama R, Ikeda T et al 2002 Differential effects of NMDA and AMPA/KA receptor antagonists on c-Fos or Zif/268 expression in the rat spinal dorsal horn induced by noxious thermal or mechanical stimulation, or formalin injection. Neuroscience Research 43:389–399
Rainville P, Duncan G H, Price D D et al 1997 Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. Science 277:968–971
Rajaofetra N, Ridet J L, Poulat P et al 1992 Immunocytochemical mapping of noradrenergic projections to the rat spinal cord with an antiserum against noradrenaline. Journal of Neurocytology 21:481–494
Ramberg D A, Yaksh T L 1989 Effects of cervical spinal hemisection on dihydromorphine binding in brainstem and spinal cord in cat. Brain Research 483:61–67
Ramwell P W, Shaw J E, Jessup R 1966 Spontaneous and evoked release of prostaglandins from frog spinal cord. American Journal of Physiology 211:998–1004
Randic M, Miletic V 1978 Depressant actions of methionine–enkephalin and somatostatin in cat dorsal horn neurones activated by noxious stimuli. Brain Research 152:196–202
Randic M, Hecimovic H, Ryu P D 1990 Substance P modulates glutamate-induced currents in acutely

isolated rat spinal dorsal horn neurones. Neuroscience Letters 117:74–80
Randic M, Jiang M C, Cerne R 1993 Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 13:5228–5241
Reddy S V, Yaksh T L 1980 Spinal noradrenergic terminal system mediates antinociception. Brain Research 189:391–401
Reddy S V, Maderdrut J L, Yaksh T L 1980 Spinal cord pharmacology of adrenergic agonist-mediated antinociception. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 213:525–533
Reeve A J, Dickenson A H, Kerr N C 1998 Spinal effects of bicuculline: modulation of an allodynia-like state by an A1-receptor agonist, morphine, and an NMDA-receptor antagonist. Journal of Neurophysiology 79:1494–1507
Remaury A, Vita N, Gendreau S et al 2002 Targeted inactivation of the neurotensin type 1 receptor reveals its role in body temperature control and feeding behavior but not in analgesia. Brain Research 953:63–72
Ren K, Hylden J L, Williams G M et al 1992a The effects of a non-competitive NMDA receptor antagonist, MK-801, on behavioral hyperalgesia and dorsal horn neuronal activity in rats with unilateral inflammation. Pain 50:331–344
Ren K, Williams G M, Hylden J L et al 1992b The intrathecal administration of excitatory amino acid receptor antagonists selectively attenuated carrageenan-induced behavioral hyperalgesia in rats. European Journal of Pharmacology 219:235–243
Reuben S S, Dunn S M, Duprat K M et al 1994 An intrathecal fentanyl dose–response study in lower extremity revascularization procedures. Anesthesiology 81:1371–1375
Reyes-Vazquez C, Qiao J T, Dafny N 1989 Nociceptive responses in nucleus parafascicularis thalami are modulated by dorsal raphe stimulation and microiontophoretic application of morphine and serotonin. Brain Research Bulletin 23:405–411
Rhee J S, Wang Z M, Nabekura J et al 2000 ATP facilitates spontaneous glycinergic IPSC frequency at dissociated rat dorsal horn interneuron synapses. Journal of Physiology 524(Pt 2):471–483
Richelson E, Pfenning M 1984 Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes: most antidepressants selectively block norepinephrine uptake. European Journal of Pharmacology 104:277–286
Rizvi T A, Ennis M, Behbehani M M et al 1991 Connections between the central nucleus of the amygdala and the midbrain periaqueductal gray: topography and reciprocity. Journal of Comparative Neurology 303:121–131
Roberts R G, Stevenson J E, Westerman R A et al 1995 Nicotinic acetylcholine receptors on capsaicin-sensitive nerves. Neuroreport 6:1578–1582
Rodgers R J 1977 Elevation of aversive threshold in rats by intra-amygdaloid injection of morphine sulphate. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 6:385–390
Roelofs J, Peters M L, van der Zijden M et al 2004 Does fear of pain moderate the effects of sensory focusing and distraction on cold pressor pain in pain-free individuals? Journal of Pain 5:250–256
Roerig S C, Fujimoto J M 1989 Multiplicative interaction between intrathecally and intracerebroventricularly administered mu opioid agonists but limited interactions between delta and kappa agonists for antinociception in mice. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 249:762–768
Romano J M, Turner J A 1985 Chronic pain and depression: does the evidence support a relationship? Psychological Bulletin 97:18–34
Ruda M A, Iadarola M J, Cohen L V et al 1988 In situ hybridization histochemistry and immunocytochemistry reveal an increase in spinal dynorphin biosynthesis in a rat model of peripheral inflammation and hyperalgesia. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 85:622–626
Rudomin P 2002 Selectivity of the central control of sensory information in the mammalian spinal cord. Advances in Experimental Medicine and Biology 508:157–170
Ryu P D, Gerber G, Murase K et al 1988 Actions of calcitonin gene-related peptide on rat spinal dorsal horn neurons. Brain Research 441:357–361
Sabbe M B, Penning J P, Ozaki G T et al 1994 Spinal and systemic action of the alpha2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and carbon dioxide response. Anesthesiology (Laboratory Investigations) 80:1057–1072
Salt T E 1986 Mediation of thalamic sensory input by both NMDA receptors and non-NMDA receptors. Nature 322:263–265
Salter M W, Henry J L 1991 Responses of functionally identified neurones in the dorsal horn of the cat spinal cord to substance P, neurokinin A and physalaemin. Neuroscience 43:601–610
Samanin R, Gumulka W, Valzelli L 1970 Reduced effect of morphine in midbrain raphe lesioned rats. European Journal of Pharmacology 10:339–343
Sandkuhler J, Fu Q G, Helmchen C 1990 Spinal somatostatin superfusion in vivo affects activity of cat nociceptive dorsal horn neurons: comparison with spinal morphine. Neuroscience 34:565–576
Sandouk P, Serrie A, Urtizberea M et al 1991 Morphine pharmacokinetics and pain assessment after intracerebroventricular administration in patients with terminal cancer. Clinical Pharmacology and Therapeutics 49:442–448
Santicioli P, Del Bianco E, Tramontana M et al 1992 Release of calcitonin gene-related peptide like-immunoreactivity induced by electrical field stimulation from rat spinal afferents is mediated by conotoxin-sensitive calcium channels. Neuroscience Letters 136:161–164
Santicioli P, Del Bianco E, Maggi C A 1993 Adenosine A1 receptors mediate the presynaptic inhibition of calcitonin gene-related peptide release by adenosine in the rat spinal cord. European Journal of Pharmacology 231:139–142
Saria A, Gamse R, Petermann J et al 1986 Simultaneous release of several tachykinins and calcitonin gene-related peptide from rat spinal cord slices. Neuroscience Letters 63:310–314
Satoh M, Oku R, Akaike A 1983 Analgesia produced by microinjection of L-glutamate into the rostral ventromedial bulbar nuclei of the rat and its inhibition by intrathecal alpha-adrenergic blocking agents. Brain Research 261:361–364
Savander V, Ledoux J E, Pitkanen A 1997 Interamygdaloid projections of the basal and accessory basal nuclei of the rat amygdaloid complex. Neuroscience 76:725–735
Sawynok J, Sweeney M I 1989 The role of purines in nociception. Neuroscience 32:557–569
Sawynok J, Yaksh T L 1993 Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. Pharmacological Reviews 45:43–85
Sawynok J, Sweeney M, Nicholson D et al 1990 Pertussis toxin inhibits morphine-induced release of adenosine from the spinal cord. Progress in Clinical and Biological Research 328:397–400
Sawynok J, Reid A, Nance D 1991 Spinal antinociception by adenosine analogs and morphine after intrathecal administration of the neurotoxins capsaicin, 6-hydroxydopamine and 5,7-dihydroxytryptamine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 258:370–380
Saxen M A, Smith F L, Dunlow L D et al 1994 The hypothermic and antinociceptive effects of intrathecal injection of CGRP (8–37) in mice. Life Sciences 55:1665–1674
Schmitt P, Eclancher F, Karli P 1974 Etudes des systèmes de renforcement négatif et de renforcement positiv au niveau de la substance grise centrale chez le rat. Physiology and Behavior 12:271–279
Schneider S P, Perl E R 1988 Comparison of primary afferent and glutamate excitation of neurons in the mammalian spinal dorsal horn. Journal of Neuroscience 8:2062–2073
Schoepp D D, Jane D E, Monn J A 1999 Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors. Neuropharmacology 38:1431–1476
Schousboe A 2003 Role of astrocytes in the maintenance and modulation of glutamatergic and GABAergic neurotransmission. Neurochemical Research 28:347–352
Schulte G, Fredholm B B 2003 Signalling from adenosine receptors to mitogen-activated protein kinases. Cellular Signalling 15:813–827
Schultheiss R, Schramm J, Neidhardt J 1992 Dose changes in long- and medium-term intrathecal morphine therapy of cancer pain. Neurosurgery 31:664–669; discussion 669–670
Schultz W, Romo R 1987 Responses of nigrostriatal dopamine neurons to high-intensity somatosensory stimulation in the anesthetized monkey. Journal of Neurophysiology 57:201–217
Schuman E M, Madison D V 1991 A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. Science 254:1503–1506
Seagrove L C, Suzuki R, Dickenson A H 2004 Electrophysiological characterisations of rat lamina I dorsal horn neurones and the involvement of excitatory amino acid receptors. Pain 108:76–87
Segond von Banchet G, Schindler M, Hervieu G J et al 1999 Distribution of somatostatin receptor subtypes in rat lumbar spinal cord examined with gold-labelled somatostatin and anti-receptor antibodies. Brain Research 816:254–257
Sekiguchi F, Mita Y, Kamanaka Y et al 2004 The potent inducible nitric oxide synthase inhibitor ONO-1714 inhibits neuronal NOS and exerts antinociception in rats. Neuroscience Letters 365:111–115
Sen M 1992 Intrathecal buprenorphine for postoperative analgesia in orthopaedic surgery. Journal of the Indian Medical Association 90:5–6
Senaris R M, Schindler M, Humphrey P P et al 1995 Expression of somatostatin receptor 3 mRNA in the motorneurones of the rat spinal cord, and the sensory neurones of the spinal ganglia. Brain Research. Molecular Brain Research 29:185–190
Seybold V S, Hylden J L, Wilcox G L 1982 Intrathecal substance P and somatostatin in rats: behaviors indicative of sensation. Peptides 3:49–54
Seybold V S, Jia Y P, Abrahams L G 2003 Cyclo-oxygenase-2 contributes to central sensitization in rats with peripheral inflammation. Pain 105:47–55
Sharpe L G, Garnett J E, Cicero T J 1974 Analgesia and hyperreactivity produced by intracranial microinjections of morphine into the periaqueductal gray matter of the rat. Behavioral Biology 11:303–313
Sher G D, Mitchell D 1990 N-methyl-D-aspartate receptors mediate responses of rat dorsal horn neurones to hindlimb ischemia. Brain Research 522:55–62
Sherman S E, Luo L, Dostrovsky J O 1997a Altered receptive fields and sensory modalities of rat VPL thalamic neurons during spinal strychnine-induced allodynia. Journal of Neurophysiology 78:2296–2308
Sherman S E, Luo L, Dostrovsky J O 1997b Spinal strychnine alters response properties of nociceptive-specific neurons in rat medial thalamus. Journal of Neurophysiology 78:628–637
Sherriff F E, Henderson Z 1994 A cholinergic propriospinal innervation of the rat spinal cord. Brain Research 634:150–154
Sherrington C S 1906 The integrative action of the nervous system. University Press, New Haven, CT
Shi T S, Winzer-Serhan U, Leslie F et al 2000 Distribution and regulation of alpha(2)-adrenoceptors in rat dorsal root ganglia. Pain 84:319–330
Siegfried B, Bure J 1978 Asymmetry of EEG arousal in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions of substantia nigra: quantification of neglect. Experimental Neurology 62:173–190
Sim L J, Joseph S A 1992 Serotonin and substance P afferents to parafascicular and central medial nuclei. Peptides 13:171–176
Simmons D R, Spike R C, Todd A J 1995 Galanin is contained in GABAergic neurons in the rat spinal dorsal horn. Neuroscience Letters 187:119–122
Sinclair R J, Sathian K, Burton H 1991 Neuronal responses in ventroposterolateral nucleus of thalamus in monkeys (*Macaca mulatta*) during active touch of gratings. Somatosensory and Motor Research 8:293–300
Sindrup S H 1997 Antidepressants as analgesics. In: Yaksh T L, Lynch C III, Zapol W M et al (eds) Anesthesia: biologic foundations. Lippincott-Raven, Philadelphia, p 987–997
Sindrup S H, Gram L F, Brosen K et al 1990a The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. Pain 42:135–144
Sindrup S H, Gram L F, Skjold T et al 1990b Concentration–response relationship in imipramine treatment of diabetic neuropathy symptoms. Clinical Pharmacology and Therapeutics 47:509–515

Sindrup S H, Gram L F, Skjold T et al 1990c Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. A double-blind cross-over study. British Journal of Clinical Pharmacology 30:683–691
Siuciak J A, Wong V, Pearsall D et al 1995 BDNF produces analgesia in the formalin test and modifies neuropeptide levels in rat brain and spinal cord areas associated with nociception. European Journal of Neuroscience 7:663–670
Sivilotti L, Woolf C J 1994 The contribution of $GABA_A$ and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. Journal of Neurophysiology 72:169–179
Sjostrom S, Tamsen A, Persson M P et al 1987 Pharmacokinetics of intrathecal morphine and meperidine in humans. Anesthesiology 67:889–895
Skilling S R, Smullin D H, Beitz A J et al 1988 Extracellular amino acid concentrations in the dorsal spinal cord of freely moving rats following veratridine and nociceptive stimulation. Journal of Neurochemistry 51:127–132
Sluka K A, Westlund K N 1992 An experimental arthritis in rats: dorsal horn aspartate and glutamate increases. Neuroscience Letters 145:141–144
Smith D J, Hawranko A A, Monroe P J et al 1997 Dose-dependent pain-facilitatory and -inhibitory actions of neurotensin are revealed by SR 48692, a nonpeptide neurotensin antagonist: influence on the antinociceptive effect of morphine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 282:899–908
Smith F L, Cichewicz D, Martin Z L et al 1998 The enhancement of morphine antinociception in mice by delta9-tetrahydrocannabinol. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 60:559–566
Snider W D, McMahon S B 1998 Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. Neuron 20:629–632
Sokal D M, Chapman V 2003 Inhibitory effects of spinal baclofen on spinal dorsal horn neurones in inflamed and neuropathic rats in vivo. Brain Research 987:67–75
Solomon R E, Gebhart G F 1988 Mechanisms of effects of intrathecal serotonin on nociception and blood pressure in rats. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 245:905–912
Sorkin L S 1993 NMDA evokes an L-NAME sensitive spinal release of glutamate and citrulline. Neuroreport 4:479–482
Sorkin L S, Westlund K N, Sluka K A et al 1992 Neural changes in acute arthritis in monkeys. IV. Time-course of amino acid release into the lumbar dorsal horn. Brain Research. Brain Research Reviews 17:39–50
Sorkin L S, Yaksh T L, Doom C M 2001 Pain models display differential sensitivity to Ca^{2+}-permeable non-NMDA glutamate receptor antagonists. Anesthesiology 95:965–973
Sorkin L S, Maruyama K, Boyle D L et al 2003 Spinal adenosine agonist reduces c-fos and astrocyte activation in dorsal horn of rats with adjuvant-induced arthritis. Neuroscience Letters 340:119–122
Sosnowski M, Yaksh T L 1989 Role of spinal adenosine receptors in modulating the hyperesthesia produced by spinal glycine receptor antagonism. Anesthesia and Analgesia 69:587–592
Sosnowski M, Stevens C W, Yaksh T L 1989 Assessment of the role of A1/A2 adenosine receptors mediating the purine antinociception, motor and autonomic function in the rat spinal cord. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 250:915–922
Spampinato S, Ferri S 1991 Pharmacology of spinal peptides affecting sensory and motor functions: dynorphins, somatostatins and tachykinins. Pharmacological Research 23:113–127
Spike R C, Puskar Z, Andrew D et al 2003 A quantitative and morphological study of projection neurons in lamina I of the rat lumbar spinal cord. European Journal of Neuroscience 18:2433–2448
Staats P S, Yearwood T, Charapata S G et al 2004 Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 291:63–70
Standaert D G, Watson S J, Houghten R A et al 1986 Opioid peptide immunoreactivity in spinal and trigeminal dorsal horn neurons projecting to the parabrachial nucleus in the rat. Journal of Neuroscience 6:1220–1226
Stanfa L C, Dickenson A H 1998 Inflammation alters the effects of mGlu receptor agonists on spinal nociceptive neurones. European Journal of Pharmacology 347:165–172
Stanfa L C, Hampton D W, Dickenson A H 2000 Role of Ca^{2+}-permeable non-NMDA glutamate receptors in spinal nociceptive transmission. Neuroreport 11:3199–3202
Stanzione P, Zieglgansberger W 1983 Action of neurotensin on spinal cord neurons in the rat. Brain Research 268:111–118
Stark P, Fuller R W, Wong D T 1985 The pharmacologic profile of fluoxetine. Journal of Clinical Psychiatry 46:7–13
Steiger J L, Russek S J 2004 $GABA_A$ receptors: building the bridge between subunit mRNAs, their promoters, and cognate transcription factors. Pharmacology and Therapeutics 101:259–281
Steinhoff M, Vergnolle N, Young S H et al 2000 Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. Nature Medicine 6:151–158
Stevens B, Fields R D 2000 Response of Schwann cells to action potentials in development. Science 287:2267–2271
Stevens C W 2004 Opioid research in amphibians: an alternative pain model yielding insights on the evolution of opioid receptors. Brain Reseach. Brain Research Reviews 46(2):204–215
Stevens C W, Yaksh T L 1986 Dynorphin A and related peptides administered intrathecally in the rat: a search for putative kappa opiate receptor activity. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 238:833–838
Stewart W, Maxwell D J 2003 Distribution of and organisation of dorsal horn neuronal cell bodies that possess the muscarinic m2 acetylcholine receptor. Neuroscience 119:121–135
Stone L S, Broberger C, Vulchanova L et al 1998 Differential distribution of alpha2A and alpha2C adrenergic receptor immunoreactivity in the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 18:5928–5937
Storer R J, Goadsby P J 1997 Microiontophoretic application of serotonin (5HT)1B/1D agonists inhibits trigeminal cell firing in the cat. Brain 120(Pt 12):2171–2177
Stucky C L, Galeazza M T, Seybold V S 1993 Time-dependent changes in Bolton-Hunter-labeled 125I-substance P binding in rat spinal cord following unilateral adjuvant-induced peripheral inflammation. Neuroscience 57:397–409
Suhara T, Yasuno F, Sudo Y et al 2001 Dopamine D2 receptors in the insular cortex and the personality trait of novelty seeking. Neuroimage 13:891–895
Sun R Q, Lawand N B, Willis W D 2003 The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the generation and maintenance of mechanical allodynia and hyperalgesia in rats after intradermal injection of capsaicin. Pain 104:201–208
Sun X F, Larson A A 1991 Behavioral sensitization to kainic acid and quisqualic acid in mice: comparison to NMDA and substance P responses. Journal of Neuroscience 11:3111–3123
Supowit S C, Hallman D M, Zhao H et al 1998 Alpha 2-adrenergic receptor activation inhibits calcitonin gene-related peptide expression in cultured dorsal root ganglia neurons. Brain Research 782:184–193
Surmeier D J, Song W J, Yan Z 1996 Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. Journal of Neuroscience 16:6579–6591
Suzuki R, Morcuende S, Webber M et al 2002 Superficial NK1-expressing neurons control spinal excitability through activation of descending pathways. Nature Neuroscience 5:1319–1326
Svensson C I, Yaksh T L 2002 The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. In: Cho A K, Blaschke T, Insel P A et al (eds) Annual reviews in pharmacology and toxicology, Vol 42. Annual Reviews, Palo Alto, CA, p 553–583
Svensson C I, Hua X Y, Protter A A et al 2003 Spinal p38 MAP kinase is necessary for NMDA-induced spinal PGE2 release and thermal hyperalgesia. Neuroreport 14:1153–1157
Sweeney M I, White T D, Sawynok J 1989 Morphine, capsaicin and K^+ release purines from capsaicin-sensitive primary afferent nerve terminals in the spinal cord. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 248:447–454
Sweeney M I, White T D, Sawynok J 1990 5-Hydroxytryptamine releases adenosine and cyclic AMP from primary afferent nerve terminals in the spinal cord in vivo. Brain Research 528:55–61
Sweeney M I, White T D, Sawynok J 1991 Intracerebroventricular morphine releases adenosine and adenosine 3',5'-cyclic monophosphate from the spinal cord via a serotonergic mechanism. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 259:1013–1018
Swerdlow N R, Vaccarino F J, Amalric M et al 1986 The neural substrates for the motor-activating properties of psychostimulants: a review of recent findings. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 25:233–248
Taal W, Holstege J C 1994 GABA and glycine frequently colocalize in terminals on cat spinal motoneurons. Neuroreport 5:2225–2228
Tachibana M, Wenthold R J, Morioka H et al 1994 Light and electron microscopic immunocytochemical localization of AMPA-selective glutamate receptors in the rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 344:431–454
Taenzer P, Melzack R, Jeans M E 1986 Influence of psychological factors on postoperative pain, mood and analgesic requirements. Pain 24:331–342
Tafani J A, Lazorthes Y, Danet B et al 1989 Human brain and spinal cord scan after intracerebroventricular administration of iodine-123 morphine. International Journal of Radiation Applications and Instrumentation Part B, Nuclear Medicine and Biology 16:505–509
Taiwo Y O, Levine J D 1986 Indomethacin blocks central nociceptive effects of PGF2 alpha. Brain Research 373:81–84
Takagi H, Satoh M, Akaike A et al 1977 The nucleus reticularis gigantocellularis of the medulla oblongata is a highly sensitive site in the production of morphine analgesia in the rat. European Journal of Pharmacology 45:91–92
Takagi H, Satoh M, Akaike A et al 1978 Analgesia by enkephalins injected into the nucleus reticularis gigantocellularis of rat medulla oblongata. European Journal of Pharmacology 49:113–116
Takagi H, Shiomi H, Kuraishi Y et al 1979 Pain and the bulbospinal noradrenergic system: pain-induced increase in normetanephrine content in the spinal cord and its modification by morphine. European Journal of Pharmacology 54:99–107
Takano M, Takano Y, Yaksh T L 1993 Release of calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P (SP), and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) from rat spinal cord: modulation by alpha 2 agonists. Peptides 14:371–378
Takeda D, Nakatsuka T, Papke R et al 2003 Modulation of inhibitory synaptic activity by a non-alpha4beta2, non-alpha7 subtype of nicotinic receptors in the substantia gelatinosa of adult rat spinal cord. Pain 101:13–23
Tallarida R J, Porreca F, Cowan A 1989 Statistical analysis of drug–drug and site–site interactions with isobolograms. Life Sciences 45:947–961
Tang Q, Lynch R M, Porreca F et al 2000 Dynorphin A elicits an increase in intracellular calcium in cultured neurons via a non-opioid, non-NMDA mechanism. Journal of Neurophysiology 83:2610–2615
Taniguchi K, Shinjo K, Mizutani M et al 1997 Antinociceptive activity of CP-101,606, an NMDA receptor NR2B subunit antagonist. British Journal of Pharmacology 122:809–812
Tao F, Tao Y X, Mao P et al 2003 Intact carrageenan-induced thermal hyperalgesia in mice lacking inducible nitric oxide synthase. Neuroscience 120:847–854
Tao F, Tao Y X, Zhao C et al 2004 Differential roles of neuronal and endothelial nitric oxide synthases during carrageenan-induced inflammatory hyperalgesia. Neuroscience 128:421–430
Tata A M, Vilaro M T, Mengod G 2000 Muscarinic receptor subtypes expression in rat and chick dorsal root ganglia. Brain Research. Molecular Brain Research 82:1–10
Tenen S S 1968 Antagonism of the analgesic effect of morphine and other drugs by p-chlorophenylalanine, a serotonin depletor. Psychopharmacologia 12:278–285

Tessler A, Himes B T, Gruber-Bollinger J et al 1986 Characterization of forms of immunoreactive somatostatin in sensory neuron and normal and deafferented spinal cord. Brain Research 370:232–240

Testa C M, Friberg I K, Weiss S W et al 1998 Immunohistochemical localization of metabotropic glutamate receptors mGluR1a and mGluR2/3 in the rat basal ganglia. Journal of Comparative Neurology 390:5–19

Thi T V, Orliaguet G, Liu N et al 1992 A dose-range study of intrathecal meperidine combined with bupivacaine. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 36:516–518

Tiseo P J, Adler M W, Liu-Chen L Y 1990 Differential release of substance P and somatostatin in the rat spinal cord in response to noxious cold and heat; effect of dynorphin A(1–17). Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 252:539–545

Todd A J 1990 An electron microscope study of glycine-like immunoreactivity in laminae I–III of the spinal dorsal horn of the rat. Neuroscience 39:387–394

Todd A J 1996 GABA and glycine in synaptic glomeruli of the rat spinal dorsal horn. European Journal of Neuroscience 8:2492–2498

Todd A J 2002 Anatomy of primary afferents and projection neurones in the rat spinal dorsal horn with particular emphasis on substance P and the neurokinin 1 receptor. Experimental Physiology 87:245–249

Todd A J, Sullivan A C 1990 Light microscope study of the coexistence of GABA-like and glycine-like immunoreactivities in the spinal cord of the rat. Journal of Comparative Neurology 296:496–505

Todd A J, Watt C, Spike R C et al 1996 Colocalization of GABA, glycine, and their receptors at synapses in the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 16:974–982

Todd A J, McGill M M, Shehab S A 2000 Neurokinin 1 receptor expression by neurons in laminae I, III and IV of the rat spinal dorsal horn that project to the brainstem. European Journal of Neuroscience 12:689–700

Todd A J, Hughes D I, Polgar E et al 2003 The expression of vesicular glutamate transporters VGLUT1 and VGLUT2 in neurochemically defined axonal populations in the rat spinal cord with emphasis on the dorsal horn. European Journal of Neuroscience 17:13–27

Todorovic S, Anderson E G 1990 5-HT2 and 5-HT3 receptors mediate two distinct depolarizing responses in rat dorsal root ganglion neurons. Brain Research 511:71–79

Todorovic S, Anderson E G 1992 Serotonin preferentially hyperpolarizes capsaicin-sensitive C type sensory neurons by activating 5-HT1A receptors. Brain Research 585:212–218

Tracey D J, De Biasi S, Phend K et al 1991 Aspartate-like immunoreactivity in primary afferent neurons. Neuroscience 40:673–686

Tsai C T, Nakamura S, Iwama K 1980 Inhibition of neuronal activity of the substantia nigra by noxious stimuli and its modification by the caudate nucleus. Brain Research 195:299–311

Tseng L F, Collins K A 1992 Cholecystokinin administered intrathecally selectively antagonizes intracerebroventricular beta-endorphin-induced tail-flick inhibition in the mouse. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 260:1086–1092

Tseng L F, Wang Q 1992 Forebrain sites differentially sensitive to beta-endorphin and morphine for analgesia and release of Met-enkephalin in the pentobarbital-anesthesized rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 261:1028–1036

Tsou K 1963 Antagonism of morphine analgesia by the intracerebral microinjection of nalorphine. Acta Physiologica Sinica 26:332–337

Tsumoto T 1990 Excitatory amino acid transmitters and their receptors in neural circuits of the cerebral neocortex. Neuroscience Research 9:79–102

Tucker A P, Lai C, Nadeson R et al 2004 Intrathecal midazolam I: a cohort study investigating safety. Anesthesia and Analgesia 98:1512–1520, table of contents

Turner J A, Romano J M 1984 Review of prevalence of coexisting chronic pain and depression. In: Benedetti C, Moricca G, Chapman C R (eds) Advances in pain research and therapy. Raven Press, New York, p 123–130

Tyce G M, Yaksh T L 1981 Monoamine release from cat spinal cord by somatic stimuli: an intrinsic modulatory system. Journal of Physiology 314:513–529

Uda R, Horiguchi S, Ito S et al 1990 Nociceptive effects induced by intrathecal administration of prostaglandin D2, E2, or F2 alpha to conscious mice. Brain Research 510:26–32

Urban L, Randic M 1984 Slow excitatory transmission in rat dorsal horn: possible mediation by peptides. Brain Research 290:336–341

van den Pol A N, Gorcs T 1988 Glycine and glycine receptor immunoreactivity in brain and spinal cord. Journal of Neuroscience 8:472–492

Vanderah T W, Laughlin T, Lashbrook J M et al 1996 Single intrathecal injections of dynorphin A or des-Tyr-dynorphins produce long-lasting allodynia in rats: blockade by MK-801 but not naloxone. Pain 68:275–281

Vanderah T W, Gardell L R, Burgess S E et al 2000 Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. Journal of Neuroscience 20:7074–7079

Vane J R, Bakhle Y S, Botting R M 1998 Cyclooxygenases 1 and 2. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 38:97–120

Verge V M, Wiesenfeld-Hallin Z, Hokfelt T 1993 Cholecystokinin in mammalian primary sensory neurons and spinal cord: in situ hybridization studies in rat and monkey. European Journal of Neuroscience 5:240–250

Vergnolle N, Bunnett N W, Sharkey K A et al 2001 Proteinase-activated receptor-2 and hyperalgesia: a novel pain pathway. Nature Medicine 7:821–826

Versteeg H H, van Bergen en Henegouwen P M, van Deventer S J et al 1999 Cyclooxygenase-dependent signalling: molecular events and consequences. FEBS Letters 445:1–5

Vidnyanszky Z, Hamori J, Negyessy L et al 1994 Cellular and subcellular localization of the mGluR5a metabotropic glutamate receptor in rat spinal cord. Neuroreport 6:209–213

Vigouret J, Teschemacher H, Albus K et al 1973 Differentiation between spinal and supraspinal sites of action of morphine when inhibiting the hindleg flexor reflex in rabbits. Neuropharmacology 12:111–121

Vincent J P, Mazella J, Kitabgi P 1999 Neurotensin and neurotensin receptors. Trends in Pharmacological Sciences 20:302–309

Vinik H R 1995 Intravenous anaesthetic drug interactions: practical applications. European Journal of Anaesthesiology 12(Suppl):13–19

Vulchanova L, Arvidsson U, Riedl M et al 1996 Differential distribution of two ATP-gated channels (P2X receptors) determined by immunocytochemistry. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 93:8063–8067

Vulchanova L, Riedl M S, Shuster S J et al 1997 Immunohistochemical study of the P2X2 and P2X3 receptor subunits in rat and monkey sensory neurons and their central terminals. Neuropharmacology 36:1229–1242

Vulchanova L, Olson T H, Stone L S et al 2001 Cytotoxic targeting of isolectin IB4-binding sensory neurons. Neuroscience 108:143–155

Wang H, Ubl J J, Reiser G 2002 Four subtypes of protease-activated receptors, co-expressed in rat astrocytes, evoke different physiological signaling. Glia 37:53–63

Wang J K 1977 Antinociceptive effect of intrathecally administered serotonin. Anesthesiology 47:269–271

Wang J K, Nauss L A, Thomas J E 1979 Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology 50:149–151

Wang Y T, Salter M W 1994 Regulation of NMDA receptors by tyrosine kinases and phosphatases. Nature 369:233–235

Watanabe Y, Saito H, Abe K 1993 Tricyclic antidepressants block NMDA receptor-mediated synaptic responses and induction of long-term potentiation in rat hippocampal slices. Neuropharmacology 32:479–486

Waterman A, Livingston A, Bouchenafa O 1988 Analgesic effects of intrathecally-applied alpha 2-adrenoceptor agonists in conscious, unrestrained sheep. Neuropharmacology 27:213–216

Waters S M, Krause J E 2000 Distribution of galanin-1, -2 and -3 receptor messenger RNAs in central and peripheral rat tissues. Neuroscience 95:265–271

Wedzony K, Mackowiak M, Fijal K et al 1996 Evidence that conditioned stress enhances outflow of dopamine in rat prefrontal cortex: a search for the influence of diazepam and 5-HT1A agonists. Synapse 24:240–247

Westbrook R F, Good A J, Kiernan M J 1997 Microinjection of morphine into the nucleus accumbens impairs contextual learning in rats. Behavioral Neuroscience 111:996–1013

Westlund K N, Bowker R M, Ziegler M G et al 1983 Noradrenergic projections to the spinal cord of the rat. Brain Research 263:15–31

Westlund K N, Sorkin L S, Ferrington D G et al 1990 Serotoninergic and noradrenergic projections to the ventral posterolateral nucleus of the monkey thalamus. Journal of Comparative Neurology 295:197–207

Wettstein J G, Kamerling S G, Martin W R 1982 Effects of microinjections of opioids into an electrical stimulation (ES) of the canine periaqueductal gray (PAG) on electrogenesis (EEG), heart rate (HR), pupil diameter (PD), behavior and analgesia. Neuroscience Abstracts 8:299

White W F, Heller A H 1982 Glycine receptor alteration in the mutant mouse spastic. Nature 298:655–657

Whiting P J 2003 GABA-A receptor subtypes in the brain: a paradigm for CNS drug discovery? Drug Discovery Today 8:445–450

Wiertelak E P, Maier S F, Watkins L R 1992 Cholecystokinin antianalgesia: safety cues abolish morphine analgesia. Science 256:830–833

Wiesenfeld-Hallin Z 1985 Intrathecal somatostatin modulates spinal sensory and reflex mechanisms: behavioral and electrophysiological studies in the rat. Neuroscience Letters 62:69–74

Wiesenfeld-Hallin Z 1986 Substance P and somatostatin modulate spinal cord excitability via physiologically different sensory pathways. Brain Research 372:172–175

Wiesenfeld-Hallin Z 1989 Nerve section alters the interaction between C-fibre activity and intrathecal neuropeptides on the flexor reflex in rat. Brain Research 489:129–136

Wiesenfeld-Hallin Z, Villar M J, Hokfelt T 1988 Intrathecal galanin at low doses increases spinal reflex excitability in rats more to thermal than mechanical stimuli. Experimental Brain Research 71:663–666

Wikler A 1950 Sites and mechanisms of action of morphine and related drugs in the central nervous system. Pharmacology Reviews 2:435–506

Wilding T J, Huettner J E 2001 Functional diversity and developmental changes in rat neuronal kainate receptors. Journal of Physiology 532:411–421

Willcockson W S, Chung J M, Hori Y et al 1984 Effects of iontophoretically released amino acids and amines on primate spinothalamic tract cells. Journal of Neuroscience 4:732–740

Willis W D Jr 1988 Dorsal horn neurophysiology of pain. Annals of the New York Academy of Sciences 531:76–89

Willis W D 2001 Role of neurotransmitters in sensitization of pain responses. Annals of the New York Academy of Sciences 933:142–156.

Willis W D 2002 Long-term potentiation in spinothalamic neurons. Brain Research. Brain Research Reviews 40:202–214

Willis W D, Cogeshall R 1991 Sensory mechanisms of the spinal cord. Plenum Press, New York

Willis W D, Westlund K N 1997 Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. Journal of Clinical Neurophysiology 14:2–31

Wilson P R, Yaksh T L 1978 Baclofen is antinociceptive in the spinal intrathecal space of animals. European Journal of Pharmacology 51:323–330

Wisden W, Gundlach A L, Barnard E A et al 1991 Distribution of $GABA_A$ receptor subunit mRNAs in rat lumbar spinal cord. Brain Research Molecular Brain Research 10:179–183

Woolf C J, King A E 1987 Physiology and morphology of multireceptive neurons with C-afferent fiber inputs in the deep dorsal horn of the rat lumbar spinal cord. Journal of Neurophysiology 58:460–479

Woolf C J, Thompson S W 1991 The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation;

implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. Pain 44:293–299
Woolf C J, Wall P D 1986 Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. Journal of Neuroscience 6:1433–1442
Worsley M A, Todd A J, King A E 2004 Serotoninergic-mediated inhibition of substance P sensitive deep dorsal horn neurons: a combined electrophysiological and morphological study in vitro. Experimental Brain Research; Sep 21 [Epub ahead of print]
Wright D H, Nantel F, Metters K M et al 1999 A novel biological role for prostaglandin D2 is suggested by distribution studies of the rat DP prostanoid receptor. European Journal of Pharmacology 377:101–115
Xia L Y, Huang K H, Rosenfeld J P 1992 Behavioral and trigeminal neuronal effects of rat brainstem-nanoinjected opiates. Physiology and Behavior 52:65–73
Xie J, Ho Lee Y, Wang C et al 2001 Differential expression of alpha1-adrenoceptor subtype mRNAs in the dorsal root ganglion after spinal nerve ligation. Brain Research. Molecular Brain Research 93:164–172
Xie Y, Zhang J, Petersen M et al 1995 Functional changes in dorsal root ganglion cells after chronic nerve constriction in the rat. Journal of Neurophysiology 73:1811–1820
Xu X J, Wiesenfeld-Hallin Z 1991 An analogue of growth hormone releasing factor (GRF), (Ac-Try1, D-Phe2)-GRF-(1-29), specifically antagonizes the facilitation of the flexor reflex induced by intrathecal vasoactive intestinal peptide in rat spinal cord. Neuropeptides 18:129–135
Xu X J, Wiesenfeld-Hallin Z 1996 Intrathecal pituitary adenylate cyclase activating polypeptide facilitates the spinal nociceptive flexor reflex in the rat. Neuroscience 72:801–804
Yaksh T L 1978 Inhibition by etorphine of the discharge of dorsal horn neurons: effects on the neuronal response to both high- and low-threshold sensory input in the decerebrate spinal cat. Experimental Neurology 60:23–40
Yaksh T L 1979 Direct evidence that spinal serotonin and noradrenaline terminals mediate the spinal antinociceptive effects of morphine in the periaqueductal gray. Brain Research 160:180–185
Yaksh T L 1982 Central and peripheral mechanisms for the antianalgesic action of acetylsalicylic acid. In: Barnet J M, Hirsh J, Mustard J F (eds) Acetylsalicylic acid: new uses for an old drug. Raven Press, New York, p 137–152
Yaksh T L 1985 Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 22:845–858
Yaksh T L 1987 Spinal opiates: a review of their effect on spinal function with emphasis on pain processing. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 85(Suppl.):25–37
Yaksh T L 1989 Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. Pain 37:111–123
Yaksh T L 1997 Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 41:94–111
Yaksh T L 1999 Regulation of spinal nociceptive processing: where we went when we wandered onto the path marked by the gate. Pain 6(Suppl):S149–152
Yaksh T L, Elde R P 1981 Factors governing release of methionine enkephalin-like immunoreactivity from mesencephalon and spinal cord of the cat in vivo. Journal of Neurophysiology 46:1056–1075
Yaksh T L, Malkmus S A 1999 Animal models of intrathecal and epidural drug delivery. In: Yaksh T L (ed) Spinal drug delivery. Elsevier, Amsterdam, p 317–344
Yaksh T L, Reddy S V 1981 Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen. Anesthesiology 54:451–467
Yaksh T L, Rudy T A 1976 Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. Science 192:1357–1358
Yaksh T L, Rudy T A 1978 Narcotic analgesics: CNS sites and mechanisms of action as revealed by intracerebral injection techniques. Pain 4:299–359
Yaksh T L, Tyce G M 1979 Microinjection of morphine into the periaqueductal gray evokes the release of serotonin from spinal cord. Brain Research 171:176–181
Yaksh T L, Wilson P R 1979 Spinal serotonin terminal system mediates antinociception. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 208:446–453
Yaksh T L, Yeung J C, Rudy T A 1976 Systematic examination in the rat of brain sites sensitive to the direct application of morphine: observation of differential effects within the periaqueductal gray. Brain Research 114:83–103
Yaksh T L, Plant R L, Rudy T A 1977 Studies on the antagonism by raphe lesions of the antinociceptive action of systemic morphine. European Journal of Pharmacology 41:399–408
Yaksh T L, Jessell T M, Gamse R et al 1980 Intrathecal morphine inhibits substance P release from mammalian spinal cord in vivo. Nature 286:155–157
Yaksh T L, Abay E O d, Go V L 1982a Studies on the location and release of cholecystokinin and vasoactive intestinal peptide in rat and cat spinal cord. Brain Research 242:279–290
Yaksh T L, Schmauss C, Micevych P E et al 1982b Pharmacological studies on the application, disposition, and release of neurotensin in the spinal cord. Annals of the New York Academy of Sciences 400:228–243
Yaksh T L, Al-Rodhan N R, Jensen T S 1988a Sites of action of opiates in production of analgesia. Progress in Brain Research, Vol 77. Elsevier, Amsterdam, p 371–394
Yaksh T L, Michener S R, Bailey J E et al 1988b Survey of distribution of substance P, vasoactive intestinal polypeptide, cholecystokinin, neurotensin, Met-enkephalin, bombesin and PHI in the spinal cord of cat, dog, sloth and monkey. Peptides 9:357–372
Yaksh T L, Yamamoto T, Myers R R 1992 Pharmacology of nerve compression-evoked hyperesthesia. In: Willis W D Jr (ed) Hyperalgesia and allodynia. Raven Press, New York, p 245–258
Yaksh T L, Chaplan S R, Malmberg A B 1995 Future directions in the pharmacological management of hyperalgesic and allodynic pain states: the NMDA receptor. NIDA Research Monograph 147:84–103
Yaksh T L, Dirig D M, Conway C M et al 2001a The acute antihyperalgesic action of NSAIDs and release of spinal PGE_2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal COX-2 but not COX-1. Journal of Neuroscience 21:5847–5853
Yaksh T L, Ozaki G, McCumber D et al 2001b An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay. Journal of Applied Physiology 90:2386–2402
Yamaguchi H, Watanabe S, Motokawa K et al 1990 Intrathecal morphine dose–response data for pain relief after cholecystectomy. Anesthesia and Analgesia 70:168–171
Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N 2002 The role of cyclooxygenase-1 and -2 in the rat formalin test. Anesthesia and Analgesia 94:962–967
Yamamoto T, Yaksh T L 1991 Stereospecific effects of a nonpeptidic NK1 selective antagonist, CP-96,345: antinociception in the absence of motor dysfunction. Life Sciences 49:1955–1963
Yamamoto T, Yaksh T L 1992 Comparison of the antinociceptive effects of pre- and posttreatment with intrathecal morphine and MK801, an NMDA antagonist, on the formalin test in the rat. Anesthesiology 77:757–763
Yamamoto T, Shimoyama N, Mizuguchi T 1993 The effects of morphine, MK-801, an NMDA antagonist, and CP-96,345, an NK1 antagonist, on the hyperesthesia evoked by carageenan injection in the rat paw. Anesthesiology 78(1):124–133
Yamamoto T, Hirasawa S, Wroblewska B et al 2004 Antinociceptive effects of N-acetylaspartylglutamate (NAAG) peptidase inhibitors ZJ-11, NJ-17 and NJ-43 in the rat formalin test and in the rat neuropathic pain model. European Journal of Neuroscience 20:483–94
Yang Z J, Tang J S, Jia H 2002 Morphine microinjections into the rat nucleus submedius depress nociceptive behavior in the formalin test. Neuroscience Letters 328:141–144
Yashpal K, Wright D M, Henry J L 1982 Substance P reduces tail-flick latency: implications for chronic pain syndromes. Pain 14:155–167
Yashpal K, Sarrieau A, Quirion R 1991 [125I]vasoactive intestinal polypeptide binding sites: quantitative autoradiographic distribution in the rat spinal cord. Journal of Chemical Neuroanatomy 4:439–446
Yashpal K, Radhakrishnan V, Coderre T J et al 1993 CP-96,345, but not its stereoisomer, CP-96,344, blocks the nociceptive responses to intrathecally administered substance P and to noxious thermal and chemical stimuli in the rat. Neuroscience 52:1039–1047
Yegin A, Yilmaz M, Karsli B et al 2003 Analgesic effects of intrathecal neostigmine in perianal surgery. European Journal of Anaesthesiology 20:404–408
Yermakova A V, Rollins J, Callahan L M et al 1999 Cyclooxygenase-1 in human Alzheimer and control brain: quantitative analysis of expression by microglia and CA3 hippocampal neurons. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 58:1135–1146
Yeung J C, Rudy T A 1980 Multiplicative interaction between narcotic agonisms expressed at spinal and supraspinal sites of antinociceptive action as revealed by concurrent intrathecal and intracerebroventricular injections of morphine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 215:633–642
Yokota T, Nishikawa N, Nishikawa Y 1979 Effects of strychnine upon different classes of trigeminal subnucleus caudalis neurons. Brain Research 168:430–434
Yoshida A, Dostrovsky J O, Chiang C Y 1992 The afferent and efferent connections of the nucleus submedius in the rat. Journal of Comparative Neurology 324:115–133
Yoshimura M, Jessell T M 1989 Primary afferent-evoked synaptic responses and slow potential generation in rat substantia gelatinosa neurons in vitro. Journal of Neurophysiology 62:96–108
Yoshimura M, Jessell T 1990 Amino acid-mediated EPSPs at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord. Journal of Physiology 430:315–335
Yoshimura M, Nishi S 1993 Blind patch-clamp recordings from substantia gelatinosa neurons in adult rat spinal cord slices: pharmacological properties of synaptic currents. Neuroscience 53:519–526
Yoshimura M, Nishi S 1995 Primary afferent-evoked glycine- and GABA-mediated IPSPs in substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord in vitro. Journal of Physiology 482(Pt 1):29–38
Young M R, Fleetwood-Walker S M, Mitchell R et al 1994 Evidence for a role of metabotropic glutamate receptors in sustained nociceptive inputs to rat dorsal horn neurons. Neuropharmacology 33:141–144
Young M R, Fleetwood-Walker S M, Mitchell R et al 1995 The involvement of metabotropic glutamate receptors and their intracellular signalling pathways in sustained nociceptive transmission in rat dorsal horn neurons. Neuropharmacology 34:1033–1041
Young M R, Blackburn-Munro G, Dickinson T et al 1998 Antisense ablation of type I metabotropic glutamate receptor mGluR1 inhibits spinal nociceptive transmission. Journal of Neuroscience 18:10180–10188
Yousufzai S Y, Chen A L, Abdel-Latif A A 1988 Species differences in the effects of prostaglandins on inositol trisphosphate accumulation, phosphatidic acid formation, myosin light chain phosphorylation and contraction in iris sphincter of the mammalian eye: interaction with the cyclic AMP system. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 247:1064–1072
Yu L C, Han J S 1989 Involvement of arcuate nucleus of hypothalamus in the descending pathway from nucleus accumbens to periaqueductal grey subserving an antinociceptive effect. International Journal of Neuroscience 48:71–78
Yu L C, Hansson P, Brodda-Jansen G et al 1996 Intrathecal CGRP8–37-induced bilateral increase in hindpaw withdrawal latency in rats with unilateral inflammation. British Journal of Pharmacology 117:43–50
Yu X M, Askalan R, Keil G J 2nd et al 1997 NMDA channel regulation by channel-associated protein tyrosine kinase Src. Science 275:674–678
Yung K K 1998 Localization of glutamate receptors in dorsal horn of rat spinal cord. Neuroreport 9:1639–1644

Zacny J P, Coalson D W, Klafta J M et al 1996 Midazolam does not influence intravenous fentanyl-induced analgesia in healthy volunteers. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 55:275–280

Zahn P K, Brennan T J 1998 Lack of effect of intrathecally administered N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in a rat model for postoperative pain. Anesthesiology 88:143–156

Zahn P K, Umali E, Brennan T J 1998 Intrathecal non-NMDA excitatory amino acid receptor antagonists inhibit pain behaviors in a rat model of postoperative pain. Pain 74:213–223

Zaratin P, Angelici O, Clarke G D et al 2000 NK3 receptor blockade prevents hyperalgesia and the associated spinal cord substance P release in monoarthritic rats. Neuropharmacology 39:141–149

Zeitz K P, Guy N, Malmberg A B et al 2002 The 5-HT3 subtype of serotonin receptor contributes to nociceptive processing via a novel subset of myelinated and unmyelinated nociceptors. Journal of Neuroscience 22:1010–1019

Zemlan F P, Behbehani M M 1988 Nucleus cuneiformis and pain modulation: anatomy and behavioral pharmacology. Brain Research 453:89–102

Zemlan F P, Murphy A Z, Behbehani M M 1994 5-HT1A receptors mediate the effect of the bulbospinal serotonin system on spinal dorsal horn nociceptive neurons. Pharmacology 48:1–10

Zhang D X, Carlton S M, Sorkin L S et al 1990 Collaterals of primate spinothalamic tract neurons to the periaqueductal gray. Journal of Comparative Neurology 296:277–290

Zhang L, Lu Y, Chen Y et al 2002 Group I metabotropic glutamate receptor antagonists block secondary thermal hyperalgesia in rats with knee joint inflammation. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 300:149–156

Zhang X, Nicholas A P, Hokfelt T 1993 Ultrastructural studies on peptides in the dorsal horn of the spinal cord – I. Co-existence of galanin with other peptides in primary afferents in normal rats. Neuroscience 57:365–384

Zhang Y Z, Sjolund B, Moller K et al 1993 Pituitary adenylate cyclase activating peptide produces a marked and long-lasting depression of a C-fibre-evoked flexion reflex. Neuroscience 57:733–737

Zhang Y, Malmberg A B, Yaksh T L et al 1997 Capsaicin-evoked release of pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) from rat spinal cord in vivo. Regulatory Peptides 69:83–87

Zheng J H, Chen J 2000 Modulatory roles of the adenosine triphosphate P2x-purinoceptor in generation of the persistent nociception induced by subcutaneous bee venom injection in the conscious rat. Neuroscience Letters 278:41–44

Zhuo M, Gebhart G F 1991 Tonic cholinergic inhibition of spinal mechanical transmission. Pain 46:211–222

Zieglgansberger W, Herz A 1971 Changes of cutaneous receptive fields of spino-cervical-tract neurones and other dorsal horn neurones by microelectrophoretically administered amino acids. Experimental Brain Research 13:111–126

Zimmermann H, Braun N, Kegel B et al 1998 New insights into molecular structure and function of ectonucleotidases in the nervous system. Neurochemistry International 32:421–425

Zuniga R E, Perera S, Abram S E 2002 Intrathecal baclofen: a useful agent in the treatment of well-established complex regional pain syndrome. Regional Anesthesia and Pain Medicine 27:90–93

CAPÍTULO 26

Métodos de estudio terapéutico

Henry J. McQuay y Andrew Moore

Resumen

Si se siguen algunas reglas, los estudios clínicos de dolor agudo y crónico pueden lograr un alto nivel de precisión. En este capítulo se discuten las diferentes formas de estudiar el dolor, cómo pueden diseñarse este tipo de estudios y cómo se analizan los resultados.

La magnitud de la intensidad de dolor o de alivio del mismo se mide, generalmente, mediante la escala de puntuación numérica (NRS) o la escala visual analógica (EVA). Estudios previos indican que una reducción del 30% de la intensidad del dolor medido con la EVA se corresponde con una reducción clínicamente significativa del dolor. Pero la intensidad (alivio total del dolor) bajo la curva de efecto analgésico-tiempo es una medida útil para describir la magnitud del efecto terapéutico. Existen varias formas estadísticas para examinar los resultados de los estudios clínicos, entre las que se incluyen el valor de *p*, el *odds ratio* y el riesgo relativo. Sin embargo, estos valores pueden ser difíciles de interpretar para los que no son especialistas. Por el contrario, el número necesario para tratar (NNT) proporciona una medida clínicamente útil e intuitiva del efecto terapéutico. El NNT representa el número estimado de pacientes que deberían recibir un tratamiento dado para que uno de ellos logre el efecto deseado. Este parámetro se puede utilizar para evaluar la eficacia relativa de un tratamiento. La eficacia relativa es consistente incluso si la comparación se efectúa al 30 o al 50% del alivio del dolor. De la misma forma se puede calcular el número necesario para dañar (NNH) para describir la posibilidad de que un fármaco presente efectos adversos. Tanto el NNT como el NNH deberían especificar el grupo de pacientes, la intervención, el pronóstico y la duración del tratamiento.

La medición aislada del dolor es insuficiente, ya que la función, el estrés y los efectos adversos también son aspectos importantes. Para lograr una visión fidedigna de la eficacia clínica de una intervención analgésica o una representación realista del daño que puede ocasionar se requiere estudiar un número mucho mayor de pacientes que los que se estudiaban en el pasado, y por tanto, en el diseño de estudios clínicos se deberán considerar las modificaciones necesarias para tomar esto en cuenta.

Los estudios clínicos se realizan para demostrar que la intervención analgésica (fármacos, inyecciones, operaciones, intervenciones psicológicas o maniobras físicas o incluso las plegarias) es eficaz y segura y, por tanto, que sus resultados deben ser creíbles. Por ello, es vital que se minimicen los sesgos y se maximice la validez del diseño, la realización y el análisis del estudio. El tamaño debe ser adecuado para evitar que el azar influya en los resultados. Si se cumplen estas condiciones, se puede lograr la credibilidad necesaria. Tanto las guías para la publicación de estudios clínicos del Consolidated Standard of Reporting Trials (CONSORT) (Moher et al 2001) y la declaración para dolor crónico de la Initiative on Methods, Measurement, and Pain assessment in Clinical Trials (IMMPACT) (Turk et al 2003) resumen varios de los factores que pueden afectar a la credibilidad. La eficacia de las intervenciones analgésicas se evalúa por el cambio que generan en la descripción del dolor por el paciente. Después de una breve descripción de los métodos de medición del dolor, se discuten los diseños de los estudios y los modelos de dolor.

MEDIDA DEL DOLOR PARA LOS ESTUDIOS

El dolor es una experiencia subjetiva y, por tanto, difícil de definir y de medir. Incluye tanto la percepción como la modulación de la sensación por factores fisiológicos, psicológicos y ambientales. Por ello, no sorprende que no haya medios objetivos para evaluar la intensidad del dolor. No existen análisis de sangre o de orina ni pruebas neuropsicológicas para medir el dolor de forma directa, por lo que su evaluación debe basarse solamente en la descripción que haga el paciente. En ocasiones, se ha comentado que debido a su naturaleza subjetiva, este tipo de medición tiene poco valor. En realidad, si la medición se realiza de forma apropiada, pueden obtenerse resultados muy sensibles y consistentes. Sin embargo, también existen contextos en los que el dolor no se puede mesurar o en los que las descripciones del dolor no son fidedignas. Ejemplos de estas situaciones incluyen los trabajos con individuos con deterioro de conciencia, niños pequeños, patología psiquiátrica, ansiedad grave o pacientes que no quieren colaborar o que no comprenden los sistemas de medición. En los estudios clínicos se intentan evitar estas situaciones problemáticas. La mayoría de los estudios con analgésicos incluyen una medición de la intensidad del dolor o de su alivio, y las escalas categóricas, analógicas visuales y globales representan las herramientas más utilizadas.

Existe una necesaria y dificultosa distinción entre las mediciones del dolor en los estudios y en la práctica clínica. El método que se utiliza en los estudios puede funcionar en la clínica, pero algunos problemas, que se minimizan de forma activa en un estudio clínico, se presentan con frecuencia en la práctica cotidiana. Por otro lado, el rigor científico de los estudios puede estar ausente en la clínica. Estos detalles deben tenerse en cuenta al realizar estudios de análisis retrospectivo de historias clínicas o de bases de datos.

Escalas analógica visual y categórica

Las escalas categóricas (Fig. 26.1) utilizan palabras para describir la magnitud del dolor. La intensidad del dolor se mide solicitando al paciente que escoja la palabra más apropiada de las siguientes cuatro categorías (ninguno, leve, moderado, severo), y para evaluar el alivio del dolor se debe elegir una de las cinco siguientes (ninguno, ligero, moderado, importante o total). Para facilitar el análisis, se asignan números a cada categoría de intensidad de dolor (ninguno 0, leve 1, moderado 2, severo 3) y de alivio (ninguno 0, ligero 1, moderado 2, importante 3 y total 4). El limitado número de categorías en las descripciones puede forzar al evaluador a elegir alguna de las categorías en situaciones en las que ninguna describe el dolor satisfactoriamente. Las principales ventajas de las escalas categóricas son la rapidez y simplicidad.

En la escala visual analógica (Fig. 26.1) el extremo izquierdo de una regla, etiquetado como «sin alivio del dolor» se une mediante una línea con el extremo derecho, denominado «alivio completo del dolor». Los pacientes marcan en esta línea el punto que corresponde a su dolor. La magnitud se obtiene midiendo la distancia entre el punto izquierdo de origen y la marca del paciente, generalmente en milímetros. La principal ventaja de la EVA es que es simple y rápida, evita términos descriptivos imprecisos y el paciente puede elegir entre múltiples puntos. Sin embargo, para su realización se necesita concentración y coordina-

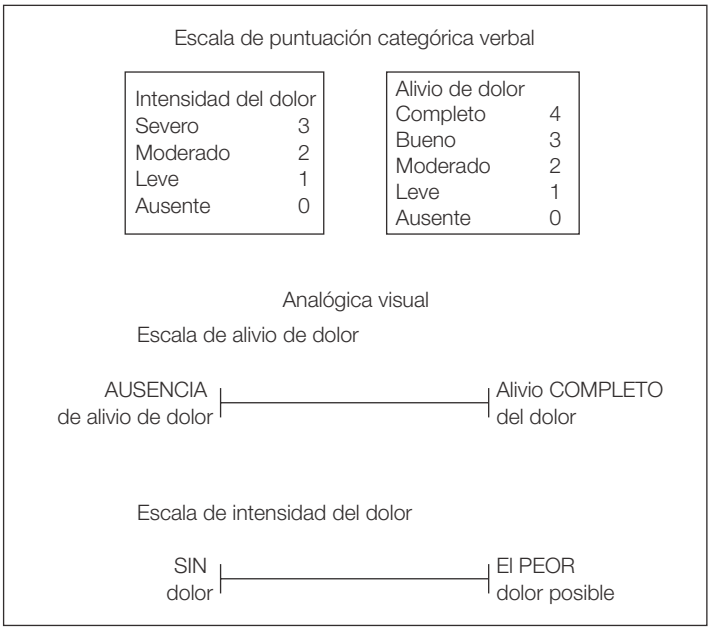


Fig. 26.1 Escalas categórica y analógica visual.

ción, lo que puede ser dificultoso en el perioperatorio y en los casos con trastornos neurológicos. En general, los resultados se describen como variables continuas, por ejemplo, la media o mediana de alivio o la intensidad del dolor. De forma ideal, los estudios también deberían presentar los resultados como datos discretos, dando el número de participantes que describen un determinado nivel de dolor o de mejoría en cada punto.

Las escalas de alivio del dolor parecen más convenientes que las escalas de intensidad, quizá debido a que el punto basal (ausencia de dolor) es el mismo para todos los pacientes. Un paciente con una intensidad de dolor inicial severo tiene más probabilidades de mostrar una mejoría del dolor que otro que comienza con dolor leve. Por ello, las escalas de alivio de dolor resultan más fáciles de comparar entre pacientes. Una desventaja teórica de esta escala es que los pacientes deben recordar cómo era el dolor al comienzo. La evidencia disponible demuestra que la elección de la escala de medición de dolor (de intensidad de dolor o de alivio, categórica o analógica visual) no es un elemento fundamental para evaluar la eficacia (Edwards et al 1999a).

¿Qué diferencia alcanza a ser significativa?

En condiciones ideales, se debería poder conocer cuál es la diferencia en las escalas de medición del dolor que representa un cambio clínicamente significativo. En el contexto de la investigación clínica, una nueva intervención debería ser evaluada por su capacidad o no de producir un cambio clínicamente significativo. En el contexto clínico, es necesario saber si los cambios de medicación de la última semana han producido un resultado clínicamente significativo en el paciente.

Para lograr el mínimo resultado clínicamente importante (o diferencia) se requirió un cambio medio en la puntuación de dolor de, aproximadamente, 0,5 por cada elemento o ítem en la escala de Likert de siete puntos (Jaeschke et al 1989). Utilizando la indicación de un nuevo tratamiento como un criterio indicador clínicamente significativo en una base de datos de dolor neoplásico, Farrar y colaboradores encontraron que con las escalas de dolor EVA y categóricas la decisión de indicar un nuevo tratamiento se tomaba en valores cercanos al 30% de alivio de dolor (Farrar et al 2000). Los autores habían preguntado cuál era el nivel de alivio de dolor por debajo del cual el paciente necesitaba cambiar el tratamiento, y en este contexto la respuesta obtenida indicaba un valor inferior al 30%. En otros contextos de dolor, el resultado puede ser más alto o más bajo. El valor del 30% es inferior al valor del 50% de alivio del dolor utilizado para derivar tablas de coste-efectividad de analgésicos, pero aquí la pregunta es diferente. El análisis de otros puntos de corte, incluso el del 30% de alivio, demostró que la elección del punto de corte no afecta a la eficacia relativa (McQuay & Moore 1998).

Otras herramientas

También se pueden utilizar las escalas de puntuación numéricas y las escalas subjetivas de eficacia global. La escala NRS (también llamada escala de Likert u ordinal, es análoga a la escala EVA, ya que también mide 10 cm de longitud y tiene la misma cantidad de puntos, pero las respuestas se limitan a 7 de las 11 posibles. La escala NRS ha demostrado ser válida y sensible, y se está utilizando ampliamente en los estudios de dolor neuropático.

Las escalas de puntuación integral se han diseñado para medir el efecto global del tratamiento. A los pacientes se les realiza preguntas como: ¿Qué tan efectivo piensa que ha sido el tratamiento?, y el paciente debe responder utilizando una escala numérica o categórica. Aunque las respuestas elegidas, probablemente, incluirán el efecto de los eventos adversos, ésta puede ser la forma más sensible de discriminar entre los diversos tratamientos. Los resultados de las escalas integrales tienen una buena correlación con los de otras escalas (Collins et al 2001) y son fáciles de utilizar. Una de las escalas más antiguas la constituye la siguiente pregunta binaria: «¿Su dolor se ha reducido a la mitad?». Su ventaja reside en que posee un mejor significado clínico que un cambio de 10 mm en la EVA. La desventaja, por lo menos en los estudios clínicos en los que se espera medir unidades pequeñas, es que se pierde toda la información que se encuentre potencialmente en situaciones intermedias (de 1 al 49% o más del 50%).

También se utilizan los requerimientos de analgésicos (incluyendo la analgesia controlada por el paciente), las escalas pediátricas especiales y los cuestionarios (como el Cuestionario de Dolor de McGill y su subescala relacionada con el Inventario Breve de Dolor). La analgesia controlada por el paciente, en particular, es un parámetro poco fiable para evaluar el dolor. La variación individual es grande, y la distribución es irregular, por lo que se precisa un gran número de pacientes para mostrar diferencias significativas. Si la analgesia controlada por placebo se utiliza como una escala de dolor, las diferencias entre cualquier grupo de pacientes con consumo de analgesia controlada por el paciente son válidas sólo entre valores similares de la escala de dolor. Debe prestarse un especial cuidado en estos estudios, ya que uno o dos pacientes con un consumo muy alto de analgésicos pueden fácilmente desviar los datos.

El parámetro ideal es la opinión del paciente, más que la del médico. Los médicos sobrestiman el alivio del dolor con respecto a la versión del paciente (Rundshagen et al 1999).

Limitarse al dolor inicial de intensidad moderada o severa

Los pioneros de la metodología del estudio de dolor encontraron que, si los pacientes no presentaban inicialmente dolor, era imposible evaluar la eficacia analgésica debido a que no había dolor que aliviar. Para optimizar la sensibilidad de los estudios se desarrolló una regla que establecía que solamente se debería incluir en los estudios a los pacientes con dolor en el momento basal de tipo moderado o severo, excluyendo a aquellos con dolor leve o sin dolor. Para los que utilizan la EVA, evaluando datos individuales de pacientes, sabemos que si el paciente refirió una intensidad inicial mayor de 30 mm, probablemente habría registrado por lo menos dolor moderado en una escala categórica de 4 puntos (Collins et al 1997).

La propuesta de estudiar sólo a los pacientes con una intensidad basal de dolor moderada o grave presenta el problema particular para las técnicas de tratamiento preventivo y para los bloqueos anestésicos locales. En el caso de los tratamientos preventivos, cuando la intervención se realiza no hay dolor, y la variable a medir es la ausencia subsecuente de dolor. Por ello, la sensibilidad de las mediciones subsecuentes, como el tiempo transcurrido hasta la aparición de la necesidad de analgésicos cobra una importancia suprema. El mismo principio se aplica a los bloqueos anestésicos locales durante las intervenciones quirúrgicas, debido a que no podemos estar seguros de si el paciente hubiera presentado dolor si no se hubiera realizado el bloqueo. Se sabe que una proporción de pacientes (6% después de cirugías ortopédicas menores, McQuay et al 1982) presentan un requerimiento bajo o nulo de analgésicos después de la intervención. Un ejemplo de esto es la administración intraarticular de morfina. Muchos estudios aseguran que esta medida es eficaz; sin embargo, el paciente podría no haber presentado dolor incluso sin la inyección de morfina (Kalso et al 2002).

Estudios de larga duración

La mayoría de los investigadores utilizan diarios del paciente suplementados con llamadas telefónicas, tanto para el dolor crónico como para el dolor agudo, después del alta hospitalaria. Existe una escasa información empírica para ayudar a elegir entre las escalas y los métodos de presentación en particular. Sólo se cuenta con ejemplos de estudios particulares en los que demostraron ser sensibles. Con los años, los cuestionarios se han hecho sencillos, y un ejemplo de éstos se muestra en la Figura 26.2. Para el uso a largo plazo se solicita a los pacientes que completen el cuestionario antes de acostarse, anotando la intensidad del dolor en ese momento y la intensidad característica del dolor durante el día. En estos estudios a largo término habitualmente se utiliza para el análisis del promedio semanal de la escala diaria de dolor.

Nombre..... **Planilla de dolor Oxford** Semana de tratamiento.....

Por favor, complete esta planilla cada noche antes de acostarse. Escriba la intensidad del dolor y el grado de alivio
Si usted ha presentado algún efecto adverso, por favor escríbalo en la casilla de efectos adversos de esta tabla

	Fecha							
Intensidad del dolor ¿Cuán severo ha sido su dolor hoy?	Severo							
	Moderado							
	Leve							
	Ninguno							
	Completo							
Alivio del dolor ¿Cuánto alivio ha conseguido con las pastillas hoy?	Bueno							
	Moderado							
	Leve							
	Ninguno							
Efectos adversos El tratamiento le ha provocado alguna molestia								
¿Cuál ha sido la eficacia del tratamiento esta semana?		mala	regular	muy buena	excelente		Por favor marque su respuesta	

Fig. 26.2•Planilla de dolor Oxford.

Resultados de las escalas de análisis del dolor: resumen de las medidas

En el contexto de investigación, el dolor habitualmente se evalúa antes de la intervención y en múltiples ocasiones posteriores y, posteriormente, se obtiene el área bajo la curva de efecto analgésico-tiempo para la intensidad (suma de las diferencias de intensidad del dolor, *SPID*) o para el alivio (alivio total del dolor, *TOTPAR*):

$$SPID = \sum_{t\,=\,0\text{-}6}^{n} PID_t \qquad TOTPAR = \sum_{t\,=\,0\text{-}6}^{n} PR_t$$

donde en el punto de evaluación *t*th ($t = 0, 1, 2, n$), P_t y PR_t son las medidas de intensidad del dolor y de alivio del dolor en ese punto, respectivamente, P_0 es la intensidad de dolor en el $t = 0$, y PID_t es la diferencia en la intensidad de dolor calculada como (P_o–P_t) (Fig. 26.3). Tradicionalmente, los estudios se realizan en 4-6 horas, y por eso un *SPID* o *TOTPAR* a 4-6 horas ha sido el análisis estándar. Los estudios de larga duración actualmente utilizan *TOTPAR* de 8 a 12 horas.

Estas medidas resumidas reflejan la respuesta acumulada a la intervención. Su desventaja es que no proporcionan información acerca del comienzo o del pico del efecto analgésico. Si el inicio o el pico es importante, se necesita investigar el tiempo hasta el máximo alivio conseguido del dolor (o reducción de intensidad) del dolor o el tiempo hasta que el dolor retorna a su punto basal.

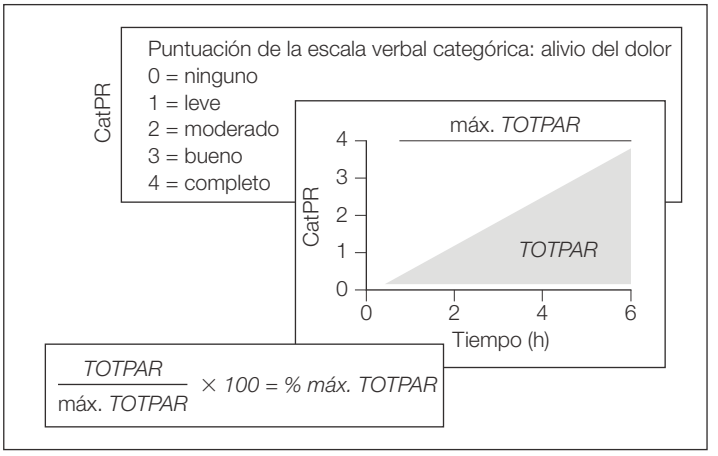


Fig. 26.3 Cálculo del porcentaje del alivio de dolor máximo posible.

Evaluación de otras variables diferentes al dolor

También es importante considerar otras variables diferentes al dolor, fundamentalmente debido a que una mejoría de la función con un mismo nivel de dolor puede pasar inadvertida para el investigador que sólo se centra en el estudio del dolor. La mejoría puede pasar inadvertida si se valora exclusivamente la clase de dolor. La movilidad, la satisfacción y el tiempo de ingreso son importantes en el contexto agudo; la mobilidad o la incapacidad (función) y la satisfacción son importantes en el contexto crónico. En una situación de dolor crónico una intervención analgésica que mejora el dolor tan poco como un 10% puede ser muy importante para el paciente, ya que este pequeño cambio en el dolor puede permitir un cambio importante en la función. Este beneficio puede pasar desapercibido si se mide sólo la reducción del dolor. Sin embargo, aún no se sabe si las escalas de calidad de vida «globales», como el cuestionario corto de calidad de vida de 36 ítems, son adecuadas para detectar estas sutilezas. Probablemente no lo son; además, se han encontrado discordancias entre la reducción del dolor y los informes de satisfacción (Farrar et al 2001).

Para la función (incapacidad), los investigadores deben elegir entre utilizar escalas ya realizadas validadas pero desarrolladas para otros contextos clínicos, como el cuestionario Western Ontario MacMaster, que se utiliza para la artritis, o bien desarrollar su propia escala. En el dolor crónico, hemos encontrado que los pequeños cambios en la función que afectan a

los pacientes con dolor crónico se recogen inadecuadamente (o no se recogen) con las escalas desarrolladas para el cáncer avanzado. Un enfoque más productivo puede ser la determinación de cuáles son las variables que interesan al paciente, por ejemplo, utilizando grupos formados por determinado tipo de pacientes. Proporcionando un adecuado consenso, sus conclusiones pueden ser utilizadas como variables de función en una escala para el estudio, predeterminando la diferencia clínicamente importante. Este procedimiento requiere tiempo para ser desarrollado y validado.

Variables de evolución de los estudios clínicos

Existen varias formas estadísticas para examinar los resultados de los estudios clínicos, como los valores de la *p*, la *odds ratio*, el riesgo relativo, la reducción o aumento relativos de riesgo, y algunos más. Todos pueden tener su lugar, pero para los que no son especialistas representan resultados difíciles de interpretar. Para evitar esto, se puede utilizar el número necesario para tratar (Cool & Sackett 1995). El NNT, como su nombre indica, es un valor que permite estimar el número de pacientes que necesitarían ser tratados para que uno de ellos consiga el resultado esperado. El NNT debería especificar el grupo de paciente, la intervención y el pronóstico. Utilizando como ejemplo el dolor postoperatorio, el NNT describe el número de pacientes que deben ser tratados con una intervención analgésica para que uno de ellos presente, por lo menos, una reducción del 50% del dolor en 4-6 horas y que no hubiera sido producido por el placebo. Esto no significa que no pueda haber un alivio del dolor de baja intensidad.

Para un estudio clínico con analgésicos, el NNT se calcula de manera tan simple como la siguiente:

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{(proporción de pacientes que reciben analgésicos con una reducción del dolor de al menos el 50\% – porcentaje de pacientes con placebo con una reducción del dolor de al menos un 50\%)}}$$

Tomando un ejemplo hipotético de un estudio aleatorio:

- 50 pacientes reciben placebo y 10 de ellos presentan más del 50% de reducción del dolor en 6 horas, y
- 50 pacientes que recibieron ibuprofeno, y 27 de ellos presentaban más del 50% de la reducción del dolor en 6 horas.

De esta forma el NNT se calcula como:

$$\text{NNT} = 1/(27/50) - (10/50)$$
$$= 1/0{,}54 - 0{,}20 = 1/0{,}34 = 2{,}9$$

El mejor NNT debería ser, obviamente, el número 1, lo que significa que cada paciente que recibe el tratamiento se beneficia del tratamiento, y que no hay beneficio en los pacientes que reciben el tratamiento control. En general, NNT entre 2 a 5 significa que se trata de fármacos efectivos como tratamiento de la analgesia. La Figura 26.4 muestra una tabla de coste-efectividad para NNT en dosis única en el postoperatorio, utilizando el criterio de por lo menos el 50% del alivio del dolor en 4-6 horas, en pacientes con dolor moderado o severo (Moore et al 2003).

Para los efectos adversos, puede calcularse el número necesario para dañar (NNH) de forma similar al cálculo del NNT. Obviamente, para el caso de NNH es mejor contar con grandes números de pacientes que con pequeños números.

DISEÑO Y VALIDEZ DE ESTUDIOS

La medición del dolor es una de las medidas subjetivas más antiguas y mejor estudiadas, y las escalas de dolor han sido utilizadas desde hace más de 40 años. Incluso en los inicios de la medición del dolor ya se había reconocido que el diseño de los estudios contribuía directamente a la validez de los resultados obtenidos. El diseño de los estudios que

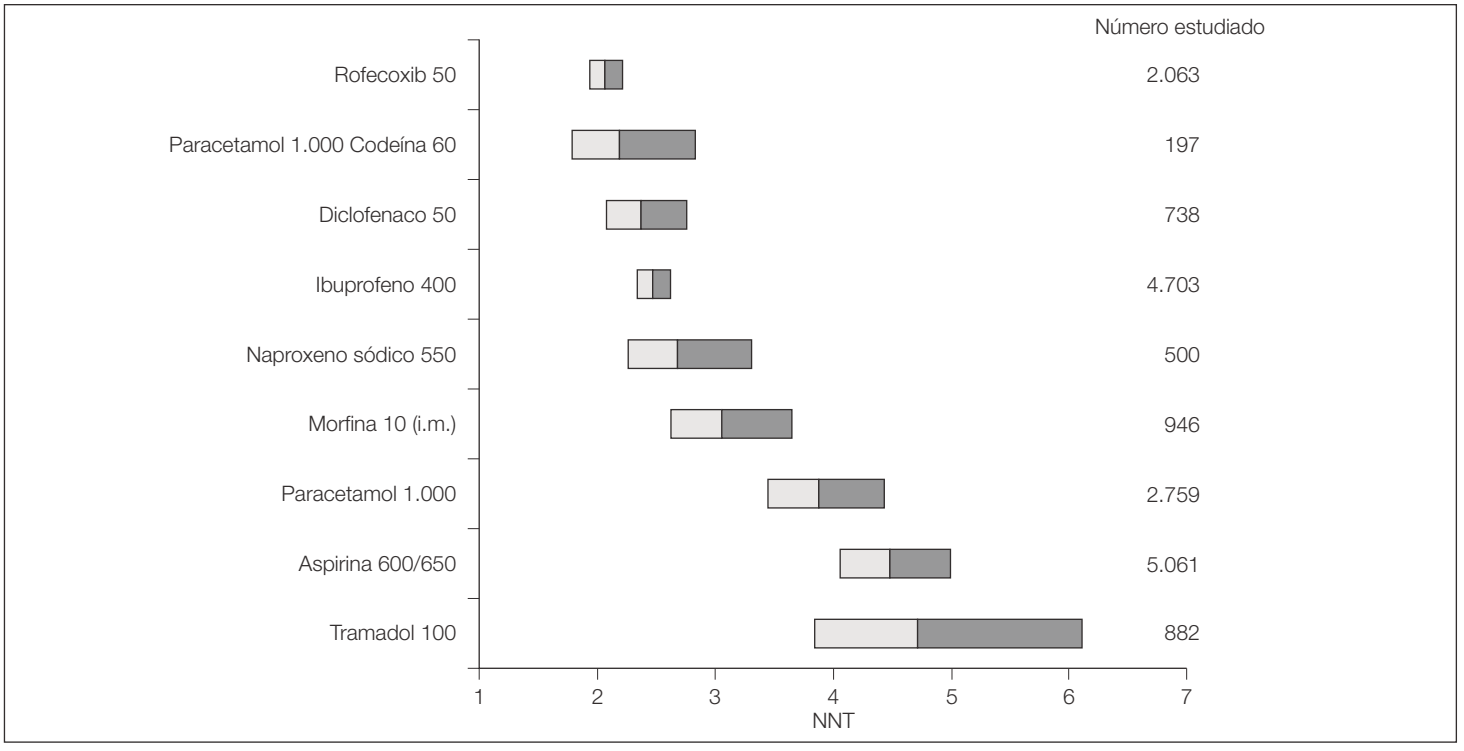


Fig. 26.4 Tabla de coste-efectividad del número necesario para tratar (NNT) para dolor postoperatorio. NNT para por lo menos 50% de alivio del dolor en 4-6 horas, en pacientes con dolor severo o moderado; los puntos estimados se indican como la línea de unión de la barra sombreada, que representa el límite superior e inferior del intervalo de confianza 95%. Todos son analgésicos orales, salvo la morfina intramuscular. Todos son estudios de dosis única. El número de pacientes estudiados se indica a la derecha.

carecen de validez produce, en el mejor de los casos, información difícil de utilizar y, en general, inútil, lo que convierte al estudio en poco ético. El diseño de estudios para demostrar que un tratamiento es mejor que otro necesita controles, debido a que se debe demostrar que el estudio presenta una adecuada sensibilidad interna para detectar diferencias entre los tratamientos. Los controles pueden ser activos (por ejemplo, dos dosis diferentes de un tratamiento estándar) o negativos (placebo).

Estudios clínicos controlados aleatorios

Los estudios controlados aleatorios representan la forma más fiable de estimar el efecto de una intervención. El principio de la aleatorización es simple. Los pacientes en un estudio aleatorio tienen la misma probabilidad de recibir cualquiera de las intervenciones que se están comparando. La aleatorización minimiza el sesgo de selección, ya que impide a los investigadores influir en qué paciente se realizará la intervención. La aleatorización también ayuda a asegurar que otros factores, como la edad y la distribución de los sexos, también son similares entre ambos grupos de tratamiento. Una aleatorización inadecuada, o un inadecuado encubrimiento de la aleatorización, llevan a la exageración del efecto terapéutico (Schulz et al 1994). De una forma general, los métodos de aleatorización que no dan a todos los pacientes la misma posibilidad de recibir alguna de las terapias que se están evaluando, como por ejemplo la distribución por fecha de nacimiento, día de la semana o número de hospital, son malos, y se considera mejor método cualquier sistema que dé a los pacientes la misma probabilidad, como por ejemplo lanzar una moneda, tablas de aleatorización generadas por ordenador, etc.

Un ejemplo del impacto de la aleatorización en las conclusiones que uno puede tomar lo constituye el uso de la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) durante el postoperatorio. En una revisión sistemática, 17 estudios con 786 pacientes podrían ser considerados sin equivocarse como estudios controlados aleatorios en pacientes con dolor postoperatorio agudo. De estos 17 estudios controlados aleatorios, 15 no demostraron beneficio de la TENS con respecto al placebo. Otros 19 estudios consideraban como variable de evaluación el dolor pero no eran estudios controlados aleatorios. En 17 de estos 19 estudios, los autores consideraron que el TENS presentaba un efecto analgésico positivo (Carroll et al 1996).

Puede incluirse la estratificación para distribuir (aleatorizar) de forma deliberada a los pacientes con factores conocidos o sospechados de influir en el resultado en los grupos del estudio (véase, para mayor comentario, Seen 1997). La aleatorización puede organizarse en bloques, lo que ayuda cuando el estudio se desarrolla en varias instituciones o cuando hay múltiples observadores. Cada institución u observador trabaja con su bloque en particular.

Doble ciego

Doble ciego significa que ni el equipo investigador ni el paciente conocen cuál de las intervenciones sobre las que se está ensayando recibe el paciente. En los estudios de fármacos, el doble ciego es relativamente fácil de organizar. En las intervenciones no farmacológicas esto puede ser difícil o incluso imposible. Mientras que se han realizado esfuerzos para transformar en ciego TENS o acupuntura, es difícil imaginar cómo puede hacerse un diseño ciego con fisioterapia dos veces al día frente a fisioterapia una vez al día. Sin embargo, ¿es esto importante? Se sabe que los estudios que no se realizan con control ciego sobrevaloran el efecto del tratamiento en el 17% (Schulz et al 1995). Con una variable final tan subjetiva como el dolor, lo ideal sería claramente un estudio aleatorio y doble ciego. Si la intervención no puede ser ciega, entonces el estudio debería, por lo menos, ser aleatorio y abierto. El número de la muestra, indudablemente, debería ser más alto para los estudios abiertos, en comparación con los estudios doble ciego. Precisamente el tamaño de la muestra variará en función de la intervención y del resultado esperado.

Un ejemplo de un estudio en el cual el principio de la aleatorización y el doble ciego fueron obviados dando lugar a una conclusión incorrecta, fue un estudio de analgesia epidural como tratamiento profiláctico para reducir la incidencia de dolor fantasma (Bach et al 1988). Una década después, un estudio aleatorio y doble ciego mostró que las conclusiones originales estaban equivocadas (Nikolajsen et al 1997).

Diseño de estudios particulares

Los dos diseños clásicos de estudio del dolor son los de grupos paralelos y cruzados (Fig. 26.5). Max & Laska (1991) publicaron una buena revisión de los diseños clásicos y de cómo aplicarlos a los estudios de dosis únicas.

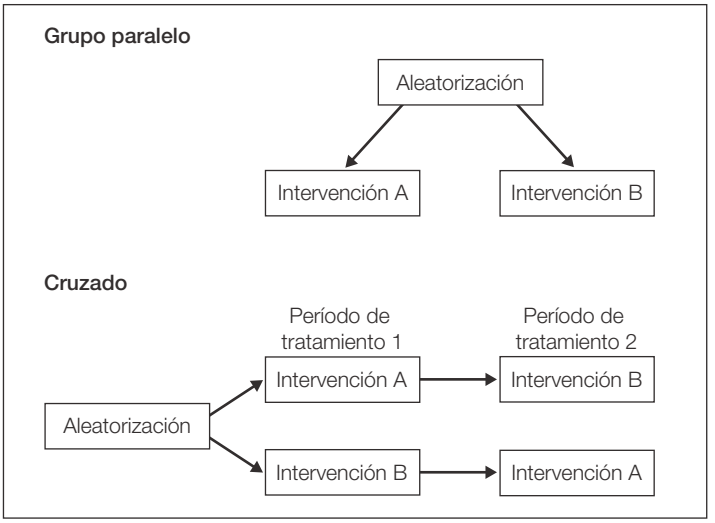


Fig. 26.5 Estudios de diseño paralelo y cruzado.

Diseños de estudios con grupos paralelos y cruzados

Las ventajas del diseño de grupos paralelos es su simplicidad. La condición de que el dolor subyacente no cambia desde el período de tratamiento 1 al período de tratamiento 2, que es una necesidad para el diseño de estudio cruzado, no es necesaria para los grupos paralelos. Otra condición del diseño de los estudios de grupos cruzados es que haya un insignificante efecto residual del período de tratamiento 1 durante el período 2. La desventaja relativa de los diseños paralelos en comparación con los diseños cruzados es que necesitan mayor número de pacientes. James y colaboradores sugieren que se necesita enrolar un número de sujetos por lo menos 2,4 veces mayor en un estudio de diseño no cruzado, para poder obtener una precisión equivalente a los diseños cruzados, suponiendo un efecto residual del tratamiento despreciable (James 1985). Este argumento se discute en detalle en Seen (1993).

El diseño de grupos paralelos puede utilizarse tanto en los pacientes con dolor agudo como crónico, pero es raro encontrar estudios de diseño cruzado en pacientes con dolor agudo, debido a que los pacientes se van a casa de forma mucho más temprana que los otros; además, debido a que el dolor en el postoperatorio disminuye con el tiempo, podría haber una disminución de la intensidad del dolor en el período 2. Los diseños cruzados son opciones atractivas en el dolor crónico, ya que se requieren muchos menos pacientes, lo que es particularmente importante a la hora de estudiar grupos homogéneos con síndromes infrecuentes.

Diseño n *de 1*

Los diseños de paciente únicos o *n* de 1 son, en realidad, estudios de diseño cruzado para un solo paciente (McQuay 1991). Cada paciente recibe varios pares de tratamiento ordenados aleatoriamente, por ejemplo dextrometorfano y placebo (McQuay 1994). Si se estudian cinco pares, se puede conseguir algún grado de significación estadística. Si participan muchos pacientes, el estudio puede analizarse como un estudio de diseño cruzado normal. Ejemplos de este tipo de diseño son los estudios de amitriptilina en la fibromialgia (Jaeschke et al 1991) y el de paracetamol en la osteoartritis (March et al 1994). En realidad, aunque este tipo de estudios puede ser una mejor opción para los estudios iniciales más que para los estudios abiertos, y mientras puede ser útil en las decisiones terapéuticas para un paciente particular, este diseño es más caro, y no es más informativo que los estudios de diseño cruzado convencionales.

Auditorías

La mayoría de nosotros hemos utilizado un cuestionario de auditoria de antes y después para introducir intervenciones probadas recientemente, y cabe esperar que todos utilicen auditorías como parte de un control de calidad de la atención que se brinda. Estas auditorías también pueden ayudar a generar nuevas hipótesis, pero los problemas de selección de casos (cuando un profesional atiende casos peores que otros) y los sesgos de selección y observación hacen que los resultados de estas auditorías no puedan generalizarse de la misma forma que los resultados de los estudios controlados. Su valor reside en poder evaluar el funcionamiento de un protocolo de tratamiento y en controlar la calidad de atención (Haynes et al 1995).

Problemas en el diseño de estudios

El diseño correcto de los estudios de analgésicos es una situación dependiente. En algunas circunstancias, se necesitan diseños muy complejos para aumentar la sensibilidad y la validez.

Control con placebo

Los pacientes con dolor presentan una mejoría con placebo; algunos incluso consiguen un 100% de alivio del dolor. Se ha mencionado que las mujeres ancianas y la gente que asiste a las iglesias (aunque no necesariamente creyentes) presentan mayor probabilidad de responder al placebo (Beecher 1955).

Dos errores habituales son asumir que una fracción fija (un tercio) de la población responde al placebo, y que la magnitud de la respuesta al placebo también tiene un valor fijo (también casi un tercio del máximo posible, Wall 1992). Como Wall publicó (1994), estas ideas proceden de un error de interpretación de un trabajo de Beecher de hace 40 años. En los estudios de dolor agudo de Beecher, 139 pacientes (31%) de 452 que recibieron placebo presentaban un alivio del 50% o mayor del dolor postoperatorio medido en dos períodos (Beecher 1955). La proporción de pacientes que presentaban un alivio del 50% o mayor varió, entre los diferentes estudios, en un rango del 15 al 53%. No había ni una fracción fija de respondedores ni una magnitud fija de respuesta.

También se ha publicado que la respuesta al placebo varía de forma sistemática con la eficacia del fármaco analgésico activo. La idea de que hay una relación constante entre el analgésico activo y la respuesta al placebo es un artefacto producido por utilizar una descripción estadística inapropiada (utilizar una media cuando la distribución no es normal, McQuay & Moore 1996). Incluir un placebo en un diseño de estudio tampoco afecta a la eficacia de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo en comparación con su eficacia en estudios controlados activos (no placebo) (Gøtzsche 1993).

Para muchos investigadores, la decisión de incluir o no el placebo en un estudio de dolor causa una gran angustia personal o institucional. Los mecanismos para utilizar un placebo son importantes aquí. Si el paciente continúa con dolor después de un tiempo preestablecido, se debe administrar un analgésico «de escape». Este intervalo es, habitualmente, de una hora en los estudios de dolor postoperatorio con fármacos de administración oral. Además, el paciente puede retirarse del estudio en cualquier momento. Esto es factible y necesario en las circunstancias en las que la variación de las respuestas al dolor es grande (McQuay & Moore 1996). Cuando no se puede incluir un placebo, se debe prestar mucho cuidado en el diseño del estudio, para proporcionar los índices necesarios de validez y sensibilidad. En varias ocasiones se puede incorporar el placebo en contextos en los que esta intervención sería impensable, utilizando un diseño de adición, donde una medicación ya existente brinda cobertura, y a la que se agrega un nuevo fármaco (o placebo). Un nivel de complejidad adicional puede lograrse utilizando un placebo activo que simula los efectos adversos del tratamiento activo (Max et al 1987).

Sensibilidad

Un estudio debe probar su sensibilidad interna, en particular los nuevos analgésicos: esto significa que el estudio fue un ensayo analgésico adecuado. Esta prueba puede lograrse de varias maneras. Por ejemplo, si los resultados de un analgésico conocido (como paracetamol) presentan una diferencia estadísticamente significativa del placebo, entonces el ensayo analgésico permitiría distinguir otra prueba analgésica con similar eficacia. De forma alternativa, pueden utilizarse dos dosis diferentes de un analgésico estándar (como morfina), y el hecho de demostrar que la dosis alta es estadísticamente superior a la dosis baja provee una confianza de que el ensayo es sensible, y por otra parte, el marco de comprobación de la sensibilidad interna de una prueba analgésica puede ser juzgado.

Equivalencia: diseño A frente a diseño B

Los estudios de analgésicos de un diseño A frente a un diseño B son particularmente difíciles de interpretar. Si existen diferencias significativas, esto sugiere sensibilidad, pero la ausencia de significancia no significa nada. No hay forma de demostrar si no existen diferencias en su efecto analgésico entre A y B o si el ensayo carece de sensibilidad para detectar una diferencia que sí está presente.

Este problema no sólo incluye a los estudios de dolor (Jones et al 1996, McQuay & Moore 1996, Seen 1997). Los diseños que minimizan estos problemas incluyen la utilización de placebo o de dos dosis de un analgésico estándar (Fig. 26.6). En el último caso, unos simples cálculos podrían demostrar qué dosis del nuevo fármaco es equivalente a la dosis habitual del analgésico estándar.

Elección del analgésico estándar

En los estudios de dolor agudo, el fármaco estándar inyectable es la morfina. Los fármacos estándar disponibles por vía oral incluyen el paracetamol, el ibuprofeno y la morfina. Un conflicto simple en el diseño de un estudio está entre el pragmático y el explicativo. El pragmático trata de responder a la necesidad clínica de conocer si el nuevo fármaco es mejor que el tratamiento estándar (o si es similar, pero con menos efectos adversos). El explicativo trata de conocer si la intervención funciona o no. Para el modo pragmático, el analgésico estándar necesita ser o estar en relación muy cercana del estándar actual de tratamiento. En el explicativo el control puede ser un placebo (control negativo) o un fármaco activo. Un diseño inteligente de estudio de dolor puede combinar ambos modos de enfoque.

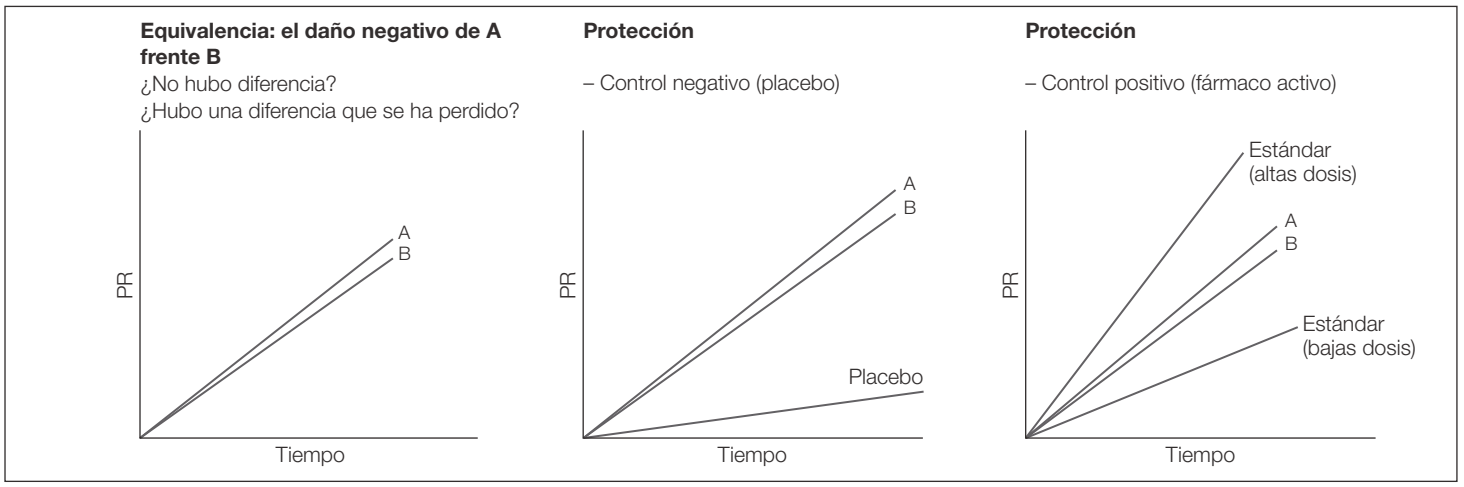


Fig. 26.6 Utilización del placebo o un comparador activo para evitar resultados negativos A frente B.

Para los estudios no farmacológicos de dolor agudo y crónico todo es más complicado. Otra vez, las necesidades pragmáticas necesitan demostrar el grado en el que la nueva intervención actúa, en comparación con el estándar de tratamiento. Los estudios de un fármaco frente a una intervención no farmacológica deberían aleatorizarse, y si no se puede mantener el ciego, entonces el estudio debe ser aleatorio y abierto. En este caso, se puede necesitar un estudio con un tamaño de muestra más grande, para compensar la ausencia de control del sesgo de observación (abierto, no doble ciego).

Ausencia de «patrón oro»

Existen circunstancias en el dolor crónico en las que no existe un tratamiento analgésico con suficiente efectividad para actuar como «patrón oro» frente al cual comparar la nueva intervención. Un estudio de equivalencia negativa (ausencia de diferencia) de un tratamiento ineficaz frente a un nuevo tratamiento no sería útil, ya que no se puede saber si ambos han sido buenos o malos. En este contexto, pueden ser indispensables los controles con placebo o sin tratamiento, especialmente cuando los efectos tienen que evaluarse en períodos prolongados de semanas o meses. Paradójicamente, en estas circunstancias las limitaciones éticas impiden utilizar los controles con placebo o sin tratamiento, debido a la necesidad de hacer *algo*. Los diseños de adición proporcionan alguna solución.

Cuando no hay dolor al inicio

Como se comentó anteriormente, cuando no hay dolor es difícil medir la respuesta analgésica. Sin embargo, un grupo de estudios busca evaluar esto mediante estudios de tratamiento preventivo del dolor o interviniendo cuando no hay dolor (por ejemplo, en forma intraoperatoria) con el objeto de producir analgesia cuando se espera que aparezca el dolor. Estas circunstancias son ocasiones difíciles, pero no imposibles, para conducir una investigación. Se debe prestar una atención meticulosa al diseño del estudio para poder demostrar diferencias. Un ejemplo actual de este problema es el caso de la morfina intraarticular (Kalso et al 2002).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La variabilidad en la respuesta de los pacientes a las intervenciones que se observa en el dolor agudo y crónico puede producir un gran impacto en los resultados del estudio. Se han propuesto muchas explicaciones, como el método del estudio, el ambiente o la cultura, pero la causa central de la variabilidad puede ser el azar. Si la muestra es pequeña, los resultados pueden ser incorrectos simplemente debido a los efectos del azar. Es adecuado tener en cuenta las siguientes cuestiones: ¿Qué tamaño debe tener la muestra del estudio para demostrar significancia estadística? ¿Qué tamaño deben tener los estudios para ser clínicamente seguros?

Las palabras pueden ser confusas. Estamos hablando de variabilidad en la respuesta del paciente a una intervención, si la intervención es un tratamiento experimental o control, que podría ser un placebo. Si hemos decidido establecer un indicador del éxito del tratamiento, como un alivio del 50% de los síntomas, una proporción de los pacientes logrará el éxito con el tratamiento experimental, y otra proporción con el tratamiento control. Se utiliza la expresión *tasa de evento experimental* (TEE) para describir la proporción de pacientes que consiguió el éxito (el evento) con el tratamiento experimental, y *tasa de evento control* (TEC) para los que lo consiguen con el tratamiento control. La eficacia clínica de las intervenciones se analiza posteriormente mediante el NNT (Cook & Sackett 1995).

Observación: la tasa de éxito (eventos) varía

La literatura médica contiene muchos ejemplos de estudios clínicos que llegan a diferentes conclusiones acerca de lo exitosa que puede ser una intervención o incluso si tiene algún efecto. En el estudio del dolor, por ejemplo, un estudio con tramadol concluyó que este fármaco era un excelente analgésico (Sunshine et al 1992), mientras que otro describió que no tenía ningún efecto (Stubhaug et al 1995). La realidad es que la proporción de pacientes que responde al tratamiento, ya sea en el grupo de placebo o en el de fármaco activo varía, como así también la magnitud de la respuesta. Entonces, ¿cuál de los trabajos con tramadol es el correcto?

Esta variación en la tasa de eventos se observa tanto en los casos de dolor agudo como en los de dolor crónico, y también en otras áreas de la medicina, pero aquí los ejemplos se toman de casos de dolor agudo. Por ejemplo, en el caso del ibuprofeno, en estudios aleatorios, doble ciego, en pacientes con dolor postoperatorio moderado o severo, se ha descrito un amplio rango en las tasas de respuestas para el placebo y el ibuprofeno 400 mg (Fig. 26.7). En estudios individuales, entre el 0 y el 60% de los pacientes lograron una reducción del dolor de por lo menos el 50% con el placebo, y entre el 10 y el 100% con el ibuprofeno 400 mg.

Implicaciones de la variabilidad de la tasa de eventos

La importancia de la variabilidad es que puede disminuir la credibilidad de los resultados de los estudios, en particular resultados de un único estudio o de estudios pequeños.

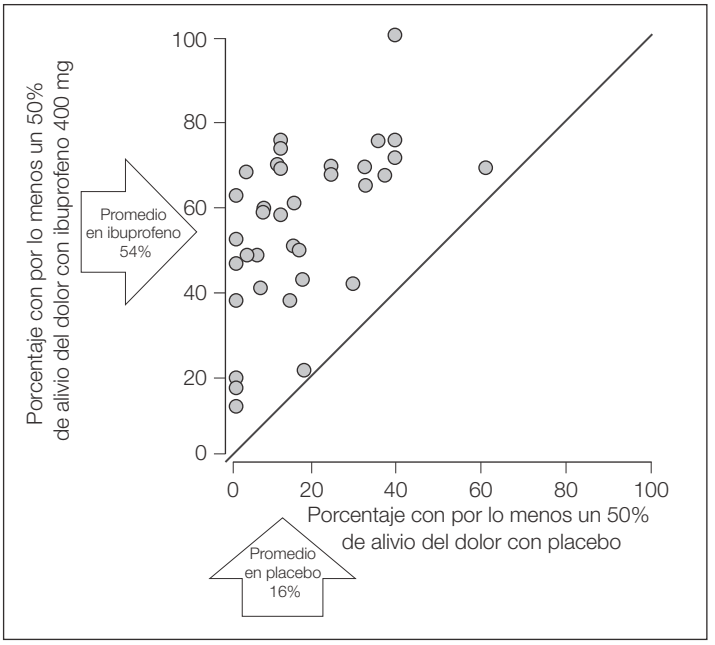


Fig. 26.7• Cuadro de L'Abbé de porcentajes de pacientes con por lo menos un alivio del 50% del dolor, recibiendo placebo o ibuprofeno 400 mg en estudios aleatorios doble ciego.

Implicaciones para la interpretación

En general, un riesgo o efecto adverso descrito en un último informe de un estudio aleatorio doble ciego cambia nuestra práctica. Un ejemplo es la administración de parches de nitroglicerina para el dolor de hombro (Berrazueta et al 1996). Mediante aleatorización, se indicó un parche transdermal diario de 5 mg de nitroglicerina o un placebo idéntico, ambos aplicados en el área de mayor dolor. Al inicio, y después de 24 y 48 horas, la intensidad del dolor fue de 2/10 o menos en 9 de 10 pacientes que recibieron nitroglicerina, en comparación con ninguno del grupo placebo. No hubo casos de reducción del dolor en los pacientes que recibieron placebo. El NNT para una intensidad de dolor de 2 o menos para la nitroglicerina con respecto al placebo fue de 1,1 (0,9-1,4).

Este resultado casi perfecto en un pequeño estudio aleatorio (10 pacientes por grupo) es tan bueno debido a que 9 de 10 pacientes evolucionaron bien con el tratamiento mientras que ninguno del otro grupo (placebo) presentó buena evolución. Si alguno de los pacientes control (3 o más) hubiera presentado alguna mejoría y algunos pocos del grupo de nitroglicerina (2 o menos) no, entonces el efecto de la nitroglicerina sería mucho menos llamativo, con intervalos de confianza que indicarían que no hay ningún beneficio del fármaco sobre el placebo. El éxito se produce en unos pocos pacientes. Considerando que la tasa de éxito varía, ¿cuán seguros serán los resultados de un estudio publicado? ¿Podría ser sólo casual que en un estudio pequeño ninguno de los pacientes del grupo control respondiera?

Fuente de la variabilidad de la tasa de eventos

Efecto del azar, no fallo del diseño del estudio

Una obvia fuente de variabilidad es el diseño del estudio. ¿Podría persistir un sesgo inadvertido a pesar de la aleateorización y del uso de los métodos de doble ciego, el cual, si existe, afecte a la validez de los resultados del ensayo clínico de analgésicos?

El control de la aleateorización evita los sesgos de selección, y el diseño a doble ciego permite controlar el sesgo del observador. Se ha sugerido que, cuando los pacientes conocen que el placebo puede ser uno de los tratamientos y los médicos conocen el diseño del estudio y los medicamentos activos, la conducta de los pacientes en el estudio se puede modificar (Gracely et al 1985, Wall 1993). Los pacientes pueden tener la ocasión de comunicarse entre ellos. Los médicos que conocen el diseño del estudio cuando reclutan a los pacientes pueden constituir una fuente de sesgo (Bergmann et al 1994). Las enfermeras observadoras pasan mucho más tiempo con los pacientes, y pueden influir en sus respuestas por su comportamiento basado en la experiencia con reacciones de otros pacientes. Esto podría producir cambios dependientes del tiempo en estudio, como se ha descrito anteriormente (Shapiro et al 1954).

La razón para las grandes variaciones en el TEC con placebo puede tener alguna relación con la población estudiada. Hay poca evidencia para estos fenómenos, así como para las diferencias en la eficacia entre hombres y mujeres, para los antiinflamatorios no esteroideos (Barden et al 2002), y para las respuestas diferentes en los distintos modelos de dolor (Barden et al 2004).

Otra explicación puede ser el efecto ambiental del lugar donde se ha realizado el estudio (Ulrich 1983). Otros factores clínicos o sociales incluso aún por reconocer pueden influenciar la tasa de eventos.

Creemos que gran parte de la variabilidad del TEC y del TEE se debe sólo al efecto del azar, y hasta que se aprecie el efecto completo del azar no se puede evaluar el efecto del diseño del estudio, de la población o del ambiente. Los estudios simples y pequeños raramente son correctos. Para estar seguros de que se ha logrado un resultado correcto en un estudio (clínicamente creíble) deberíamos estudiar más de los habituales 40 pacientes por grupo. Los estudios de dolor agudo con 1.000 pacientes son infrecuentes, y las estimaciones de eficacia clínica probablemente sólo vendrán de grandes estudios o de la combinación de los resultados de múltiples estudios de tamaño convencional (pequeño).

Un paciente individual puede no presentar mejoría del dolor, o resolverlo en un 100% independientemente de si es un paciente que recibe un control placebo o fármaco activo (Fig. 26.8) (McQuay et al 1996). Claramente, si elegimos sólo un paciente para que reciba placebo y otro para que reciba fármaco activo, uno de ellos, o ambos, podría pasar o no el límite de la mejoría de por lo menos el 50% del dolor. Cuantos más pacientes reciban el tratamiento o el placebo, más probable será contar con resultados que reflejen la distribución verdadera subyacente. Pero, ¿cuál es el número de pacientes que necesitamos para anular los efectos del azar?

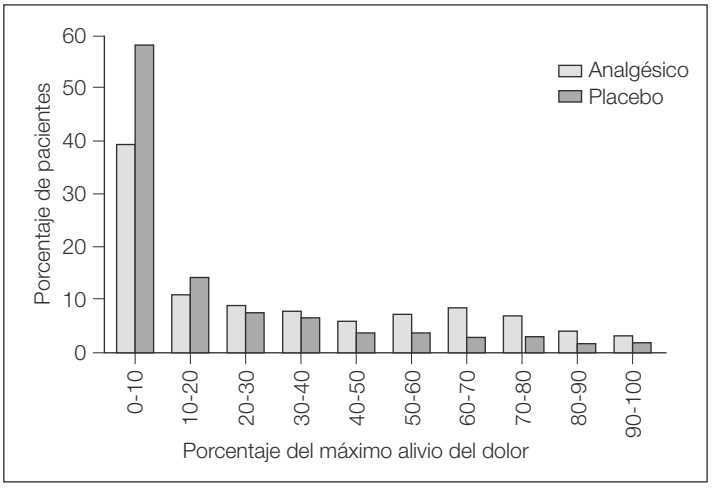


Fig. 26.8• Porcentaje del máximo alivio obtenido en estudios aleatorios doble ciego de dosis única en dolor postoperatorio en 826 pacientes que recibieron placebo y 3.157 pacientes que recibieron analgésicos. El porcentaje de pacientes que obtienen diferentes grados de resultados positivos (porcentaje de alivio de dolor máximo posible) con placebo y con analgésicos orales activos. La distribución de la curva, con una mayor proporción de pacientes que presentan un alivio mínimo del dolor, es esperable (McQuay et al 1996).

Investigación de la variabilidad

Describiremos la investigación de los efectos del azar en los estudios de dosis única de analgésicos en el dolor agudo de intensidad moderada o severa, el origen de los datos utilizados para determinar el TEC real en estudios del dolor agudo, y las preguntas que deben ser respondidas por medio de cálculos y simulaciones.

El verdadero TEC y el TEE subyacente fueron determinados en estudios de analgésicos en dosis única para dolor agudo que involucraron a unos 5.000 pacientes (Moore et al 1998). El tamaño del grupo de estudio se calculó para obtener una significación estadística y validez clínica (probabilidad de NNT del 0,95 dentro de ± 0,5 de su valor verdadero). Posteriormente, se simularon 10.000 estudios utilizando estos valores de TEC y TEE, con diferentes tamaños muestrales, para evaluar la variación que se observa en el TEC y el TEE como resultado únicamente del azar (Fig. 26.9).

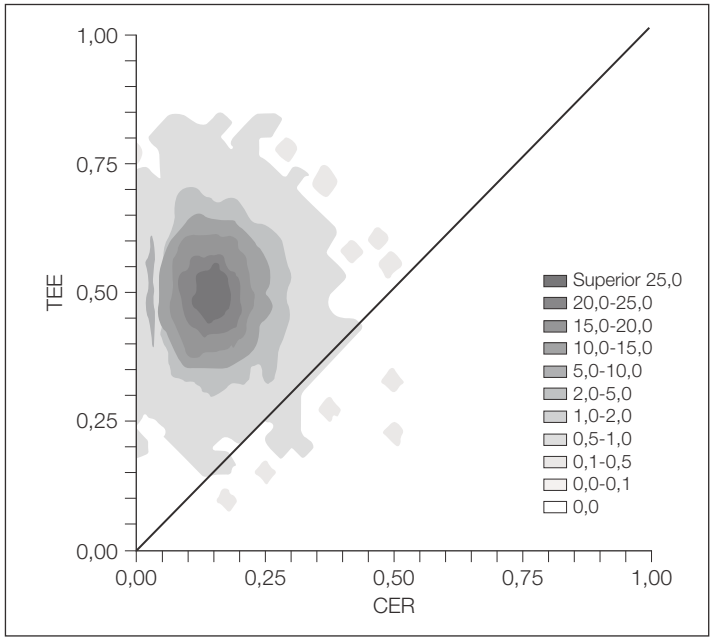


Fig. 26.9•Cuadro bidimensional de L'Abbé de densidad de probabilidad en estudios de dolor postoperatorio agudo. Información simulada para estudios de diferente tamaño muestral (mínimo, 10 pacientes por grupo) generada con el 16% de pacientes recibiendo placebo que presentan una reducción del dolor de por lo menos el 50%, y 50% de pacientes que presentan un alivio de por lo menos el 50% con tratamiento activo. La escala representa la densidad del porcentaje por unidad de área obtenida con 10.000 simulaciones, donde la unidad de área se ha definido como un cuadrado de 0,1 de lado. Por tanto, la escala se puede interpretar como el porcentaje de estudios que es probable que caigan en un cuadrado de 0,1 de lado en cualquiera de los cuadros. Así, la la máxima densidad sólo por encima del 25% aparece solamente en una región de cerca de tres cuartos de una unidad de área, centrada sobre el punto (0,16, 0,5) que corresponde a la verdadera tasa de control del evento (TEC) y tasa de evento experimental (TEE) (esto es, aproximadamente: 0,75 × 0,25 × 10.000 = 1.875 de los 10.000 estudios simulados caen en esta pequeña área, muy cerca del verdadero valor de TEE y TEC).

La mayoría de los analgésicos tienen un TEE en el rango de 0,4-0,6 y un TEC de 0,19. Con esta eficacia, para tener un 90% de posibilidades de obtener un resultado estadísticamente significativo en la dirección correcta se requiere un tamaño de la muestra en el rango de 30-60. Para la validez clínica se requieren, aproximadamente, 500 pacientes en cada equipo. Sólo con un fármaco tremendamente efectivo (TEE > 0,8) se podría obtener de forma razonable un NNT con los tamaños habituales de los grupos de aproximadamente 40 pacientes por grupo de tratamiento. Los estudios simulados demuestran una variación sustancial en el TEC y el TEE, con mayor probabilidad de obtener valores correctos a medida que aumenta el tamaño del grupo.

¿Y esto dónde nos deja?

El tamaño lo es todo. La variabilidad en las tasas de respuesta al placebo y el fármaco activo significa que si queremos estar seguros de obtener un resultado correcto (clínicamente creíble) en el estudio clínico, se deben estudiar poblaciones mayores a los 40 pacientes por grupo convencionales, un número que dé seguridad (estadística) de no alcanzar una conclusión errónea.

La variabilidad en las tasas de respuesta tanto al placebo como al fármaco activo se ha reconocido antes, y se ha atribuido a errores en el diseño y desarrollo del estudio o a efectos inespecífico del placebo (Evans 1974). Pero no se necesita buscar otras causas más extrañas, debido a que puede atribuirse a los efectos del azar. Esta variabilidad parece ser la causa más importante de los dos estudios discordantes acerca de la eficacia del tramadol (Stubhaug et al 1995, Sunshine et al 1992). Esto también justifica la actitud conservadora, las precauciones necesarias que se deben tomar antes de incluir en la práctica clínica los nuevos tratamientos que sólo se han ensayado en estudios individuales con un pequeño número de pacientes. Los resultados de estos estudios pequeños probablemente no sean correctos. Un estudio con un tamaño muestral de 40 puede tener un valor de NNT entre 1 y 9, sólo por el azar, cuando su valor verdadero es de 3. La variabilidad no es un problema específico de los estudios de dolor.

La mayoría de los estudios clínicos realizados con analgésicos se desarrollaron para demostrar una superioridad estadística sobre el placebo, y se diseñaron con un poder que asegure (estadísticamente) que no llegarán a una conclusión errónea. Para lograr esto, se utilizan grupos de 40 pacientes, con los que se podrá demostrar los resultados de superioridad estadística sobre el placebo en el 95% de los casos con una intervención útil como es la administración de 400 mg de ibuprofeno (Moore et al 1998). Sin embargo, para lograr una estimación clínicamente creíble de eficacia, definida como un NNT dentro del ± 0,5 del valor real, se precisa una cifra 10 veces mayor de pacientes (Moore et al 1998).

Habitualmente, no se realizan estudios de dolor agudo con 1.000 pacientes. Esto significa que para realizar las estimaciones clínicamente creíbles de eficacia se deben realizar grandes estudios clínicos o combinar múltiples estudios individuales de pequeño tamaño, para poder alcanzar los 1.000 pacientes necesarios.

Comparando las Figuras 26.7 y 26.9, todos los puntos de la Figura 26.7 caen dentro de la variabilidad predicha debido únicamente al efecto del azar. No hacen falta otras explicaciones. Sólo cuando tenemos datos sustanciales se deberían investigar otras posibles influencias, como el modelo de dolor (Moore & McQuay 1997), la población estudiada y diversos factores ambientales.

Aumentar la potencia del estudio para lograr significancia estadística puede no ser la medida más adecuada, ya que la verdadera magnitud del evento clínico es incierta. Los estudios clínicamente útiles también requieren un resultado útil desde el punto de vista clínico, además de tener un tamaño lo suficientemente grande que permita tener certidumbre de los resultados. Se necesita saber qué grado de mejoría refiere el paciente, mediante una escala en particular (Guyatt et al 1998). Este punto representa un desafío para la forma en que se llevan a cabo actualmente los estudios clínicos, que se enfocan fundamentalmente al menor tamaño necesario para lograr un resultado significativo.

MODELOS DE DOLOR

La palabra *modelo* se utiliza aquí para referirse a la población de pacientes que se ha estudiado. A menudo, se discute demasiado sobre cuál es la población más apropiada para el estudio. En realidad, en los estudios de dolor nociceptivo, un fármaco que es un analgésico en una población, también tendrá efectos analgésicos en otra. Esto representa el argumento del separador y el aglutinador. Los separadores piensan que un dolor en un pie no puede ser tratado con un fármaco que es bueno para el brazo. Los aglutinadores sostienen que un fármaco que funciona como analgésico en un sitio funcionará también en otros. Nosotros estamos del lado de los aglutinadores, y la elección del modelo de dolor se debería realizar basándose en la pregunta que se quiere responder, utilizando el criterio explicativo o el pragmático. Si la pregunta es pragmática, como por ejemplo, cuál es el mejor tratamiento en una situación particular, entonces no hay motivo para dirigir el estudio a una población diametralmente opuesta.

En el pasado se ha cuestionado la conveniencia de combinar la información proveniente de estudios clínicos de analgésicos que utilizan diferentes modelos de dolor (dolor dental frente a dolor postoperatorio o postepisiotomía), o diferentes formas de medir el dolor, o diferentes períodos de observación. Los análisis de grandes masas de datos provenientes de estudios con aspirina demostraron que ninguna de estas variables tienen un efecto en la magnitud del efecto analgésico (Edwards et al 1999a). La influencia del modelo de dolor se investigó posteriormente utilizando datos de actualizaciones recientes de cuatro revisiones sistemáticas de 600 o 650 mg de aspirina, 600 o 650 mg de paracetamol, 1 gramo de paracetamol y 400 mg de ibuprofeno, y medicación placebo, que demostraban una menor proporción estadísticamente significativa de pacientes que lograban una reducción del dolor mayor del 50% en el dolor dental en comparación con otros dolores posquirúrgicos. La eficacia del tratamiento activo, sin embargo, no demostró una diferencia significativa entre los modelos de dolor dental y posquirúrgico durante 6 horas en estudios estándar de dolor agudo (Barden et al 2004).

En el dolor agudo, en los últimos años, la extracción de los terceros molares inferiores ha demostrado ser una prueba sensible y abordable para la investigación de los analgésicos orales, y podría ser nuestro modelo de elección para un estudio explicativo de un analgésico oral. Los separadores tienen su argumento en este contexto, debido a que los opioides actúan relativamente mal en cirugía oral, en relación con los antiinflamatorios no esteroideos, comparado con otros modelos (Moore & McQuay 1997). Se está haciendo progresivamente difícil evaluar fármacos inyectables en los hospitales, debido a la necesidad que tienen estas instituciones de disminuir los tiempos de ingreso, aunque las inyecciones se continúan dando durante el día de la cirugía en pacientes de cirugía ortopédica o cirugía mayor abdominal.

En el dolor crónico, como es habitual, la vida es más complicada. Primero, los pacientes reciben fármacos durante períodos prolongados. La mayoría de los analgésicos se han estudiado en el dolor agudo, debido a que el diseño del estudio es más sencillo, y posteriormente, el fármaco se utiliza en el dolor crónico. Los resultados de los estudios de dosis única se extrapolan a dosis múltiples. Sin embargo, los estudios de dosis única pueden subestimar la eficacia de las dosis múltiples, fundamentalmente con los opioides, a la vez que subestiman la incidencia de efectos adversos. Segundo, existe el enigma del dolor neuropático. El problema con el dolor neuropático reside en que el remedio potencial no se puede evaluar en modelos de dolor nociceptivo, lo que sería mucho más fácil. Un resultado negativo en un estudio de dolor nociceptivo de tipo agudo (o crónico) no significa que el fármaco no tenga efecto en el dolor neuropático.

Nuestros tratamientos para el dolor neuropático se deben probar en este tipo de dolor. Aquí las limitaciones están representadas por el número de pacientes en un centro y en la incerteza continua acerca de la generalización de los resultados de un síndrome de dolor neuropático a otro. Otra vez, los fármacos como los antidepresivos y los anticonvulsivos han demostrado su eficacia en una variedad de síndromes dolorosos, mientras que los anestésicos locales sistémicos parecen tener un efecto en algunos síndromes, pero no en otros (Kalso et al 1998). La posibilidad de agrupar todos los síndromes de dolor neuropático es ingenuo, y permanentemente deberíamos subdividir el proyecto a lo largo de los años. El problema actual para los investigadores es saber si un resultado, positivo o negativo, en un síndrome es predictivo para los otros. Esto puede ser el contexto en el cual los diseños de estudios *n* de 1 son útiles, debido a que la intervención se puede evaluar en un diseño explicativo, en pacientes con diferentes síndromes de dolor neuropático (McQuay et al 1994).

INCLUSIÓN ENRIQUECIDA (*ENRICHED ENROLMENT*)

La inclusión enriquecida es la estrategia de diseño que busca los individuos que han respondido a la intervención del estudio y que excluye a los no respondedores. La ventaja para el investigador es que se necesitan menos pacientes para mostrar la diferencia esperada. La desventaja es que es muy difícil extrapolar los hallazgos a la población general, ya que la población evaluada no representa a la población general. Un ejemplo actual de estos estudios lo representa el estudio de la gabapentina y la pregabalina, que indudablemente mostró eficacia en el grupo de población respondedora a la gabapentina, pero cuyos resultados son muy difíciles de extrapolar, y así es muy difícil realizar estimaciones de eficacia del tratamiento para toda la población con dolor neuropático, tanto para aquellos que responden como para aquellos que no responden a la gabapentina.

EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ

Obviamente, un estudio puede ser aleatorio y doble ciego, pero tener fallos o defectos en varios aspectos que pueden incluso invalidarlo. Dos ejemplos de estudios del dolor ilustran este punto. El primero es el estudio de inyección de morfina en la articulación de la rodilla para reducir el dolor después de una artroscopia (Kalso et al 1997). En algunos estudios, esta inyección se había realizado después del procedimiento sin conocimiento de si el paciente presentaba o no dolor suficiente asociado a la intervención que permita marcar una diferencia. Si los pacientes sólo tienen un dolor leve más que un dolor moderado o severo, es muy probable que el resultado exitoso descrito como secundario a la intervención se deba, realmente, a que los pacientes no presentaban dolor al inicio. El segundo ejemplo lo constituye el intento de demostrar la eficacia de un tratamiento preventivo con analgésicos, en el que se realizaron comparaciones en diferentes puntos después de una cirugía, entre pacientes que recibían analgesia antes del inicio del dolor, y otro grupo que recibía la misma analgesia después de que apareciera el dolor. Una diferencia significativa en uno de los ocho puntos de evaluación es sostenida como evidencia de que proporcionar analgesia antes del inicio del dolor representa una intervención exitosa, aun cuando en los otros siete puntos no se evidenció una diferencia significativa (Katz et al 1992). Esto cuestiona la validez del estudio, y leer estos trabajos sin espíritu crítico puede llevar a tomar una conclusión errónea.

El tercer ejemplo es una revisión que sugería que menos pacientes podrían morir después de una cirugía mayor si se utilizaba una anestesia regional, además de la general (Rodgers et al 2000). La diferencia significativa llevó a los autores a esta conclusión potencialmente importante que se realizó basándose en un pequeño número de estudios con una tasa de mortalidad del 30%, y realizados hace 30 años en el Este de Europa. Las tasas de mortalidad son tan altas que los revisores deberían

haber cuestionado la validez del estudio. Un gran estudio aleatorio realizado para confirmar estos resultados no mostró diferencias en el pronóstico entre los grupos que recibían o no anestesia regional (Rigg et al 2002).

¿Cómo pueden evitarse estos errores? Se ha intentado realizar una lista de elementos destinados a evaluar la validez (Smith et al 2000), con la intención de que esto represente una solución general para todas las áreas terapéuticas. En realidad, mientras algunos de los puntos que valoran la validez son generales, otros son específicos de determinados campos de investigación; así, el lector, el autor y el revisor deben estar alerta de los posibles problemas.

EFECTOS ADVERSOS

Los estudios clínicos se concentran en la eficacia, y por eso los efectos adversos se describen casi siempre como una información complementaria, incluso cuando esta información se recoge de forma completa. Sin embargo, los eventos adversos representan la razón por la que muchos pacientes dejan el tratamiento o por lo que no pueden tolerar una dosis efectiva. En estudios de dosis única de analgésicos, los efectos adversos de cualquier intensidad son raros, y el poder estadístico se calcula para la eficacia y no para los efectos adversos. Los estudios de múltiples dosis son más representativos de la práctica clínica, y pueden mostrar una relación de dosis respuesta tanto para la eficacia como para los efectos adversos (McQuay et al 1993).

Existen algunas distinciones obvias entre las formas existentes de evaluar los efectos adversos, y algunas son más sutiles que otras. Quizá la más importante es si se ha utilizado o no un cuestionario que puede realizarse verbalmente o por escrito, y que de hecho esto nos lleva a la cuestión de cuán completo debería ser. La alternativa es realizar preguntas abiertas, como: «¿Ha tenido usted algún problema con el fármaco?» Estas preguntas abiertas pueden dar lugar a una menor frecuencia de efectos adversos que cuando se utiliza el cuestionario; además, cuando estas preguntas se realizan en forma verbal, la frecuencia de efectos adversos es menor que cuando se pide al paciente que complete el cuestionario (Huskisson & Wojtulewski 1974, Myers et al 1987). El significado de cualquier diferencia en la incidencia utilizando las diferentes metodologías no está claro, y estas complejidades, habitualmente, se ignoran. Las guías CONSORT para la publicación de estudios clínicos no incluyen los efectos adversos (Beeg et al 1996). Su recomendación consistió en que los investigadores deberían «definir qué constituía un evento adverso y cómo se monitorizaron en los grupos de intervención».

En una revisión sistemática de la descripción de efectos adversos (Edwards et al 1999b), la información en la evaluación y publicación de eventos adversos se recopiló de 52 estudios aleatorios en dosis única en el postoperatorio, con paracetamol o ibuprofeno comparados con placebo. Sólo dos de los 52 estudios no mencionaron efectos adversos. En 19 estudios no se comentaba el método de evaluación, en 18 se utilizaron diarios de pacientes, en siete se utilizó la información espontánea, y en seis casos un cuestionario directo. Claramente, se puede mejorar el estándar de informe de eventos adversos. Los estudios que utilizan los diarios de pacientes presenta una mayor incidencia de eventos adversos que con cualquier otra forma de evaluación.

En esta revisión de estudios de dosis únicas, se pudo detectar una diferencia entre 400 mg de ibuprofeno y el placebo, encontrándose somnolencia o adormecimiento con ibuprofeno 400 mg (NNH 19,95% intervalo de confianza 12-41). Nueve de 10 estudios que refieren somnolencia o adormecimiento con ibuprofeno 400 mg tenían dolor dental. De forma similar, una revisión de 72 estudios aleatorios de dosis única en el postoperatorio con aspirina frente placebo, una dosis única de aspirina de 600 o 650 mg produjo, significativamente, más adormecimiento e irritación gástrica que el placebo, con NNH de 28 (19-52) y 38 (22-174) respectivamente (Edwards et al 1999a).

Las recomendaciones de esta revisión de efectos adversos fue que los estudios clínicos deberían proporcionar lo siguiente (Edwards et al 1999b):

- La descripción del tipo de anestésico utilizado (si es relevante).
- La descripción del formato de las preguntas y/o cuestionario utilizado para evaluar los efectos adversos.
- Detalles de cómo se evaluó la gravedad de los efectos adversos.
- Detalle completo del tipo y frecuencia de efectos adversos informados para el fármaco activo y el placebo.
- Detalles de la gravedad de los efectos adversos informados.
- Detalles completos de las suspensiones de tratamiento por efectos adversos.
- Si fuera posible, la probable relación entre estos efectos adversos y el fármaco en estudio.

Bibliografía

Bach S, Noreng M F, Tjellden N U 1988 Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. Pain 33:297–301

Barden J, Edwards J E, Moore R A et al 2002 Ibuprofen 400 mg is effective in women, and women are well represented in trials. BMC Anesthesiology 2:6

Barden J, Edwards J E, McQuay H J et al 2004 Pain and analgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. Pain 107:86–90

Beecher H K 1955 The powerful placebo. Journal of the American Medical Association 159:1602–1606

Begg C, Cho M, Eastwood S et al 1996 Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. Journal of the American Medical Association 276:637–639

Bergmann J-F, Chassany O, Gandiol J et al 1994 A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain. Clinical Trials and Meta-analysis 29:41–47

Berrazueta J R, Losada A, Poveda J et al 1996 Successful treatment of shoulder pain syndrome due to supraspinatus tendinitis with transdermal nitroglycerin. A double blind study. Pain 66:63–67

Carroll D, Tramèr M, McQuay H et al 1996 Randomization is important in studies with pain outcomes: systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation in acute postoperative pain. British Journal of Anaesthesia 77:798–803

Collins S L, Moore R A, McQuay H J 1997 The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? Pain 72:95–97

Collins S L, Edwards J, Moore R A et al 2001 Seeking a simple measure of analgesia for mega-trials: is a single global assessment good enough? Pain 91:189–194

Cook R J, Sackett D L 1995 The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. British Medical Journal 310:452–454

Edwards J E, Oldman A, Smith L et al 1999a Oral aspirin in postoperative pain: a quantitative systematic review. Pain 81:289–297

Edwards J E, McQuay H J, Moore R A et al 1999b Reporting of adverse effects in clinical trials should be improved. Lessons from acute postoperative pain. Journal of Pain and Symptom Management 81:427–437

Evans F J 1974 The placebo response in pain reduction. In: Bonica J J (ed) Advances in neurology, vol 4. Raven Press, New York, p 289–296

Farrar J T, Portenoy R K, Berlin J A et al 2000 Defining the clinically important difference in pain outcome measures. Pain 88:287–294

Farrar J T, Young J P, LaMoreaux L et al 2001 Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 94:149–158

Gøtzsche P C 1993 Meta-analysis of NSAIDs: contribution of drugs, doses, trial designs, and meta-analytic techniques. Scandinavian Journal of Rheumatology 22:255–260

Gracely R H, Dubner R, Deeter W R et al 1985 Clinicians' expectations influence placebo analgesia. Lancet 1:43

Guyatt G H, Juniper E F, Walter S D et al 1998 Interpreting treatment effects in randomised trials. British Medical Journal 316:690–693

Haynes T K, Evans D E N, Roberts D 1995 Pain relief after day surgery: quality improvement by audit. Journal of One-Day Surgery Summer:12–15

Huskisson E C, Wojtulewski J A 1974 Measurement of side effects of drugs. British Medical Journal 2:698–699

Jaeschke R, Singer J, Guyatt G H 1989 Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. Controlled Clinical Trials 10:407–415

Jaeschke R, Adachi J, Guyatt G et al 1991 Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials. Journal of Rheumatology 18:447–451

James K, Forrest W, Rose R 1985 Crossover and noncrossover designs in four-point parallel line analgesic assays. Clinical Pharmacology and Therapeutics 37:242–252

Jones B, Jarvis P, Lewis J A et al 1996 Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. British Medical Journal 313:36–39

Kalso E, Tramèr M, Carroll D et al 1997 Pain relief from intra-articular morphine after knee surgery: a qualitative systematic review. Pain 71:127–134

Kalso E, Tramèr M R, McQuay H J et al 1998 Systemic local anaesthetic type drugs in chronic pain: a qualitative systematic review. European Journal of Pain 2:3–14

Kalso E, Smith L, McQuay H J et al 2002 No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour—lessons learned from IA morphine. Pain 98:269–275

Katz J, Kavanagh B P, Sandler A N et al 1992 Preemptive analgesia—clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. Anesthesiology 77:439–446

March L, Irwig L, Schwarz J et al 1994 N of 1 trials comparing a non-steroidal anti-inflammatory drug with paracetamol in osteoarthritis. British Medical Journal 309:1041–1046

Max M B, Laska E M 1991 Single-dose analgesic comparisons. In: Max M B, Portenoy R K, Laska E M (eds) Advances in pain research and therapy, vol 18. Raven Press, New York, p 55–95

Max M B, Culnane M, Schafer S et al 1987 Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. Neurology 37:589–596

McQuay H J 1991 N of 1 trials. In: Max M B, Portenoy R K, Laska E M (eds) Advances in pain research and therapy, vol 18. Raven Press, New York, p 179–192

McQuay H, Moore A 1996 Placebos are essential when extent and variability of placebo response are unknown. British Medical Journal 313:1008

McQuay H J, Moore R A 1998 An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press, Oxford

McQuay H J, Bullingham R E, Moore R A et al 1982 Some patients don't need analgesics after surgery. Journal of the Royal Society of Medicine 75:705–708

McQuay H J, Carroll D, Guest P G et al 1993 A multiple dose comparison of ibuprofen and dihydrocodeine after third molar surgery. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 31:95–100

McQuay H J, Carroll D, Jadad A R et al 1994 Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double-blind randomised controlled crossover trial with integral *n*-of-1 design. Pain 59:127–133

McQuay H, Carroll D, Moore A 1996 Variation in the placebo effect in randomised controlled trials of analgesics: all is as blind as it seems. Pain 64:331–335

Moher D, Schulz K F, Altman D G 2001 The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. BMC Medical Research Methodology 1:2

Moore A, Edwards J, Barden J 2003 Bandolier's little book of pain. Oxford University Press, Oxford

Moore R A, McQuay H J 1997 Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. Pain 69:287–294

Moore R A, Gavaghan D, Tramèr M R et al 1998 Size is everything—large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. Pain 78:209–216

Myers M G, Cairns J A, Singer J 1987 The consent form as a possible cause of side effects. Clinical Pharmacology and Therapeutics 42:250–253

Nikolajsen L, Ilkjaer S, Christensen J H et al 1997 Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. Lancet 350:1353–1357

Rigg J R A, Jamrozik K, Myles P S et al 2002 Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. Lancet 359:1276–1282

Rodgers A, Walker N, Schug S et al 2000 Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. British Medical Journal 321:1493

Rundshagen I, Schnabel K, Standl T et al 1999 Patients' vs nurses' assessments of postoperative pain and anxiety during patient- or nurse-controlled analgesia. British Journal of Anaesthesia 82:374–378

Schulz K F, Chalmers I, Hayes R J et al 1994 Failure to conceal treatment allocation schedules in trials influences estimates of treatment effects. Controlled Clinical Trials 15:63S–64S

Schulz K F, Chalmers I, Hayes R J et al 1995 Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. Journal of the American Medical Association 273:408–412

Schwartz D, Lellouch J 1967 Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. Journal of Chronic Disease 20:637–648

Senn S 1993 Cross-over trials in clinical research. Wiley, Chichester

Senn S 1997 Statistical issues in drug development. Wiley, Chichester

Shapiro A P, Myers T, Reiser M F et al 1954 Comparison of blood pressure response to veriloid and to the doctor. Psychosomatic Medicine 16:478–488

Smith L A, Oldman A D, McQuay H J et al 2000 Teasing apart quality and validity in systematic reviews: an example from acupuncture trials in chronic neck and back pain. Pain 86:119–132

Stubhaug A, Grimstad J, Breivik H 1995 Lack of analgesic effect of 50 and 100 mg oral tramadol after orthopaedic surgery: a randomized, double-blind, placebo and standard active drug comparison. Pain 62:111–118

Sunshine A, Olson N Z, Zighelboim I et al 1992 Analgesic oral efficacy of tramadol hydrochloride in postoperative pain. Clinical Pharmacology and Therapeutics 51:740–746

Turk D C, Dworkin R H, Allen R R et al 2003 Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain 106:337–345

Ulrich R S 1983 View through a window may influence recovery from surgery. Science 224:420–421

Wall P D 1992 The placebo effect: an unpopular topic. Pain 51:1–3

Wall P D 1993 Pain and the placebo response. In: Experimental and theoretical studies of consciousness, no. 174 (CIBA Foundation symposia series). Wiley, Chichester, p 187–216

Wall P D 1994 The placebo and the placebo response. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain, 3rd edn. Churchill-Livingstone, Edinburgh, p 1297–1308

CAPÍTULO 27

Opioides: mecanismos básicos

Anthony H. Dickenson y Brigitte Kieffer

Resumen

La morfina se ha convertido en el analgésico de referencia con el que se comparan todos los demás. También es uno de los fármacos más antiguos que se conocen. Sin embargo, sólo en los últimos 30 años, aproximadamente, se han esclarecido los detalles de la actuación de los opioides, sus receptores y sus acciones, y la investigación en este campo ha ganado un nuevo ímpetu. Se están introduciendo en la práctica clínica muchas nuevas formulaciones de opioides (véase Capítulo 28). Este capítulo examina cómo producen los opioides sus efectos celulares, y luego se detalla cómo actúan estos fármacos sobre los sistemas integrados, y cómo se relaciona todo esto con su uso en los pacientes. Comienza con los aspectos moleculares de los tres receptores de opioides principales (o «clásicos») –mu, delta y kappa– y el nuevo receptor ORL1, junto con nuestra comprensión y el avance que se está produciendo de los diferentes agonistas y antagonistas de los receptores. Se trata en profundidad el funcionamiento de los receptores de opioides y los ligandos endógenos y exógenos para los receptores. La segunda parte del capítulo se basa en los muchos estudios sobre los papeles fisiológicos de los receptores opioides. La primera ola de estudios sobre opioides localizó los mecanismos analgésicos opioides en una serie de sitios del sistema nervioso central (SNC) que incluían la médula espinal y varias estructuras supraespinales específicas. Se estudian detalladamente estos mecanismos, ya que el primero es la base de la administración medular de opioides como estrategia analgésica. También se tratará el conocimiento reciente de otras acciones opioides y sus efectos secundarios. La investigación del dolor ha cambiado de considerar modelos agudos simples en animales a incluir modelos que tienen una mayor duración y que intentan imitar estados de dolor clínicos. Como resultado, los estudios de la última década han proporcionado datos considerables sobre el hecho de que la morfina y otros opioides no tienen acciones fijas sino que actúan sobre mecanismos receptores que están sujetos a alteraciones por otros transmisores y receptores. Así pues, la patología y las alteraciones de la transmisión del dolor tienen repercusión sobre la analgesia y la tolerancia en diferentes estados dolorosos y, por consiguiente, la lesión tisular y nerviosa pueden modificar el grado de analgesia opioide. Se consideran los mecanismos que hay detrás de esos cambios, ya que este conocimiento puede llevar a mejorar el tratamiento opioide en alteraciones dolorosas difíciles. Se intentará trasladar esta investigación básica sobre las acciones moleculares y fisiológicas de los opioides y sus receptores al tratamiento opioide en pacientes.

INTRODUCCIÓN

El uso del opio como fármaco se remonta a miles de años antes de Cristo, y se ha detectado el uso de este extracto del exudado de *Papaver somniferum* en muchas civilizaciones antiguas, como Persia, Egipto y Mesopotamia. La Arqueología insinúa que el hombre de Neandertal usaba la adormidera hace unos treinta mil años. Homero, en *La Odisea*, dice «...una droga que tenía el poder de privar al pesar y a la ira de su aguijón, y de desterrar todos los recuerdos dolorosos...». La morfina, el principal elemento activo del opio, se ha convertido en el analgésico de referencia con el cual comparar los demás opioides. La clonación molecular de los tres receptores de opioides principales (o «clásicos») –mu, delta y kappa– y el avance que se está produciendo en los diferentes agonistas y antagonistas de los receptores ha hecho posible numerosos estudios sobre los papeles fisiológicos de los receptores de los opioides. Sin embargo, aún no se ha conseguido el desarrollo de nuevos analgésicos potentes que actúen sobre los receptores de opioides y que carezcan potencialmente de los efectos secundarios mediados clásicamente por los receptores mu. Además, los estudios realizados en la última década han mostrado que la morfina y otros opioides mu no siempre producen el mismo grado de analgesia y tolerancia en todas las afecciones. Así pues, diferentes agonistas mu pueden activar y regular diferencialmente la actividad del receptor mu; además, la analgesia opioide puede ser alterada por la presencia de inflamación y, también, por lesión nerviosa. Este capítulo examina el conocimiento actual sobre los aspectos moleculares de los receptores de los opioides, los mecanismos moleculares de acción de los opioides en sus receptores y su actividad en la médula espinal y en el cerebro relevantes para el alivio del dolor. También se presentan datos sobre los mecanismos por los cuales pueden alterarse los controles opioides en diferentes estados dolorosos, y se intentará relacionar esta investigación básica con el tratamiento opioide en los pacientes.

RECEPTORES DE OPIOIDES: ASPECTOS MOLECULARES

Componentes moleculares del sistema opioide: receptores, péptidos y sus genes

Desde los primerísimos días de la investigación opioide, parecía obvio que los alcaloides opioides actuaban sobre el sistema nervioso. La existencia de receptores específicos se demostró por la presencia de sitios de unión saturables y de gran afinidad en las preparaciones de membranas cerebrales (Pert & Snyder 1973, Simon et al 1973, Terenius 1973). Se observó que la naloxona, un derivado sintético de la morfina, bloqueaba la actividad de ésta, y se consideró que era el prototipo de antagonista opioide. A partir de ahí, se consideró que cualquier actividad biológica que fuera revertida por la naloxona era de naturaleza opioide. La química sintética proporcionó nuevos compuestos alcaloides con actividad opioide, que revelaron varias clases de receptores de opioides (Martin et al 1976). En última instancia, de los estudios farmacológicos surgieron tres subtipos principales de receptores de opioides, denominados mu, delta y kappa. Sin embargo, su caracterización molecular tuvo que esperar casi otros 20 años, debido a la escasez y a las propiedades fuertemente hidrófobas de estas proteínas receptoras de membrana.

El primer receptor opioide caracterizado a nivel molecular fue un receptor delta de ratón. La clonación molecular de este receptor se consiguió por clonación de expresión (Evans et al 1992, Kieffer et al 1992). El aislamiento de este ADNc supuso un hito en la investigación opioide (Barnard 1993, Brownstein 1993), y abrió el camino para la

exploración funcional del sistema opioide mediante enfoques de mutagénesis in vitro e in vivo. Un primer paso fue la identificación molecular de una familia de genes receptores de opioides, incluyendo mu, delta y kappa, así como los receptores ORL_1, íntimamente relacionados (Taylor & Dickenson 1998). Sus genes ya han sido clonados en muchas especies, incluyendo la especie humana, roedores, anfibios y pez cebra. En los seres humanos y en los ratones, los cuatro genes son altamente homólogos en su organización exón/intrón, derivada posiblemente de un ancestro común (para revisión, véase Kieffer 1995, 1997; véase también Tabla 27.1).

A principios de la década de 1970, la demostración de sitios de unión opioides disparó la búsqueda de ligandos endógenos. Met- y Leu- encefalinas, dos pentapéptidos íntimamente relacionados, fueron purificadas, por primera vez, a partir del cerebro, y secuenciadas (Hughes et al 1975). Desde entonces, se han aislado muchos péptidos más a partir de tejidos nerviosos, hipófisis y glándulas suprarrenales (Akil et al 1984). Estos péptidos comparten una secuencia N-terminal común –YGGFL/M– considerada el farmacóforo opioide, y que coincide parcialmente con la estructura de la morfina (Barnard 1993). A principios de la década de 1980 se clonaron tres genes que codificaban esos péptidos (Comb et al 1982, Kakidani et al 1982, Nakanishi et al 1979). Los genes codifican grandes proteínas precursoras, proopiomelanocortina, preproencefalina y preprodinorfina. La proopiomelanocortina produce el péptido opioide más grande, la β-endorfina, así como péptidos con actividades no opioides. Los precursores preproencefalina y preprodinorfina son procesados para generar varias copias de los péptidos encefalina y dinorfina, respectivamente. Todos los miembros de esta gran familia de péptidos opioides actúan como agonistas en los receptores mu, delta y kappa, con afinidades nanomolares y selectividades de receptor limitadas (Akil et al 1998). El descubrimiento de los péptidos opioides endógenos amplió aún más el panel de ligandos opioides disponibles con la síntesis de una amplia plétora de derivados de la encefalina, que completaban el gran repertorio de opioides de tipo alcaloide (Corbett et al 1993) para estudiar la función de los receptores mu, delta y kappa.

Receptores de opioides: estructura-actividad

Los receptores de opioides pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Esta familia de receptores incluye varios cientos de miembros en el genoma humano (Shacham et al 2001). Los GPCR contienen siete dominios hidrófobos transmembrana interconectados por asas cortas y presentan un dominio N-terminal extracelular y una cola C-terminal intracelular (Fig. 27.1A). Recientemente, se resolvió por cristalografía de rayos X la primera estructura de una GPCR, la rodopsina bovina (Palczewski et al 2000) y, actualmente, se utiliza clásicamente la organización heptahelicoidal de la rodopsina como templado para los estudios de modelado tridimensional de GPCR. Por tanto, como para otros GPCR, la estructura de los receptores de opioides se basa en alineamientos de secuencia con rodopsina, seguidos de modelado por computadora usando coordenadas de rodopsina. En la Figura 27.1B se muestra un modelo del receptor delta.

Los receptores mu, delta y kappa son altamente homólogos con dominios transmembrana y asas intracelulares mejor conservados (86-100%). Sin embargo, las asas extracelulares y las colas N- o C-terminales difieren en gran parte. Las comparaciones de secuencia, combinadas con experimentos de mutagénesis, han llevado a la identificación de dominios del receptor con funciones específicas (Fig. 27.1C). Las relaciones estructura-actividad en receptores de opioides han sido evaluadas con gran detalle en varias revisiones (véase Befort & Kieffer 1997, Chaturvedi et al 2000, Décaillot & Kieffer 2004, Law et al 1999). A continuación, se explican de forma resumida las principales conclusiones de este extenso conjunto de estudios de mutagénesis.

El sitio de unión

Dependiendo del tipo de ligando, el sitio de unión de los GPCR está localizado en los dominios extracelulares (p. ej., el receptor de trombina) o enterrado en el haz heptahelicoidal (los receptores de las pequeñas aminas biógenas). Otra posibilidad es que el sitio de unión

Tabla 27.1 Familia de los genes receptores de opioides

Nombre habitual	Mu	Delta	Kappa	ORL_1
Nombre del gen	OPRM1	OPRD1	OPRK1	$OPRL_1$
Locus del gen humano	6q24-q25	1p36.1-p34.3	8q11.2	20q13.33
Grupo de Unigene	Hs2353	Hs372	Hs89455	Hs2859
Tamaño del ARNm (kb)	10-16	8-9	5-6	3-4
Tamaño de la proteína (aminoácidos)	398 (roedores) 400 (seres humanos)	372	380	367 (roedores) 370 (seres humanos)
Agonista endógeno preferido	β-endorfina Encefalinas	Encefalinas	Dinorfinas	Nociceptina/orfanina FQ
Agonistas	Morfina DAMGO	DPDPE Deltorfina	U50,488H Enadolina	Ninguno
Antagonista	Naloxona CTAP	Naloxona Naltrindol	Naloxona Nor-BNI	Compuesto B

Se han identificado cuatro genes homólogos en el genoma de mamíferos. Dada la marcada homología de secuencia y a la organización genómica similar, el gen del receptor ORL es parte de la familia de los genes receptores de opioides. Este receptor, sin embargo, no muestra una alta afinidad de unión con los ligandos opioides. Toda la información genómica está disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov.

Compuesto B, (1-[(3R,4R)-1-ciclooctilmetil-3-hidroximetil-4-piperidil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona; CTAP (D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Arg-Thr-Pen-Thr-NH_2); DAMGO ([D-Ala^2 N-Me-Phe^4, Gly-ol^5] encefalina); DPDPE ([D-Pen^2, D-Pen^5]-encefalina); OFQ, orfanina FQ.

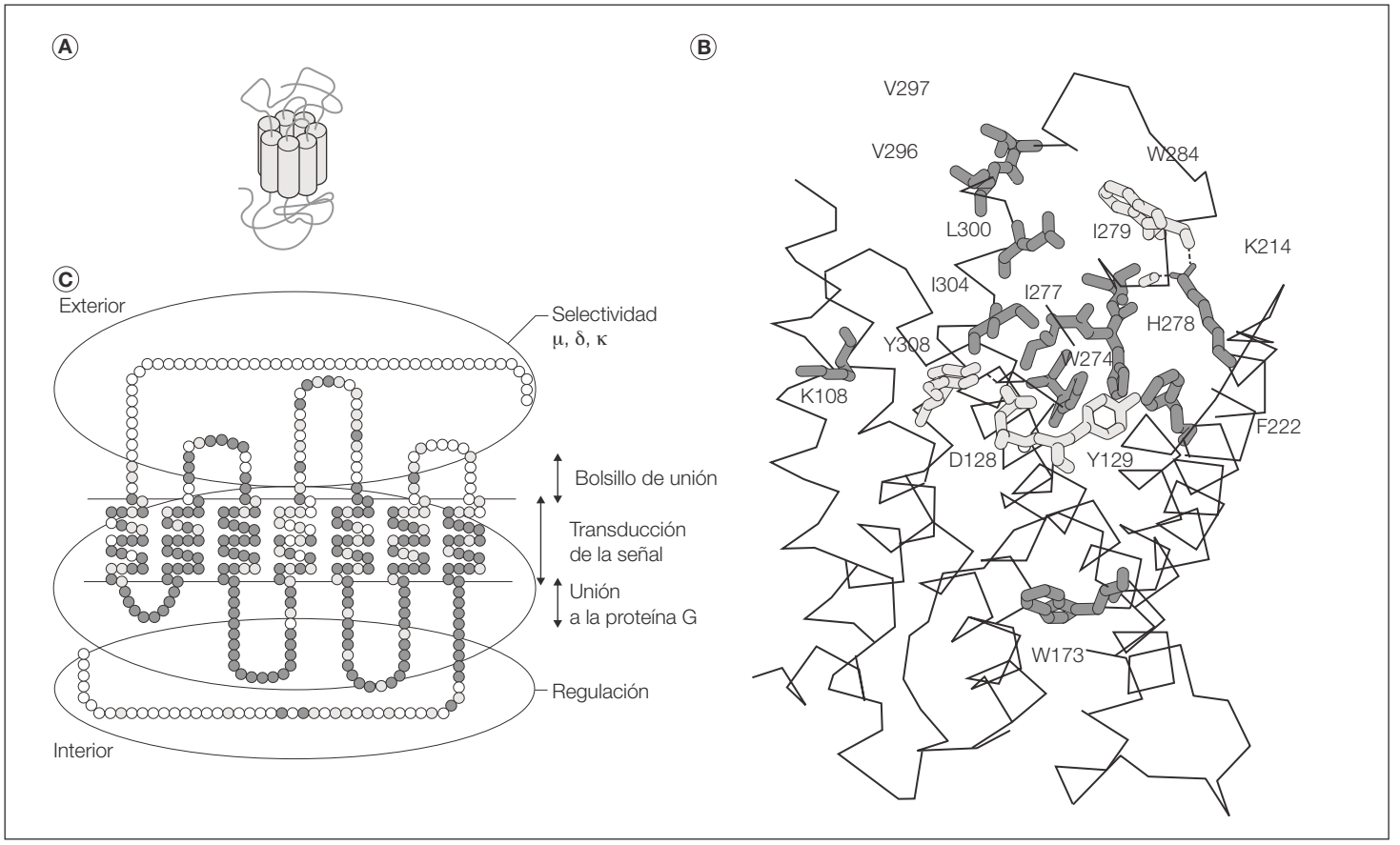


Fig. 27.1 Características estructurales de los receptores de opioides. **A** Topología general de un receptor acoplado a la proteína G. **B** Vista lateral de un modelo 3D del receptor delta, basado en la estructura radiográfica de la rodopsina bovina. Las cadenas laterales de los residuos aminoacídicos importantes para la unión de opioides (gris oscuro) o para la unión y activación (gris claro) se muestran como palos. El espacio extracelular está encima. **C** Dominios funcionales de los receptores de opioides. Se muestra un esqueleto del receptor de opioides delta. Los residuos de aminoácidos que difieren entre los receptores mu, delta y kappa se muestran como círculos abiertos, mientras que los residuos conservados o idénticos se indican como círculos gris claro y gris oscuro, respectivamente. (B, reproducido de Décaillot & Kieffer 2004.)

comprenda tanto regiones externas como transmembrana, como en el caso de los GPCR peptídicos, como los receptores de opioides.

Las asas extracelulares (e1, e2 y e3) de los receptores de opioides establecen el primer contacto con el ligando que se aproxima al sitio de unión, y son importantes para la selectividad mu/delta/kappa. El estudio de receptores mu quiméricos, que incorporan dominios de los receptores delta, kappa o incluso de angiotensina-II, llevó a la propuesta de que e1 y e3 son determinantes importantes en el receptor mu para la unión de alta afinidad de los compuestos mu-selectivos. Mediante experimentos de pérdida de función y de rescate de unión se disecó e3 en el receptor delta, y se vio que era el sitio más crítico de este receptor para la unión de alta afinidad de ligandos delta-selectivos. En los receptores kappa, los residuos aminoacídicos de e2 parecen representar una característica única que favorecería la unión de péptidos básicos de dinorfina, mientras que e3 también contribuye al reconocimiento de pequeños compuestos kappa-selectivos no peptídicos. En general, los dominios extracelulares de los receptores de opioides están considerados como puntos de anclaje de ligandos opioides grandes y como puertas que filtran la entrada de opioides en el bolsillo de unión.

En contraste con los dominios extracelulares, los dominios transmembrana (Tm) están muy conservados y forman un bolsillo de unión de opioides que es similar entre los receptores mu, delta y kappa. Los modelos informáticos en 3D han resaltado un bolsillo de unión que penetra en la mitad superior del haz helicoidal y que está compuesto por dos subsitios: un gran dominio hidrófobo está formado por residuos aromáticos que abarcan Tm 3, 4, 5, 6 y 7, mientras que un área hidrófila está situada encima de Tm3 y 7. Se probaron residuos de aminoácidos por mutagénesis de sitio específico y los datos de los estudios sobre el receptor delta, por ejemplo, confirmaron la implicación de Y129 (Tm3), W173 (Tm4), F222 (Tm5), W274, I277, I278, H279, W284 (Tm6) y L300, I304, Y308 (Tm7), para formar el bolsillo hidrófobo. Los grupos hidroxilo de Y129 (Tm3) y de Y308 (Tm7), así como el grupo carboxilo de D128 (Tm3), delimitan la parte hidrófila del sitio,y se propuso que D128 fuera el contra-ión de la amina protonada universal presente en todos los ligandos opioides (para discusión, véase Décaillot & Kieffer 2004). La línea de unión de los tres receptores fue investigada con estudios de accesibilidad de cisteína de Tm6. Se observó que la mitad externa de la hélice era accesible al agua en cada caso, lo que es compatible con la idea de un bolsillo de unión que penetra hasta la mitad del haz helicoidal.

Activación del receptor

Varios experimentos de mutagénesis de sitio específico proporcionaron los primeros indicios sobre los determinantes de activación en los receptores de opioides. Las más interesantes son las mutaciones que inducen la activación constitutiva del receptor, es decir, una actividad independiente del ligando. En el receptor delta, D128 (Tm3) sustituido por Q, A, K o H, aumenta la actividad espontánea del receptor (Befort et al 1999, Cavalli et al 1999). Es más, el mutante Y308F (Tm7) también es un receptor mutante activado constitutivamente (CAM). El modelado 3D indica un posible enlace de hidrógeno entre D128 e Y308, lo que sugiere que una interacción interhelicoidal Tm3-Tm7 podría contribuir a mantener el receptor en una conformación

inactiva (Befort et al 1999). Es interesante destacar que la mutación de una S conservada en Tm4 transformó, inesperadamente, antagonistas clásicos –la naloxona en particular– en agonistas en los receptores mu, delta y kappa, lo que sugiere que Tm4 desempeña un papel en el proceso de activación (Claude et al 1996, Law et al 1999). Sin embargo, estos estudios de mutagénesis de sitio específico permanecen limitados a los dominios de unión de agonistas del receptor.

Recientemente, se usó un enfoque de mutagénesis al azar en un intento por visualizar todo el proceso de activación sin ninguna suposición preconcebida guiada por el modelo (Décaillot et al 2003). Se generó al azar una colección de unos 3.000 receptores delta mutantes, y se cribó en busca de actividad constitutiva, usando un ensayo señalizador de gen reportero. Se aislaron 30 receptores CAM y se encontraron mutaciones puntuales distribuidas por toda la proteína receptora, lo cual indicaba que muchos dominios del receptor podían contribuir a la activación del receptor. Se analizaron las mutaciones dentro del haz helicoidal, así como en e3, en un modelo 3D del receptor. Sorprendentemente, las mutaciones activadoras se agrupaban en el espacio y mostraban una vía de activación por toda la proteína receptora. A partir de este estudio, se propuso un mecanismo por el que el ligando opioide se uniría a e3 y desestabilizaría las interacciones Tm6-Tm7 en la cara extracelular del receptor. Al entrar en el bolsillo de unión, los agonistas anfífilos desorganizarían las fuertes interacciones hidrófilas e hidrófobas que mantienen a Tm3-Tm6-Tm7 empacadas fuertemente en el receptor inactivo. Tm3 se movería hacia Tm4, mientras que Tm6 y Tm7 se separarían el uno del otro. Este movimiento helicoidal se propagaría a la cara citoplásmica del receptor rompiendo un cierre iónico entre Tm6 y Tm7. Las modificaciones estructurales resultantes de i3 y de los dominios C-terminales proximales a la membrana favorecerían la activación de la proteína G. El último paso concuerda con la observación previa de que los péptidos que compiten con i3, pero no con i2, alteran el acoplamiento con el receptor delta (Georgoussi et al 1997). Muchos de los residuos que se encontraron mutados en el estudio de mutagénesis al azar se conservan en receptores mu, delta y kappa, así como en otros GPCR, lo que sugiere que este mecanismo puede ser ampliamente aplicable.

Señalización

Los receptores de opioides están acoplados a proteínas inhibidoras Go/Gi, y se ha demostrado la modulación de muchos efectores de la proteína G tanto en células transfectadas como en tejidos nativos (para revisión, véase Law et al 2000, Williams et al 2001). Los opioides inhiben los canales del calcio dependientes del voltaje o activan hacia dentro los canales del potasio rectificadores, disminuyendo así la excitabilidad neuronal. Los opioides también inhiben la vía AMPc y desactivan las cascadas de proteína cinasa activada por mitógeno (MAP); ambas actividades afectan los sucesos citoplásmicos y la actividad transcripcional de la célula. Finalmente, se ha demostrado una interferencia entre el receptor mu y el receptor de insulina (Li et al 2003), ampliando el panel de las cascadas de señalización asociadas con el receptor de opioides. En concordancia con sus asas intracelulares altamente homólogas, los tres receptores de opioides muestran propiedades de acoplamiento similares, aunque se han observado algunas diferencias en las ratios de Go/Gi activadas por mu, delta o kappa en sistemas de expresión heterólogos (Law & Loh 1999). Queda por esclarecer si éste es el caso en las redes neuronales.

Más importante para la fisiología celular es la rápida terminación de la señalización por el receptor, y se sabe que varios procesos reguladores siguen la activación del receptor inducida por agonistas, como la fosforilación de receptores intracelulares determinantes por varias proteínas cinasas, la unión de la arrestina a dominios fosforilados, el desacoplamiento del receptor de las proteínas G, la endocitosis rápida del receptor, y el reciclado o la regulación a la baja del receptor. Todos estos fenómenos producen la desensibilización de la señalización del receptor. Experimentos de truncación del receptor o de mutagénesis puntual en receptores de opioides han demostrado el importante papel de la cola C-terminal en todos los sucesos reguladores (para el receptor delta, véase Décaillot & Kieffer 2004). Se ha investigado aún más la correlación entre estos sucesos diferentes, especialmente en receptores mu mutantes (para revisión, véase Law et al 1999), y los datos indican que la fosforilación no es obligatoria para la internalización, o que la regulación a la baja no se correlaciona necesariamente con la desensibilización. Por tanto, muchos mecanismos moleculares distintos contribuyen de forma concomitante a la modulación de las actividades del receptor de opioides que implican la interacción de los dominios intracelulares del receptor con proteínas citoplásmicas específicas. Éstas difieren claramente de célula a célula y, en gran parte, están por descubrir (Brady & Limbird 2002). Como es lógico, las grandes diferencias de las estructuras C-terminales de los receptores de opioides deben llevar a una fisiología distinta del receptor mu, delta y kappa, a pesar de las similitudes de sus capacidades de unión y transducción (Fig. 27.1C). Un buen ejemplo es la observación de que, tras la internalización inducida por agonistas, los receptores mu se reciclan eficazmente a la superficie celular, mientras que los receptores delta están destinados a la degradación lisosómica; dos destinos endocíticos diferentes que pueden ser modificados por intercambio C-terminal (Tanowitz & Von Zastrow 2003).

Diversidad de los receptores de opioides: base molecular de los subtipos farmacológicos

La farmacología de los receptores de opioides es compleja, y se ha propuesto la existencia de múltiples tipos de receptores mu (Pasternak 1993), delta (Traynor & Elliott 1993, Zaki et al 1996) y kappa (Traynor 1989), a partir de una amplia plétora de experimentos in vivo e in vitro. La clonación de genes sólo ha proporcionado tres genes receptores, y la base molecular de la diversidad farmacológica sigue siendo materia de debate (Befort & Kieffer, 1997, Zaki et al 1996). La clonación homóloga y la búsqueda bioinformática en genomas de mamíferos no han proporcionado pruebas de la existencia de genes de receptores de opioides adicionales íntimamente relacionados. El empalme alternativo podría generar, potencialmente, variantes de proteína receptora de los tres genes de receptores de opioides conocidos. Experimentos de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) han permitido la detección en varias líneas celulares o tejidos de transcriptos alternativos de los tres receptores, con abundancias definitivamente más bajas que las de los tres transcriptos conocidos. Las variantes de ARNm de los receptores delta y kappa codifican receptores truncados –por tanto, probablemente no funcionales– (para revisión, véase Gavériaux-Ruff & Kieffer 1999). Los ARNm de los receptores mu alternativos codifican receptores con términos C variables y se han descrito, en sistemas transfectados, algunas alteraciones de las propiedades de unión o de señalización de los receptores codificados putativos (Bolan et al 2004).

Hasta la fecha, ha sido extremadamente difícil establecer la importancia biológica de estos transcriptos alternativos in vivo y correlacionar su existencia con los múltiples subtipos de receptores de opioides descritos antes por la farmacología. Por otra parte, una creciente evidencia apoya la idea de que las tres proteínas receptoras conocidas, mu, delta y kappa, pueden adoptar múltiples conformaciones activas que contribuirían a la heterogeneidad farmacológica. En un informe anterior, la extensa mutagénesis del sitio específico de unión del opioide en el receptor delta mostró conjuntos únicos de interacciones para cada uno de los doce compuestos opioides en estudio (Befort et al 1996). Estos datos sugirieron la existencia de sitios de unión múltiples,

abriendo camino a la posible existencia de múltiples estados conformativos ligando-receptor. Posteriormente, esto fue confirmado funcionalmente con el descubrimiento de respuestas del receptor dependientes del ligando. Especialmente sorprendente fue el hallazgo de que, en contraste con el agonista peptídico mu DAMGO, la morfina no podía inducir la internalización del receptor mu, mientras que ambos compuestos señalizaban eficazmente dentro de la célula (Arden et al 1995, Keith et al 1996). Estudios posteriores en células transfectadas confirmaron que la activación del receptor y las subsiguientes regulaciones son fuertemente dependientes del agonista, y que la eficacia de los agonistas no se correlaciona necesariamente con su capacidad de inducir la fosforilación, la internalización o la desensibilización del receptor (Von Zastrow et al 2003). La mejor interpretación posible de esos datos es que existen múltiples conformaciones activas del receptor, y que están siendo estabilizadas por ligandos individuales, una idea que ha sido propuesta e investigada en otros GPCR (para un ejemplo reciente, véase Beinborn et al 2004). Una importante implicación es que el complejo ligando-receptor, más que el mismo receptor, determina en última instancia la respuesta celular fisiológica. Por tanto, una simple proteína receptora (el receptor mu) es capaz de desencadenar distintas respuestas farmacológicas, dependiendo del ligando unido.

Tan importante, por lo menos, como el ligando que interacciona es el ambiente celular del receptor. Muchas proteínas interaccionan directamente con el receptor, modulando así su conformación y actividad. Más allá de las conocidas proteínas alfa Go/Gi, calmodulinas, cinasas y arrestinas, otras proteínas reguladoras, las unidades de andamiaje multidominio o moléculas acompañantes, pueden influir sobre la farmacología del receptor de opioides, como se demostró para otros varios GPCR (Brady & Limbird 2002). Recientemente, enfoques proteómicos han llevado a la identificación de nuevos compañeros interactivos para las colas C-terminales de los receptores de opioides, incluyendo proteínas señalizadoras (fosfolipasa A2), citoesqueléticas (filamina y periplaquina) o de domiciliación (GASP) (para revisión, véase Contet et al 2004). Este campo de investigación se está expandiendo rápidamente, y se está investigando la importancia de estas interacciones en la unión y señalización de opioides.

Otro posible modulador del receptor es el receptor mismo. La posibilidad de que puedan existir los GPCR como complejos diméricos u oligoméricos ha alcanzado mucha aceptación en los últimos años. La coexpresión de los receptores delta y kappa en células transfectadas produjo heterodímeros delta-kappa, como lo demostraron experimentos de coinmunoprecipitación, y, lo que es más importante, modificaciones importantes de la unión de ligandos (Jordan & Devi 1999). En este contexto experimental, la disminución de la unión de ligandos mu y delta selectivos, con un aumento concomitante de la unión de opioides no selectivos, era compatible con una farmacología kappa-2. De forma similar, la coexpresión de los receptores mu y delta produjo una alteración de la unión y señalización de opioides que se atribuyó a la dimerización del receptor (para revisión, véase Devi 2001, Levac et al 2002). Los datos, tomados en conjunto, sugieren que la asociación física de receptores de opioides –como homodímeros o como heterodímeros– crea nuevas entidades receptoras, con actividades farmacológicas únicas que aumentan potencialmente la heterogeneidad de los receptores de opioides. Si la dimerización del receptor, o la interacción con otras proteínas compañeras, modula verdaderamente la farmacología de los opioides in vivo sigue siendo una cuestión importante.

Finalmente, todo el contexto celular añade otro nivel de complejidad a las respuestas biológicas a los agonistas. En primer lugar, las subunidades alfa-G, consideradas los efectores señalizadores clásicos, difieren entre los tipos celulares. En segundo lugar, el número de posibles vías señalizadoras asociadas con proteína G se ha expandido de manera espectacular más allá de los clásicos sistemas generadores segundo mensajero (Marinissen & Gutkind 2001). En conjunto, las combinaciones variables de proteínas alfa-G y la naturaleza de las redes señalizadoras intracelulares asociadas generan, necesariamente, respuestas celulares específicas que representan otra fuente de heterogeneidad farmacológica, especialmente en el análisis de respuestas complejas, como las conductas nociceptivas.

En conclusión, los enfoques moleculares han proporcionado una nueva perspectiva de los receptores de opioides que deben ser considerados como unidades dinámicas multicomponentes, más que como una sola entidad proteica. La respuesta biológica específica está provocada y determinada por el receptor unido al ligando dentro de su microambiente neuronal. La posibilidad de múltiples formaciones activas del receptor, que son influenciadas por la naturaleza química del agonista y moduladas por proteínas compañeras interactivas, intracelulares o de membrana, forma la base de la enorme diversidad de receptores de opioides. Por tanto, no hay duda de que varios perfiles o «subtipos» farmacológicos mu, delta y kappa pueden proceder de la activación de las tres proteínas receptoras, mu, delta y kappa, dependiendo del contexto experimental.

De hecho, a medida que se desarrolla la farmacología molecular in vivo, es probable que la complejidad de las respuestas opioides se extienda mucho más allá de los subtipos farmacológicos descritos previamente. Fue particularmente intrigante la reciente observación de que la morfina internaliza eficazmente los receptores mu en dendritas, pero no en los cuerpos celulares de las neuronas del núcleo accumbens (Haberstock-Debic et al 2003), un hallazgo que no se podía prever por los estudios previos en sistemas de expresión clásicos o por experimentos que utilizaban homogeneizados de cerebro y animales enteros. La compartimentalización celular y, por consiguiente, la localización precisa del receptor, es una fuente adicional de heterogeneidad farmacológica.

El hallazgo de respuestas desencadenadas por agonistas en el receptor mu tiene importantes implicaciones terapéuticas. Experimentos de desactivación de genes han demostrado definitivamente que los receptores mu median todas las actividades de la morfina (Kieffer & Gavériaux-Ruff 2002, Matthes et al 1996), descartando la posibilidad de que las acciones beneficiosas (analgesia) y las no deseables (tolerancia, dependencia, depresión respiratoria) del opioide prototípico puedan ser mediadas por dos entidades moleculares distintas, y por tanto, objetivos terapéuticos distintos. Sin embargo, la señalización del receptor mu es disociable de la fosforilación, internalización o regulación a la baja del receptor mu (véase más arriba). Como la señalización de la morfina desencadena niveles bajos de regulación del receptor, ha habido mucha especulación sobre la posibilidad de que la señalización mantenida de morfina pueda inducir, de hecho, las adaptaciones celulares y neuronales responsables de la tolerancia y de la dependencia (Kieffer & Evans 2002). Por tanto, hay por lo menos dos «tipos» de receptor mu activo que podrían ser definidos como receptores altamente regulados o como mal regulados, y ser representados por complejos receptores DAMGO/mu y morfina/mu. Aunque la mayoría de los agonistas mu disponibles actualmente parece provocar una profunda tolerancia in vivo (Evans et al 2000), existe la fascinante posibilidad de que la selección como objetivo de la formación altamente regulada del receptor lleve a un potente analgésico no adictivo. Como sólo estamos empezando a comprender la base molecular de la heterogeneidad del receptor opioide mu, el diseño racional de tales fármacos representa en la actualidad un objetivo muy lejano.

FISIOLOGÍA DE LOS OPIOIDES Y DOLOR

Receptor de opioides y acciones peptídicas: vías pertinentes para el dolor

Se cree que el acoplamiento de los receptores de opioides a los canales iónicos de K^+ y Ca^{2+} es un mecanismo fundamental por el cual producen analgesia los opioides exógenos o endógenos. En última instancia, la activación de los tres receptores de opioides, así como la del receptor ORL, y la subsiguiente modificación de las actividades del canal

iónico inhibirán la actividad neuronal y celular. La localización de los receptores en los circuitos sinápticos tendrá una relación con lo que produce en términos de función en sistemas integrados. Así, la apertura de los canales del potasio, el efecto mejor documentado de la activación del receptor de opioides, inhibirá la liberación del transmisor si los receptores están en terminales presinápticas, e inhibirá el disparo neuronal si el receptor de opioides se encuentra en los cuerpos celulares neuronales postsinápticamente.

La naturaleza de la neurona es otra cuestión. La activación del receptor de opioides puede causar efectos positivos por medio de los cuales la inhibición de una neurona permita que otras neuronas por delante se activen. Así, en los sistemas integrados, los opioides no sólo producen inhibición, y es probable que esto contribuya a la excitabilidad con baja dosis de las neuronas, de los mecanismos analgésicos supraespinales, a la emesis y a los efectos gratificantes de los opioides. Esta desinhibición se produce por medio de la inhibición opioide de neuronas inhibidoras, como las células que contienen GABA. De esta manera, la reducción de una inhibición permite la facilitación en un circuito.

Supresión del receptor opioide o genes de péptidos in vivo: consecuencias sobre la farmacología del dolor

Técnicas de recombinación homóloga han llevado a la producción de ratones con deleciones marcadas de genes, y se han creado líneas de ratones carentes de cada uno de los componentes del sistema opioide. Estas técnicas incluyen la desactivación de genes de los receptores mu, delta o kappa, así como de genes de endorfina/POMC, proencefalina o predinorfina (para revisión, véase Kieffer & Gavériaux-Ruff 2002). Todos los ratones mutantes son viables y fértiles, lo mismo que los ratones con triple mutación, carentes de todos los receptores de opioides, lo que indica que el sistema opioide no es esencial para la supervivencia. Muchos investigadores han analizado las conductas espontáneas de estas líneas desactivadas, así como las respuestas de los ratones deficitarios en receptores a fármacos opioides y no opioides prototípicos (Gavériaux-Ruff & Kieffer 2002, Kieffer & Gavériaux-Ruff 2002, Pintar & Kieffer 2004). Se resumirán aquí varios de los hallazgos relacionados con la investigación del dolor.

Un aspecto importante fue la aclaración de dianas moleculares in vivo para los opioides clínicamente útiles o para los compuestos opioides usados clásicamente en farmacología para estudiar la función de los receptores mu, delta y kappa. Un hallazgo importante fue la abolición de todos los efectos de la morfina en ratones carentes de receptores mu, lo que indica que un solo producto génico es esencial para el amplio espectro de acciones de la morfina, tanto beneficiosas como adversas. Además, la fuerte reducción de hipolocomoción, analgesia y aversión U50,488H en ratones deficitarios en receptores kappa y la analgesia U50,488H mantenida en ratones carentes de receptores mu o delta, confirmaron la actividad selectiva de este agonista kappa prototípico in vivo; también demostraron que la analgesia mediada por receptores kappa es independiente de la analgesia mediada por receptores mu y delta, por lo menos en modelos de dolor térmico agudo. Finalmente, la exploración de las actividades analgésicas de DPDPE y deltorfina, considerados los agonistas selectivos delta de referencia, ha sido muy informativa. Los resultados de estudios, realizados en laboratorios separados, que investigaban las actividades delta agonistas en ratones con desactivación del receptor mu o delta, han sido sumamente diversos. Los datos mostraron propiedades antinociceptivas mantenidas o disminuidas de los dos compuestos en ambos animales mutantes (Kieffer & Gavériaux-Ruff 2002). Un estudio reciente presentó la comparación directa de las dos líneas de ratones en respuesta al tratamiento con DPDPE y deltorfina (Scherrer et al 2004). En pruebas de inmersión de cola no hubo analgesia en el mutante completo mu y hubo analgesia completa en el mutante completo delta, esta última revertida por el antagonista mu CTOP. En la prueba de la placa caliente, los dos compuestos produjeron analgesia completa en ratones con desactivación de mu y una analgesia menor, pero importante, en los mutantes mu. También en esta prueba, la deltorfina produjo una analgesia débil, pero medible, en el mutante completo doble mu/kappa, que expresaban sólo los receptores delta. En conjunto, estos datos sugieren que los receptores mu, más que los delta, son reclutados por los agonistas delta en la analgesia espinal, y que tanto los receptores mu como los receptores delta contribuyen a la analgesia supraespinal. Aunque las conclusiones sólo son aplicables a modelos conductuales de dolor térmico agudo, estos datos han revelado la necesidad de desarrollar agonistas delta no peptídicos más selectivos para validar aún más los receptores delta como posibles blancos terapéuticos en el control del dolor. Las conclusiones sobre la farmacología de los opioides a partir de los datos obtenidos en ratones con genes desactivados se muestran en la Figura 27.2.

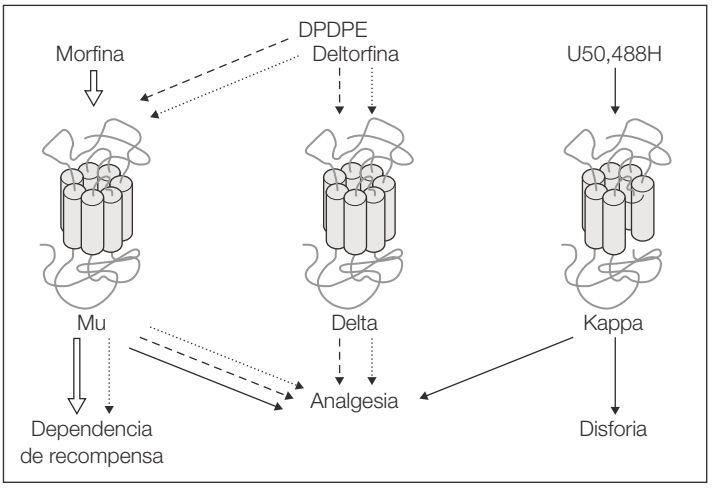


Fig. 27.2 Desactivación del gen del receptor de opioides y farmacología de los opioides. Se han estudiado las actividades farmacológicas de los agonistas prototípicos de los receptores de opioides en ratones que carecían del gen del receptor de opioides mu, delta o kappa. Las principales conclusiones de los datos están resumidas en este esquema. Los receptores mu son esenciales para todas las actividades biológicas de la morfina. Los receptores kappa son responsables de las propiedades analgésicas y aversivas del compuesto de referencia U50,488H. Las actividades analgésicas de los agonistas delta usados actualmente (DPDPE, deltorfina) necesitan receptores mu y delta. (Reproducido de Kieffer & Gavériaux-Ruff 2002. Copyright 2002 Elsevier Ltd.)

Otro aspecto importante es la contribución respectiva de cada componente del sistema opioide a la regulación del dolor fisiológico. Se examinaron las respuestas nociceptivas a varios estímulos nocivos agudos en todas las líneas, con genes desactivados, y se resumen en la Tabla 27.2. En conjunto, los datos muestran principalmente una sensibilidad dolorosa aumentada, concordante con la idea de un tono opioide antinociceptivo. También se han descrito algunas respuestas paradójicas –por ejemplo, disminución de la hiperalgesia de contorsión o inflamatoria en el receptor mu desactivado, y reducción de la irritación por formalina en los mutantes completos preproencefalina (véase Tabla 27.2)– lo cual permanece inexplicable.

También son importantes los informes de muchos investigadores que usaron ratones con desactivación de los genes mu, delta o kappa, y que sugieren que los tres receptores regulan distintas modalidades de dolor. Recientemente, un estudio comparativo directo de las tres líneas

Tabla 27.2 Fenotipos de los ratones carentes de genes del sistema opioide en modelos conductuales de dolor

Gen desactivado	Mu	Delta	Kappa	Triple mu/ delta/kappa	Preproencefalina	Preprodinorfina
Dolor térmico	+* (2, 3, 8, 10)	NC (5, 7, 10)	+* (10)	+ (10)	+ (1)	+* (9)
Dolor mecánico	+* (10)	+* (10)	NC (4, 10)	+ (10)	NR	NC (9)
Dolor químico	– (6) + (10	NC (5, 7, 10)	+ (4)	+ (10)	– (1)	NC (9)
Dolor inflamatorio	– (8)	+* (10)	NC (10)	+ (10)	NR	+ (9)

*Esta tabla resume las modificaciones de las respuestas nociceptivas en animales genomanipulados. +, dolor aumentado; – dolor reducido; NC, sin cambios; NR, no informado. * significa que, en algunos informes (no indicados en la tabla), no se encontró cambio (para más detalles, véase Kieffer 2000). Se evaluó el dolor térmico utilizando las pruebas del coletazo, de la placa caliente o la prueba plantar. El dolor mecánico se midió usando la prueba de presión de la pata o los filamentos de Von Frey. El dolor químico se exploró basándose en el estremecimiento con ácido acético o en la fase temprana de la prueba de la formalina. El dolor inflamatorio se midió en la fase tardía de la prueba de la formalina o después de tratamiento con el adyuvante completo de Freund. La mayoría de los mutantes muestran aumento de la sensibilidad dolorosa de acuerdo con la idea de un tono opioide antinociceptivo. Se describen algunas respuestas paradójicas (disminución del dolor). Se han estudiado los mutantes completos de preprodinorfina en un modelo de dolor neuropático (no mostrado en la tabla), y se observó un fenotipo bifásico. Aún no se han descrito las respuestas dolorosas en ratones carentes de bendorfina.*
(1) Konig et al 1996; (2) Sora et al 1997; (3) Matthes et al 1998; (4) Simonin et al 1998; (5) Zhu et al 1999; (6) Sora et al 1999; (7) Filliol 2000; (8) Qiu et al 2000; (9) Wang et al 2001; (10) Martin et al 2003.

mutantes aclaró esta cuestión. Se compararon las respuestas de ratones con desactivación de receptores de opioides, aislados o en combinación, en varios modelos de dolor agudo, y se confirmaron los distintos modelos de actividades tónicas antinociceptivas (Martin et al 2003):

- La ausencia de receptores mu influyó en las respuestas a la nocicepción mecánica, química y térmica supraespinal.
- La falta de receptores kappa modificó la nocicepción mediada espinalmente y el dolor visceral químico.
- La ablación de los receptores delta aumentó la nocicepción mecánica y el dolor inflamatorio.

Se describieron diferencias de género en todos los fenotipos y, en conjunto, los datos concordaron con la farmacología previa. Es importante destacar que la deleción de los tres receptores de opioides (desactivación triple), aumentó considerablemente la sensibilidad dolorosa en todas las pruebas y en ambos géneros, lo que sugiere que aunque la contribución específica de cada receptor de opioides es sutil, el sistema opioide en conjunto ejerce un considerable tono inhibidor sobre el dolor fisiológico.

Sólo recientemente se ha estudiado el desarrollo del dolor crónico en ratones mutantes. Los ratones con desactivación delta no mostraron un fenotipo detectable en ningún modelo de dolor agudo, pero mostraron una respuesta nociceptiva aumentada en ambas fases de la prueba de la formalina. Este resultado proporciona evidencia genética de una participación de los receptores delta en el dolor inflamatorio (Martin et al 2003), un papel que se ha propuesto basándose en datos farmacológicos (Dondio et al 2001). Sólo se han estudiado ratones carentes de preprodinorfina en modelos de dolor neuropático e inflamatorio (Wang et al 2001), y los datos indican un papel bifásico de la prodinorfina en el control de las respuestas nociceptivas, que puede resultar de las actividades duales del péptido, opioides (kappa) y no opioides (N-metil-D-aspartato, NMDA).

En conclusión, el análisis del sistema opioide en ratones con genes desactivados proporciona evidencia genética de que los receptores mu, delta y kappa, activados por péptidos endógenos, contribuyen a modular el dolor. Estos ratones mutantes muestran respuestas alteradas en muchas otras conductas, incluyendo conductas adictivas (para revisión, véase Kieffer & Gavériaux-Ruff 2002) y emocionales (Filliol et al 2000). Ampliando los datos de la farmacología, las manipulaciones genéticas revelan inequívocamente contribuciones únicas de cada péptido y receptor de opioides a la biología de los opioides. En el futuro, el desarrollo de la desactivación condicional de genes y la sofisticación de los modelos de dolor crónico en el ratón deben revelar las poblaciones de receptores específicos de opioides, así como los sitios de liberación de péptidos opioides, que controlan los estados de dolor anómalos.

La activación del sistema opioide por agonistas del receptor puede producir una considerable antinocicepción, como lo demostraron varios estudios preclínicos (Dickenson 1994, 1995, Mao et al 1995, Ossipov et al 1995a, 1995b, Yaksh & Noueihed 1985) y su amplia manipulación clínica (McQuay et al 1992). La liberación endógena de endorfinas y encefalinas de las neuronas espinales intrínsecas es estimulada sólo por estímulos de alta intensidad (Lucas & Yaksh 1990), y en condiciones normales, aun cuando el antagonista opioide naloxona no produzca hiperalgesia (Yaksh 1989), los datos de los estudios de desactivación revelan un control tónico mediado por opioides.

El descubrimiento de que los péptidos opioides endógenos, y las encefalinas en particular, son desactivadas por dos metalopeptidasas –endopeptidasa neutra y aminopeptidasa N– llevó a la producción de los llamados «inhibidores duales». Éstas son moléculas únicas con capacidad de bloquear ambas enzimas y, por tanto, producen una protección de un gran número de opioides endógenos disponibles de la familia de las encefalinas. Se han usado estos compuestos como forma de desarrollar analgésicos «fisiológicos» que pueden carecer de alguno de los efectos secundarios de la morfina, protegiendo los opioides endógenos liberados durante la actividad sináptica más que, simplemente, activando el receptor. Este enfoque ha llevado a la producción de varios compuestos y, más recientemente, se ha diseñado una serie de inhibidores aminofosfínicos duales de las dos enzimas catabolizadoras de encefalinas. Estos tipos de compuestos son eficaces en diversas pruebas, como

la prueba de la placa caliente, del coletazo de la rata, pruebas de retorcimiento y de formalina. En estas condiciones, los niveles extracelulares de encefalinas endógenas en áreas cerebrales relacionadas con el dolor están aumentados. Globalmente, los compuestos producen efectos que alcanzan alrededor del 40% de la analgesia máxima, y pueden ser antagonizados por la inyección previa de naloxona. Como el aumento de los niveles de encefalina endógena es paralelo a las respuestas nociceptivas, está claro que la razón del tono sutil es el rápido metabolismo de estos péptidos (Le Guen et al 2003).

Además de los estudios en sistemas opioides endógenos, los estudios de la activación del sistema receptor de opioides mediante agonistas exógenos han proporcionado datos que sugieren una cantidad sustancial de plasticidad en estados de dolor persistentes. Aunque tales cambios son beneficiosos en presencia de inflamación, el dolor neuropático debido a lesión nerviosa periférica suele mostrar sensibilidad reducida a los opioides. Esto es evidente preclínicamente (Mao et al 1995, Ossipov et al 1995a), donde la vía de administración es de importancia fundamental (Suzuki et al 1999), y clínicamente (Jadad et al 1992, Portenoy et al 1990), que está rodeado de gran controversia. Los mecanismos por los cuales puede estar reducida la sensibilidad a los opioides tras una lesión nerviosa incluyen una reducción de los receptores de opioides espinales (Porreca et al 1998), receptor no opioide expresando alodinia mediada por fibra Aβ, antagonismo aumentado de la colecistocinina a las acciones opioides (Nichols et al 1995) e hiperexcitabilidad de las neuronas del asta dorsal mediada por NMDA, que necesita probablemente una mayor acción contraria opioide inhibidora (Dickenson 1997). Estas cuestiones se explicarán en esta sección, más adelante.

Analgesia espinal

Técnicas autorradiográficas e inmunohistoquímicas han demostrado que, en la médula espinal, los receptores de opioides están localizados principalmente en el asta dorsal superficial (láminas I y II), con una población menor en capas más profundas (Besse et al 1990b, Rahman et al 1998). La contribución de los receptores mu, delta y kappa a la capacidad de unión total de opioides en toda la médula espinal se estima en el 70, 24 y 6%, respectivamente (Besse et al 1990a, 1990b), en una localización predominantemente presináptica (> 70%), en las terminales centrales de los aferentes primarios nociceptivos de pequeño diámetro solamente. Es probable que esto incluya las fibras Aδ y C, pero que excluya las fibras A de gran diámetro. Los receptores de opioides son sintetizados en cuerpos celulares de pequeño diámetro del ganglio de la raíz dorsal (DRG) y transportados central y periféricamente. Esto implica que el principal mecanismo de la analgesia opioide espinal, sea mediada exógena o endógenamente, es por medio de la activación de receptores de opioides presinápticos, que actúan para disminuir selectivamente la liberación del transmisor desde las aferentes nociceptivas y, por tanto, la transmisión nociceptiva, dejando intacta la actividad inocua provocada. Además, la morfina aplicada espinalmente puede reducir la liberación de sustancia P y de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) tras estimulación nociva (Go & Yaksh 1987), y la transmisión sináptica excitadora de la lámina II, pero no la inhibidora, es inhibida por un mecanismo opioide presináptico (Kohno et al 1999). También se encuentran receptores de opioides en la periferia, ya que, después de la síntesis, son movilizados a las terminaciones centrales y periféricas de las pequeñas fibras, y su expresión está aumentada en las aferentes primarias nociceptivas durante la inflamación. Endógenamente, los opioides son liberados de las células inmunitarias y se ha demostrado que los agonistas exógenos desarrollados para su aplicación periférica son antinociceptivos en estados inflamatorios (Machelska et al 1999) en los que su restricción al exterior de la barrera hematoencefálica puede permitir efectos secundarios reducidos (Janson & Stein 2003).

El 30% restante de los receptores de opioides está localizado postsinápticamente en interneuronas y dendritas de las células de proyecciones (Besse et al 1990a), consideradas funcionalmente como internalización de receptor estimulada por agonista (Trafton et al 2000). Cualquier hiperpolarización de la célula mediada por opioides que produzca la inhibición del disparo de neuronas de amplio rango dinámico no ejercerá efectos nociceptivos específicos y puede observarse una pequeña inhibición de las respuestas provocadas en fibras Aβ en estudios electrofisiológicos (Dickenson 1994, Dickenson & Suzuki 1999). Como este efecto inhibidor es mucho menos pronunciado que el observado en la respuesta provocada en fibras C, esto confirma que el sitio de acción predominante de los opioides espinales es por medio de los receptores de opioides presinápticos sobre las terminales centrales de las aferentes nociceptivas (Ossipov et al 1995a, 1995b). Esta localización anatómica de los receptores de opioides en las terminales aferentes finas (fibras Aδ y C) significa que la información táctil, transmitida por fibras Aβ, es principalmente inalterada por opioides porque sólo los receptores postsinápticos controlarán las entradas de estas grandes fibras que convergen en las neuronas de amplio rango dinámico de la lámina V (véase Fig. 27.3). Así, las alodinias dinámicas que se creen mediadas por estas fibras pueden estar peor controladas, en comparación con las alodinias nociva (Aδ y C) y estática (que es mediada probablemente por Aδ, véase Dickenson & Sullivan 1986, Dickenson & Suzuki 1999, Field et al 1999).

La importancia de las acciones espinales de los opioides se pone de manifiesto por la rapidez con la cual los estudios conductuales originales en animales sobre la administración espinal han llevado a aplicaciones humanas efectivas. Un gran número de estudios electrofisiológicos y conductuales han mostrado que los agonistas de los receptores mu, delta y kappa y la nociceptina, cuando actúan sobre el receptor ORL_1 causan antinocicepción e inhibición de las neuronas nociceptivas espinales tras la aplicación intratecal (Dickenson 1998, Taylor & Dickenson 1998, Yaksh & Noueihed 1985). En animales sanos, los opioides son selectivos para la actividad nociva provocada, y hay una clara clasificación por orden de potencia dentro de una clase de receptor. Los mecanismos por los que se producen estos efectos se han analizado en las secciones precedentes. En términos generales, los opioides más potentes son los ligandos mu, es de suponer que porque reflejan el hecho de que los sitios de opioides mu son el grupo más grande en la médula espinal. Les siguen en orden de potencia, los opioides delta, la nociceptina y algunos opioides kappa. Un factor importante es la relación inversa entre lipofilia y potencia en una serie de opioides sintéticos que actúan sobre el receptor mu (Dickenson et al, 1990, McQuay et al 1989); aquí, el opioide con mayor potencia fue la morfina, que es el menos lipófilo. Los fármacos con alta potencia sistémica por su lipofilia (p. ej., el fentanilo) eran relativamente ineficaces tras su aplicación espinal, debido probablemente a la unión inespecífica de los opioides lipófilos en los tractos fibrosos ricos en lípidos que cubren la médula, o como consecuencia de la redistribución vascular que reduce la dosis de opioide que llega a los receptores de opioides en la superficie de la médula espinal. Ésta es, probablemente, una de las principales razones de la eficacia de la administración espinal de los péptidos, ya que es poco probable que se redistribuyan lejos de los receptores de opioides. En conjunto, hay una extraordinaria correlación entre los datos animales y humanos sobre las dosis eficaces de diferentes opioides administrados por vía espinal (Yaksh 1997).

Hay altos niveles de receptores de opioides y de opioides endógenos en la médula espinal. La inmunorreactividad orfanina tipo FQ y los receptores ORL_1 están localizados en el asta dorsal de la médula espinal y en sitios del mesencéfalo y del tronco encefálico, en algunos casos al lado de encefalinas, dinorfinas y endomorfinas. Se ha identificado nociceptina en la médula espinal en zonas adyacentes pero en su mayor parte separadas de la localización de los demás opioides endógenos

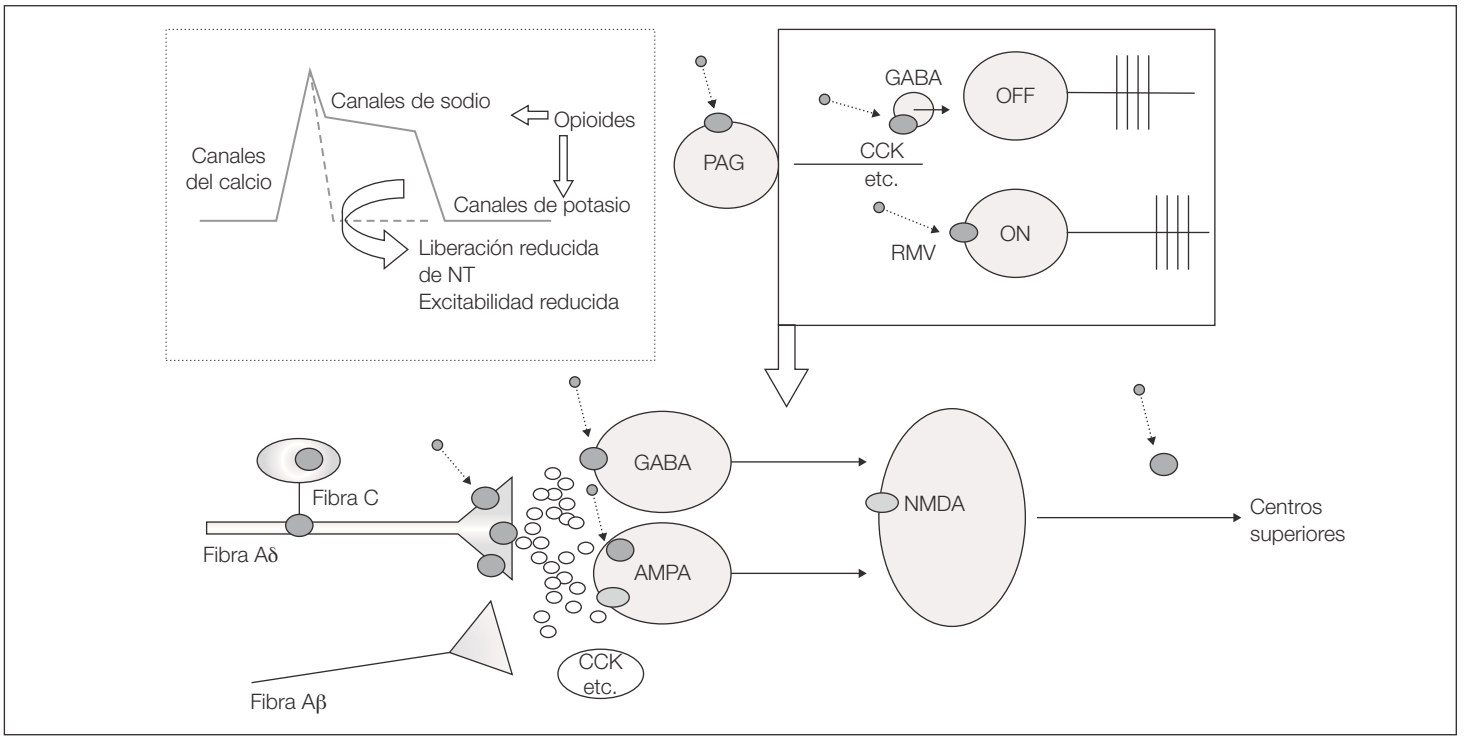


Fig. 27.3 Analgesia opioide. El diagrama muestra los sitios y mecanismos de la analgesia opioide en los niveles espinal y supraespinal. El diagrama de la parte superior izquierda representa los efectos celulares de la activación del receptor de opioides en la cual la apertura de los canales del potasio o el cierre de los canales del calcio atenuarán la excitabilidad de las terminales o de las neuronas, dependiendo de las localizaciones presináptica o postsináptica de los receptores. Abajo, la producción de receptores de opioides (●) en las células de las fibras finas del ganglio de la raíz dorsal y en las neuronas espinales postsinápticas permite que los opioides (●) reduzcan la activación de las neuronas espinales por los aportes periféricos. Arriba, se muestran los efectos de los opioides sobre las células ON y OFF de la médula rostromedial (MVR); los opioides activan las células OFF (a través de las neuronas GABA) e inhiben las células ON, cambiando así los controles espinales descendentes. CCK, colecistocinina; NMDA, N-metil-D-aspartato; NT, neurotransmisor; 5GP, sustancia gris periacueductal.

(Taylor & Dickenson 1998). La concentración medular de todos los opioides endógenos no se altera por la rizotomía, lo que indica que todos derivan de neuronas medulares intrínsecas o de vías descendentes del cerebro (Riedl et al 1996). Mientras que las encefalinas y las endorfinas son inhibidoras, como lo son los opioides sintéticos mu y delta (con excepción de las facilitaciones mu de baja dosis), la dinorfina –el agonista endógeno del receptor opioide kappa– tiene varios efectos que difieren de las acciones opioides típicas; produce facilitaciones de algunas neuronas e inhibiciones de otras neuronas nociceptivas cuando se aplica por vía espinal (Knox & Dickenson 1987), y una administración espinal de un antagonista del receptor kappa aumenta y disminuye la actividad neuronal individual en animales sanos, pero es considerablemente más eficaz en animales con inflamación (Stanfa & Dickenson 1994). Aún no se comprenden las consecuencias para la transmisión del dolor.

Estudios recientes sobre los mecanismos por los cuales el tronco encefálico controla la actividad medular en relación con la lesión nerviosa han mostrado que las concentraciones medulares aumentadas de dinorfina pueden contribuir a un aumento del dolor (Lai et al 2001, Wang et al 2001). En este contexto es dudoso saber si los efectos de la dinorfina son mediados por receptores opioides kappa, pero es un ejemplo interesante de un péptido opioide que es pronociceptivo. También son controvertidas las acciones de la nociceptina en el procesamiento de los sucesos nocivos (Darland et al 1998, Heinricher 2003, Henderson & McKnight 1997, Taylor & Dickenson 1998), aunque pueden resolverse las discrepancias basándose en las diferentes acciones espinales y supraespinales del péptido. En general, cuando se administra en sitios supraespinales, la nociceptina produce hiperalgesia, mientras que se ha demostrado claramente que la administración espinal es inhibidora y produce analgesia (Darland et al 1998, Taylor & Dickenson 1998). Estos efectos espinales antinociceptivos del péptido se observan en estudios conductuales y en estudios electrofisiológicos in vivo e in vitro. Así, la nociceptina suprime los reflejos medulares y la actividad neuronal del asta dorsal. También se ha visto que la orfanina FQ intratecal es antinociceptiva en la prueba del coletazo en dosis que no producen déficit motores ni sedación (Darland et al 1998, Taylor & Dickenson 1998). La reciente descripción de antagonistas del receptor ORL_1 debe ayudar a aclarar la función de este receptor (Koitzumi et al 2004).

Analgesia supraespinal

Los impulsos de la médula espinal son atenuados por los opioides. Es probable que los mecanismos opioides en otros sitios supraespinales, como los niveles talámicos, la amígdala y la corteza sensorial, desempeñen papeles clave en el estado analgésico global. Sin embargo, está claro, por datos de animales y de pacientes, que las rutas espinales pueden suprimir casi completamente las respuestas dolorosas y evitar así la activación supraespinal por aportes nocivos. A medida que la actividad relacionada con el dolor llega a los centros superiores, los aportes de la médula espinal al área parabraquial, la sustancia gris central y la amígdala pueden contribuir, principalmente, a los aspectos emocionales del dolor, mientras que los que van al tálamo generan los aspectos sensitivos (Rahman et al 2003). Los centros superiores tienen papeles clave en la cognición, memoria, atención, castigo, etc. y, de esta manera, la investigación sobre las formas en las que los centros superiores implicados en el procesamiento superior del dolor interaccionan con los opioides y la transmisión sensorial bien puede producir nuevos sitios de tratamiento. Un circuito bien puede ser este tipo de lazos por medio de los cuales áreas importantes en la ansiedad y la atención, que se alte-

rarán probablemente en pacientes con dolor crónico, pueden facilitar sucesos medulares (Hunt & Mantyh 2001, Rahman et al 2003). La capacidad no sólo de imaginar el dolor sino también de explorar los efectos de los fármacos en los seres humanos será un poderoso instrumento para comprender las formas en las que los analgésicos alteran la función del SNC (Rogers et al 2004).

Estas diferentes vías de proyección tienden a proceder de diferentes neuronas nociceptivas medulares, de manera que la vía afectiva nace, predominantemente, en la lámina I, mientras que la vía sensodiscriminadora nace más en la lámina V. Es importante destacar que ambas poblaciones neuronales son suprimidas por opioides en animales, lo que confirma que cualquier disociación de los aspectos emocionales y sensoriales del dolor producidos por opioides debe proceder de mecanismos cerebrales.

El mesencéfalo y las estructuras del tronco encefálico, la sustancia gris periacueductal (SGP) y la médula rostroventral (MVR) son importantes sitios supraespinales de acción opioide. De hecho, los primeros estudios sobre sitios de acción de los opioides apuntaron al cerebro y, en particular, a sitios accesibles desde los ventrículos. La inyección exógena de morfina en cualquiera de esos sitios causa antinocicepción por medio de un aumento de la actividad de los controles inhibidores descendentes que terminan en el asta dorsal de la médula espinal (para revisiones, véase Fields 2000, Heinricher 2003, Heinricher & Neubert 2004, Yaksh 1997). La estimulación eléctrica o la aplicación de glutamato en estos sitios, que activarían las neuronas, también causan antinocicepción, de manera que la morfina parece actuar mediante desinhibición para aumentar las eferencias de ambos sitios (Fig. 27.3). Una hipótesis influyente para explicar este sistema de circuitos incumbe a la identificación electrofisiológica de dos poblaciones principales de neuronas eferentes de la MVR: las células ON, cuya actividad coincide con los reflejos nociceptivos medulares, y las células OFF, cuya actividad se asocia con la supresión de estos reflejos. La infusión de morfina en la MVR se asocia con una pronunciada reducción de la actividad de las células ON, y con una actividad aumentada de las células OFF, lo que va a favor de las etiquetas pronociceptiva y antinociceptiva asignadas a las células ON y OFF, respectivamente:

- Se cree que las células ON expresan receptores de opioides y, por tanto, son inhibidas directamente por la inyección de morfina en la MVR, y cuando los impulsos inhibidores SGP-MVR son estimulados por la inyección de morfina en la SGP.
- Las células OFF son excitadas por el impulso SGP y por la desinhibición mediada por opioides (Neubert et al 2004).

También hay interacciones importantes entre la serotonina (5-HT) y el óxido nítrico (NO) en la SGP. El NO parece ser necesario para la inhibición del impulso de la SGP mediada por 5-HT y la reversión de la antinocicepción (Hamalainen & Lovick 1997). El sistema de circuitos entre la SGP y la MVR es complejo; cuando se combina con las vías ascendentes, se hace evidente un asa de retroalimentación en la modulación de la información nociceptiva.

Las fibras que descienden desde la MVR hasta el asta dorsal de la médula espinal son, fundamentalmente, serotoninérgicas, encefalinérgicas, glicinérgicas y GABAérgicas. El núcleo magno del rafe contenido en la MVR y los núcleos noradrenérgicos (locus cerúleo, subcerúleo, grupos celulares A5 y A7) son importantes relevos en la SGP de las vías descendentes noradrenérgicas y serotoninérgicas, respectivamente, hasta el asta dorsal (Kwiat & Basbaum 1992). Actualmente, se cree que las neuronas liberadoras de GABA (y de glicina) constituyen una proporción importante de fibras MVR que se proyectan espinalmente, en vez de ser la MVR una población homogénea de neuronas serotoninérgicas (Antal et al 1996). La farmacología de la modulación noradrenérgica y serotoninérgica en el asta dorsal es compleja, pero los opioides también pueden interaccionar con mecanismos noradrenérgicos, y hay muchos estudios que muestran que el mecanismo efector y la localización del principal receptor diana de la noradrenalina –el adrenorreceptor α_2– es muy similar al de los receptores de opioides.

OPIOIDES Y DOLOR NEUROPÁTICO

El papel de los opioides en el dolor neuropático es otro buen ejemplo de cómo cambian las opiniones. El dolor neuropático que procede de la lesión de un nervio periférico es un trastorno clínico que parece implicar a varios componentes periféricos y centrales de los sistemas sensoriales (véanse referencias en Fields & Rowbotham 1994). El estudio clínico original sobre esta cuestión sugirió una falta de eficacia con dosis fijas de opioides (Arner & Meyerson 1988). Como, en animales, las curvas dosis-respuesta de la mayoría de los opioides son claras y empinadas, tal vez no sea sorprendente que muchos estudios en animales tiendan a concurrir con la opinión clínica actual de que los opioides pueden ser eficaces después de una lesión nerviosa. Así, se observó en pacientes que el aumento de la dosis de opioides producía una buena analgesia (Portenoy et al 1990). Otros estudios mostraron que, en general, la morfina podía ser eficaz en un grupo de pacientes con neuropatía (Rowbotham et al 1991), aunque la analgesia conseguida era menor en comparación con un grupo con dolor nociceptivo (Jadad et al 1992). La resolución de este problema tiene importantes implicaciones clínicas. Esto está basado en hallazgos de que la morfina sistémica tiene un efecto inhibidor (pero reducido, en muchos estudios) sobre las respuestas conductuales o neuronales de ratas sometidas a lesión nerviosa, en comparación con animales control. Tomando la literatura en conjunto, las capacidades antialodínicas y antinociceptivas de la morfina en estudios conductuales que implican neuropatía son un tanto variables; lo cual, de nuevo, no es inesperado y parece depender del modelo de neuropatía, de lo que se midió en la evaluación conductual, así como de la naturaleza del estímulo particular, y de la dosis y vía de administración de la morfina (Attal et al 1991, Bian et al 1995, Dickenson & Suzuki 1999, Ossipov et al 1995b). A su vez, esto bien puede aplicarse a la situación clínica en la que algunos pacientes obtienen, claramente, beneficios con los opioides, pero no se sabe si síndromes o síntomas neuropáticos concretos tienen sensibilidades diferenciales a los opioides, lo que bien puede depender de las dosis conseguidas.

Entre los diversos factores que se relacionan con la eficacia de los opioides relacionada con la lesión nerviosa, se halla la modalidad usada para evaluar la conducta nociceptiva, que puede variar como resultado tanto de la naturaleza como de la intensidad del estímulo, puesta de manifiesto por alodinia mecánica y por hiperalgesia térmica. Es probable que estos estímulos sean procesados a través de diferentes circuitos y vías neuronales. En pacientes humanos y en animales, las alodinias mecánicas, estática y dinámica, son evidentes tras una lesión nerviosa, aunque la alodinia dinámica es más difícil de evaluar en animales que la estática. La alodinia se provoca aumentando la presión sobre la piel (como con las fuerzas de Von Frey), y se ha demostrado que no depende de las fibras Aβ en pacientes con dolor neuropático, ya que sobrevive a la isquemia por compresión que interrumpe la conducción en fibras mielinizadas grandes. La alodinia estática, sin embargo, depende de fibras Aδ sensibles a la capsaicina. La alodinia mecánica dinámica, como la inducida acariciando ligeramente la piel, puede ser señalada por las neuronas sensitivas mielinizadas de gran diámetro Aβ (Field et al 1999). La morfina bloquea la alodinia estática tras su administración sistémica en modelos de ligadura nerviosa en los que la administración espinal fue ineficaz. En contraste, en el modelo de neuropatía producida por diabetes, la morfina espinal y la sistémica fueron eficaces en la alodinia estática, mientras que el componente dinámico quedó intacto (Field et al 1999). Este último estudio, que usó dosis idénticas de morfina subcutánea, es acorde con las reducciones de las respuestas neuronales provocadas por los estímulos estáticos de Von Frey demos-

trados en las actividades neuronales medulares (Dickenson & Suzuki 1999). Las fibras gruesas A no sólo no poseen receptores de opioides sino que las respuestas de las neuronas del asta dorsal a la estimulación de las fibras Aδ y C (pero no la de las fibras Aβ) también son bloqueadas por la morfina (Dickenson & Suzuki 1999, Doi & Jurna 1982).

También se ha demostrado que acariciar la pata posterior homolateral a la constricción crónica indujo expresión Fos a nivel de la médula espinal en el asta dorsal superficial y profunda. En animales control no se observó esta expresión, y fue insensible a la morfina, en contraste con la producida por calor nocivo (LeGuen & Besson 2001). La falta de efecto de la morfina sobre la expresión Fos producida por caricias en el asta dorsal va a favor de la hipótesis de que la alodinia táctil está relacionada con la activación de grandes fibras aferentes primarias con baja sensibilidad a los opioides. Por consiguiente, el efecto positivo de la morfina sobre la alodinia estática, pero no sobre la dinámica, es debido probablemente a los receptores de opioides de las fibras Aδ y C y no de las neuronas sensitivas Aβ. Aunque esto puede significar una falta de efecto sobre la alodinia dinámica, este mecanismo preserva la sensibilidad táctil de bajo umbral cuando se usan opioides para otros estados dolorosos.

Teniendo en cuenta los datos en animales, parece que hay un grado de inconsistencia entre los efectos inhibidores de la morfina administrada por vía sistémica observados conductualmente y los observados en mediciones neuronales. Así, la administración intratecal de morfina fue más eficaz que la sistémica para inhibir respuestas neuronales provocadas (por estímulos eléctricos, mecánicos y/o térmicos) en ratas con ligadura de nervios raquídeos (Suzuki et al 1999). Las neuronas espinales de las ratas con ligadura de nervios raquídeos mostraron así una sensibilidad reducida a la morfina sistémica en comparación con ratas sanas y con ratas del grupo quirúrgico de referencia. La vía sistémica de administración produjo marcados efectos secundarios (p. ej., depresión respiratoria) en animales anestesiados, que limitaron el aumento de la dosis. Es interesante señalar que la administración intratecal de morfina produjo una mayor atenuación de la actividad neuronal en ratas con ligadura de nervios raquídeos, en comparación con los controles, lo que no concuerda con varios estudios conductuales previos (Lee et al 1995, Mao et al 1995). Por consiguiente, parece haber cierta discrepancia entre los resultados de algunos estudios conductuales previos y los hallazgos electrofisiológicos actuales. Los estudios conductuales evalúan los umbrales de retirada como medidas de alodinia (Lee et al 1995, Wegert et al 1997). Esto contrasta claramente con los enfoques electrofisiológicos que se basan en la capacidad de la morfina para producir inhibiciones de las respuestas neuronales supraumbrales provocadas por estímulos eléctricos, mecánicos o térmicos. Es posible que la morfina pueda no ejercer un efecto sobre los umbrales de retirada a estímulos mecánicos, o térmicos, y que siga teniendo efectos inhibidores sobre el disparo supraumbral de las neuronas espinales. Esto es probable si los aumentos de la intensidad del estímulo reclutan primero fibras gruesas y luego fibras finas (dada la diferente sensibilidad a los opioides de estos tipos de fibras). Además, las reducciones de las respuestas supraumbrales de las neuronas tras la administración de morfina reducirán probablemente la respuesta sensorial al estímulo, pero aún pueden permitir un nivel de actividad del sistema de circuitos medular sobre las neuronas motoras, que excede los niveles necesarios para provocar un reflejo de retirada. Sea como sea, hay claras muestras de que la morfina atenúa los aportes infraumbrales tras la lesión nerviosa, en algunos estudios (Erichsen & Blackburn-Munro 2002, Suzuki et al 1999, Zhao et al 2004).

Los opioides producen sus acciones por los mecanismos opioides de la médula espinal y supraespinales (véase más arriba). Las funciones neuronales a estos niveles pueden alterarse por neuropatía, incluyendo los sitios receptores de opioides presinápticos sobre las terminales de las fibras finas aferentes. Hay concentraciones elevadas de receptores de opioides en la médula espinal alrededor de las zonas terminales de las fibras C en la lámina I y en la sustancia gelatinosa, y concentraciones menores en las láminas profundas (Beese et al 1990a, 1990b). Estos receptores son sintetizados en los cuerpos celulares de las pequeñas fibras aferentes en el GRD y transportados a las terminales periféricas y centrales; estas últimas son el sitio para la modulación de la liberación del neurotransmisor. Hay una regulación a la baja de los receptores de opioides mu en las neuronas del GRD de rata y de mono, y en el asta dorsal tras una lesión del nervio ciático, completa o parcial. Así, la sección de un nervio periférico produce una importante reducción de los receptores medulares de opioides, fundamentalmente como resultado del transporte axonal alterado (Besse et al 1992, Lombard & Besson 1989). Estos estudios de transección nerviosa en animales bien pueden ser relevantes para el dolor postamputación en los seres humanos. La lesión nerviosa parcial (asociada con frecuencia con dolor neuropático) parece llevar a una reducción de receptores de opioides mucho más pequeña y restringida espacialmente (Porreca et al 1998). En el caso de lesiones de nervios periféricos menos graves, en las que el transporte axonal queda parcialmente intacto, también habrá una pérdida limitada de receptores de opioides, más probablemente relacionada con efectos reducidos de los opioides que con resistencia a los mismos.

Una cuestión adicional es que la actividad del canal del calcio, esencial para la liberación del transmisor, también está regulada al alta después de una lesión nerviosa (Dickenson et al 2001, Matthews & Dickenson 2002, Vanegas & Schaible 2000). Por consiguiente, la lesión del nervio no sólo lleva a una reducción de opioides presinápticos sino también a cambios de los canales del calcio, que llevan a un aumento de la liberación del transmisor que se opondrá directamente a las acciones inhibidoras de los opioides en sitios presinápticos. Conforme las neuronas periféricas se vuelven más activas, los potenciales de acción llegan a sus terminales centrales y se activan los canales del calcio. Los resultados con fármacos que bloquean los canales del calcio neuronales sensibles al voltaje también sugerirían que hay un aumento de la excitabilidad neuronal central tras la inflamación y tras la lesión nerviosa, que implica a los canales del calcio tipos N, P y T (Vanegas & Schaible 2000). En modelos de neuropatía, hay regulación al alta de la subunidad $\alpha_2\delta_1$ en correlación con la alodinia y con la acción de la gabapentina que actúa sobre esta proteína (Luo et al 2002). Sin embargo, el tipo de canal N es el que muestra la expresión y los cambios funcionales más marcados tras la lesión nerviosa (Cizkova et al 2002, Matthews & Dickenson 2001). Así, si coincidiera la combinación de una modesta reducción del número de receptores de opioides y un aumento de la actividad de los canales del calcio, las acciones presinápticas de los opioides estarían marcadamente atenuadas. En apoyo de esta idea, puede restaurarse la capacidad de respuesta a la morfina tras la lesión nerviosa reduciendo los aportes aferentes (Ossipov et al 1995b).

También hay cambios funcionales que pueden influir sobre la población de receptores postsinápticos de opioides a través de alteraciones de la actividad de las neuronas espinales. Está claro que en animales con receptores presinápticos de opioides reducidos, las acciones postsinápticas de los opioides requieren dosis de morfina por vía sistémica más elevadas de lo normal (Lombard & Besson 1989). Esto se debe, probablemente, al hecho de que los receptores postsinápticos comprenden solamente alrededor del 30% de la población total de receptores espinales.

Otra complicación es la actividad de las neuronas. Un camino principal en la lesión nerviosa y en otros estados dolorosos es la excitación aumentada de las neuronas espinales debida a la activación de los receptores NMDA (Dickenson 1994), como resultado de la lesión nerviosa periférica y de los estímulos supraumbrales. La mecánica y la potenciación a largo plazo (LTP) que dependen de la activación del receptor de NMDA implican una excitabilidad neuronal, a corto y a

largo plazo, aumentada en la médula espinal. El equilibrio cambia, por consiguiente, hacia las excitaciones y haría falta un mayor grado de activación de los receptores postsinápticos de opioides para contrarrestarlo; simplemente, podría ser necesario más fármaco opioide. Este concepto está respaldado, aún más, por varios estudios diferentes que muestran un aumento de la eficacia de la morfina en modelos de dolor en presencia de antagonistas del receptor NMDA (Dickenson et al 2001) y por bloqueo putativo de la función del canal del calcio (Matthews & Dickenson 2002) y aplicación de factores de crecimiento (Cahill et al 2003). Por consiguiente, después de una lesión nerviosa, la patología no sólo puede tener como resultado un control opioide presináptico reducido de la liberación del transmisor sino también una necesidad coincidente de una mayor contribución de los receptores postsinápticos de opioides para controlar la hiperexcitabilidad de las neuronas espinales.

En conjunto, los resultados de las investigaciones preclínicas estudiados proporcionan una base sobre las dificultades encontradas clínicamente alrededor de la eficacia de los opioides en el tratamiento del dolor neuropático (en el que su eficacia sigue siendo objeto de controversia). La opinión actual lleva a un consenso de que sí que tienen eficacia, pero que para eso pueden ser necesarios aumentos de la dosis. Además, se ha demostrado claramente, por estudios electrofisiológicos, inmunohistoquímicos y conductuales (Catheline et al 2001, Suzuki et al 1999, Zhao et al 2004), que la vía de administración tiene un impacto sobre la eficacia relativa de los opioides (véase también Eisenach & Lindner 2004). Esto puede traducirse en una mejor comprensión de su uso en el tratamiento del dolor de la lesión nerviosa. Además, la llegada de modelos de dolor canceroso en animales ha proporcionado ahora una base sobre la cual valorar la sensibilidad de los dolores cancerosos a los opioides en contextos preclínicos (Luger et al 2002).

OPIOIDES E INFLAMACIÓN

En estados de inflamación, los opioides pueden ser más eficaces que en los animales sanos, y es probable que esto se relacione con la eficacia de los opioides en los pacientes después de traumatismos y después de intervenciones quirúrgicas en las que se lesiona el tejido. Se han descrito los efectos antinociceptivos de los opioides por vía sistémica en muchos modelos de nocicepción inflamatoria. Estos modelos oscilan desde unas pocas horas de inflamación localizada hasta modelos de artritis generalizada de evolución mucho más prolongada (Joris et al 1990, Kayser & Guilbaud 1983, Kayser et al 1991, Millan et al 1987, Neil et al 1986, Stein et al 1988). En una variedad de pruebas conductuales se encuentra que la potencia antinociceptiva de los opioides es mayor que con estímulos nocivos agudos en animales sanos. Enfoques conductuales (Hylden et al 1991) y electrofisiológicos (Stanfa et al 1992) revelan que estos aumentos de potencia son rápidos. Así, sólo unas pocas horas después de la inducción de inflamación periférica, los agonistas de los receptores espinales de opioides tienen una potencia aumentada contra los estímulos nocivos. El aumento de la potencia espinal de los agonistas de los receptores mu, delta y kappa varía con el receptor: la morfina muestra un aumento de la potencia espinal mucho mayor que los opioides delta o kappa, que sólo muestran aumentos de potencia relativamente modestos. Esta alteración de la potencia de los opioides espinales en la inflamación podría resultar de un cambio del número o de la afinidad de los receptores espinales de opioides. Hay poca evidencia de un cambio marcado de los receptores espinales de opioides, incluso después de semanas de inflamación (Stanfa & Dickenson 1993). La nociceptina también es más eficaz cuando se da por vía espinal mediante la administración intratecal tras inflamación periférica (Taylor & Dickenson 1998), y aquí hay una regulación al alta del receptor en la médula espinal superficial inducida por la inflamación (Jia et al 1998). Es interesante destacar que puede detectarse el ARN del precursor de la nociceptina en los ganglios de la raíz dorsal a los 30 minutos de la inflamación (Andoh et al 1997), mientras que está prácticamente ausente en los animales sanos.

Un factor que puede hacer una contribución importante al aumento de la potencia de los opioides sistémicos en la inflamación es la acción de los opioides en sitios del tejido periférico inflamado. Por ejemplo, la naloxona administrada directamente en la pata inflamada es capaz de antagonizar las acciones de los opioides administrados por vía sistémica (Janson & Stein 2003, Kayser et al 1991, Stein et al 1988). Aunque se ha mantenido mucho tiempo que los opioides actúan exclusivamente dentro del SNC (con respecto a la analgesia), hay receptores de opioides fuera del SNC, y hay muchos estudios que muestran que la mayoría de los agonistas en los diversos receptores de opioides pueden producir efectos analgésicos en la periferia. En condiciones normales estas acciones son mínimas, pero en condiciones inflamatorias (tanto en animales como en seres humanos) los opioides son capaces de acceder a sus receptores en sitios de lesión tisular. Como los receptores de opioides son sintetizados en los cuerpos celulares de las fibras finas, no es sorprendente que puedan ser transportados desde los ganglios de la raíz dorsal hacia las terminaciones de los nervios sensitivos periféricos. Los estudios muestran que los receptores de opioides aumentan su expresión y acoplamiento tras la inflamación y, mientras tanto, las células inmunitarias que contienen péptidos opioides endógenos se concentran dentro del tejido inflamado. Diversas condiciones –que van desde el estrés hasta la aplicación de citocinas– pueden desencadenar la liberación de péptidos opioides que interaccionen con los receptores de opioides de las neuronas periféricas para producir una analgesia local. Esto puede conducir a nuevos enfoques para el desarrollo de analgésicos de acción periférica, y hay datos clínicos que muestran que esta acción periférica está asociada con una reducción de los efectos secundarios centrales.

Las cuestiones restantes se relacionan con el nivel de eficacia de los opioides periféricos (dados los mayores efectos de la analgesia opioide central tras la inflamación) y con la necesidad de evitar los efectos secundarios de los opioides, como el estreñimiento y las náuseas. Además, en este contexto, otro enfoque ha sido usar opioides de acción central con antagonistas periféricos, para sortear los efectos secundarios producidos por los opioides (Bates et al 2004). Sólo se juzgará completamente la utilidad relativa de estos enfoques mediante estudios clínicos controlados (Janson & Stein 2003).

Sistemas antiopioides

La colecistocinina (CCK) es un sistema neurotransmisor que produce acciones opuestas después de una lesión nerviosa y tisular. La CCK es un péptido con distintos papeles en la función del SNC, que incluyen ansiedad e ingesta de alimentos. Hay buena evidencia de que, en animales sanos, las concentraciones fisiológicas de CCK pueden interferir con las acciones de la morfina a nivel de la médula espinal (Magnuson et al 1990, Stanfa & Dickenson 1993, Stanfa et al 1994, Watkins et al 1984, Wiesenfeld-Hallin et al 2002). Los receptores de CCK son principalmente del tipo CCK_B (conocido ahora como CCK_2) en el SNC de la rata, y del tipo CCK_1 en la periferia (confusamente invertidos, en apariencia, en los seres humanos). Esta acción antiopioide está aumentada tras lesión nerviosa (Nichols et al 1995). Se ha observado que una lesión nerviosa periférica induce una regulación al alta del ARNm de CCK en neuronas del GRD homolateral. Se desconoce el mecanismo por el cual la CCK disminuye el efecto antinociceptivo de los opioides mu, pero la CCK es capaz de movilizar el calcio desde los depósitos intracelulares mediante mecanismos posreceptor, lo que llevaría al antagonismo fisiológico de la supresión de la entrada de calcio en las terminales nerviosas después de la activación del receptor de opioides (Wang et al 1992).

Un mecanismo adicional propuesto es que la CCK, actuando sobre el receptor CCK_2 , reduce la disponibilidad de encefalinas. Hay otra evidencia de que las encefalinas pueden actuar sinérgicamente con la morfina en la producción de analgesia por medio de sus receptores delta, y que la CCK reduce las concentraciones de encefalinas con un efecto negativo sobre la analgesia con morfina (Ossipov et al 1994, Vanderah et al 1994). Esto hace más hincapié en la interacción entre sistemas opioides y receptores de CCK_2. Además, se demostró que la proglumida, un antagonista débil del receptor de CCK, aumenta la analgesia opioide (Watkins et al 1984) y es eficaz en los seres humanos, mientras que el antagonista selectivo del receptor de CCK_2 L-365,260 no aumentó el efecto analgésico de la morfina en seres humanos con dolor neuropático crónico (McCleane 2003).

La evidencia in vivo e in vitro sugiere que otro péptido, el neuropéptido FF (NPFF), reduce la analgesia opioide y la inhibición de las corrientes de calcio inducidas por varios opioides. Hay acciones en sitios espinales y supraespinales. Estos resultados sugieren que la activación de los receptores $NPFF_1$ y $NPFF_2$ lleva a efectos antiopioides conductuales y celulares, que son similares a los producidos por la CCK (Roumy et al 2003). La falta de buenos antagonistas de los receptores NPFF significa que este péptido está peor estudiado que la CCK.

Se ha descrito que la orfanina FQ/nociceptina (OFQ/N), el ligando endógeno para el receptor ORL_1 no tiene efecto, o produce hiperalgesia, analgesia o antihiperalgesia. Estas cuestiones se han analizado previamente, pero la hiperalgesia, que se observa en la activación de estructuras supraespinales parece producida por una oposición fisiológica de las acciones opioides que, probablemente, es resultado de la desinhibición neuronal, ya que el péptido siempre tiene acciones inhibidoras directas. Este efecto «antiopioide» parece tener lugar con los sistemas opioides endógenos, lo cual tal vez explica la hiperalgesia observada en algunos estudios (Heinricher 2003, Taylor & Dickenson 1998).

Se ha hipotetizado que la dinorfina espinal contribuye a algunos de los estados de hiperalgesia que pueden resultar de lesiones nerviosas o tisulares o, incluso, de la exposición mantenida a la morfina (Ossipov et al 2004). Hay pruebas de que estas acciones de la dinorfina no son mediadas por sistemas opioides kappa sino que resultan de acciones que llevan a la liberación espinal de aminoácidos y prostaglandinas excitadoras (Koetzner et al 2004). La asociación de conductas dolorosas con la expresión de la dinorfina espinal se basa en la capacidad del péptido de simular muchas de las características del dolor crónico, neuropático, cuando se administra por vía espinal. Uno de los mecanismos que lleva a la liberación de dinorfina a nivel espinal es la activación de las vías pronociceptivas descendentes desde el tronco encefálico (Lai et al 2001, Wang et al 2001).

Una serie de estudios recientes ha hecho hincapié en la importancia de los controles descendentes facilitadores sobre el procesado sensitivo espinal. Estos sistemas emanan de las mismas áreas en las que los opioides inducen la analgesia supraespinal, principalmente la MVR. Así, se ha descrito una vía facilitadora descendente que incluye información ascendente de la lámina I de la médula espinal y, luego, un relevo de la región parabraquial que activa vías pronociceptivas de la MVR que activa, finalmente, una facilitación espinal mediada por el receptor $5\text{-}HT_3$ (Rahman et al 2003). Esta área de la MVR es un sitio principal de acción de la morfina en sitios supraespinales y, de nuevo, el equilibrio se desplaza aquí hacia excitaciones en el contexto de dolor persistente. Hay una abundancia de datos que muestran que una activación directa de las células «ON» de la MVR por la CCK es suficiente para producir hiperalgesia térmica, lo que sugiere que los efectos pronociceptivo y antiopioide de este péptido en el tronco encefálico están mediados por acciones sobre diferentes clases celulares de la MVR. También hay datos que muestran que la activación de las vías facilitadoras nociceptivas descendentes es importante para el mantenimiento del dolor neuropático y, por lo menos algunas de estas vías, parecen depender de un aporte aferente mantenido desde los nervios lesionados hasta estos sitios del tronco encefálico que aumenta tras la lesión nerviosa. Que la actividad tónica anómala de los mecanismos de facilitación descendentes contribuye a las secuelas dolorosas de la lesión nerviosa periférica, es interesante por sí mismo. Sin embargo, el hecho de que estos sitios de la MVR son sensibles a los opioides y se alteran tras una lesión nerviosa sugiere que los cambios supraespinales (así como los espinales) también pueden contribuir al cambio de la eficacia de los opioides tras una lesión nerviosa (Kovelowski et al 2000).

Metabolitos de la morfina

La morfina constituye un ejemplo de un fármaco que tiene metabolitos activos. Así, la glucuronidación de la morfina produce dos metabolitos principales: morfina-3-glucurónido (M3G) y morfina-6-glucurónido (M6G) (Sullivan et al 1989). Éstos tienen acciones bastante diferentes, de manera que la M6G es más potente que la misma morfina y, aunque el grado de este aumento de la acción es variable de estudio a estudio, es, por término medio, unas 10 veces más eficaz en pruebas de analgesia (Sullivan et al 1989). En la actualidad, no es evidente por qué pasa esto, ya que la afinidad de la M6G por el receptor mu no es muy distinta de la que tiene la morfina. Sin embargo, la M6G sigue siendo más eficaz que la morfina, incluso cuando se aplica directamente al SNC, por ejemplo a la médula espinal. Sin embargo, el metabolito M3G no tiene afinidad por el receptor mu y, por consiguiente, no manifiesta acciones opioides. No obstante, se ha sugerido que la M3G es un factor que contribuye a la sensibilidad reducida a los opioides, basándose en dos estudios conductuales (Gong et al 1992, Smith et al 1990). En el último estudio, cuando se aplicó el metabolito por vía intraventricular, produjo una agitación conductual marcada que interfirió con las pruebas conductuales.

En contraste con estos estudios, hay pruebas electrofisiológicas (en las que es menos probable que efectos inespecíficos interfieran con los resultados) que incluso con proporciones de dosis de 100:1 del metabolito a la morfina, la M3G no tiene ningún efecto en absoluto sobre los efectos antinociceptivos espinales de la morfina (Hewett et al 1993). Como el sitio de acción espinal de la morfina es un contribuyente muy importante a la analgesia sistémica producida por el opioide y en la insuficiencia renal (en la que se acumulará el metabolito), los efectos opioides tienden a estar aumentados. Por tanto, es muy poco probable que la M3G sea un factor importante en casos de dolor que responde mal a los opioides.

Otros opioides

Estudios bioquímicos describen que la cetobemidona y la metadona tienen alta afinidad no competitiva por el receptor NMDA de la médula espinal y del córtex de la rata, con una potencia comparable al dextrometorfano y a la ketamina (Ebert et al 1995). La metadona racémica, así como sus isómeros *d-* y *l-*, ejerce un antagonismo sobre el receptor NMDA a nivel espinal y cortical (Gorman et al 1997). Estudios in vivo muestran que la metadona produce analgesia constante en varios modelos experimentales y de dolor neuropático (Bulka et al 2002, Carpenter et al 2000, Shimoyama et al 1997) pero, a menudo, los efectos observados son reversibles con naloxona. A partir de estos estudios no hay acuerdo sobre la implicación clínica de las propiedades farmacológicas de la metadona o de otros isómeros *d-* de los opioides.

Efectos secundarios centrales de los opioides

La gran cantidad de receptores de opioides que hay en regiones como el tracto solitario y áreas adyacentes se relaciona, probablemente, con los efectos respiratorios de los opioides, supresión de la tos, y náuseas y vómitos.

Los opioides que actúan sobre el tronco encefálico reducen la sensibilidad de los centros respiratorios a la pCO_2, y ésta es la causa de muerte por sobredosis más frecuente con el uso callejero de los opioides.

Los opioides activan la zona gatillo quimiorreceptora de la médula, causando náuseas y vómitos; la supresión de la tos también se produce debido a los efectos inhibidores de los opioides sobre los núcleos del tronco encefálico de la vía del reflejo de la tos. El dextrometorfano es el isómero no opioide del levorfanol, y es un antitusígeno eficaz.

Las acciones en los núcleos monoamino (como los bien demostrados efectos de los opioides sobre la transmisión noradrenérgica en el locus cerúleo y el aumento de la liberación de dopamina en el área tegmentaria ventral) están asociadas, probablemente, con procesos de recompensa, y se relacionan así con la dependencia. La dependencia psicológica no parece darse en gran medida en presencia de dolor.

La extensión relativa de los efectos no deseados producidos por agonistas selectivos en los diferentes receptores de opioides es de gran importancia para determinar si los receptores no mu tendrán mejores espectros de acción en comparación con la morfina. Sin embargo, hay buenos indicios de que los agonistas de los receptores delta y kappa causan menos depresión respiratoria que los mu, y que la protección prolongada de las encefalinas por los inhibidores de la peptidasa no tiene responsabilidad sobre la dependencia (LeGuen et al 2003).

Efectos secundarios periféricos

Hay varios efectos secundarios de los opioides que son debidos a sus acciones sobre los receptores de opioides fuera del SNC. Los opioides contraen las pupilas al actuar sobre el núcleo oculomotor, y producen estreñimiento al causar una contracción mantenida del músculo liso intestinal, que reduce la movilidad. Esta propulsión disminuida, junto con la reducción de la secreción intestinal producida por los opioides, está detrás del efecto antidiarreico. Los opioides contraen los esfínteres en todo el tubo digestivo. Aunque estos efectos son predominantemente acciones periféricas, también hay contribuciones centrales. La morfina también puede liberar histamina desde los mastocitos, y esto puede producir irritación y broncoespasmo en casos extremos. Los opioides tienen efectos cardiovasculares mínimos en dosis terapéuticas.

CONCLUSIÓN

Los recientes avances en nuestra comprensión de la función y la disfunción de los opioides, y una sensación más clara de los factores que pueden influir sobre la eficacia de los opioides forman una base para mejorar los resultados clínicos del uso de estos fármacos. Una cuestión importante es la variabilidad de las acciones opioides basadas en estudios de género en animales y en seres humanos (Fillingim & Gear 2004). Los opioides y sus receptores son parte del repertorio farmacológico funcional integrado de neuronas de los sistemas nerviosos, de manera que la alteración del estado de los receptores de opioides y la activación de otros sistemas transmisores interaccionará para modular la función del sistema nervioso central. Modernas técnicas genómicas y posgenómicas en sistemas integrados se suman a nuestra comprensión de las funciones opioides. Este conocimiento puede ser utilizado por medio de politerapia y, reconociendo el potencial de plasticidad de las acciones opioides, puede mejorarse el uso clínico de estos fármacos.

Bibliografía

Akil H, Watson S J, Young E et al 1984 Endogenous opioids: biology and function [review]. Annual Reviews of Neuroscience 7:223–255

Akil H, Owens C, Gutstein H et al 1998 Endogenous opioids: overview and current issues. Drug and Alcohol Dependence 51:127–140

Andoh T, Itoh M, Kuraishi Y 1997 Nociceptin gene expression in rat dorsal root ganglia induced by peripheral inflammation. Neuroreport 8:2793–2796

Antal M, Petko M, Polgar E et al 1996 Direct evidence of an extensive GABAergic innervation of the spinal dorsal horn by fibres descending from the rostral ventromedial medulla. Neuroscience 73:509–518

Arden J R, Segredo V, Wang Z et al 1995 Phosphorylation and agonist-specific intracellular trafficking of an epitope-tagged mu-opioid receptor expressed in HEK 293 cells. Journal of Neurochemistry 65:1636–1645

Arner S, Meyerson B A 1988 Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. Pain 33:11–23

Attal N, Chen Y L, Kayser V et al 1991 Behavioural evidence that systemic morphine may modulate a phasic pain-related behaviour in a rat model of peripheral mononeuropathy. Pain 47:65–70

Barnard E A 1993 Pipe dreams realized. Current Biology 3:211–214

Bates J J, Foss J F, Murphy D B 2004 Are peripheral opioid antagonists the solution to opioid side effects? Anesthesia and Analgesia 98:116–122

Befort K, Kieffer B L 1997 Structure–activity relationships in the delta opioid receptor. Pain Reviews 4:100–121

Befort K, Tabbara L, Kling D et al 1996 Role of aromatic transmembrane residues of the delta-opioid receptor in ligand recognition. Journal of Biological Chemistry 271:10161–10168

Befort K, Zilliox C, Filliol D et al 1999 Constitutive activation of the delta opioid receptor by mutations in transmembrane domains III and VII. Journal of Biological Chemistry 274:18574–18581

Beinborn M, Ren Y, Blaker M et al 2004 Ligand function at constitutively active receptor mutants is affected by two distinct yet interacting mechanisms. Molecular Pharmacology 65:753–760

Besse D, Lombard M C, Zajac J M et al 1990a Pre- and postsynaptic distribution of mu, delta and kappa opioid receptors in the superficial layers of the cervical dorsal horn of the rat spinal cord. Brain Research 521:15–22

Besse D, Lombard M C, Zajac J M et al 1990b Pre- and postsynaptic location of mu, delta and kappa opioid receptors in the superficial layers of the dorsal horn of the rat spinal cord. Progress in Clinical and Biological Research 328:183–186

Besse D, Lombard M C, Perrot S et al 1992 Regulation of opioid binding sites in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord following loose ligation of the sciatic nerve: comparison with sciatic nerve section and lumbar dorsal rhizotomy. Neuroscience 50:921–933

Bian D, Nichols M L, Ossipov M H et al 1995 Characterization of the antiallodynic efficacy of morphine in a model of neuropathic pain in rats. Neuroreport 6:1981–1984

Bolan E A, Pan Y X, Pasternak G W 2004 Functional analysis of MOR-1 splice variants of the mouse mu opioid receptor gene Oprm. Synapse 51:11–18

Brady A E, Limbird L E 2002 G protein-coupled receptor interacting proteins: emerging roles in localization and signal transduction [review]. Cell Signalling 14:297–309

Brownstein M J 1993 A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 90:5391–5393

Bulka A, Plesan A, Xu X-J et al 2002 Reduced tolerance to the anti-hyperalgesic effect of methadone in comparison to morphine in a rat model of mononeuropathy. Pain 95:103–109

Cahill C M, Dray A, Coderre T J 2003 Intrathecal nerve growth factor restores opioid effectiveness in an animal model of neuropathic pain. Neuropharmacology 45(4):543–552

Carpenter K J, Chapman V, Dickenson A H 2000 Neuronal inhibitory effects of methadone are predominantly opioid receptor mediated in the rat spinal cord in vivo. European Journal of Pain 4:19–26

Catheline G, Le Guen S, Besson J M 2001 Intravenous morphine does not modify dorsal horn touch-evoked allodynia in the mononeuropathic rat: a Fos study. Pain 92:389–398

Cavalli A, Babey A M, Loh H H 1999 Altered adenylyl cyclase responsiveness subsequent to point mutations of Asp 128 in the third transmembrane domain of the delta-opioid receptor. Neuroscience 93(3):1025–1031

Chaturvedi K, Christoffers K H, Singh K et al 2000 Structure and regulation of opioid receptors. Biopolymers 55(4):334–346

Cizkova D, Marsala J, Lukacova N et al 2002 Localization of N-type Ca^{2+} channels in the rat spinal cord following chronic constrictive nerve injury. Experimental Brain Research 147:456–463

Claude P A, Wotta D R, Zhang X H et al 1996 Mutation of a conserved serine in TM4 of opioid receptors confers full agonistic properties to classical antagonists. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 93:5715–5719

Comb M, Seeburg P H, Adelman J et al 1982 Primary structure of the human Met- and Leu-enkephalin precursor and its mRNA. Nature 295:663–666

Contet C, Kieffer B L, Befort K 2004 Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. Current Opinion in Neurobiology 14:370–378

Corbett A D, Paterson S J, Kosterlitz H W 1993 Selectivity of ligands for opioid receptors. In: Herz A (ed) Handbook of experimental pharmacology. Opioids I. Springer-Verlag, Berlin, p 645–673

Darland T, Heinricher M M, Grandy D K 1998 Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more. Trends in Neuroscience 21:215–221

Décaillot F, Kieffer B L 2004 In vitro and in vivo mutagenesis: insights into delta receptor structure and function. In: Chang K-J, Porreca F, Woods J H (eds) The delta receptor. Marcel Dekker, New York, p 41–60

Décaillot F M, Befort K, Filliol D et al 2003 Opioid receptor random mutagenesis reveals a mechanism for G protein-coupled receptor activation. Nature Structural Biology 10:629–636
Devi L A 2001 Heterodimerization of G-protein-coupled receptors: pharmacology, signaling and trafficking. Trends in Pharmacological Sciences 22:532–537
Dickenson A 1994 Where and how do opioids act? In: Gebhart G, Hammond D, Jensen T (eds) Proceedings of the 7th World Congress on Pain. Progress in pain research and management, Vol 2. IASP Press, Seattle, p 525–552
Dickenson A H 1995 Spinal cord pharmacology of pain. British Journal of Anaesthesia 75:193–200
Dickenson A H 1997 Mechanisms of hypersensitivity: excitatory amino acid mechanisms and their control. In: Dickenson A H, Besson J-M (eds) The pharmacology of pain. Springer-Verlag, Berlin, p 167–210
Dickenson A H, Sullivan A F 1986 Electrophysiological studies on the effects of intrathecal morphine on nociceptive neurones in the rat dorsal horn. Pain 24: 211–222
Dickenson A H, Suzuki R 1999 Function and dysfunction of opioid receptors in the spinal cord. In: Kalso E, McQuay H J, Weisenfeld-Hallin Z (eds) Opioid sensitivity of chronic non-cancer pain. IASP Press, Seattle, p 17–44
Dickenson A H, Sullivan A F, McQuay H J 1990 Intrathecal etorphine, fentanyl and buprenorphine on spinal nociceptive neurones in the rat. Pain 42: 227–234
Dickenson A H, Matthews E, Suzuki R 2001 Central nervous system mechanisms of pain in peripheral neuropathy. In: Hansson P T, Fields H L, Hill R G et al (eds) Neuropathic pain pathophysiology and treatment. Progress in pain research and management, Vol 21. IASP Press, Seattle, p 85–106
Doi T, Jurna I 1982 Analgesic effect of intrathecal morphine demonstrated in ascending nociceptive activity in the rat spinal cord and in effectiveness of caerulein and cholecystokinin octapeptide. Brain Research 234:399–407
Dondio G, Ronzoni S, Farina C et al 2001 Selective delta opioid receptor agonists for inflammatory and neuropathic pain. Farmaco 56:117–119
Ebert B, Andersen S, Krogsgaard-Larsen P 1995 Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. Neuroscience Letters 187:165–168
Eisenach J, Lindner M D 2004 Did experimenter bias conceal the efficacy of spinal opioids in previous studies with the spinal nerve ligation model of neuropathic pain? Anesthesiology 100:765–767
Erichsen H K, Blackburn-Munro G 2002 Pharmacological characterisation of the spared nerve injury model of neuropathic pain. Pain 98:151–161
Evans C J, Keith D E Jr, Morrison H et al 1992 Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. Science 258(5090):1952–1955
Evans C J, Monteillet-Agius G, Saliminejad N et al 2000 Opiate drugs: 'guilt by association'. Molecular Psychiatry 5:122–123
Field M J, McCleary S, Hughes J et al 1999 Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. Pain 80:391–398
Fields H L 2000 Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. Progress in Brain Research 122:245–253
Fields H, Rowbotham M 1994 Multiple mechanisms of neuropathic pain: a clinical perspective. In: Gebhart G, Hammond D, Jensen T (eds) Proceedings of the 7th World Congress on Pain. Progress in pain research and management, Vol 2. IASP Press, Seattle, p 437–454
Filliol D, Ghozland S, Chluba J et al 2000 Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. Nature Genetics 25:195–200
Fillingim R B, Gear R W 2004 Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. European Journal of Pain 8:413–425
Gavériaux-Ruff C, Kieffer B L 1999 Opioid receptors: gene structure and function. In: Stein C (ed) Opioids in pain control: basic and clinical aspects. Cambridge University Press, Cambridge, p 1–19
Gavériaux-Ruff C, Kieffer B L 2002 Opioid receptor genes inactivated in mice: the highlights. Neuropeptides 36:62–71
Georgoussi Z, Merkouris M, Mullaney I et al 1997 Selective interactions of mu-opioid receptors with pertussis toxin-sensitive G proteins: involvement of the third intracellular loop and the c-terminal tail in coupling. Biochimica et Biophysica Acta 1359(3):263–274
Go V L, Yaksh T L 1987 Release of substance P from the cat spinal cord. Journal of Physiology 391:141–167
Gong Q L, Hedner J, Bjorkman R et al 1992 Morphine-3-glucuronide may functionally antagonize morphine-6-glucuronide induced antinociception and ventilatory depression in the rat. Pain 48:249–255
Gorman A L, Elliot K J, Inturrisi C E 1997 The *d*- and *l*-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. Neuroscience Letters 223:5–8
Haberstock-Debic H, Wein M, Barrot M et al 2003 Morphine acutely regulates opioid receptor trafficking selectively in dendrites of nucleus accumbens neurons. Journal of Neuroscience 23(10):4324–4332
Hamalainen M M, Lovick T A 1997 Involvement of nitric oxide and serotonin in modulation of antinociception and pressor responses evoked by stimulation in the dorsolateral region of the periaqueductal gray matter in the rat. Neuroscience 80:821–827
Heinricher M M 2003 Orphanin FQ/nociceptin: from neural circuitry to behavior. Life Sciences 73:813–822
Heinricher M M, Neubert M J 2004 Neural basis for the hyperalgesic action of cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla. Journal of Neurophysiology 92(4):1982–1989
Henderson G, McKnight A T 1997 The orphan opioid receptor and its endogenous ligand – nociceptin/orphanin FQ. Trends in Pharmacological Sciences 18:293–300
Hewett K, Dickenson A H, McQuay H J 1993 Lack of effect of morphine-3-glucuronide on the spinal antinociceptive actions of morphine in the rat: an electrophysiological study. Pain 53:59–63
Hughes J, Smith T W, Kosterlitz HW et al 1975 Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature 258:577–580
Hunt S, Mantyh P 2001 The molecular dynamics of pain control. Nature Reviews. Neuroscience 2:83–91
Hylden J L, Thomas D A, Iadarola M J et al 1991 Spinal opioid analgesic effects are enhanced in a model of unilateral inflammation/hyperalgesia: possible involvement of noradrenergic mechanisms. European Journal of Pharmacology 194:135–143
Jadad A R, Carroll D, Glynn C J et al 1992 Morphine responsiveness of chronic pain: double-blind randomised crossover study with patient-controlled analgesia. Lancet 339:1367–1371
Janson W, Stein C 2003 Peripheral opioid analgesia. Current Pharmaceutical Biotechnology 4:270–274
Jia Y, Linden D R, Serie J R et al 1998 Nociceptin/orphanin FQ binding increases in superficial laminae of the rat spinal cord during persistent peripheral inflammation. Neuroscience Letters 250:21–24
Jordan B A, Devi L A 1999 G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. Nature 399(6737):697–700
Joris J, Costello A, Dubner R et al 1990 Opiates suppress carrageenan-induced edema and hyperthermia at doses that inhibit hyperalgesia. Pain 43:95–103
Kakidani H, Furutani Y, Takahashi H et al 1982 Cloning and sequence analysis of cDNA for porcine beta-neo-endorphin/dynorphin precursor. Nature 298:245–249
Kayser V, Guilbaud G 1983 The analgesic effects of morphine, but not those of the enkephalinase inhibitor thiorphan, are enhanced in arthritic rats. Brain Research 267:131–138
Kayser V, Chen Y L, Guilbaud G 1991 Behavioural evidence for a peripheral component in the enhanced antinociceptive effect of a low dose of systemic morphine in carrageenan-induced hyperalgesic rats. Brain Research 560:237–244
Keith D E, Murray S R, Zaki P A et al 1996 Morphine activates opioid receptors without causing their rapid internalization. Journal of Biological Chemistry 271:19021–19024
Kieffer B L 1995 Recent advances in molecular recognition and signal transduction of active peptides: receptors for opioid peptides. Molecular Neurobiology 15:615–635
Kieffer B L 1997 Molecular aspects of opioid receptors. In: Dickenson A, Besson J M (eds) Handbook of experimental pharmacology. The pharmacology of pain. Springer-Verlag, Berlin, p 281–303
Kieffer B L, Evans C J 2002 Opioid tolerance – in search of the holy grail. Cell 108:587–590
Kieffer B L, Gavériaux-Ruff C 2002 Exploring the opioid system by gene knockout. Progress in Neurobiology 66:285–306
Kieffer B L, Befort K, Gavériaux-Ruff C et al 1992 The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 89:12048–12052
Knox R J, Dickenson A H 1987 Effects of selective and non-selective kappa-opioid receptor agonists on cutaneous C-fibre-evoked responses of rat dorsal horn neurones. Brain Research 415:21–29
Koetzner L, Hua X Y, Lai J et al 2004 Nonopioid actions of intrathecal dynorphin evoke spinal excitatory amino acid and prostaglandin E2 release mediated by cyclooxygenase-1 and -2. Journal of Neuroscience 24:1451–1458
Kohno T, Kumamoto E, Higashi H et al 1999 Actions of opioids on excitatory and inhibitory transmission in substantia gelatinosa of adult rat spinal cord. Journal of Physiology 518:803–813
Koizumi M, Sakoori K, Midorikawa N et al 2004 The NOP (ORL1) receptor antagonist Compound B stimulates mesolimbic dopamine release and is rewarding in mice by a non-NOP-receptor-mediated mechanism. British Journal of Pharmacology 143:53–62
Konig M, Zimmer A M, Steiner H et al 1996 Pain responses, anxiety and aggression in mice deficient in pre-proenkephalin. Nature 383(6600):535–538
Kovelowski C J, Ossipov M H, Sun H et al 2000 Supraspinal cholecystokinin may drive tonic descending facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat. Pain 87:265–273
Kwiat G, Basbaum A 1992 The origin of brainstem noradrenergic and serotonergic projections to the spinal cord dorsal horn of the rat. Somatosensory and Motor Research 9:157–173
Lai J, Ossipov M H, Vanderah T W et al 2001 Neuropathic pain: the paradox of dynorphin. Molecular Interventions 1:160–167
Law P Y, Loh H H 1999 Regulation of opioid receptor activities. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 289:607–624
Law P Y, Wong Y H, Loh H H 1999 Mutational analysis of the structure and function of opioid receptors. Biopolymers 51:440–455
Law P Y, Wong Y H, Loh H H 2000 Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling [review]. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 40:389–430
Le Guen S, Besson J M 2001 Intravenous morphine does not modify dorsal horn touch-evoked allodynia in the mononeuropathic rat: a Fos study. Pain 92:389-398
Le Guen S, Mas Nieto M, Canestrelli C et al 2003 Pain management by a new series of dual inhibitors of enkephalin degrading enzymes: long lasting antinociceptive properties and potentiation by CCK2 antagonist or methadone. Pain 104:139–148
Lee Y W, Chaplan S R, Yaksh T L 1995 Systemic and supraspinal, but not spinal, opiates suppress allodynia in a rat neuropathic pain model. Neuroscience Letters 199:111–114
Levac B A, O'Dowd B F, George S R 2002 Oligomerization of opioid receptors: generation of novel signaling units [review]. Current Opinion in Pharmacology 2(1):76–81

Li Y, Eitan S, Wu J et al 2003 Morphine induces desensitization of insulin receptor signaling. Molecular and Cellular Biology 23:6255–6266
Lombard M C, Besson J M 1989 Attempts to gauge the relative importance of pre- and postsynaptic effects of morphine on the transmission of noxious messages in the dorsal horn of the rat spinal cord. Pain 37:335–345
Lucas D, Yaksh T L 1990 Release in vivo of Met-enkephalin and encrypted forms of Met-enkephalin from brain and spinal cord of the anesthetized cat. Peptides 11:1119–1125
Luger N M, Sabino M A, Schwei M J et al 2002 Efficacy of systemic morphine suggests a fundamental difference in the mechanisms that generate bone cancer vs inflammatory pain. Pain 99:397–406
Luo Z D, Calcutt N A, Higuera E S et al 2002 Injury type-specific calcium channel alpha 2 delta-1 subunit up-regulation in rat neuropathic pain models correlates with antiallodynic effects of gabapentin. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 303:1199–1205
Machelska H, Binder W, Stein C 1999 Opioid receptors in the periphery. In: Kalso E, McQuay H, Wiesenfeld-Hallin Z (eds) Opioid sensitivity of chronic noncancer pain. Progress in pain research and management, Vol 14. IASP Press, Seattle, p 45–58
Magnuson D S, Sullivan A F, Simonnet G et al 1990 Differential interactions of cholecystokinin and FLFQPQRF-NH2 with mu and delta opioid antinociception in the rat spinal cord. Neuropeptides 16:213-218
Mao J, Price D D, Mayer D J 1995 Experimental mononeuropathy reduces the antinociceptive effects of morphine: implications for common intracellular mechanisms involved in morphine tolerance and neuropathic pain. Pain 61:353–364
Marinissen M J, Gutkind J S 2001 G-protein-coupled receptors and signaling networks: emerging paradigms. Trends in Pharmacological Sciences 22(7):368–376
Martin M, Matifas A, Maldonado R et al 2003 Acute antinociceptive responses in single and combinatorial opioid receptor knockout mice: distinct mu, delta and kappa tones. European Journal of Neuroscience 17:701–708
Martin W R, Eades C G, Thompson J A et al 1976 The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 197:517–532
Matthes H W, Maldonado R, Simonin F et al 1996 Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. Nature 383:819–823
Matthes H W D, Smadja C, Valverde O et al 1998 Activity of the delta-opioid receptor is partially reduced while activity of the kappa-receptor is maintained in mutant mice lacking the mu-receptor. Journal of Neuroscience 18:7285–7295
Matthews E, Dickenson A 2001 Effects of spinally delivered N- and P-type voltage-dependent calcium channel antagonists on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. Pain 92:235–246
Matthews E, Dickenson A H 2002 A combination of gabapentin and morphine mediates enhanced inhibitory effects on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. Anesthesiology 96:633–640
McCleane G J 2003 A randomised, double blind, placebo controlled crossover study of the cholecystokinin 2 antagonist L-365,260 as an adjunct to strong opioids in chronic human neuropathic pain. Neuroscience Letters 338:151–154
McQuay H J, Sullivan A F, Smallman K et al 1989 Intrathecal opioids, potency and lipophilicity. Pain 36:111–115
McQuay H J, Jadad A R, Carroll D et al 1992 Opioid sensitivity of chronic pain: a patient-controlled analgesia method. Anaesthesia 47:757–767
Millan M J, Czlonkowski A, Pilcher C W et al 1987 A model of chronic pain in the rat: functional correlates of alterations in the activity of opioid systems. Journal of Neuroscience 7:77–87
Nakanishi S, Inoue A, Kita T et al 1979 Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine corticotropin-beta-lipotropin precursor. Nature 278(5703):423–427
Neil A, Kayser V, Gacel G et al 1986 Opioid receptor types and antinociceptive activity in chronic inflammation: both kappa- and mu-opiate agonistic effects are enhanced in arthritic rats. European Journal of Pharmacology 130:203–208
Neubert M J, Kincaid W, Heinricher M M 2004 Nociceptive facilitating neurons in the rostral ventromedial medulla. Pain 110:158–165
Nichols M L, Bian D, Ossipov M H et al 1995 Regulation of antiallodynic efficacy by CCK in a model of neuropathic pain in rats. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 275:1339–1345
Ossipov M H, Kovelowski C J, Vanderah T et al 1994 Naltrindole, an opioid delta antagonist, blocks the enhancement of morphine-antinociception induced by a CCKB antagonist in the rat. Neuroscience Letters 181:9–12
Ossipov M H, Lopez Y, Nichols M L et al 1995a The loss of antinociceptive efficacy of spinal morphine in rats with nerve ligation injury is prevented by reducing spinal afferent drive. Neuroscience Letters 199:87–90
Ossipov M H, Lopez Y, Nichols M L et al 1995b Inhibition by spinal morphine of the tail-flick response is attenuated in rats with nerve ligation injury. Neuroscience Letters 199:83–86
Ossipov M H, Lai J, King T et al 2004 Antinociceptive and nociceptive actions of opioids. Journal of Neurobiology 61:126–148
Palczewski K, Kumasaka T, Hori T et al 2000 Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor. Science 289:739–745
Pasternak G W 1993 Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. Clinical Neuropharmacology 16(1):1–18
Pert C B, Snyder S H 1973 Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. Science 179(77):1011–1014
Pintar J, Kieffer B L 2004 Genetic analysis of the endogenous opioid system. In: Offermans S, Hein L (eds) Handbook of experimental pharmacology. Transgenic models in pharmacology. Springer-Verlag, Berlin
Porreca F, Tang Q B, Bian D et al 1998 Spinal opioid mu receptor expression in lumbar spinal cord of rats following nerve injury. Brain Research 795:197–203
Portenoy R K, Foley K M, Inturrisi C E 1990 The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. Pain 43:273–286
Qiu C, Sora I, Ren K et al 2000 Enhanced delta-opioid receptor-mediated antinociception in mu-opioid receptor-deficient mice. European Journal of Pharmacology 387(2):163–169
Rahman W, Dashwood M R, Fitzgerald M et al 1998 Postnatal development of multiple opioid receptors in the spinal cord and development of spinal morphine analgesia. Brain Research. Developmental Brain Research 108:239–254
Rahman W, Suzuki R, Dickenson A H 2003 Pains, brains and spinal gains: facilitatory mechanisms underlying altered pain states. Journal of Palliative Medicine and Palliative Care 2:82–89
Riedl M, Shuster S, Vulchanova L et al 1996 Orphanin FQ/nociceptin-immunoreactive nerve fibers parallel those containing endogenous opioids in rat spinal cord. Neuroreport 7:1369–1372
Rogers R, Wise R G, Painter D J et al 2004 An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. Anesthesiology 100:292–301
Roumy M, Garnier M, Zajac J M 2003 Neuropeptide FF receptors 1 and 2 exert an anti-opioid activity in acutely dissociated rat dorsal raphe and periventricular hypothalamic neurones. Neuroscience Letters 348:159–162
Rowbotham M C, Reisner-Keller L A, Fields H L 1991 Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. Neurology 41:1024–1028
Scherrer G, Befort K, Contet C et al 2004 The delta agonists DPDPE and deltorphin II recruit predominantly mu receptors to produce thermal analgesia: a parallel study of mu, delta and combinatorial opioid receptor knockout mice. European Journal of Neuroscience 19:2239–2248
Shacham S, Topf M, Avisar N et al 2001 Modeling the 3D structure of GPCRs from sequence. Medicinal Research Reviews 21:472–483
Shimoyama N, Shimoyama M, Elliot K et al 1997 *d*-Methadone is antinociceptive in the rat formalin test. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 282(2):648–652
Simon E J, Hiller J M, Edelman I 1973 Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) etorphine to rat-brain homogenate. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 70:1947–1949
Simonin F, Valverde O, Smadja C et al 1998 Disruption of the kappa-opioid receptor gene in mice enhances sensitivity to chemical visceral pain, impairs pharmacological actions of the selective kappa-agonist U-50,488H and attenuates morphine withdrawal. EMBO Journal 16:886–897
Smith M T, Watt J A, Cramond T 1990 Morphine-3-glucuronide – a potent antagonist of morphine analgesia. Life Sciences 47:579–585
Sora I, Takahashi N, Funada M et al 1997 Opiate receptor knockout mice define mu receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 94(4):1544–1549
Sora I, Li X F, Funada M et al 1999 Visceral chemical nociception in mice lacking mu-opioid receptors: effects of morphine, SNC80 and U-50,488. European Journal of Pharmacology 366:R3–5
Stanfa L C, Dickenson A H 1993 Cholecystokinin as a factor in the enhanced potency of spinal morphine following carrageenin inflammation. British Journal of Pharmacology 108:967–973
Stanfa L C, Dickenson A H 1994 Electrophysiological studies on the spinal roles of endogenous opioids in carrageenan inflammation. Pain 56:185–191
Stanfa L C, Sullivan A F, Dickenson A H 1992 Alterations in neuronal excitability and the potency of spinal mu, delta and kappa opioids after carrageenan-induced inflammation. Pain 50:345–354
Stanfa L, Dickenson A, Xu X J et al 1994 Cholecystokinin and morphine analgesia: variations on a theme. Trends in Pharmacological Sciences 15:65–66
Stein C, Millan M J, Yassouridis A et al 1988 Antinociceptive effects of mu- and kappa-agonists in inflammation are enhanced by a peripheral opioid receptor-specific mechanism. European Journal of Pharmacology 155:255–264
Sullivan A F, McQuay H J, Bailey D et al 1989 The spinal antinociceptive actions of morphine metabolites morphine-6-glucuronide and normorphine in the rat. Brain Research 482:219–224
Suzuki R, Chapman V, Dickenson A 1999 The effectiveness of spinal and systemic morphine on rat dorsal horn neuronal responses in the spinal nerve ligation model of neuropathic pain. Pain 80:215–228
Tanowitz M, von Zastrow M 2003 A novel endocytic recycling signal that distinguishes the membrane trafficking of naturally occurring opioid receptors. Journal of Biological Chemistry 278:45978–45986
Taylor F, Dickenson A 1998 Nociceptin/orphanin FQ. A new opioid, a new analgesic? Neuroreport 9:R65–70
Terenius L 1973 Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. Acta Pharmacologica et Toxicologica 32:317–320
Trafton J A, Abbadie C, Marek K et al 2000 Postsynaptic signaling via the μ-opioid receptor: responses of dorsal horn neurons to exogenous opioids and noxious stimulation. Journal of Neuroscience 20:8578–8584
Traynor J 1989 Subtypes of the kappa-opioid receptor: fact or fiction? Trends in Pharmacological Sciences 10:52–53
Traynor J R, Elliott J 1993 Delta-opioid receptor subtypes and cross-talk with mu-receptors. Trends in Pharmacological Sciences 14:84–86
Vanderah T W, Lai J, Yamamura H I et al 1994 Antisense oligodeoxynucleotide to the CCKB receptor produces naltrindole- and [Leu5]enkephalin antiserum-sensitive enhancement of morphine antinociception. Neuroreport 5:2601–2605
Vanegas H, Schaible H 2000 Effects of antagonists to high-threshold calcium channels upon spinal

mechanisms of pain, hyperalgesia and allodynia. Pain 85:9–18
von Zastrow M, Svingos A, Haberstock-Debic H et al 2003 Regulated endocytosis of opioid receptors: cellular mechanisms and proposed roles in physiological adaptation to opiate drugs. Current Opinion in Neurobiology 13:348–353
Wang J, Ren M, Han J 1992 Mobilization of calcium from intracellular stores as one of the mechanisms underlying the antiopioid effect of cholecystokinin octapeptide. Peptides 13:947–951
Wang Z, Gardell L R, Ossipov M H et al 2001 Pronociceptive actions of dynorphin maintain chronic neuropathic pain. Journal of Neuroscience 21(5):1779–1786
Watkins L R, Kinscheck I B, Mayer D J 1984 Potentiation of opiate analgesia and apparent reversal of morphine tolerance by proglumide. Science 224:395–396
Wegert S, Ossipov M H, Nichols M L et al 1997 Differential activities of intrathecal MK-801 or morphine to alter responses to thermal and mechanical stimuli in normal or nerve-injured rats. Pain 71:57–64
Wiesenfeld-Hallin Z, Xu X J, Hokfelt T 2002 The role of spinal cholecystokinin in chronic pain states. Pharmacology and Toxicology 91(6):398–403
Williams J T, Christie M J, Manzoni O 2001 Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physiological Reviews 81(1):299–343
Yaksh T L 1989 Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. Pain 37:111–123
Yaksh T 1997 Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. In: Yaksh T, Lynch C, Zapol W et al (eds) Anesthesia: biologic foundations. Lippincott-Raven, Philadelphia, p 921–934
Yaksh T L, Noueihed R 1985 The physiology and pharmacology of spinal opiates. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 25:433–462
Zaki P A, Bilsky E J, Vanderah T W et al 1996 Opioid receptor types and subtypes: the delta receptor as a model. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 36:379–401
Zhao C, Tall, J M, Meyer R A et al 2004 Antiallodynic effects of systemic and intrathecal morphine in the spared nerve injury model of neuropathic pain in rats. Anesthesiology 100:905–911
Zhu Y, King M A, Schuller A G et al 1999 Retention of supraspinal delta-like analgesia and loss of morphine tolerance in delta opioid receptor knockout mice. Neuron 24(1):243–252

CAPÍTULO 28

Opioides: uso clínico

Stephan A. Schug y Neelima Gandham

Resumen

El efecto analgésico de los opioides fue reconocido en las etapas tempranas de la historia de la medicina. Sin embargo, su abuso potencial y los efectos adversos han provocado una «opiofobia» generalizada, un fenómeno de infrautilización de rutina de estos fármacos. Las principales barreras existentes para el uso adecuado de los opioides son el conocimiento insuficiente, las actitudes inapropiadas y las cuestiones económicas.

Tradicionalmente, los opioides se han clasificado como opioides fuertes y débiles. Sin embargo, resulta clínicamente más útil clasificarlos funcionalmente basándose en su actividad intrínseca a nivel del receptor. Además, opioides con actividad en receptores no opioideos, como la metadona y el tramadol, ofrecen útiles opciones de tratamiento.

Se han descrito varias vías de administración de los opioides, cada una de ellas con sus ventajas y desventajas. La vía de administración oral sigue siendo la opción de primera línea; otras formas no invasivas (parches transdérmicos, iontoforesis y las vías nasal e inhalatoria) también se han utilizado con éxito. Las dosis y los intervalos de dosificación dependen de la farmacocinética del fármaco, de la forma de aplicación y de los factores individuales de cada paciente.

Los efectos adversos de los opioides están mediados principalmente por el receptor de los opioides, y muestran una gran variabilidad interindividual e intraindividual. La clave para minimizar los efectos colaterales consiste en titular el fármaco hasta lograr el efecto, y considerar el riesgo de efectos adversos al inicio o durante el aumento o la retirada de la terapia. Existe buena evidencia que demuestra que la rotación y la sustitución de los opioides permite reducir o limitar los efectos colaterales y mejora la analgesia. Las tablas de dosis equivalentes de analgésicos deben utilizarse con precaución, dada la amplia variabilidad individual.

Los opioides parenterales, titulados idealmente en forma intravenosa, siguen siendo la base principal en el tratamiento del dolor agudo intenso si el paciente presenta un dispositivo de analgesia autocontrolado. Con frecuencia, despúes se puede continuar con opioides por vía oral.

Los opioides orales deben utilizarse principalmente en el tratamiento del dolor por cáncer, siguiendo la normativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El tratamiento con opioides en el dolor crónico de origen no neoplásico es un tema complejo. Por un lado, los opioides han demostrado eficacia en el dolor nociceptivo y neuropático persistente, pero sólo son beneficiosos en una pequeña subpoblación que padece dolor crónico. En este escenario, los opiodies deberían considerarse como un componente de un manejo multimodal del dolor. Para identificar a los pacientes adecuados, la mayoría de las normativas nacionales e internacionales recomiendan un período de prueba con opioides de liberación prolongada, preestableciendo objetivos claros y realistas del tratamiento, en particular los referidos a la mejoría de la función, antes de decidir una terapia a largo plazo con opioides.

INTRODUCCIÓN

Los efectos analgésicos de los opioides fueron reconocidos ya en el año 4.000 a.C. Sin embargo, también se hicieron evidentes sus efectos sedativos y su potencial de abuso. Desde entonces, el género humano ha tratado de encontrar un equilibrio entre el uso lícito y el ilícito, entre los efectos terapéuticos y las reacciones adversas, y entre las necesidades médicas y los requerimientos legales. A pesar de todas las interferencias legales, administrativas y sociales, ningún otro fármaco en la historia de la medicina ha permanecido en uso durante tanto tiempo como los opioides. Este hecho, por sí solo, indica la importancia de su efecto analgésico, y los efectos adversos y el potencial abuso han sido aceptados como hechos inevitables.

BARRERAS PARA EL USO CLÍNICO DE LOS OPIOIDES

En muchos países todavía existen importantes dificultades para utilizar opioides en diversas situaciones, aunque ha habido un gran progreso, fundamentalmente debido al trabajo continuo que ha realizado la OMS (Organización Mundial de la Salud, 1986, 1996). Las principales barreras son el conocimiento insuficiente, las actitudes inapropiadas y las cuestiones regulatorias, organizativas y económicas. La opiofobia (Morgan 1985, Zenz & Willweber-Strumpf 1993), definida como la «infrautilización habitual de analgésicos opioides basada en un miedo irracional y no documentado», es un comportamiento que se modela, refuerza y perpetúa en todos los niveles del sistema sanitario, político y legal, que empieza con la actitud de los organismos gubernamentales, continúa con los médicos, enfermeras, farmacéuticos y profesionales relacionados con la salud, y termina con los pacientes, sus familiares, y la población en general (Zenz & Willweber-Strumpf 1993).

El conocimiento insuficiente e inapropiado acerca de la farmacología de los opioides se basa, fundamentalmente, en una farmacología doble de los opioides que da lugar a las diferencias significativas entre la farmacología de laboratorio de los opioides (en animales experimentales, voluntarios sanos y adictos) y su farmacología clínica (en pacientes con dolor) (McQuay 1999). Estas diferencias se explican, principalmente, por la ausencia o presencia de dolor, y conducen a un miedo inapropiado a los efectos adversos relacionados con los opioides, como la depresión respiratoria, tolerancia, dependencia física y adicción psicológica. Como ejemplo, el poco conocimiento de la diferencia entre dependencia física y adicción psicológica afecta a la dispensación del fármaco por parte de los farmacéuticos (Joranson & Gilson 2001).

Incluso con un buen conocimiento objetivo, una actitud con intención positiva puede llevar a un resultado negativo. Un estudio reciente reveló una actitud positiva global del personal de enfermería hacia el uso de opioides, alcanzando el 94% los que aprobaban el uso de estos fármacos para aliviar el dolor de los pacientes (Edwards et al 2001). En el mismo estudio, se constató que un tercio del personal de enfermería administraría la mínima cantidad posible del opioide prescrito, y casi la mitad animarían al paciente a preferir un fármaco no opioide.

El miedo del paciente es un factor que se contempla con menor frecuencia. En un estudio llevado a cabo en 80 pacientes con dolor crónico, el 32% expresaron preocupación acerca de la adicción, el 16% acerca de la retirada del fármaco y el 12% por el estigma que podría suponer el uso de opioides (Casarett et al 2002). El miedo a la tolerancia, más que a la adicción, se consideró como un factor que aumenta lo que el paciente describe de su intensidad del dolor (Paice et al 1998).

Además, la actitud frente al dolor y el sufrimiento, el conocimiento acerca de los recursos analgésicos disponibles y la intención de utilizarlos puede ser muy variable entre pacientes. (Fins 1997).

El miedo a ser investigados por organismos regulatorios, sumado a la ausencia de un conocimiento detallado acerca de las leyes que establecen el uso de opioides (que, a menudo, son complejas) perpetuán el subtratamiento (Rothstein et al 1998). Las leyes y regulaciones que determinan la producción y la distribución de opioides se han establecido mediante tratados internacionales y por leyes y regulaciones nacionales y estatales. La Single Convention on Narcotic Drugs, aprobada en 1961 y revisada en 1972, es un tratado internacional que regula la producción, manufactura, importación, exportación y distribución de «narcóticos» para uso médico (International Narcotics Control Board 1972). Aunque su objetivo principal se basó en combatir el tráfico ilegal del fármaco y no tenía como intención reducir el uso médico de los opioides, la percepción y las repercusiones prácticas han creado una barrera invisible.

A nivel profesional, las actitudes negativas de los organismos reguladores en el uso de opioides para el dolor crónico, y en particular en pacientes con dolor y abuso de sustancias, y la incapacidad de estos organismos de distinguir entre tolerancia, dependencia física y adicción, influyen en el inicio de una acción disciplinaria (Gilson & Joranson 2001). La posibilidad de ser inhabilitado para ejercer la práctica médica o de convertirse en el objeto de una investigación penal es infrecuente, pero el miedo a que esto ocurra tiene una influencia desproporcionada en el uso de los opioides en muchos países. La elaborada cobertura periodística de algunos casos individuales posee un efecto amplificador.

La red de organización para obtener opioides para uso clínico es altamente variable entre países, y también dentro de un hospital. Las autoridades nacionales de salud deberían informar sobre los requerimientos anuales estimados que se necesita de opioides, y de las importaciones y exportaciones que se realizan trimestralmente (International Narcotics Control Board 1972). Informes similares sobre consumo y sobre las estimaciones de las autoridades sanitarias nacionales, estatales y regionales y de las farmacias pueden contribuir a disminuciones periódicas del uso de opioides. El 52% de expertos en cuidados paliativos señalaron que las farmacias eran una barrera, con problemas como la ausencia de stocks de medicación, restricción horaria, y la oposición de los farmacéuticos hacia los opioides (Gee & Fins 2003). Las recetas realizadas con copia múltiple, la restricción en la validez máxima de las recetas, y los límites de tiempo para dispensar el fármaco también pueden suponer un impedimento para el acceso del paciente.

Las barreras económicas no deberían subestimarse. La falta de provisión por el sistema público de salud, la insuficiente o inexistente cobertura de los seguros y las injustas políticas de reembolso en el cuidado de la salud (incluyendo prescripción de fármacos, equipamiento médico y servicios profesionales) impiden el acceso al tratamiento del dolor agudo y crónico. La ausencia de cobertura por el seguro médico fue la barrera informada con mayor frecuencia por expertos en cuidados paliativos, alcanzando el 42,9% de casos (Gee & Fins 2003), mientras que el 57% de los ejecutivos de las compañías aseguradoras no consideraron el cuidado paliativo como un tema de su incumbencia (Hoffmann 1998). Aunque los opioides son, afortunadamente, fármacos relativamente económicos, el coste asociado con las estrictas regulaciones que existen para su dispensación y los gastos por este tipo de servicio aumentan su coste total. Además, las presentaciones de comercialización costosas, como las preparaciones de liberación prolongada y los parches transdérmicos, con frecuencia hacen que principios activos inicialmente económicos se transformen en preparaciones caras e inaccesibles, en particular en los países en desarrollo.

A pesar de estas barreras, la utilización mundial de morfina aumentó rápidamente durante el período entre 1982 y 2001, principalmente dirigido por la Cancer Pain Relief Initiative de la OMS (Organización Mundial de la Salud 1986, 1996). El consumo se cuadriplicó en 10 años, de 2,4 toneladas en 1983 a 10 toneladas en 1992, y, posteriormente, se duplicó, alcanzando las 20,3 toneladas en 1999. En el año 2001 se registró el consumo más alto hasta la fecha de morfina (23,4 toneladas) (International Narcotics Control Board 2003). Además, también ha aumentado el consumo de codeína, oxycodona, dihidrocodeína, dextropropoxifeno, fentanilo, metadona y tilidina.

Sin embargo, es preocupante observar que este aumento de casi diez veces en el consumo mundial de morfina resultó, principalmente, del aumento de la utilización del fármaco en algunos países desarrollados. En el año 2002, en Estados Undos se consumieron 10 toneladas de morfina (43%), en Francia, 2,2 toneladas (9%) y Canadá, Reino Unido, Australia, Japón y Alemania consumieron entre 1 y 2 toneladas cada uno. Así, estos siete países fueron los responsables del 80% del consumo mundial de morfina, aunque representan menos del 20% de la población mundial (International Narcotics Control Board 2003). La disparidad actual del uso de opioides entre los países es tan grande que, en algunos países, su uso en forma liberal resultó en un aumento de la neurotoxicidad en los pacientes (Daeninck & Bruera 1999).

Sin embargo, es interesante destacar en este contexto que el aumento de la disponibilidad de opioides como analgésicos no parece contribuir a un incremento en el abuso de los mismos (Costa e Silva 2002). Esto coincide con un análisis retrospectivo de los registros de ingreso de un departamento de urgencias hospitalario por abuso de drogas en el período 1990-1996, que demostró un ligero incremento de los ingresos por abuso de opioides, pero una importante reducción relativa con respecto al de otras drogas (Joranson et al 2000).

ASPECTOS CLÍNICOS DE DIVERSOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Tradicionalmente, los opioides se han clasificado como opioides débiles o fuertes (Cuadro 28.1). Esta clasificación fue reafirmada por la normativa sobre analgésicos de la OMS (Organización Mundial de la Salud 1986, 1996). Sin embargo, los términos débil y fuerte tienen un significado relativo, más que absoluto; algunos opioides «débiles»,

Cuadro 28.1 Clasificación de los opioides

World Health Organization	**Funcional**
Opioides débiles	
•Codeína	*Agonistas completos*
•Dihidrocodeína	•Morfina
•Dextropropoxifeno	•Fentanilo
•Tramadol	•Hidromorfona
	•Codeína
Opioides fuertes	•Metadona
•Morfina	•Tramadol
•Metadona	•Meperidina (petidina)
•Fentanilo	
•Hidromorfona	*Agonistas parciales*
•Meperidina (petidina)	•Buprenorfina
•Oxicodona	•Pentazocina
•Buprenorfina	•Butorfanol
•Levorfanol	
•Dextromoramida	*Agonistas-antagonistas*
	•Nalbufina
	•Nalorfina
	Antagonistas completos
	•Naloxona
	•Naltrexona
	•Alvimopan (ADL 8-2698)

cuando se administran en cantidades adecuadas, pueden tener el mismo efecto terapéutico que los opioides «fuertes». Además, la clasificación es bastante arbitraria, y no está basada en las propiedades farmacodinámicas de los diversos componentes. Sin embargo, esta clasificación resulta útil, por lo menos como herramienta educacional (Grond & Meuser 1998) y facilita la introducción de los opioides en el tratamiento del dolor utilizando inicialmente los fármacos débiles, que intimidan menos en entornos opiofóbicos y cuya disponibilidad, generalmente, es mayor (Freynhagen et al 1994).

Las clasificaciones estructurales catalogan los opioides basándose en sus propiedades químicas como, por ejemplo, los derivados de la morfina, ésteres de fenilpiperidina y difenilpropilaminas. A efectos clínicos, esta clasificación posee una utilidad limitada. La clasificación funcional representa un sistema más práctico que agrupa a los opioides de acuerdo con su actividad intrínseca como agonistas completos, agonistas parciales, antagonistas o mezcla de agonistas-antagonistas (véase Cuadro 28.1). Esta propiedad y la afinidad de los opioides para los diversos tipos de receptores permiten predecir los efectos clínicos. (En el Capítulo 27 se explican más detalles sobre la farmacología básica.)

Opioides débiles

Fosfato de codeína

La codeína es un alcaloide producido de forma natural a partir del opio, y representa el estándar internacional de los opioides débiles (Organización Mundial de la Salud 1996). Se metaboliza en el hígado, principalmente por glucuronización, *N*-desmetilación y O-desmetilación. El último proceso, por medio del citocromo P450 2D6, es responsable de la transformación a morfina (2-10% de dosis de codeína) que representa el metabolito con acción analgésica de la codeína, ya que, en sí mismo, el fármaco carece de propiedades analgésicas (Caraco et al 1996). Esto limita la utilidad clínica de la codeína, ya que cerca del 9% de la población blanca carece de esta isoenzima y, por tanto, no obtiene beneficio analgésico.

La biodisponibilidad oral de la codeína es variable, y la duración de la acción de una dosis oral es de 4 a 6 horas. Habitualmente, se utiliza en dosis de 30 a 120 mg cada 4 horas. Una dosis de 30 mg de codeína tiene un efecto analgésico muy bajo, con un número necesario para tratar (NNT) de 16,7 (McQuay & Moore 1998). Sin embargo, la codeína mejora de forma importante la eficacia analgésica de fármacos no opioides; añadiendo 60 mg de codeína, el NNT con paracetamol 650 mg mejora de 5,3 a 3,1, y con 1.000 mg de paracetamol el NNT mejora de 4,6 a 1,9. El estreñimiento es un efecto adverso predominante de la codeína.

Dihidrocodeína

La dihidrocodeína es un derivado semisintético de la codeína, con efecto analgésico independiente de la metabolización a dihidromorfina (Jurna et al 1997). Tiene una eficacia analgésica ligeramente superior a la codeína, con un NNT de 9,7 para una dosis de 30 mg; sin embargo, en forma individual es incluso inferior a una dosis de 200 mg de ibuprofeno o 50 mg de diclofenaco (McQuay & Moore 1998). Desde un punto de vista práctico, en particular en la terapia a largo plazo, la disponibilidad de una preparación de liberación prolongada para ser usada cada 12 horas representa una ventaja sobre la codeína.

Dextropropoxifeno

El dextropropoxifeno es un opioide sintético estructuralmente relacionado con la metadona. Se utiliza de forma oral, pero a pesar de su buena absorción, su biodisponibilidad es impredecible debido a un alto, aunque saturable, efecto de primer paso (Collins et al 1998). Se metaboliza en el hígado por desmetilación a un metabolito activo, el norpropoxifeno, que posee una actividad opioidea baja, pero que puede producir convulsiones.

Debido a la larga duración de su acción, se administran dosis de 50 a 100 mg cada 6-8 horas. Ajustado por miligramos, el dextropropoxifeno es un analgésico mejor que la codeína, con un NNT de 7,7 para una dosis de 65 mg, y de 2,8 para 130 mg, y también mejora la analgesia de los no opioides (Collins et al 1998).

Además de los efectos colaterales habituales de los opioides, la confusión, las alucinaciones y las convulsiones secundarias a la acumulación del fármaco suponen un problema, en particular en dosis altas y en personas de edad avanzada, donde la vida media puede prolongarse de forma significativa.

Tramadol

El tramadol no es un opioide en el significado clásico del término. Generalmente, se menciona como un analgésico de acción central atípico, debido a que presenta efectos mixtos como agonista opioide y fármaco monoaminérgico (Bamigbade et al 1997). Sin embargo, la OMS (Organización Mundial de la Salud 1996) lo considera un opioide débil, cuyos efectos analgésicos y perfil de reacciones adversas lo sitúan, posiblemente, como el más útil de este grupo. A partir de los últimos años está disponible en la mayoría de países, aunque se ha utilizado durante décadas en países europeos, asiáticos y latinoamericanos.

El tramadol por vía oral muestra una biodisponibilidad alta, del orden del 80-90%, y una eficacia analgésica dependiente de la dosis con NNT combinados de 8,5 para 50 mg, 5,3 para 75 mg, 4,8 para 100 mg y 2,9 para 150 mg (McQuay & Moore 1998). La administración parenteral muestra eficacia analgésica equivalente a la meperidina, y 10 mg de tramadol se equiparan, aproximadamente, a 1 mg de morfina (Scott & Perry 2000). Debido a su mejor disponibilidad, con la administración oral este índice se sitúa en 5 a 1. A pesar de estar clasificado como un opioide débil, el tramadol puede ser efectivo en el tratamiento del dolor intenso, con menos efectos colaterales que la morfina (Grond et al 1999, Wilder-Smith et al 1994, 1999). Actualmente, las dosis máximas recomendadas de 600 mg/día limitan su eficacia en casos de dolor intenso, y ocasionan el cambio a morfina (Radbruch et al 1996). Sin embargo, el límite de la dosis depende de cuestiones regulatorias, y no está fundamentado en datos clínicos (Schug 2003). La eficacia del tramadol en el dolor neuropático representa una ventaja añadida (Sindrup et al 1999).

La sinergia de sus múltiples efectos analgésicos, sin sinergia en los efectos adversos, explica que su perfil de seguridad sea diferente al de los opioides convencionales. El riesgo de depresión respiratoria es, en dosis analgésicas equivalentes, significativamente inferior (Scott & Perry 2000); el riesgo de depresión respiratoria fatal es mínimo, y posiblemente está limitado a pacientes con insuficiencia renal grave (Barnung et al 1997). Además, la incidencia y la gravedad del estreñimiento es menor (Wilder-Smith et al 1999). Por último, pero no menos importante, el tramadol posee un potencial de abuso muy bajo, con índices de adicción y de dependencia física de menos de 1 por cada 100.000 pacientes expuestos (Cicero et al 1999). Sin embargo, con este fármaco se produce el mismo grado de náuseas y vómitos que con otros opioides, y representan los efectos colaterales informados con mayor frecuencia (Radbruch et al 1996).

Opioides fuertes

Morfina

La morfina es la reina de la terapia con opioides y, hasta hace poco, ha sido el opioide utilizado con mayor frecuencia en todo el mundo. Está disponible en una amplia serie de preparaciones a través de múltiples vías de administración, incluyendo preparaciones de libe-

ración inmediata y de liberación sostenida en forma de jarabe, suspensión, tabletas y cápsulas, además de las presentaciones para uso epidural e intratecal. Aunque la morfina oral se absorbe completamente, tiene una biodisponibilidad oral limitada y muy variable, de entre el 10 al 45%, debido al extenso metabolismo de primer paso (Gourlay et al 1986). Debido a este fenómeno, hay una gran variabilidad en la farmacocinética de la morfina entre pacientes, y las dosis deben determinarse en una base individual mediante la valoración del efecto analgésico.

Además, los metabolitos de la morfina complican la situación. En particular, con el uso a largo plazo, el metabolito activo morfina-6-glucurónido aporta una analgesia adicional, mientras que la morfina-3-glucurónido provoca efectos adversos. Los factores individuales, incluyendo la función renal, determinan el índice entre la morfina-6-glucurónido y la morfina-3-glucurónido, y hace que el tratamiento sea más complejo (Glare & Walsh 1991). En pacientes con disfunción renal, la morfina debe utilizarse con precaución.

Para terapias a largo plazo, las preparaciones de liberación controlada están disponibles tanto en tabletas recubiertas con película, con una matriz de fármaco activo y un núcleo inactivo, o como cápsulas que contienen un gran número de bolitas recubiertas por diferentes polímeros, diseñados para liberar morfina a distintos niveles. Las comparaciones entre las dos presentaciones muestran poca diferencia en la eficacia de los efectos colaterales, aunque el consumo de cápsulas cada 24 horas se ha asociado con una menor fluctuación en los niveles plasmáticos con respecto a una formulación original en tabletas cada 12 horas (Gourlay et al 1997). Además, la dosificación de cápsulas cada 24 horas tiene ventajas en la disminución de la administración y en la aceptación por parte del paciente (Broomhead et al 1997). También se halla fácilmente disponible la suspensión de liberación controlada. Es importante considerar que la morfina de liberación controlada se basa en una absorción lenta en el tracto gastrointestinal, lo que limita su eficacia en el síndrome del intestino corto y en pacientes que eliminan las tabletas en forma temprana después de su ingestión debido a vómitos o diarreas.

El NNT combinado para 10 mg de morfina inyectada en forma intramuscular para el tratamiento del dolor posquirúrgico es de 2,9, y el aumento de dosis posteriores mejora su eficacia (McQuay & Moore 1998). El NNH para los efectos adversos menores en la misma valoración fue de 9,1.

Oxicodona

La oxicodona (14-hidroxi-7, 8-dihidrocodeinona) es un derivado semisintético de la tebaína, y ha reemplazado recientemente a la morfina y al tramadol como el opioide más utilizado en todo el mundo. La razón de este aumento en el consumo podría deberse al hecho de que se evita el uso del término *morfina* en su nombre, lo que la hace más atractiva para los profesionales opiofóbicos del cuidado de la salud y para el público en general, sumado a una buena estrategia publicitaria, más que a las ventajas farmacológicas reales (Rischitelli & Karbowicz 2002). Sin embargo, posee mayor biodisponibilidad que la morfina (del orden del 60%), carece del complejo metabolismo de la morfina y está disponible en una amplia gama de preparaciones orales y parenterales.

La eficacia analgésica es comparable a la de la morfina, con un índice de dosis medio oxicodona:morfina de 1 a 1,5 (Bruera et al 1998). La oxicodona se ha estudiado ampliamente en estados de dolor neuropático y se demostró que en esta indicación presentaba un NNT de 2,5, comparable con el de los antidepresivos tricíclicos (Sindrup & Jensen 1999).

Aunque no se ha estudiado en profundidad, existen algunos datos que demuestran que la oxicodona posee un menor índice de alucinaciones y picores en comparación con la morfina (Bruera et al 1998).

Metadona

La metadona es un opioide sintético que se convirtió en el fármaco de mantenimiento para tratar la adicción a opioides en todo el mundo, debido a su buena biodisponibilidad oral (60-95%), su alta potencia y su acción de larga duración. Sin embargo, estas propiedades, sumadas a la ausencia de metabolitos activos, su bajo coste y su efecto adicional como receptor antagonista NMDA e inhibidor de la captación de serotonina, han llevado al aumento de su uso para tratar el dolor del cáncer y el dolor crónico (Bruera & Sweeney 2002). Otra ventaja de la metadona es que su eliminación no se afecta en forma significativa en la insuficiencia hepática o renal (Novick et al 1981).

Aunque su larga vida media causada por la redistribución facilita el tratamiento del dolor a largo plazo, también ocasiona que, durante 10 días, no se consiga una concentración plasmática estable, lo que impide establecer una guía simple de dosificación. La necesidad de una determinación cuidadosa e individual de la dosis y del intervalo de dosificación se ve reforzada, además, por la inconstante e impredecible variación en la vida media, de 8 a 80 horas, lo que aumenta el riesgo de acumulación del fármaco (Gourlay et al 1986). Por tanto, la dosificación se basa en un esquema de titulación dependiente del control del paciente (Sawe et al 1981).

Posiblemente, hasta hace poco se ha infravalorado la potencia de la metadona en comparación con la de la morfina (Bruera et al 1996). Mientras que las tablas iniciales mostraban un índice de 1:1 a 1:4, el índice medio calculado para pacientes con dosis estable era de 1:11,2. Sin embargo la serie presentaba un rango de 1:4,4 a 1:16,4 con un aumento dependiente de la dosis de este índice (Lawlor et al 1998). La metadona se utiliza con éxito en la rotación de opioides, y causa menores efectos adversos cuando reemplaza a la morfina (Bruera et al 1996). En particular, es efectiva en los estados de dolor neuropático y en la alodinia e hiperalgesia inducidas por opioides (Bruera & Sweeney 2002).

Fentanilo

El fentanilo es un potente fármaco agonista μ, desarrollado en un principio, específicamente para uso anestésico intravenoso, cuyas características son la alta potencia, el inicio de acción rápido y la acción de corta duración. Posteriormente, se convirtió en una opción interesante para ser utilizado en el perioperatorio, por ejemplo como analgesia controlada por el paciente, pero más tarde ha adquirido un nuevo papel adicional en el tratamiento del cáncer y del dolor crónico, a partir de la introducción de presentaciones para uso transdérmico y transmucoso.

Su alta liposolubilidad, bajo peso molecular y alta potencia hacen de él un fármaco ideal para la administración a través de la piel y de las mucosas. En estudios de disponibilidad sistémica, el 92% de la dosis de fentanilo administrada por vía transdérmica alcanzó la circulación sistémica como fentanilo en forma pura. Sin embargo, debe tenerse cuidado con el uso de estos sistemas transdérmicos, ya que el tiempo transcurrido desde la aplicación hasta alcanzar la concentración pico plasmática es de 12-24 horas, y un depósito residual permanece en el tejido subcutáneo alrededor de 24 horas después de retirado el parche. En pacientes con cáncer (Wong et al 1997) y dolor crónico (Allan et al 2001), el fentanilo transdérmico es preferible a la morfina de liberación sostenida, y causa menos efectos adversos, en particular estreñimiento.

El citrato de fentanilo de administración transmucosa oral ofrece una vía singular para el tratamiento de las crisis de dolor incidental. La vía a través de las mucosas ofrece un rápido inicio de acción, en 5-15 minutos, con el pico de concentración plasmática a los 22 minutos (Fine et al 1991). La absorción se produce en la mucosa bucal y sublingual, se evita el efecto de primer paso, y la biodisponibilidad total es del 50%.

Hidromorfona

La hidromorfona es otro opioide semisintético de tipo cetona hidrogenada, análoga de la morfina. Se contempla como una alternativa efectiva a la morfina en el tratamiento del dolor de moderado a intenso, y está disponible para uso oral, parenteral y rectal. Es de tres a cinco veces más potente que la morfina cuando se administra de forma oral, y hasta 8,5 veces más de forma parenteral (Sarhill et al 2001). La duración de la acción es de 3-4 horas, pero pueden conseguirse preparaciones de liberación lenta.

Diamorfina

La diamorfina es la morfina 3,6-diacetil, habitualmente conocida como heroína. Es un profármaco lipofílico del metabolito activo 6-monoacetilmorfina, que posteriormente se metaboliza a morfina. Es bien absorbida por todas las vías, y cruza fácilmente la barrera hematoencefálica debido a su gran liposolubilidad, lo que explica su popularidad entre los toxicómanos. Por ello, sólo en pocos países está disponible como fármaco terapéutico; no presenta ventajas evidentes sobre la morfina por vía sistémica (Twycross 1977). Sin embargo, sus características fisicoquímicas son ventajosas para la administración neuroaxial.

Buprenorfina

La buprenorfina es otro derivado semisintético de la tebaína. Es un agonista parcial del receptor μ y un antagonista κ, con alta afinidad para ambos, y un agonista δ débil. Su uso clínico ha experimentado un reciente resurgimiento debido al incremento de su uso como fármaco para la sustitución de las drogas de abuso (Mattick et al 2003) y a la aprobación de una preparación transdérmica (Sittl et al 2003). La literatura actual es confusa, ya que existen grandes variaciones en la farmacología entre las diversas especies, y un incremento del uso de altas dosis en un rango de 2-32 mg, que se había publicado anteriormente como no útil (Cowan 2003). Por tanto, no se dispone en la actualidad de un informe definitivo sobre su utilidad clínica global, por lo que será necesario esperar más estudios.

La administración oral sufre un alto metabolismo de primer paso, que puede reducirse con la administración sublingual o transdérmica. Por vía sublingual, la buprenorfina posee un inicio de acción relativamente rápido, de 30 minutos, con una larga duración de la analgesia, de 6-9 horas. En comparación con el tramadol, la buprenorfina fue menos efectiva y causó efectos colaterales más importantes en pacientes con dolor oncológico (Brema et al 1996).

Meperidina (petidina)

La meperidina es un opioide sintético muy utilizado actualmente en aplicaciones tradicionales, a pesar de sus múltiples desventajas. Es un fármaco complejo, con efectos anticolinérgicos adicionales debido a su similitud estructural con la atropina, y posee acción anestésica local. Por estas características, se ha sugerido un efecto superior en el dolor tipo cólico, pero esto no pudo ser confirmado en los ensayos clínicos (O'Connor et al 2000). Algunos problemas son su alta lipofilia, lo que podría inducir una conducta típica de búsqueda de fármacos. Uno de sus metabolitos, la normeperidina, es un estimulante neurotóxico del sistema nervioso central, que causa agitación, temblores, convulsiones generalizadas y mioclonías, particularmente en altas dosis, con un uso prolongado, o en el fallo renal (Armstrong & Bersten 1986).

La meperidina es de 8 a 10 veces menos potente que la morfina, y posee una absorción oral baja y variable, con una acción de duración corta en un rango de 2 a 3 horas. Por estas razones, se recomienda que no se utilice meperidina si existen otras opciones disponibles (Organización Mundial de la Salud 1996); resulta tranquilizador el hecho de que su uso está disminuyendo de manera significativa (Joranson et al 2000).

Otros opioides fuertes

En algunos países, existen otros fármacos opioides fuertes disponibles; la literatura internacional sobre estos compuestos es limitada.

La dextromoramida es un opioide de acción corta que puede ser útil como analgésico de rescate para pacientes con intolerancia a la morfina, pero no parece ser útil en el dolor crónico (Organización Mundial de la Salud 1996). El levorfanol, al igual que la metadona, posee una vida media larga, y una tendencia a acumularse y a ocasionar una excesiva sedación en dosis repetidas; generalmente, se inicia con dosis orales de 2 mg cada 6 horas (Organización Mundial de la Salud 1996).

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS OPIOIDES

Los opioides se administran, en la práctica clínica habitual, a través de una amplia gama de vías de administración. Cada una de ellas posee ciertas ventajas y desventajas, al igual que indicaciones y contraindicaciones. Para tratar el dolor de forma efectiva con opioides, es necesario un profundo conocimiento de las características de cada vía de administración, al igual que la idoneidad de los compuestos específicos a través de dicha vía. Durante el curso de una enfermedad dolorosa, puede ser necesario cambiar la vía de administración, y para ello se requiere el conocimiento de los índices de potencia y otras características. En ciertas situaciones, además, puede ser preciso cambiar el compuesto, ya que no todos los opioides están disponibles para todas las vías de administración.

Vía oral

La vía oral es la vía de administración preferida en la mayoría de las situaciones clínicas debido a la facilidad de acceso, buena tolerancia, capacidad de autoadministración y coste de las preparaciones; es la vía de adminsitración universal recomendada por la OMS (Organización Mundial de la Salud 1996). La mayoría de los opioides están disponibles como formulaciones orales, y es la vía más conveniente de administración de las preparaciones de liberación sostenida para el manejo a largo plazo del dolor. La biodisponibilidad oral es el principal factor que se debe tener en cuenta en este caso; los valores medios se enumeran en la Tabla 28.1, pero debe considerarse la gran variabilidad intrain-

Tabla 28.1 Biodisponibilidad oral aproximada de los opioides utilizados habitualmente*

Opioide	Biodisponibilidad oral aproximada (%)
Hidromorfona	20
Morfina	30
Diamorfina	30
Meperidina (petidina)	30
Codeína	60
Oxicodona	60
Levorfanol	70
Tramadol	80
Metadona	80

**Recopilado de varias fuentes.*

dividual e interindividual. Las preparaciones orales a través de la vía nasogástrica pueden utilizarse en pacientes inconscientes, no colaboradores, o incapaces de tragar las medicinas.

Vía rectal

La vía rectal es una alternativa habitual a la vía oral en presencia de náuseas, vómitos, y otros motivos que obligan a abandonar la administración oral de opioides. La absorción se produce a través de la circulación sistémica y portal, reduciendo esta última el grado de metabolismo de primer paso, pero también provocando una mayor variabilidad de la biodisponibilidad en comparación con el uso oral. La mayor experiencia se ha obtenido con la morfina rectal en el tratamiento del dolor por cáncer (DeConno et al 1995).

Vía sublingual

La vía sublingual evita el metabolismo hepático de primer paso; la absorción es mejor cuando se trata de fármacos con una alta liposolubilidad, que no están ionizados en el medio alcalino de la boca. Por consiguiente, la biodisponibilidad de la morfina a través de esta vía es sólo del 18% comparada con el 51% del fentanilo y el 34% de la metadona (Weinberg et al 1998), teniendo por tanto la morfina una eficacia muy limitada a través de esta vía (Coluzzi 1998).

Los principales compuestos utilizados por esta vía son el citrato de fentanilo, que se absorbe a través de la mucosa oral (Ripamonti & Bruera 1991) y la buprenorfina por vía sublingual (Brema et al 1996).

Vía intranasal

La administración intranasal tiene un papel clínico limitado, aunque su uso ilegal es muy popular. Esta vía también evita el metabolismo de primer paso, y la absorción real depende de la liposolubilidad del fármaco. Existen estudios sobre la biodisponibilidad de varios fármacos, que sugieren una utilidad prometedora para esta vía de administración infrautilizada (Dale et al 2002).

El butorfanol se comercializa como aerosol fijo (Dale et al 2002). El fentanilo ha sido utilizado también por vía intranasal, y un estudio comparativo con el fentanilo intravenoso no reveló ninguna diferencia en el inicio y la intensidad de la analgesia entre las vías de administración (Toussaint et al 2000).

Vía inhalatoria

Al igual que en la vía intranasal, la inhalatoria es, posiblemente, una vía infrautilizada para los opioides. El fenatilo inhalado fue efectivo, con efectos adversos mínimos, en el dolor posquirúrgico (Worsley et al 1990). Asimismo, la morfina inhalada mostró una biodisponibilidad del 55% y un buen efecto (Dershwitz et al 2000).

Vía transdérmica

Es necesario que los opioides sean altamente liposolubles y posean un bajo peso molecular y una alta potencia para permitir la captación transdérmica de cantidades clínicamente efectivas. Las características farmacocinéticas de esta vía (el lento alcance de una concentración estable, su mantenimiento sostenido, y la declinación lenta después de la retirada del parche) hacen que los sistemas terapéuticos transdérmicos no sean adecuados para el dolor agudo y el dolor crónico fluctuante, que requieren frecuentes ajustes de las dosis.

El fentanilo (Allan et al 2001, Wong et al 1997) y, más recientemente, la buprenorfina (Sittl et al 2003) son los dos compuestos transdérmicos de uso clínico en la actualidad.

Iontoforesis

La iontoforesis es una modificación de la administración transdérmica de los fármacos por medio de la aplicación de corriente eléctrica para liberar los fármacos en estado ionizado. Las ventajas potenciales de la iontoforesis sobre la administración transdérmica simple son el alcance rápido de concentraciones plasmáticas y la capacidad de modificar la velocidad de liberación. Se han descrito sistemas experimentales (Ashburn et al 1995).

Vía subcutánea

La vía subcutánea es la vía parenteral de elección en el tratamiento del dolor por cáncer, ya que permite un tratamiento sencillo y seguro para los pacientes que no pueden tomar medicación oral en su propio domicilio (Nelson et al 1997). Los fármacos se administran por medio de una aguja o un catéter subcutáneo, tanto en forma de inyecciones intermitentes como a través de infusiones. El índice de absorción es lento y constante, proporcionando así un efecto suave y sostenido. Los fármacos administrados por esta vía deben ser solubles, no irritantes localmente, y de fácil absorción en el tejido subcutáneo. La cantidad total de fluido no debe exceder 5 ml/h para evitar la molestia del paciente (Derby et al 1998).

Los fármacos utilizados habitualmente de forma subcutánea son la morfina, el fentanilo y la hidromorfona. La metadona y la meperidina producen, con mayor frecuencia, reacciones inflamatorias y, por tanto, no se recomienda su administración por esta vía (Bruera et al 1991).

Vía intravenosa

La administración intravenosa permite una instauración rápida y fiable de la analgesia. Resulta más utilizada en los casos agudos, y cada vez más en la analgesia controlada por el paciente. Sin embargo, no es la vía parenteral de elección en el dolor crónico y por cáncer, ya que el acceso intravenoso es más difícil de mantener a largo plazo que el subcutáneo.

Vía intramuscular

Históricamente, la vía intramuscular fue la vía parenteral preferida de administración de los opioides (Schug 1999). Sin embargo, no comporta ventajas farmacocinéticas clínicamente relevantes sobre la administración oral o subcutánea (Austin et al 1980), siendo estas últimas las más aceptadas por los pacientes, por ser menos invasivas, y con un menor riesgo de infección y lesiones de nervios. Esta vía tampoco es adecuada para la analgesia urgente, en la que la administración intravenosa es mucho más rápida. La administración intramuscular de opioides debería desaconsejarse y reemplazarse por la administración oral, subcutánea o intravenosa, dependiendo de la indicación y velocidad de instauración requerida.

Opioides neuroaxiales

Los fármacos administrados por vía epidural o espinal consiguen alcanzan el líquido cefalorraquídeo y la sustancia gelatinosa del asta dorsal, donde interactúan con los receptores espinales de los opioides, y también ejercen efectos supraespinales por propagación rostral y absorción sistémica (McCartney & Chambers 2000). Los opioides neuroaxiales se utilizan para el tratamiento del dolor agudo, por cáncer y crónico, en forma individual o combinados con anestésicos locales, clonidina, u otros fármacos, a menudo todavía en experimentación.

En el dolor agudo, los opioides neuroaxiales son más útiles en dosis bajas, como complementarios de anestésicos locales y administrados, principalmente, de forma epidural (véanse los Capítulos 32 y 40). La indicación de los opioides neuroaxiales en el cáncer y en el dolor crónico se debe, principalmente, a la presencia de efectos colaterales mal tolerados o a analgesia inapropiada durante la administración sistémica

de opioides (véase también el Capítulo 69). Sin embargo, debería excluirse el dolor que no responde a los opioides, combinarlos con analgésicos adecuados e intentar una rotación con opioides. La indicación de este abordaje debe contemplarse con mucho cuidado debido a lo invasivo de este procedimiento, a la experiencia e infraestructura necesarias, al requerimiento de cuidados continuos y a su coste considerable. Los dispositivos de administración incluyen desde catéteres percutáneos simples o catéteres más complejos totalmente implantados con sitios de inyección donde se puede conectar un sistema de bomba de infusión. La elección de la técnica depende de la experiencia del personal, de la esperanza de vida de los pacientes y de los costes.

La elección del opioide utilizado está influida principalmente por las propiedades fisioquímicas de los fármacos. Una alta hidrosolubilidad, como en el caso de la morfina, proporciona una larga duración de acción y una distribución dermatomal extensa, aunque la mayor propagación rostral se asocia con más efectos adversos centrales. Los fármacos lipofílicos, como el fentanilo, se unen más fácilmente al sitio de inyección, y provocan una propagación limitada dermatomal y rostral, pero poseen una alta absorción sistémica si se inyectan de forma epidural. Para la morfina, se sugiere reducir la dosis para su administración epidural del 2 al 5% de la dosis oral, y para la intratecal, del 0,5 al 1% de la dosis oral diaria.

EFECTOS ADVERSOS DE LOS OPIOIDES

Los opioides poseen múltiples efectos adversos (véase el Cuadro 28.2). Muchos de ellos son mediados por el receptor de opioides y, por tanto, intrínsecamente ligados al mecanismo de acción de los fármacos (Lawlor & Bruera 1998, Schug et al 1992a). Sin embargo, la importancia clínica de estos efectos adversos varía ampliamente por diversas razones. En primer lugar, la farmacología dual de los opioides mencionados anteriormente explica las diferencias en los efectos entre pacientes con dolor e individuos sin dolor, como voluntarios o toxicómanos (McQuay 1999); así, es posible que los estudios llevados a cabo con voluntarios no reflejen sus efectos en pacientes con dolor. En segundo lugar, los efectos adversos están relacionados con la dosis, y las comparaciones entre opioides deben realizarse en dosis analgésicas equivalentes. Además, la vía y la velocidad de administración influyen en los efectos. Finalmente, los efectos de los opioides muestran un rango amplio de variabilidad interindividual e intraindividual; dependen, entre otros factores, de la progresión de la enfermedad, del aumento de la nocicepción, de las interacciones farmacológicas, y del estado emocional.

Cuadro 28.2 Efectos adversos de los opioides

Habituales
- Náuseas
- Vómitos
- Estreñimiento
- Sedación
- Somnolencia
- Deterioro cognitivo
- Miosis
- Supresión de la tos
- Retención urinaria

Ocasionales
- Alucinaciones
- Cambios de humor
- Ansiedad
- Prurito
- Mioclonías
- Rigidez
- Boca seca
- Estasis gástrica
- Broncoconstricción

Infrecuentes
- Depresión respiratoria
- Delirio
- Convulsiones
- Hiperalgesia
- Alodinia
- Cólico biliar
- Edema pulmonar no cardiogénico
- Tolerancia
- Dependencia física
- Adicción

(Modificado de Lawlor & Bruera 1998 y Schug et al 1992a.)

Depresión respiratoria y supresión de la tos

Los opioides provocan una depresión dependiente de la dosis de todas las fases de la actividad respiratoria (Schug et al 1992a). La depresión respiratoria es la causa de muerte más frecuente relacionada con la sobredosis de opioides. La sedación, somnolencia u obnubilación mental siempre acompañan a la depresión respiratoria clínicamente significativa.

Los pacientes que nunca han recibido opioides, pacientes de edades extremas, y los que presentan enfermedad respiratoria preexistente, se hallan en situación de mayor riesgo de padecer depresión respiratoria. La tolerancia a la depresión respiratoria se desarrolla rápidamente y es reversible.

Se ha propuesto que el centro respiratorio también recibe aportación nociceptiva. De este modo, el dolor actúa como un antagonista fisiológico para la depresión respiratoria. Los pacientes que se mantienen estables con terapia de altas dosis de opioides a largo plazo probablemente desarrollarán depresión respiratoria cuando el dolor disminuya como consecuencia de procedimientos quirúrgicos o neurolíticos. En este caso, el mensaje clínico es titular constantemente los opioides en relación al dolor.

Por otro lado, los opioides provocan depresión directa del centro de la tos en el bulbo (Schug et al 1992a). Ésta es una indicación para el uso de opioides (en particular, codeína y diamorfina), pero es una desventaja potencial en el período perioperatorio. Sin embargo, este efecto no debería limitar el uso de opioides en este caso, ya que el dolor por sí solo puede suprimir la tos.

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos son efectos adversos habituales de los opioides, y los más desagradables para los pacientes. Hasta dos tercios de los pacientes experimentan estos efectos adversos durante el inicio de la terapia con opioides. Son el resultado de la estimulación directa de la zona gatillo del quimiorreceptor en el área postrema del bulbo. El efecto está relacionado con la dosis, y sujeto al rápido desarrollo de la tolerancia; por tanto, es mucho más frecuente al inicio de la terapia. Un abordaje útil consiste en prescribir antieméticos de forma regular durante el inicio de la terapia con opioides. Las náuseas persistentes a pesar de un tratamiento antiemético adecuado, obliga a la rotación de los opioides o al cambio de vía de administración.

Estreñimiento

El estreñimiento es el efecto adverso más frecuente y molesto provocado por la terapia con opioides a largo plazo (Lawlor & Bruera 1998). Se produce como consecuencia de la activación del receptor de opioide periférico, lo que provoca una disminución del peristaltismo y de las secreciones intestinales, y un aumento del tono del esfínter. Una cues-

tión que concierne a la clínica es que raramente se desarrolla tolerancia. Por tanto, los laxantes deben utilizarse de forma continuada durante la terapia con opioides.

Como complicación extrema se ha descrito el síndrome intestinal por narcóticos (Sandgren et al 1984) que se caracteriza por náuseas, vómitos, estreñimiento, distensión abdominal y obstrucción funcional del colon.

Debido a que el estreñimiento es un fenómeno periférico producido por la activación del receptor μ en el intestino, recientemente se ha intentado utilizar antagonistas del receptor periférico de los opioides para tratarlo o prevenirlo, así como también para el íleo paralítico prolongado del postoperatorio. La metilnaltrexona, y en particular el alvimopán (ADL 8-2698), se han utilizado para invertir la disfunción intestinal provocada por los opioides, sin comprometer la analgesia o inducir efectos colaterales del sistema nervioso central (Kurz & Sessler 2003). Se han descrito abordajes similares para el tratamiento del dolor por cáncer (Choi & Billings 2002).

Retención urinaria

Los opioides causan un aumento del tono de la vejiga y del esfínter, lo que provoca sensación de urgencia miccional y retención de orina. Este efecto colateral se produce con mayor frecuencia después de la administración neuroaxial de opioides (Lawlor & Bruera 1998, Schug et al 1992a).

Sedación y deficiencia cognitiva

La sedación es un problema habitual, en particular durante el inicio de la terapia con opioides. Sin embargo, la tolerancia se desarrolla en general rápidamente en 1 semana. Otros depresores del sistema nervioso central, como el alcohol y las benzodiazepinas, presentan una interacción aditiva. En la sedación persistente, el cambio a otro opioide puede ser una opción de tratamiento. Si la sedación excesiva es un problema, las opciones de tratamiento son reducir la dosis aproximadamente en un 20%, administrar pequeñas dosis con mayor frecuencia, o agregar fármacos psicoestimulantes, como el metilfenidato y la dextroanfetamina (Bruera et al 1992).

La insuficiencia cognitiva es preocupante para el médico y para el paciente que recibe altas dosis de opioides durante períodos de tiempo prolongados. Desgraciadamente, hasta la fecha no existe suficiente conocimiento sobre los efectos de los opioides en la realización de actividades y en la función cognitiva. En consecuencia, no existe un acuerdo sobre el consejo que se puede ofrecer a los pacientes. Muchos pacientes querrán continuar trabajando o, lo que es más importante, conducir, ya que la conducción se asocia con frecuencia con independencia y libertad. La limitación en la conducción o del trabajo es importante cuando el objetivo de la terapia es aumentar la función y calidad de vida. Sin embargo, los datos científicos recientes son tranquilizadores.

En un estudio controlado en pacientes con dosis estables de morfina (dosis oral media diaria de 209 mg), cuando se comparó con pacientes con cáncer sin dolor y sin ingesta regular de analgésicos, reveló tan sólo ligeros efectos selectivos en la función cognitiva relacionada con la conducción, que no fueron considerados peligrosos por lo que se refiere a la capacidad para conducir (Vainio et al 1995). Los pacientes con dolor crónico y con dosis estables de fentanilo transdérmico durante 2 semanas, en comparación con voluntarios, no presentaron insuficiencia psicomotora ni cognitiva importantes (Sabatowski et al 2003). Por el contrario, los pacientes con terapia estable con opioides a largo plazo, a quienes se incrementó la dosis en más del 30% en los 2 últimos días, presentaron un empeoramiento significativo de su capacidad cognitiva (Bruera et al 1989).

Por tanto, es poco razonable la prohibición de conducir mientras los pacientes se hallan con dosis estables de opioides. Está justificado advertir a todos los pacientes que están iniciando una terapia con opioides y a aquellos con aumentos de dosis superiores al 20%, acerca de la deficiencia cognitiva y a su efecto posible en el trabajo y en la conducción. También es razonable sugerir a los pacientes que es su propia responsabilidad valorar su competencia para conducir un vehículo con seguridad (Lawlor & Bruera 1998).

Alucinaciones y delirio

Se han descrito alucinaciones visuales y táctiles en pacientes con cáncer en terapia con opioides. El delirio puede presentarse como una combinación de alteraciones cognitivas, trastornos del sueño, alteración del nivel de conciencia y otros trastornos psicomotores. El delirio, debido a su complejidad de presentación y a su etiología diversa, con frecuencia es poco o mal diagnosticado y subtratado, lo que causa una considerable angustia a los pacientes y a sus cuidadores. Los médicos que tratan a estos pacientes deben reconocer que la agitación y el abandono en un paciente tratado con opioides pueden ser manifestaciones de toxicidad al fármaco, aunque deben excluirse otras causas de neurotoxicidad (véase el Cuadro 28.3).

En un estudio de 93 casos de delirio con 103 pacientes con cáncer avanzado, se demostró que la toxicidad por opioides se asociaba de forma independiente con la reversibilidad del delirio (Lawlor et al 2000).

Cuadro 28.3 Causas de delirio en el tratamiento del dolor (en particular, en pacientes con cáncer)

Causas de delirio y neurotoxicidad no relacionadas con los opioides
- Aumento de la presión intracraneal
- Hipoxia
- Infección
- Deshidratación
- Desequilibrio electrolítico
- Hipercalcemia
- Alteraciones metabólicas
- Abuso de alcohol o drogas
- Efectos colaterales de los fármacos: quimioterapia, esteroides, anticolinérgicos, antieméticos

Causas de delirio y neurotoxicidad relacionadas con los opioides
- Uso de altas dosis para tratar el dolor incidental y el neuropático
- Factores psicológicos y de comportamiento predisponentes: depresión, historia de adicción
- Estado mental predisponente: edad avanzada, deterioro cognitivo preexistente
- Factores farmacológicos: uso concomitante de fármacos psicoactivos
- Comorbilidad predisponente: insuficiencia y fallo renal o hepático

(Basado en Daeninck & Bruera 1999, Lawlor et al 2000 y Smith 2000.)

Rigidez, mioclonías y convulsiones

Los opioides pueden producir diversas anormalidades del movimiento, que incluyen rigidez, mioclonías y convulsiones. Estos efectos adversos se han observado con la administración intravenosa rápida (Viscomi & Bailey 1997) y con la terapia crónica, en particular en altas dosis (Lawlor & Bruera 1998). La causa de estas alteraciones se ha atribuido a la neurotoxicidad de metabolitos como la morfina-3-glucurónido (Smith 2000). De forma similar, la neurotoxicidad del metabolito normeperidina se ha vinculado a estos efectos colaterales con el uso de meperidina; esto implica otra razón más para reducir el uso de este compuesto, en particular en dosis altas o a largo plazo. El tramadol es otra sustancia a la que se ha atribuido la capacidad de producir convulsiones idiopáticas;

sin embargo, esto no se pudo confirmar en dos estudios de cohortes, en los cuales no se demostró un aumento del riesgo de convulsiones con el uso de tramadol (Gasse et al 2000, Jick et al 1998).

En conjunto, estos efectos adversos parecen estar relacionados con la dosis en forma impredecible; los pacientes con epilepsia preexistente o con otros fármacos que disminuyen el umbral de convulsión parecen hallarse en mayor riesgo.

El tratamiento de esta clase de complicaciones consiste en el cambio del opioide por compuestos con metabolitos inactivos, y en el uso de clonazepam, que se considera el fármaco de elección para combatir las convulsiones provocadas por los opioides.

Prurito

El prurito es un desagradable efecto colateral de los opioides, asociado con mayor frecuencia con la administración neuroaxial. Su mecanismo aún no está aclarado, pero se cree que se debe a la activación del receptor μ a nivel del asta dorsal medular, y también a la liberación de histamina después de la administración sistémica (Thomas et al 1993). Para el tratamiento, se han utilizado antihistamínicos, antagonistas de los opioides, propofol y ondansetrón. Según varios informes, la hidromorfona (Katcher y Walsh 1999) y el butorfanol intranasal (Dunteman et al 1996) reducen el prurito provocado por opioides resistente a antihistamínicos. El cambio del opioide es otra opción de tratamiento.

Efectos en otros órganos y sistemas

Por lo que se refiere a efectos cardiovasculares, los opioides suelen producir algún grado de hipotensión y bradicardia, excepto la meperidina, que causa taquicardia. El principal componente que provoca hipotensión parece ser la liberación de histamina, causada por la mayoría de los opioides y, en particular, la morfina (Schug et al 1992a). Se ha descrito edema pulmonar después de altas dosis de morfina, debido al aumento de la permeabilidad capilar (Bruera & Miller 1989).

La supresión inmune se ha vinculado al agonismo del receptor μ. En pacientes posquirúrgicos con cáncer, en concordancia con los resultados experimentales (Tsai & Won 2001), la morfina produjo una supresión inmune más pronunciada y prolongada que el tramadol (Sacerdote et al 2000). Asimismo, se ha descrito que la morfina intratecal reduce la actividad citolítica natural en pacientes posquirúrgicos (Yokota et al 2000).

Efectos adversos del uso a largo plazo

Tolerancia

La tolerancia se define como la necesidad de aumentar la dosis para mantener un efecto farmacodinámico definido. En los animales, la tolerancia a los opioides es, predominantemente, de naturaleza farmacodinámica, dependiente del tiempo y de la dosis, específica de receptor, y reversible (Collett 1998). La tolerancia a los opioides se caracteriza por un acortamiento o disminución en la intensidad de los efectos (analgesia, euforia y depresión del sistema nervioso central), y por un aumento significativo de la dosis letal.

En condiciones experimentales, los diferentes efectos de los opioides manifiestan tolerancia a distinta velocidad. La tolerancia a la depresión respiratoria se desarrolla rápidamente, pero también es rápidamente reversible. La tolerancia a la sedación, efectos cognitivos, náuseas y vómitos se desarrolla más lentamente. Sin embargo. frente al estreñimiento y a la miosis, dos efectos mediados por receptor, no se desarrolla tolerancia (Schug et al 1992a).

La tolerancia a los efectos analgésicos parece ser irrelevante en la práctica clínica (Collett 1998). En el contexto del tratamiento agudo no existe evidencia de desarrollo de tolerancia. Los pacientes incrementan el uso de opioides sólo como respuesta al aumento del dolor (Chapman & Hill 1989). Asimismo, el uso prolongado de opioides en pacientes con dolor crónico de origen no maligno (Glynn & Mather 1982) y en dolor por cáncer (Schug et al 1992b) no mostró signos de desarrollo de tolerancia a la analgesia; se pudo tratar a los pacientes con dosis continuas de opioides en largos períodos de tiempo, y en la mayor parte de los casos sólo se precisó aumentar las dosis como respuesta al aumento del dolor por progresión de la enfermedad.

Basándose en estas observaciones, se recomienda encarecidamente que, en caso de ausencia o pérdida del efecto analgésico de los opioides, no debe considerarse automáticamente que se trata de un desarrollo de tolerancia farmacodinámica (Portenoy 1994), sino que deben buscarse otras explicaciones, alguna de las cuales se indican en el Cuadro 28.4.

Cuadro 28.4 Diagnóstico diferencial del fracaso en la analgesia con opioides o requerimiento de aumento de dosis

Absorción limitada de las preparaciones orales
- •Vómitos
- •Estasis gástrica
- •Diarrea
- •Síndrome del intestino corto

Mala respuesta del dolor a los opiodes solos
- •Dolor neuropático
- •Dolor incidental

Factores psicológicos
- •Estrés
- •Ansiedad
- •Depresión
- •Sedación deliberada
- •Comportamiento condicionado del dolor

Factores farmacológicos
- •Hiperalgesia y alodinia inducidas por opioides
- •Acumulación de metabolitos
- •Interacción farmacológica

Desviación de los opioides proporcionados
- •Venta ilegal
- •Uso por otros
- •Robo

Tolerancia real (?)

(Basado en Collett 1998, Portenoy 1994 y Smith 2000.)

En este contexto, deben considerarse la hiperalgesia y la alodinia inducidas por opioides. Estos fenómenos se han observado con el uso de dosis muy altas, en particular con morfina en varias vías de administración (Anderson et al 2003), incluso en la vía intratecal (Ali 1986). Con frecuencia, este problema va acompañado de mioclonías, y parece responder con la suspensión de la morfina y la sustitución por otro opioide (Sjogren et al 1994), lo que sugiere que la morfina o alguno de sus metabolitos son la causa de este problema. En vista de los datos obtenidos en estudios con animales que muestran que la morfina-3-glucurónido causa excitación y efectos antálgicos, actualmente se asume que en los humanos ésta podría ser la causa de los mencionados síntomas (Andersen et al 2003, Sjogren et al 1994).

La tolerancia cruzada se define como el fenómeno en el que la administración de dosis repetidas de un fármaco resulta en el desarrollo de

tolerancia frente a otro fármaco de la misma familia. El desarrollo de la tolerancia cruzada a opioides es impredecible, de acuerdo con datos incompletos (Collett 1998). Una explicación es el desarrollo de tolerancia selectiva frente a distintas subpoblaciones del receptor de opioides. La tolerancia cruzada incompleta es uno de los argumentos a favor de la rotación de opioides, esto es, el cambio secuencial a otro opioide en caso de requerir un aumento de dosis de un opioide por analgesia incompleta o efectos adversos inaceptables (Bruera et al 1996, Thomsen et al 1999). Como se ha señalado, esto es particularmente útil en el caso de problemas con la morfina debidos a sus metabolitos (Sjogren et al 1994).

Dependencia física

La dependencia física se define como la aparición de síntomas de abstinencia después de la suspensión brusca de un fármaco o de la administración de un antagonista (Schug et al 1992a). Se trata de un efecto fisiológico y previsible de los opioides, cuando se utilizan de forma crónica, pero también puede desarrollarse después de un tratamiento agudo, dependiendo de la dosis y del intervalo de dosificación a corto plazo. La dependencia física refleja neuroadaptación debida a cambios en los receptores de los opioides, y se relaciona con los sistemas de segundo mensajero intracelular, tanto en las neuronas periféricas como en las centrales.

El síndrome de abstinencia de los opioides está bien descrito (Collett 1998). Las manifestaciones iniciales incluyen bostezos, diaforesis, lagrimeo y taquicardia, seguidas por cólicos abdominales, náuseas y vómitos. Los síntomas se desarrollan rápidamente, a las horas de la suspensión brusca de la terapia, alcanzan su grado máximo en 2-3 días, y pueden prolongarse durante varios días más. Durante este tiempo, la tolerancia desaparece rápidamente. El dolor se presenta a menudo, generalmente percibido como dolor musculoesquelético generalizado y cólicos abdominales.

Los síntomas de la abstinencia representan un problema potencial para aquellos pacientes que sufren el robo o la pérdida de la prescripción de opioides. Sin embargo, para los pacientes en terapia con opioides a largo plazo, la abstinencia no ha sido un problema clínico (Buckley et al 1986). En caso de cambiar de tratamiento analgésico o de decidir suspender los opioides, se puede realizar la retirada disminuyendo la dosis gradualmente (Schug et al 1992b). Siempre que los síntomas de abstinencia sean causados por un aumento de la actividad simpática en el sistema nervioso central se puede utilizar clonidina como una opción de tratamiento.

Adicción

La adicción, denominada también dependencia psicológica, es distinta de la dependencia física y de la tolerancia. Se caracteriza por un patrón de comportamiento de uso compulsivo del fármaco, que provoca daño físico, psicológico y social. Sin embargo, se ha reconocido la necesidad de una definición apropiada en el contexto de la ingesta de opioides para el tratamiento del dolor. Tal definición fue sugerida por Portenoy:

> «Un síndrome psicológico y de comportamiento caracterizado por: 1) un fuerte deseo del fármaco y una preocupación excesiva sobre la continua disponibilidad (dependencia psicológica); 2) evidencia de uso compulsivo de fármacos (caracterizado, por ejemplo, por aumento no autorizado de la dosis, continuación de la dosis a pesar de los importantes efectos colaterales, uso del fármaco para tratar síntomas no contemplados por la terapia, o uso no consentido durante períodos sin síntomas), y/o 3) evidencia de uno o más de una serie de comportamientos asociados, incluyendo manipulación del médico o del sistema médico por parte del paciente para obtener más fármaco (p. ej., cambiando las prescripciones), adquisición de fármacos a través de otras vías o fuentes no médicas, acumulación o venta de fármacos, o uso no consentido de otros fármacos (particularmente, alcohol u otros sedantes) durante la terapia con opioides.»
>
> (Portenoy 1990)

La adicción al uso terapéutico de los opioides en tratamientos agudos (Chapman & Hill 1989) y en el dolor por cáncer es extremadamente infrecuente. En un estudio retrospectivo de 550 pacientes con dolor por cáncer en tratamiento a largo plazo con opioides, se observó un comportamiento como el definido por Portenoy solamente en un paciente (Schug et al 1992b). Sin embargo, el incremento del uso de los opioides en pacientes con dolor crónico de origen no maligno parece vincularse a más problemas. En algunos estudios, el riesgo de adicción iatrogénica o abuso puede producirse en entre el 3,2 al 18,9% de los pacientes (Fishbain et al 1992). Una razón para este aumento podría ser que la prevalencia de la adicción esté aumentada en pacientes con dolor (Savage 2002).

El grado en que el trastorno adictivo afecta al dolor y a su tratamiento depende de muchas variables, incluyendo el estado del trastorno adictivo, la duración y la calidad de la recuperación, si se produce, la medicación y la eficacia del tratamiento del dolor, de los problemas psicosociales coexistentes y del apoyo que recibe (Savage 2002). Algunas recomendaciones para tener éxito en esta compleja labor incluyen una valoración física y psicosocial metódica, prudencia extrema, anticiparse a los problemas e intervenir a tiempo mediante el consejo y la información.

Otro tema relevante en este contexto es la seudoadicción (Weissman & Haddox 1989). Consiste en el comportamiento percibido por los profesionales de la salud como adicción, pero que representa un síndrome de comportamiento anormal iatrogénico que se desarrolla como consecuencia directa de un tratamiento analgésico inadecuado. Generalmente, se provoca por una prescripción inadecuada de analgésicos para frenar al dolor en su inicio. El paciente responde al tratamiento insuficiente aumentando la demanda de analgésicos, a los que se asocian cambios de actitud para intentar convencer a los demás de la gravedad del dolor. Este comportamiento es parecido a las definiciones de comportamiento adictivo (véase el Cuadro 28.5). Esta situación, posteriormente, va en aumento durante un ingreso o, con mayor frecuencia, a lo largo de varios ingresos, produciendo finalmente una crisis de desconfianza entre el paciente, que se siente rechazado, y los profesionales de la salud, que lo perciben como un paciente demandante o simulador.

Este síndrome bien definido puede complicar de forma importante la atención, y debería ser reconocido rápidamente e intentar al máximo evitarlo. El tratamiento debería comenzar con el reconocimiento de que el dolor es real, y aceptando la necesidad de aumentar las dosis y la frecuencia de los analgésicos, hasta lograr recuperar la confianza del paciente.

Cuadro 28.5 Características sugestivas de seudoadicción y que, potencialmente, imitan la adicción

- Reclamaciones repetidas por control inadecuado del dolor
- Solicitudes de opioides concretos
- Solicitudes de vías específicas de administración
- Solicitudes de aumento de dosis
- Solicitudes de aumento de la frecuencia de administración de opioides
- Fenómeno de mirar el reloj
- Obtención de medicamentos por múltiples vías
- Episodios repetidos de pérdida de recetas
- Regreso precoz para conseguir nuevas recetas

USO DE OPIOIDES EN SITUACIONES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

Opioides en el tratamiento del dolor agudo

El dolor agudo puede aparecer en muchas situaciones clínicas, entre las que se incluyen el período posquirúrgico (Capítulo 40), los traumatismos, las enfermedades médicas, el parto (Capítulo 52), y con la exacerbación aguda de dolores crónicos y neoplásicos (Capítulo 71). El síndrome de dolor agudo más frecuente es el dolor posquirúrgico.

Debido a la alta intensidad, el inicio rápido y la corta duración del dolor agudo, deben utilizarse medicamentos efectivos con un inicio de acción rápido y titulándolos hasta obtener una analgesia de forma rápida. Los opioides cumplen estas condiciones de forma adecuada y, por tanto, representan la base de la mayoría de tratamientos del dolor agudo. Sin embargo, este tipo de dolor se continúa tratando de forma inadecuada en muchos entornos, debido principalmente a la elección inapropiada de los opioides y de su dosificación, desconocimiento de la farmacocinética, y miedo a los efectos adversos (Wulf & Neugebauer 1997). Las cuestiones específicas de los opioides en el tratamiento del dolor agudo se comentarán en la siguiente parte de este capítulo.

Vías de administración

Aunque las vías no invasivas se consideran, en general, como la elección ideal, en especial la administración oral (Organización Mundial de la Salud 1996), en el dolor agudo esto no siempre es posible, ya que la intensidad del dolor podría requerir un inicio rápido de la analgesia, y/o la vía oral podría no estar disponible debido a una patología subyacente o por el requerimiento de ayuno prequirúrgico o posquirúrgico. Con frecuencia, se ha utilizado la vía intramuscular, en particular con la prescripción estándar de «10 mg i.m. si precisa cada 4 horas» (Schug 1999). Este abordaje probablemente representa una de las principales causas de fallo en el tratamiento del dolor posquirúrgico, ya que ofrece una dosis inapropiada a través de una vía de adminitración invasiva y no carente de complicaciones, con una absorción lenta e impredecible y con un intervalo de dosis demasiado largo (Austin et al 1980). La vía parenteral ideal para el dolor agudo es, sin duda, la intravenosa, siendo la vía subcutánea una alternativa. Con frecuencia, los opioides orales pueden utilizarse tempranamente en el curso de la recuperación. La administración epidural de los opioides, en combinación con anestésicos locales, es otra forma de proporcionar una excelente analgesia posquirúrgica y de mejorar el pronóstico.

Formas de administración

La forma de administración inapropiada es la causa clave de un mal resultado con el uso de opioides en el dolor agudo. Los mitos entre los profesionales de la salud acerca de los efectos adversos y del desarrollo de la tolerancia y de la adicción influyen en la prescripción (Edwards et al 2001, Rothstein et al 1998). El uso de prescripciones a demanda es, en principio, adecuado para el tratamiento del dolor agudo, ya que permite la valoración de las dosis de opioides frente al alivio del dolor y a los efectos adversos. Sin embargo, con frecuencia se eligen dosis pequeñas e inadecuadas, con intervalos de dosis demasiado largos, lo que hace que no se consiga un buen resultado. Además, la disponibilidad del número adecuado de personal de enfermería, la actitud de las enfermeras frente a la administración y la reticencia de los pacientes a molestarlas son factores limitantes de este abordaje.

En este caso, el desarrollo de las técnicas de analgesia controlada por el paciente fue un avance importante (Owen et al 1988). La idea de permitir al paciente utilizar pequeñas dosis crecientes de opioides a intervalos cortos, a través de un dispositivo de infusión programable, hasta encontrar un equilibrio entre el alivio del dolor y los efectos adversos, fue extremadamente exitosa. Desde entonces, este concepto se ha transferido a otras vías de administración, demostrando seguridad y eficacia. En ausencia de dispositivos de analgesia controlados por el paciente, el principio en sí debería aplicarse a las prescripciones de opioides para el tratamiento del dolor agudo (Lehmann 1997).

Elección del opioide

Parece que la elección de los opioides para el alivio del dolor posquirúrgico se basa más en las costumbres locales y las creencias personales que en la evidencia disponible. En estudios comparativos, se encontró que no existen ventajas globales de algunos opioides sobre otros, y que diferentes pacientes toleran mejor algunos que otros, lo que apoya el concepto de rotación de los opioides (Woodhouse et al 1999). La morfina es un fármaco de riesgo potencial en pacientes con problemas renales (Glare & Walsh 1991); en esta situación, es preferible el fentanilo. El tramadol es una alternativa más segura en pacientes con riesgo de presentar efectos colaterales provocados por los opioides (Radbruch et al 1996).

Los opioides en el tratamiento del dolor por cáncer

Puesto en marcha por una iniciativa de los centros sociosanitarios británicos, y posteriormente promovido internacionalmente por la OMS, los opioides, y principalmente la morfina, se contemplaron como la base principal del tratamiento del dolor oncológico (Organización Mundial de la Salud 1986, 1996). Los detalles de este abordaje se tratan en el Capítulo 71. Las cuestiones específicas para el uso de opioides en este contexto se resumen aquí.

Rotación y sustitución de opioides

Las normativas recomiendan que sólo debería utilizarse un fármaco de cada escalón durante un período de tiempo. El uso de dos opioides débiles o fuertes de forma simultánea carece de sentido farmacológico. Si un opioide débil es ineficaz, debería utilizarse uno fuerte (Organización Mundial de la Salud 1996).

La sustitución o rotación de un opioide consiste en la práctica de cambiar un opioide por otro con la intención de mejorar la analgesia y el perfil de los efectos adversos (Mercadante 1999). Las diferencias en la unión individual al receptor, la tolerancia cruzada incompleta, las diferencias farmacocinéticas y la actividad de los metabolitos son algunas de las posibles explicaciones que forman la base de este concepto. Existe una buena evidencia de que este enfoque es válido para reducir o limitar efectos adversos como la sedación, la confusión o el estreñimiento (De Stoutz et al 1995). Por ejemplo, la metadona se ha utilizado para sustituir a la morfina, y posteriormente se demostró que mejoraba los efectos adversos en el 70% de los pacientes (Bruera et al 1996).

Aunque existen muchas tablas que ofrecen las dosis analgésicas equivalentes (véase Tabla 28.2), éstas deben utilizarse con extremada prudencia. Los índices indicados son, en general, valores medios que tienen una variabilidad interindividual e intraindividual considerable, y deben verse sólo como guía aproximada durante la titulación del fármaco de forma individual. Los índices de dosificación pueden ser dependientes de la dosis (Lawlor et al 1998), y pueden reflejar tolerancia cruzada incompleta y efectos específicos de determinados opioides en diferentes situaciones de dolor (p. ej., en el dolor neuropático).

Tabla 28.2 Dosis analgésicas equivalentes*

Opioide	Dosis analgésica equivalente oral (mg) comparada con 10 mg de morfina oral
Morfina	10
Meperidina (petidina)	100
Codeína	90
Dihidrocodeína	60
Tramadol	50
Nalbufina	10
Oxicodona	7,5
Levorfanol	2
Hidromorfona	2
Butorfanol	2
Oximorfona	1,5
Metadona	1
Buprenorfina	0,3

**Recopilado de varias fuentes.*

Dolor con baja respuesta o que no responde a los opioides

La respuesta a los opioides se define como el grado de analgesia alcanzado mientras se titula la dosis hasta un objetivo definido, ya sea por la aparición de efectos adversos intolerables, o por una analgesia aceptable (Mercadante & Portenoy 2001). Por tanto, parece obvio que la *insensibilidad a los opioides* es más un término relativo que absoluto. Existe un grado importante de variabilidad individual en la respuesta a los opioides, que está influenciado por muchos factores.

El desarrollo de efectos adversos intolerables limita el aumento escalonado de la dosis, y, por tanto, es un indicador de mala respuesta a los opioides. Los efectos adversos más habituales, como náuseas, vómitos, estreñimiento y prurito, son molestos para el paciente, aunque raramente son factores que limitan el aumento de la dosis. Sin embargo, en pacientes del sexo femenino la mayor prevalencia de náuseas y vómitos puede limitar el aumento de la dosis, influyendo en la respuesta a los opioides (Mercadante & Portenoy 2001). Los efectos a nivel del sistema nervioso central, como sedación, delirio, alucinaciones y movimientos mioclónicos, son, con frecuencia, los síntomas que limitan el aumento de las dosis. Esta decisión también depende de la forma de valorar el resultado. Si la analgesia fuera el único resultado a valorar, conseguir un alivio del dolor a pesar de una sedación excesiva se podría considerar como una buena respuesta al opioide. Sin embargo, debido a que la analgesia y la calidad de vida se consideran un buen resultado, la sedación debería ser considerada como un factor limitante de la dosis.

La variabilidad genética y ambiental de la expresión de los receptores de opioides, de los otros sistemas de neurotransmisores que median sus efectos y del metabolismo de estos fármacos pueden contribuir a la variabilidad de la respuesta (Henthorn et al 1989). Se ha sugerido que los metabolitos de la morfina afectan a la respuesta analgésica (Andersen et al 2003).

Aunque no se puede predecir qué tipo de dolor no responderá a los opioides, esta situación puede anticiparse en algunas condiciones clínicas. Una de ellas es el dolor neuropático, y otra es el dolor episódico (definido como la exacerbación de un dolor basal por un evento determinado, como el movimiento). Aunque el dolor neuropático no se considera como un dolor con falta de respuesta a opioides, en ambos casos el dolor no responde de forma completa a estos fármacos. De forma similar, los pacientes con un alto grado de distrés psicológico y ansiedad no presentan un beneficio importante con el uso de opioides. Además, la disfunción orgánica (renal o hepática) puede limitar el aumento de la dosis.

Dados los factores descritos, la respuesta a los opioides puede valorarse mediante una cuidadosa valoración clínica, el uso concomitante de otros analgésicos, el tratamiento profiláctico de los efectos adversos y una titulación racional de la dosis del opioide. De acuerdo con lo comentado anteriormente, la rotación de opioides presenta buenos resultados.

Opioides y supervivencia

El tratamiento con opioides del dolor oncológico se ha asociado a menudo con una aceleración de la muerte de estos pacientes. Hasta ahora, no existe evidencia que fundamente este concepto, y claramente, la indicación para utilizar opioides en estas situaciones es la de proporcionar analgesia y no la de afectar a la supervivencia (Grond et al 1991). Los opioides se utilizan para aliviar el dolor y aumentar la comodidad del paciente y, por tanto, obviamente, mejoran la calidad de vida y pueden posiblemente aumentar la supervivencia (Brescia et al 1992).

Los opioides en el tratamiento del dolor crónico de origen no maligno

Como se ha destacado en este capítulo, los opioides desempeñan un papel bien establecido y aceptado en el tratamiento del dolor agudo y del dolor oncológico, con buenos resultados y mínimo riesgo de tolerancia y abuso. Estas experiencias positivas han llevado en los últimos 10 años a incrementar la utilización de opioides en pacientes con dolor crónico de origen no maligno, en particular por parte de médicos con una experiencia bien establecida en el área del tratamiento del dolor agudo y oncológico (Portenoy 1996). Este nuevo abordaje fue una respuesta para superar los problemas causados por el dolor crónico de origen no maligno y las deficiencias de las modalidades de tratamiento actuales, lo que marcó un gran contraste con las actitudes previas que consistían en evitar la exposición a los opioides en esta población. Sin embargo, no sería adecuado transmitir los conceptos y hallazgos del manejo del dolor agudo y neoplásico al manejo del dolor crónico de origen no maligno: en la mayoría de situaciónes que se presentan con el dolor agudo y oncológico el origen del dolor es nociceptivo o neuropático, mientras que en el dolor crónico la causa puede ser multifactorial o el resultado de una sensibilización central. En este contexto, cabe destacar que los estados bien documentados de dolor nociceptivo (p. ej., osteoartritis, Peloso et al 2000) y neuropático (Sindrup & Jensen 1999) en pacientes con dolor crónico de origen no maligno responden muy bien a los opioides.

Eficacia de los opioides en el dolor crónico de origen no maligno

La mayoría de la información actual sobre el efecto de los opioides en el dolor crónico de origen no maligno es anecdótica, contradictoria y, en general, más filosófica y emocional que científica. La compleja presentación del dolor crónico de origen no maligno, su curso y tratamien-

to prolongados, y la complejidad de la evaluación de los resultados contribuyen a la dificultad de llevar a cabo ensayos aleatorios controlados apropiados.

Se han llevado a cabo pocos ensayos aleatorios controlados bien diseñados, y sus resultados no han sido concluyentes. La mayoría muestran una reducción de las puntuaciones de dolor del orden del 20%, sin beneficios importantes en los resultados psicológicos y en la función (Jamison et al 1998, Maier et al 2002, Moulin et al 1996).

Objetivos de la terapia con opioides

Los resultados descritos ponen de manifiesto el dilema en el manejo del dolor crónico de origen no maligno: ¿el objetivo es la reducción subjetiva de los índices del dolor o la mejoría de la función física o psicológica? Este debate continúa y hace referencia, de forma cercana, a la pregunta de si los opioides son nocivos en este contexto (Large & Schug 1995). Por tanto, deben contemplarse los riesgos del uso de opioides en los estados de dolor crónico. Estos riesgos posiblemente, no incluyen áreas como el desarrollo de tolerancia o toxicidad orgánica, sino que más bien se relacionan con posibles problemas fisiológicos y psicoconductuales.

Hay alguna evidencia experimental de que los opioides pueden inducir un estado de hiperexcitabilidad del sistema nervioso central similar al de los pacientes con dolor crónico; la farmacología de la tolerancia a los opioides podría ser similar a la de la fisiología del dolor crónico (Rohde et al 1996).

Desde un punto de vista psicológico, el abuso de fármacos, la dependencia y la adicción se producen del 3,2 al 18,9% de los pacientes con dolor crónico (Fishbain et al 1992). Sin embargo, estos estudios se realizaron en un solo centro, de forma retrospectiva y con un número de pacientes pequeño. No obstante, los pacientes con dolor crónico presentan con frecuencia factores de riesgo psicosociales y económicos para el comportamiento adictivo, por lo que podría existir una considerable superposición entre el dolor crónico y el comportamiento adictivo (Savage 1993).

También existen conceptos de comportamiento en el manejo del dolor crónico que consideran en este contexto a los opioides como un riesgo potencial. Cuando el uso de opioides se hace dependiente en la expresión del dolor, los fármacos pueden actuar como reforzantes del comportamiento del dolor y del consumo de fármacos, cambia el sentido de control del individuo hacia el fármaco y pasa a ser considerado como la mejor forma de combatir el dolor (Large & Schug 1995). Por el contrario, los pacientes que actúan controlando ellos mismos su propio dolor evolucionan mejor que los que asumen que tienen poco control y deberían ser ayudados por algún agente externo. Esta idea toma forma en la investigación del centro de control y autoeficacia (Lipchik et al 1993). El concepto global del manejo del dolor mediante el comportamiento consiste en adquirir control y no sólo en quitar el dolor. Por esto, la confianza en la administración de agentes externos es molesta, pues infringe este concepto de manejo del dolor, y posee el potencial de bloquear el comportamiento frente al dolor crónico de forma indefinida.

Principios de la terapia con opioides en el dolor crónico de origen no maligno

A pesar de toda esta controversia, existe un acuerdo importante en lo referido a una serie de cuestiones (Kalso et al 1999, Portenoy 1996, Schug & Large 1995):

- El uso de opioides puede proporcionar un beneficio analgésico a una subpoblación seleccionada de pacientes con dolor crónico de origen no maligno.
- Existe menos evidencia en lo que se refiere a la mejoría de la función.
- Aunque el abordaje acarrea riesgos y efectos adversos, en poblaciones de pacientes bien seleccionados los beneficios pueden ser mayores.
- Los grupos de pacientes con dolor debido a afecciones establecidas de tipo nociceptivo (p. ej., osteoartritis) o neuropático (p. ej., neuralgia postherpética y neuropatía diabética) parecen ser los que consiguen mayores beneficios.
- La identificación de otros pacientes apropiados es dificultosa, y no existe un criterio diagnóstico válido.

La mayoría de las publicaciones actuales y de las normativas que tratan el abordaje, coinciden en establecer unos principios que deberían seguirse antes de la instauración y durante el mantenimiento de la terapia con opioides en el dolor crónico de origen no maligno.

Antes de iniciar el tratamiento en estos pacientes es necesario establecer objetivos realistas basados en la evaluación inicial. Estos objetivos deben ser observados juntos, y no ser necesariamente alcanzables como parámetros únicos. Los opioides deben contemplarse no como una modalidad de tratamiento por sí misma, sino como parte de un plan de manejo multimodal del dolor. En este contexto, los opioides pueden utilizarse para proporcionar una reducción subjetiva del dolor, permitiendo así al paciente ser más capaz de afrontar otras modalidades de manejo del dolor, como la fisioterapia y la movilización física. Como existe una gran variabilidad interindividual en el nivel de autonomía de los pacientes, generalmente se considera la mejor práctica iniciar una prueba con opioides, y retirarlos si la analgesia proporcionada no ha ayudado a mejorar la función.

La mayoría de las normativas nacionales e internacionales han acordado el establecimiento de unos requisitos previos similares para el uso de opioides en el dolor crónico de origen no maligno (véase el Cuadro 28.6) (Portenoy 1996, Savage 1999, Schug & Large 1995). Algunos de estos

Cuadro 28.6 Recomendaciones para implementar la terapia con opioides en el dolor crónico de origen no maligno

Requisitos previos
- Fracaso de las alternativas de tratamiento del dolor (pero no el último recurso)
- Valoración física y psicosocial por un equipo multidisciplinario o, por lo menos, por dos facultativos
- Consideración de historia de abuso de drogas como contraindicación relativa
- Decisión de prescripción por parte de un equipo multidisciplinario o, por lo menos, por dos facultativos
- Consentimiento informado por escrito

Período de prueba terapéutico
- Selección del fármaco adecuado oral o transdérmico
- Período de prueba definido con valoración y revisión regular
- Ajuste de la dosis de opioides o rotación, si se precisa
- Decisión a favor de la continuación dependiendo de la demostración del alivio del dolor y/o mejoría funcional

Continuación del tratamiento a largo plazo
- Contrato de opioides
- Establecimiento del facultativo que prescribirá el fármaco en forma definitiva
- Revisión regular
- Esfuerzo continuado para conseguir mejoría de la función social y física como resultado del alivio del dolor
- Valoración continuada del abordaje multidisciplinario para el dolor
- Respuestas definidas a los problemas psicosociales o de comportamiento, incluyendo la malversación

(Recopilado de varias fuentes, incluyendo Portenoy 1996, Savage 1999 y Schug & Large 1995.)

requisitos previos parecen demasiado idealistas para ser reales. Es difícil imaginar cómo los pacientes con dolor crónico, que no han tenido éxito con otros abordajes del tratamiento del dolor y que no pueden sobrellevar su dolor se encuentran psicológicamente estables. Sin embargo, muchas normativas establecen la estabilidad psicológica como un requisito antes de iniciar una terapia con opioides. De forma similar, la exclusión de pacientes con una historia de abuso de sustancias tiene un sentido teórico, pero no tiene en cuenta las considerables interacciones entre el abuso de fármacos y el dolor crónico (Savage 2002). Finalmente, para hacer fracasar los intentos racionales de utilizar alternativas médicas, de fisioterapia o de enfoques de comportamiento cognitivo se deben considerar los opioides como el último recurso, cosa que efectivamente no son. Esto puede llevar a perder un tiempo considerable antes del iniciar el tratamiento con opioides, lo que provoca la pérdida de confianza de los pacientes, y posiblemente, puede llevar a perder la oportunidad de lograr una rehabilitación rápida bajo la cobertura analgésica con estos fármacos.

Antes de decidir el inicio de una terapia a largo plazo con opioides, se recomienda administrarlos durante un período de prueba. Aunque algunos centros continúan promocionando pruebas parenterales, parece clínicamente más útil iniciar un período de prueba de 4 semanas con opioides orales, utilizando este período de tiempo para titular, mediante revisiones frecuentes y evaluación de la eficacia clínica. Idealmente, un médico toma la responsabilidad de iniciar y controlar la prueba, fija los objetivos previamente y establece con claridad los parámetros a los que se quiere llegar con el tratamiento. Las tendencias actuales en la selección de los fármacos están a favor de los agonistas del receptor μ de acción prolongada, como la metadona o las preparaciones de liberación lenta de fármacos de acción corta, como las de morfina, oxicodona o fentanilo transdérmico. De todos ellos, la metadona podría ser una buena elección, debido a sus efectos sobre los receptores no opioides (NMDA, noradrenalina y serotonina), que poseen efectos beneficiosos en la modulación del dolor. Con el tramadol también se han demostrado algunos resultados prometedores, posiblemente por los mismos motivos, y además presenta un bajo riesgo de abuso y de utilización recreativa (Schnitzer et al 2000). La rotación de los opioides también es útil en el tratamiento del dolor crónico de origen no maligno (Thomsen et al 1999).

Es aconsejable dejar la decisión final de la prescripción de opioides a un equipo multidisciplinario de tratamiento del dolor, o por lo menos a más de un médico. Esto evita la coacción de un único facultativo, ofrece hasta cierto punto protección legal, y brinda a aquellos pacientes que mantienen una relación tensa con el médico la oportunidad de contar con una segunda opinión. Sin embargo, esto no siempre es posible, dependiendo fundamentalmente del acceso del paciente a estos equipos. Aunque no hay dudas de que el inicio de un tratamiento a largo plazo requiere el consentimiento del paciente, existe un gran debate acerca del valor que podría tener un contrato o acuerdo previo entre el paciente y el médico (Pappagallo & Heinberg 1997). En general, un contrato con reglas claras y precisas es útil como un recurso educacional para el paciente y como aceptación en el contrato de ciertas pautas de comportamiento (Fishman et al 1999).

Una vez que se ha iniciado la terapia con opioides a largo plazo, la condición del paciente se debe valorar con frecuencia, inicialmente por lo menos cada mes. En cada revisión, deben evaluarse la eficacia analgésica, los efectos colaterales, la evidencia de comportamientos anómalos y la mejoría del estado funcional. El aumento de la dosis en un rango razonable no se debe negar en forma sistemática si los opioides se toleran bien y hay evidencia de una mejoría de la función y de efectos adversos limitados. Deben reconocerse los comportamientos anómalos, y las características sugestivas de este tipo de comportamiento deben revisarse cuidadosamente. En algunas ocasiones, los pacientes con dolor no controlado de forma adecuada, según sus propias expectativas, pueden manifestar características sugestivas de adicción, descritas como seudoadicción (Weissman & Haddox 1989). El tratamiento de estas dos situaciones es completamente diferente. En pacientes con características sugestivas de comportamiento anómalo relacionado con el fármaco, debe reconsiderarse si el uso de opioides es apropiado, y en algunos casos hasta podría ser necesario retirarlos de forma gradual. En la seudoadicción, a veces la simple modificación del régimen para combatir el dolor incidental y las crisis de dolor podría resolver el problema.

Después de la estabilización de la terapia y de las dosis, el tratamiento continuado puede y debería dejarse en manos del médico de cabecera del paciente (Fishman et al 2002); pudiendo controlarse a intervalos prolongados con un especialista en manejo del dolor.

Bibliografía

Ali N M 1986 Hyperalgesic response in a patient receiving high concentrations of spinal morphine. Anesthesiology 65(4):449

Allan L, Hays H, Jensen N H et al 2001 Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. British Medical Journal 322(7295):1154–1158

Andersen G, Christrup L, Sjogren P 2003 Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment: an update. Journal of Pain and Symptom Management 25(1):74–91

Armstrong P J, Bersten A 1986 Normeperidine toxicity. Anesthesia and Analgesia 65(5):536–538

Ashburn M A, Streisand J, Zhang J et al 1995 The iontophoresis of fentanyl citrate in humans. Anesthesiology 82(5):1146–1153

Austin K L, Stapleton J V, Mather L E 1980 Multiple intramuscular injections: a major source of variability in analgesic response to meperidine. Pain 8:47–62

Bamigbade T A, Davidson C, Langford R M et al 1997 Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. British Journal of Anaesthesia 79(3):352–356

Barnung S K, Treschow M, Borgbjerg F M 1997 Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. Pain 71(1):111–112

Brema F, Pastorino G, Martini M C et al 1996 Oral tramadol and buprenorphine in tumour pain. An Italian multicentre trial. International Journal of Clinical Pharmacology Research 16(4–5):109–116

Brescia F J, Portenoy R K, Ryan M et al 1992 Pain, opioid use, and survival in hospitalized patients with advanced cancer. Journal of Clinical Oncology 10(1):149–155

Broomhead A, Kerr R, Tester W et al 1997 Comparison of once-a-day sustained-release morphine formulation with standard oral morphine treatment for cancer pain. Journal of Pain and Symptom Management 14(2):63–76

Bruera E, Miller M J 1989 Non-cardiogenic pulmonary edema after narcotic treatment for cancer pain. Pain 39(3):297–300

Bruera E, Sweeney C 2002 Methadone use in cancer patients with pain: a review. Journal of Palliative Medicine 5(1):127–138

Bruera E, Macmillan K, Hanson J et al 1989 The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. Pain 39(1):13–16

Bruera E, Fainsinger R, Moore M et al 1991 Local toxicity with subcutaneous methadone. Experience of two centers. Pain 45(2):141–143

Bruera E, Fainsinger R, MacEachern T et al 1992 The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates. A preliminary report. Pain 50(1):75–77

Bruera E, Pereira J, Watanabe S et al 1996 Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. Cancer 78(4):852–857

Bruera E, Belzile M, Pituskin E et al 1998 Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. Journal of Clinical Oncology 16(10):3222–3229

Buckley F P, Sizemore W A, Charlton J E 1986 Medication management in patients with chronic non-malignant pain. A review of the use of a drug withdrawal protocol. Pain 26:153–165

Caraco Y, Sheller J, Wood A J J 1996 Pharmacogenetic determination of the effects of codeine and prediction of drug interactions. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 278(3):1165–1174

Casarett D, Karlawish J, Sankar P et al 2002 Obtaining informed consent for cancer pain research: do patients with advanced cancer and patients with chronic pain have different concerns? Journal of Pain and Symptom Management 24(5):506–516

Chapman C R, Hill H F 1989 Prolonged morphine self-administration and addiction liability. Cancer 63:1636–1644

Choi Y S, Billings J A 2002 Opioid antagonists: a review of their role in palliative care, focusing on use in opioid-related constipation. Journal of Pain and Symptom Management 24(1):71–90

Cicero T J, Adams E H, Geller A et al 1999 A postmarketing surveillance program to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. Drug and Alcohol Dependence 57(1):7–22

Collett B J 1998 Opioid tolerance: the clinical perspective. British Journal of Anaesthesia 81(1):58–68
Collins S L, Edwards J E, Moore R A et al 1998 Single-dose dextropropoxyphene in post-operative pain: a quantitative systematic review. European Journal of Clinical Pharmacology 54(2):107–112
Coluzzi P H 1998 Sublingual morphine: efficacy reviewed. Journal of Pain and Symptom Management 16(3):184–192
Costa e Silva J A 2002 Evidence-based analysis of the worldwide abuse of licit and illicit drugs. Human Psychopharmacology 17(3):131–140
Cowan A 2003 Buprenorphine: new pharmacological aspects. International Journal of Clinical Practice Supplement 133:3–8, discussion 23–24
Daeninck P J, Bruera E 1999 Opioid use in cancer pain. Is a more liberal approach enhancing toxicity? Acta Anaesthesiologica Scandinavica 43(9):924–938
Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch E D 2002 Nasal administration of opioids for pain management in adults. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 46(7):759–770
de Stoutz N D, Bruera E, Suarez-Almazor M 1995 Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. Journal of Pain and Symptom Management 10(5):378–384
DeConno F, Ripamonti C, Saita L et al 1995 Role of rectal route in treating cancer pain: a randomised crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioi-naive cancer patients with pain. Journal of Clinical Oncology 13(4):1004–1008
Derby S, Chin J, Portenoy R K 1998 Systemic opioid therapy for chronic cancer pain. Practical guidelines for converting drugs and routes of administration. CNS Drugs 9(2):99–109
Dershwitz M, Walsh J L, Morishige R J et al 2000 Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled versus intravenous morphine in healthy volunteers. Anesthesiology 93(3):619–628
Dunteman E, Karanikolas M, Filos K S 1996 Transnasal butorphanol for the treatment of opioid-induced pruritus unresponsive to antihistamines. Journal of Pain and Symptom Management 12(4):255–260
Edwards H E, Nash R E, Najman J M et al 2001 Determinants of nurses' intention to administer opioids for pain relief. Nursing and Health Sciences 3(3):149–159
Fine P G, Marcus M, De Boer A J et al 1991 An open label study of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough cancer pain. Pain 45(2):149–153
Fins J J 1997 Public attitudes about pain and analgesics: clinical implications. Journal of Pain and Symptom Management 13(3):169–171
Fishbain D A, Rosomoff H L, Rosomoff R S 1992 Drug abuse, dependence and addiction in chronic pain patients. Clinical Journal of Pain 8:77–85
Fishman S M, Bandman T B, Edwards A et al 1999 The opioid contract in the management of chronic pain. Journal of Pain and Symptom Management 18(1):27–37
Fishman S M, Mahajan G, Jung S W et al 2002 The trilateral opioid contract: bridging the pain clinic and the primary care physician through the opioid contract. Journal of Pain and Symptom Management 24(3):335–344
Freynhagen R, Zenz M, Strumpf M 1994 WHO step II—clinical reality or a didactic instrument? Schmerz 8:210–215
Gasse C, Derby L, Vasilakis-Scaramozza C et al 2000 Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol. Pharmacotherapy 20(6):629–634
Gee R E, Fins J J 2003 Barriers to pain and symptom management, opioids, health policy, and drug benefits. Journal of Pain and Symptom Management 25(2):101–103
Gilson A M, Joranson D E 2001 Controlled substances and pain management: changes in knowledge and attitudes of state medical regulators. Journal of Pain and Symptom Management 21(3):227–237
Glare P A, Walsh T D 1991 Clinical pharmacokinetics of morphine. Therapeutic Drug Monitoring 13(1):1–23
Glynn C J, Mather L E 1982 Clinical pharmacokinetics applied to patients with intractable pain: studies with pethidine. Pain 13:237–246
Gourlay G K, Cherry D A, Cousins M J 1986 A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. Pain 25:297–312
Gourlay G K, Cherry D A, Onley M M et al 1997 Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four–hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain. Pain 69(3):295–302
Grond S, Meuser T 1998 Weak opioids—an educational substitute for morphine? Current Opinion in Anaesthesiology 11(5):559–565
Grond S, Zech D, Schug S A et al 1991 Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. Journal of Pain and Symptom Management 6(7):411–422
Grond S, Radbruch L, Meuser T et al 1999 High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. Journal of Pain and Symptom Management 18(3):174–179
Henthorn T K, Spina E, Dumont E et al 1989 In vitro inhibition of a polymorphic human liver P-450 isozyme by narcotic analgesics. Anesthesiology 70(2):339–342
Hoffmann D E 1998 Pain management and palliative care in the era of managed care: issues for health insurers. Journal of Law, Medicine and Ethics 26(4):262, 267–289
International Narcotics Control Board 1972 Single Convention on Narcotic Drugs 1961 as amended by the 1972 protocol. United Nations Publications, New York
International Narcotics Control Board 2003 Report of the International Narcotics Control Board for 2002. United Nations Publications, New York
Jamison R N, Raymond S A, Slawsby E A et al 1998 Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. Spine 23(23):2591–2600
Jick H, Derby L, Vasilakis C et al 1998 The risk of seizures associated with tramadol. Pharmacotherapy 18:607–611
Joranson D E, Gilson A M 2001 Pharmacists' knowledge of and attitudes toward opioid pain medications in relation to federal and state policies. Journal of the American Pharmaceutical Association (Washington) 41(2):213–220
Joranson D E, Ryan K M, Gilson A M et al 2000 Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. Journal of the American Medical Association 283(13):1710–1714
Jurna I, Komen W, Baldauf J et al 1997 Analgesia by dihydrocodeine is not due to formation of dihydromorphine: evidence from nociceptive activity in rat thalamus. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 281(3):1164–1170
Kalso E, McQuay H, Wiesenfeld-Hallin Z 1999 Opioid sensitivity of chronic noncancer pain, vol 14. IASP Press, Seattle
Katcher J, Walsh D 1999 Opioid-induced itching: morphine sulfate and hydromorphone hydrochloride. Journal of Pain and Symptom Management 17(1):70–72
Kurz A, Sessler D I 2003 Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. Drugs 63(7):649–671
Large R G, Schug S A 1995 Opioids for chronic pain of non-malignant origin—caring or crippling. Health Care Analysis 3(1):5–11
Lawlor P G, Bruera E 1998 Side-effects of opioids in chronic pain treatment. Current Opinion in Anaesthesiology 11:539–545
Lawlor P G, Turner K S, Hanson J et al 1998 Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective study. Cancer 82(6):1167–1173
Lawlor P G, Gagnon B, Mancini I L et al 2000 Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. Archives of Internal Medicine 160(6):786–794
Lehmann K A 1997 Update of patient-controlled analgesia. Current Opinion in Anaesthesiology 10:374–379
Lipchik G L, Milles K, Covington E C 1993 The effects of multidisciplinary pain management treatment on locus of control and pain beliefs in chronic non-terminal pain. Clinical Journal of Pain 9(1):49–57
McCartney C J L, Chambers W A 2000 Central neuraxial techniques for cancer pain. Current Anaesthesia and Critical Care 11:166–172
McQuay H J 1999 Opioids in pain management. Lancet 353:2229–2232
McQuay H J, Moore R A 1998 An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press, Oxford
Maier C, Hildebrandt J, Klinger R et al 2002 Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain—results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). Pain 97(3):223–233
Mattick R P, Kimber J, Breen C et al 2003 Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2:CD002207
Mercadante S 1999 Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. Cancer 86(9):1856–1866
Mercadante S, Portenoy R K 2001 Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. Journal of Pain and Symptom Management 21(2):144–150
Morgan J P 1985 American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesics. Advances in Alcohol and Substance Abuse 5:163–173
Moulin D E, Iezzi A, Amireh R et al 1996 Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. Lancet 347(8995):143–147
Nelson K A, Glare P A, Walsh D et al 1997 A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain. Journal of Pain and Symptom Management 13(5):262–267
Novick D M, Kreek M J, Fanizza A M et al 1981 Methadone disposition in patients with chronic liver disease. Clinical Pharmacology and Therapeutics 30(3):353–362
O'Connor A, Schug S A, Cardwell H 2000 A comparison of the efficacy and safety of morphine and pethidine as analgesia for suspected renal colic in the emergency setting. Journal of Accident and Emergency Medicine 17(4):261–264
Owen H, Mather L E, Rowley K 1988 The development and clinical use of patient-controlled analgesia. Anaesthesia and Intensive Care 16:437–447
Paice J A, Toy C, Shott S 1998 Barriers to cancer pain relief: fear of tolerance and addiction. Journal of Pain and Symptom Management 16(1):1–9
Pappagallo M, Heinberg L J 1997 Ethical issues in the management of chronic nonmalignant pain. Seminars in Neurology 17(3):203–211
Peloso P M, Bellamy N, Bensen W et al 2000 Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. Journal of Rheumatology 27(3):764–771
Portenoy R K 1990 Chronic opioid therapy in nonmalignant pain. Journal of Pain and Symptom Management 5(1 suppl):S46–S62
Portenoy R K 1994 Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects. Cancer Surveys 21:49–65
Portenoy R K 1996 Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. Journal of Pain and Symptom Management 11(4):203–217
Radbruch L, Grond S, Lehmann K A 1996 A risk–benefit assessment of tramadol in the management of pain. Drug Safety 15(1):8–29
Ripamonti C, Bruera E 1991 Rectal, buccal, and sublingual narcotics for the management of cancer pain. Journal of Palliative Care 7(1):30–35 [See comments]
Rischitelli D G, Karbowicz S H 2002 Safety and efficacy of controlled-release oxycodone: a systematic literature review. Pharmacotherapy 22(7):898–904
Rohde D S, Detweiler D J, Basbaum A I 1996 Spinal cord mechanisms of opioid tolerance and dependence: Fos-like immunoreactivity increases in subpopulations of spinal cord neurons during withdrawal. Neuroscience 72(1):233–242 [Corrected]

Rothstein D, Strumpf M, Dertwinkel R et al 1998 [A survey of physicians' knowledge about pain therapy with strong opioid analgesics.] Schmerz 12(2):125–129
Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K et al 2003 Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. Journal of Pain and Symptom Management 25(1):38–47
Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L et al 2000 The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. Anesthesia and Analgesia 90(6):1411–1414
Sandgren J E, McPhee M S, Greenberger N J 1984 Narcotic bowel syndrome treated with clonidine. Resolution of abdominal pain and intestinal pseudo-obstruction. Annals of Internal Medicine 101(3):331–334
Sarhill N, Walsh D, Nelson K A 2001 Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients. Supportive Care in Cancer 9(2):84–96
Savage S R 1993 Addiction in the treatment of pain: significance, recognition, and management. Journal of Pain and Symptom Management 8:265–278
Savage S R 1999 Opioid therapy of chronic pain: assessment of consequences. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 43(9):909–917
Savage S R 2002 Assessment for addiction in pain-treatment settings. Clinical Journal of Pain 18(4 suppl):S28–S38
Sawe J, Hansen J, Ginman C et al 1981 Patient-controlled dose regimen of methadone for chronic cancer pain. British Medical Journal 282:771–773
Schnitzer T J, Gray W L, Paster R Z et al 2000 Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. Journal of Rheumatology 27(3):772–778
Schug S A 1999 Intramuscular opioids—the slow extinction of a dinosaur. Acute Pain 2(2):56–58
Schug S A 2003 Tramadol in acute pain. Acute Pain 5(1):1–2
Schug S A, Large R G 1995 The use of opioids in chronic pain of non-malignant origin. Pain—Clinical Updates 3(3):1–4
Schug S A, Zech D, Grond S 1992a Adverse effects of systemic opioid analgesics. Drug Safety 7(3):200–213
Schug S A, Zech D, Grond S et al 1992b A long-term survey of morphine in cancer pain patients. Journal of Pain and Symptom Management 7:259–266
Scott L J, Perry C M 2000 Tramadol: a review of its use in perioperative pain. Drugs 60(1):139–176
Sindrup S H, Jensen T S 1999 Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 83(3):389–400
Sindrup S H, Andersen G, Madsen C et al 1999 Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. Pain 83(1):85–90
Sittl R, Griessinger N, Likar R 2003 Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clinical Therapeutics 25(1):150–168
Sjogren P, Jensen N H, Jensen T S 1994 Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists. Pain 59(2):313–316
Smith M T 2000 Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 27(7):524–528
Thomas D A, Williams G M, Iwata K et al 1993 The medullary dorsal horn. A site of action of morphine in producing facial scratching in monkeys. Anesthesiology 79(3):548–554
Thomsen A B, Becker N, Eriksen J 1999 Opioid rotation in chronic non-malignant pain patients. A retrospective study. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 43(9):918–923
Toussaint S, Maidl J, Schwagmeier R et al 2000 Patient-controlled intranasal analgesia: effective alternative to intravenous PCA for postoperative pain relief. Canadian Journal of Anaesthesia 47(4):299–302
Tsai Y C, Won S J 2001 Effects of tramadol on T lymphocyte proliferation and natural killer cell activity in rats with sciatic constriction injury. Pain 92(1–2):63–69
Twycross R G 1977 Choice of strong analgesic in terminal cancer: diamorphine or morphine? Pain 3(2):93–104
Vainio A, Ollila J, Matikainen E et al 1995 Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. Lancet 346(8976):667–670
Viscomi C M, Bailey P L 1997 Opioid-induced rigidity after intravenous fentanyl. Obstetrics and Gynecology 89(5 part 2):822–824
Weinberg D S, Inturrisi C E, Reidenberg B et al 1988 Sublingual absorption of selected opioid analgesics. Clinical Pharmacology and Therapeutics 44(3):335–342
Weissman D E, Haddox J D 1989 Opioid pseudoaddiction—an iatrogenic syndrome. Pain 36(3):363–366
Wilder-Smith C, Schimke J, Osterwalder B et al 1994 Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. Annals of Oncology 5(2):141–146
Wilder-Smith C H, Hill L, Osler W et al 1999 Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. Digestive Diseases and Sciences 44(6):1107–1116
Wong J, Chiu G, Tsao C et al 1997 Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. Acta Anaesthesiologica Sinica 35(1):25–32
Woodhouse A, Ward M, Mather L 1999 Inter-subject variability in post-operative patient-controlled analgesia (PCA): is the patient equally satisfied with morphine, pethidine and fentanyl? Pain 80(3):545–553
World Health Organization 1986 Cancer pain relief. WHO, Geneva
World Health Organization 1996 Cancer pain relief and palliative care. WHO, Geneva
Worsley M H, MacLeod A D, Brodie M J et al 1990 Inhaled fentanyl as a method of analgesia. Anaesthesia 45(6):449–451
Wulf H, Neugebauer E 1997 Guidelines for postoperative pain therapy. Current Opinion in Anaesthesiology 10:380–385
Yokota T, Uehara K, Nomoto Y 2000 Intrathecal morphine suppresses NK cell activity following abdominal surgery. Canadian Journal of Anaesthesia 47(4):303–308
Zenz M, Willweber-Strumpf A 1993 Opiophobia and cancer pain in Europe. Lancet 341(8852):1075–1076

CAPÍTULO 29

Analgésicos antipiréticos: aspectos básicos

Kay Brune y Hanns Ulrich Zeilhofer

Resumen

Los analgésicos antipiréticos se encuentran entre los fármacos utilizados con mayor frecuencia en todo el mundo. Su principal mecanismo de acción es el bloqueo de la síntesis de prostanoides, mediadores lipídicos que se producen a partir del ácido araquidónico en respuesta a la lesión tisular y a la inflamación. La ciclooxigenasa constitutiva COX-1 y la inducible COX-2 producen los precursores de las prostaglandinas, la prostaglandina G2 y la prostaglandina H2 a partir del ácido araquidónico. Estos precursores son subsecuentemente transformados en las diferentes prostaglandinas biológicamente activas y en tromboxano. Entre éstas, la prostaglandina E2 es, probablemente, una de las más importantes para la sensibilidad al dolor, ya que facilita la nocicepción no sólo en los tejidos periféricos inflamados sino también a nivel central, como es en el asta anterior de la médula espinal. Por tanto, no se debería considerar más a los analgésicos antipiréticos como «(solamente) analgésicos de acción periférica». Estos fármacos se clasifican de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas, acciones clínicas y selectividad farmacodinámica.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos ácidos y antipiréticos (FAINE) son inhibidores potentes y eficientes de las dos ciclooxigenasas y, además de sus efectos analgésicos y antipiréticos, ejercen una profunda acción antiinflamatoria. La mayoría de los efectos no deseados, incluso la toxicidad gastrointestinal, se deben también a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Los analgésicos antipiréticos clásicos no ácidos, por ejemplo el paracetamol (acetaminofeno), son inhibidores relativamente malos de las ciclooxigenasas. Estos fármacos son analgésicos y antipiréticos, pero carecen de propiedades antiinflamatorias significativas. Debido a que el isómero COX-2 inducible de la ciclooxigenasa produce la mayoría de las prostaglandinas que desencadenan la inflamación y la sensibilidad nociceptiva, los inhibidores selectivos de la COX-2 se han desarrollado como fármacos analgésicos y antiinflamatorios. Al igual que los FAINE clásicos, estos «coxibs» son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, pero muestran toxicidad gastrointestinal significativamente menor comparados con los FAINE clásicos.

Con el aumento del conocimiento de los mecanismos de acción pronociceptiva de las prostaglandinas, nuevas estrategias terapéuticas pueden aparecer en el horizonte. Los desarrollos próximos pueden incluir inhibidores de las sintetasas específicas de las prostaglandinas y de los antagonistas de los receptores de las prostaglandinas.

INTRODUCCIÓN

Marco histórico

Durante la medicina hipocrática, la fiebre fue el síntoma principal de enfermedad, y se interpretaba como el resultado de un desequilibrio de los fluidos corporales. Por tanto, el objetivo de la medicina hipocrática consistía en corregir el balance de los fluidos por medio de sangrías, purgaciones, sudoración y, sobre todo, mediante la aplicación de fármacos que normalizaban la temperatura corporal.

Durante los siglos XVIII y XIX, la quinina fue el principal compuesto con este fin. Durante y después de las guerras napoleónicas, este fármaco comenzó a escasear en el continente europeo como resultado de los bloqueos continentales. Por ello, la aparición de la química de síntesis y de la industria de fármacos se concentraron en la producción de análogos químicos de la quinina y de su derivado, la quinolina, para sustituir a los productos naturales. Además, los químicos farmacéuticos intentaron aislar de otras plantas sustancias con actividad antipirética similar. Los resultados de estos esfuerzos dieron lugar a los tres prototipos de drogas analgésicas antipiréticas no narcóticas que, actualmente, continúan en uso. Basándose en los trabajos de Piria en Italia, en 1874 Kolbe sintetizó como agente antipirético el ácido salicílico. En 1897 éste fue acetilado por Hoffman para formar la aspirina. En 1882, Knorr y Filene, en Erlangen, sintetizaron y probaron lo que ellos consideraron un análogo de la quinolina llamado antipirina, que demostró eficacia en el uso clínico. Casi al mismo tiempo, Cahn y Hepp en Estrasburgo descubrieron que la acetanilida también reducía la fiebre; la denominaron antifebrina y la introdujeron como tratamiento. Su derivado menos tóxico, el paracetamol, aún hoy representa la piedra angular del tratamiento del dolor en el mundo entero.

En conclusión, se puede afirmar que el entusiasmo por la terapia antipirética resultó en el descubrimiento de tres prototipos de analgésicos antipiréticos, los cuales aún permanecen en uso en todo el mundo, alcanzando millones de dosis diarias prescriptas o vendidas sin receta (para detalles, véase Brune 1997).

Durante más de cien años se ha conocido poco sobre el mecanismo de acción de estos compuestos. Con la aparición de la medicina científica (medicina basada en la evidencia) se obtuvieron algunos resultados confusos. Por ejemplo, parecía como si los salicilatos fueran activos en la mayoría de los sistemas evaluados. Se encontró que intervenían en la liberación de histamina, serotonina y adrenalina. Activaban el complemento, inducían la liberación de citoquinas y la activación de leucocitos (Brune et al 1976). Sólo recientemente se ha encontrado una explicación aceptable para el mecanismo de acción de los analgésicos antipiréticos.

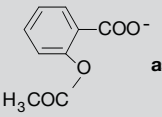
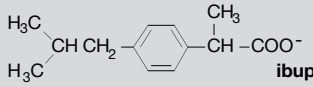
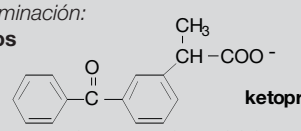
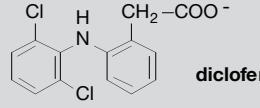
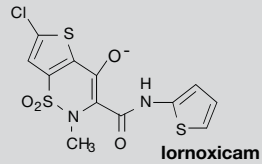
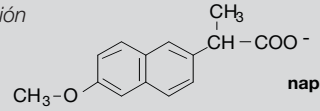
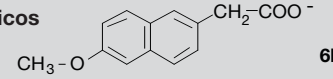
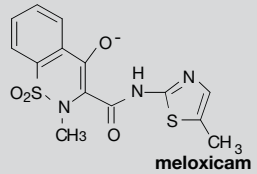
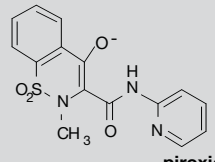
En los últimos 35 años se han sumado a nuestro conocimiento hallazgos clínicos y experimentales que pueden brindar una explicación farmacológica coherente de las acciones y de los principales efectos secundarios de los analgésicos antipiréticos. Esto comenzó con el descubrimiento pionero de Vane y colaboradores de que la aspirina bloquea la producción de prostaglandinas (Vane 1971). Esta simple explicación monocausal, sin embargo, no explica todos los hallazgos experimentales (para una revisión, véase Brune & McCormack 1994, McCormack & Brune 1991). Por ejemplo, en concentraciones significativas, el ácido salicílico y el paracetamol no inhiben la producción de prostaglandinas en el tejido inflamado.

MECANISMO DE ACCIÓN

Biodistribución de los analgésicos antipiréticos: efectos

Siguiendo el descubrimiento realizado por Vane y colaboradores sobre la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los fármacos semejantes a la aspirina (Vane 1971), comenzamos a preguntarnos por qué la

Tabla 29.1•Analgésicos antipiréticos ácidos (antiinflamatorios antipiréticos analgésicos, AINE): clases químicas, estructuras, datos farmacológicos y fisicoquímicos y dosis terapéutica

Subclases químicas y farmacocinéticas	Estructura (prototipo). *Lipofílica* parte *hidrofílica*	pK_a	Fracción unida a las proteínas plasmáticas (%)	t_{max}[a]	$t_{1/2}$[b]	Biodisponibilidad oral (%)	Dosis individual (rango)/dosis máxima diaria en adultos
a) *Baja potencia/rápida eliminación:*							
Salicilatos							
Aspirina[a]		3,5	> 80	~0,25 h[c]	~20 min[c]	20-70	(0,05-0,1 g)/~6 g[b]
Ácido salicílico	**aspirina**	2,9	> 90	(0,5-2 h)[d]	2,5-7 h[e]	80-100	(0,5-1 g)/6 g
Ácidos arilpropiónicos							
Ibuprofeno		4,4	99	0,5-2 h	2-4 h	80-100	(0,2-0,4 g)/3,2 g
Ácidos antranílicos	**ibuprofeno**						
Acido mefenámico		4,2	> 90	2-4 h	1-2 h		(0,25-0,5 g)/1,25 g
b) *Alta potencia/rápida eliminación:*							
Ácidos arilpropiónicos							
Flurbiprofeno							
Ketoprofeno	**ketoprofeno**	4,2	99	1,1-4 h	0,5-2 h	~90	(15-100 mg)/ 300 mg
Ácidos arilacéticos							
Diclofenaco		4	99	0,5-24 h[f]	1-2 h	30-80[e]	(25-75 mg)/ 200 mg
	diclofenaco						
Indometacina		4,5	99	0,5-2 h	2,6-(11,2 h)[g]	90-100	(25-75 mg)/ 200 mg
Ketorolaco							
Oxicams							
Lornoxicam		4,9	99	0,5-2 h	4-10 h	~100	(4-12 mg)/16 mg
	lornoxicam						
c) *Potencia intermedia/ velocidad de eliminación intermedia*							
Salicilatos							
Diflunisal	**naproxeno**	3,8	98–99	2-3 h	8-12 h	80-100	(250-500 mg)/1 g
Ácidos arilpropiónicos							
Naproxeno	**6MNA**	4,15	99	2-4 h	13-15 h[g]	~95	(0,5-1 g)/2 g
Ácidos arilacéticos							
6MNA (de nabumetona)[h]		4,2		3-6 h	20–24 h	20–50 h	(0,5–1 g)/1,5 g
d) *Alta potencia/ eliminación lenta*							
Oxicams							
Meloxicam		4,9	> 99	1-2 h	18-36 h[g]	~100	(7,5-15 mg)/ 15 mg
	meloxicam						
Piroxicam		5,1	> 99	3-5 h	14-160 h[g]	~100	(20-40 mg)/ inicialmente: 40 mg
	piroxicam						

[a]*Tiempo en que alcanza la concentración plasmática máxima después de la administración oral.*
[b]*Vida media de eliminación final*
[c]*De aspirina, el precursor del ácido salicílico.*
[d]*Dependiente de la formulación galénica.*
[e]*Dependiente de la dosis.*
[f]*Tableta resistente al ácido monolítico o forma similar.*
[g]*CEH, circulación enterohepática*
[h]*6MAN, metabolito activo de la nabumetona.*
Datos extraídos de Brune & Lanz (1985), Herzfeld & Kümmel (1983) y Verbek et al (1983).

aspirina y los compuestos relacionados, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (ácidos) (AINE, Tabla 29.1), ejercían su acción antiinflamatoria y sus efectos analgésicos, mientras que los fármacos no ácidos, fenazona y paracetamol, sólo eran analgésicos (Graf et al 1975). Se especuló que todos los analgésicos antiinflamatorios ácidos, que están todos fuertemente unidos a las proteínas del plasma y muestran un grado similar de acidez (pK_a con valores entre 3,5 y 5,5), podrían dar lugar a una distribución específica del fármaco dentro del cuerpo humano o de los animales (Fig. 29.1). Altas concentraciones de estos componentes se alcanzan no sólo en el torrente sanguíneo, hígado, bazo y médula ósea (debido a una elevada unión a proteínas y a una apertura de la capa endotelial vascular), sino también en compartimientos corporales con valores ácidos de pH extracelular (Brune et al 1976). Estos compartimientos incluyen el tejido inflamado y la pared del tracto gastrointestinal superior (GI) y de los conductos colectores del riñón. Por el contrario (Fig. 29.1) el paracetamol y la fenazona, componentes con valores de pK_a casi neutro y que se unen escasamente a las proteínas plasmáticas, se pueden distribuir de manera casi totalmente homogénea (y rápida) por todo el cuerpo debido a su habilidad para atravesar fácilmente barreras como la hematoencefálica

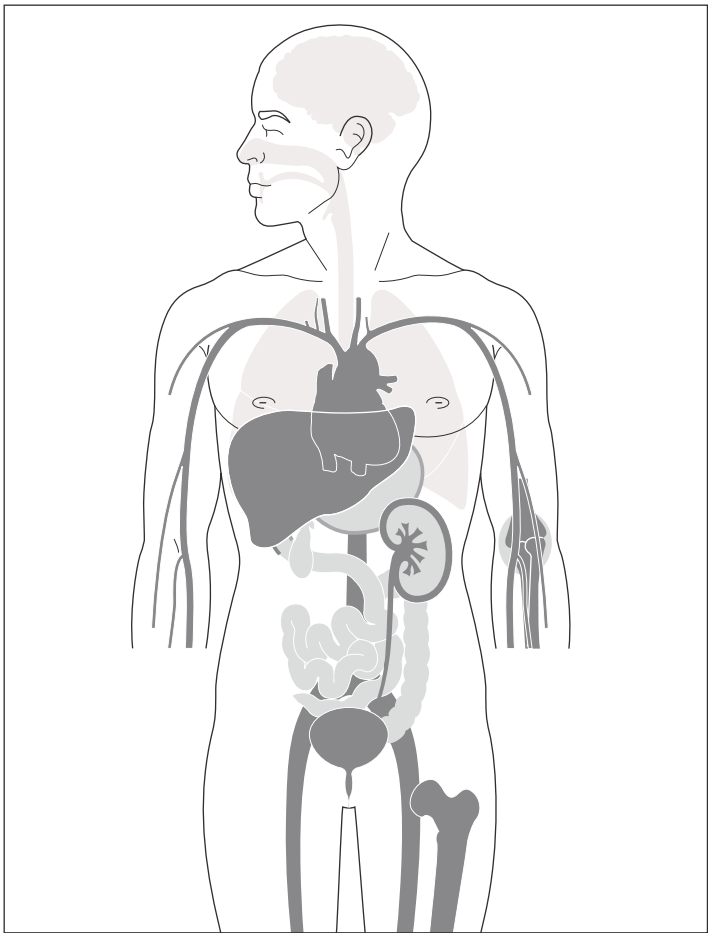


Fig. 29.1•Representación esquemática de la distribución de analgésicos antipiréticos ácidos en el cuerpo humano (transposición de los datos de experimentos animales a condiciones humanas). Las áreas oscuras indican concentraciones altas de los analgésicos antipiréticos ácidos, que incluyen pared del estómago y del tracto GI superior, sangre, hígado, médula ósea y bazo (que no se muestra), tejido inflamado (p. ej., articulaciones) como también los riñones (corteza > médula). Algunos analgésicos antipiréticos no ácidos se excretan, en parte, sin metabolizar en la orina, donde alcanza una concentración alta; otros ingresan en la circulación enterohepática y alcanzan un alta concentración conjugados en la bilis.

(Brune et al 1980). Es obvio que el grado de inhibición de la producción de prostaglandinas debido a la inhibición de las enzimas causantes (las ciclooxigenasas, Fig. 29.2) dependería de la potencia del fármaco y de las concentraciones locales de éste.

Biodistribución de los analgésicos antipiréticos: efectos secundarios

Una elevada concentración del fármaco como consecuencia de su acumulación (AINE) puede llevar a una inhibición casi completa de las ciclooxigenasas en algunos compartimientos corporales (p. ej., tejido inflamado, torrente sanguíneo, pared gástrica, riñón), mientras que una distribución similar en el tiempo por todo el cuerpo puede llevar a una inhibición completa. Estas observaciones y controversias explican el hecho de que sólo los antipiréticos analgésicos ácidos (AINE, véase Tabla 29.1) presenten efectos antiinflamatorios y ocasionen efectos secundarios agudos en el tracto GI (ulceraciones), en el torrente sanguíneo (inhibición de la inhibición plaquetaria) y en el riñón (retención de potasio y de líquidos), mientras que los fármacos no ácidos como el paracetamol y la fenazona, así como sus derivados con características fisicoquímicas similares (Tabla 29.2), carecerían tanto de actividad antiinflamatoria como de toxicidad intestinal y también renal (aguda). Finalmente, la inflamación crónica del tracto respiratorio superior, como en los casos de asma y pólipos nasales, podría ocasionar una acumulación de células inflamatorias productoras de prostaglandinas en la mucosa respiratoria.

La inhibición de la ciclooxigenasa traslada parte del metabolismo del ácido araquidónico precursor de la prostaglandina hacia la producción de leucotrienos induciendo reacciones seudoalérgicas (asma por aspirina). Estos pacientes comprenden un grupo bien definido (Hoigné & Szczeklik 1992), y deberían recibir analgésicos antipiréticos, en particular del tipo AINE ácidos sólo bajo control médico.

Un par de preguntas han permanecido durante décadas sin responder, pero ahora se han podido resolver gracias a los recientes hallazgos derivados de la biología molecular. De dos de estos descubrimientos han surgido nuevos aspectos del modo de acción de los fármacos analgésicos antipiréticos: el primero procede de la biología molecular y el otro, de la neurofarmacología (molecular).

DIFERENTES CICLOOXIGENASAS

En los comienzos de la década de 1990, la biología molecular permitió el descubrimiento de dos genes diferentes que codifican para las enzimas también llamadas ciclooxigenasas COX-1 y COX-2 (Fig. 29.2), que difieren en su localización cromosómica y en la expresión en los tejidos específicos. Los ADN correspondientes fueron secuenciados, clonados, expresados, y las enzimas se investigaron mediante cristalografía (Kujubu et al 1991, O'Banion et al 1991). La posterior caracterización y disponibilidad de las enzimas permitió que puedan investigarse nuevos compuestos para determinar su capacidad para inhibir de forma selectiva cada enzima (Patrignani et al 1994). También se descubrió que ambas enzimas se insertan como homodímeros en las membranas del retículo endoplásmico (incluyendo las membranas nucleares) de la mayoría de las células (Smith & De Witt 1996).

Las enzimas forman una ranura hidrófila o canal abierto a través de la membrana. El sustrato (ácido araquidónico) o un sustrato inhibidor se inserta en la ranura. Es interesante el hecho de que la enzima COX-2 presenta un espacio ligeramente más amplio que la COX-1, lo que posibilita la inhibición selectiva de la COX-2 (Kurumball et al 1996). A pesar de las descripciones de selectividad encontradas en la literatura médica (Riendeau et al 1997, Tegeder et al 1999), la mayoría de los analgésicos antipiréticos que se utilizan inhibe inespecíficamente ambas enzimas. Sin embargo, algunos compuestos experimentales han demostrado ser selectivos (Masferrer et al 1994, Riendeau et al 1997).

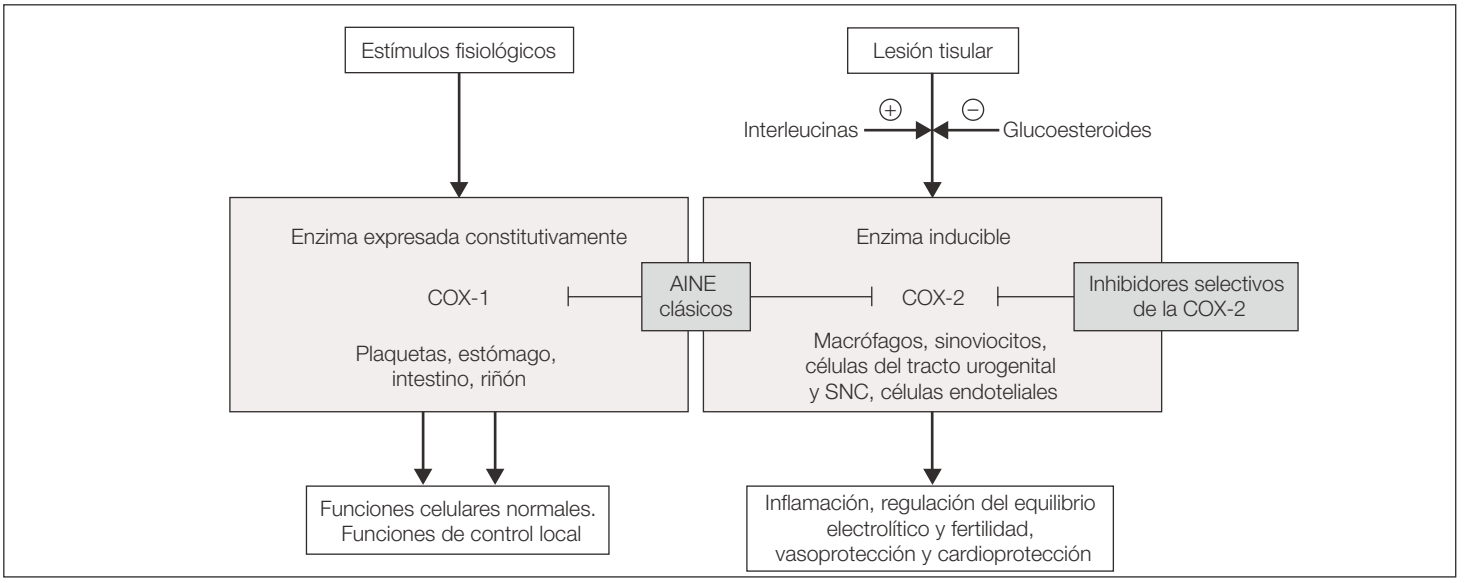


Fig. 29.2•Descripción simplificada del papel fisiológico y fisiopatológico de la COX-1 y 2. La COX-1 se expresa de manera constitutiva en la mayoría de los tejidos y cumple con las funciones de «control local» produciendo prostaglandinas. La COX-2 es una isoenzima inducible, que se expresa en las células inflamatorias (p. ej., macrófagos y sinoviocitos) después de la exposición a citoquinas proinflamatorias que se regula de manera negativa por los glucocorticoides. En el riñón (mácula densa) y en otras áreas del tracto urogenital y en el SNC, la COX-2 se expresa de manera significativa incluso en ausencia de inflamación. La inducción en el tejido del sistema nervioso central y periférico parece más importante en conexión con reacciones inflamatorias dolorosas. Ambas enzimas son bloqueadas por analgésicos antipiréticos ácidos clásicos (AINE).

Utilizando métodos de detección específica de ambas enzimas, se pudo demostrar que ambas se distribuyen y se regulan de manera diferente en diversos sitios del organismo y que, además, pueden tener diferentes funciones en el mantenimiento de la salud y en ciertas enfermedades (Lipsky 1997, Vane 1994). Resumiendo estas observaciones, se puede concluir que la COX-1 está constitutivamente presente en la mayoría de los tejidos, y que parece producir cantidades más o menos constantes de eicosanoides (prostaglandinas y sustancias relacionadas, Fig. 29.2), manteniendo la homeostasis en muchos órganos, por ejemplo, estómago, pulmón, riñón y otros. Sin embargo, en algunos órganos (p. ej., el tracto genital femenino), la actividad de la COX-1 y de la COX-2 parece estar regulada por las hormonas esteroideas (estrógenos y progestágenos, Lim et al 1997). Por otro lado, la COX-2 parece estar expresada (constitutivamente inducida) en el sistema nervioso central y el tracto urogenital. Durante los estados inflamatorios, la COX-2 comienza a expresarse en los macrófagos y en otras células del tejido inflamado (Beiche et al 1996, Harris et al 1994, Seibert et al 1994). En los dos sistemas orgánicos y en el tejido inflamado la expresión de las enzimas es suprimida por los glucocorticoides (Masferrer et al 1992, Yamagata et al 1993). De esta observación se concluye que la inhibición selectiva de la COX-2 puede ser suficiente para alcanzar los efectos analgésicos y antiinflamatorios y puede respetar el tracto gastrointestinal y la mayoría de los órganos sistémicos.

Más recientemente se ha propuesto la existencia de un tercer isómero de COX, llamado COX-3 (Chandrasekharan et al 2002). A diferencia de la COX-1 y de la COX-2, la COX-3 no la codifica un gen individual, pero puede resultar de una unión alternativa del gen de la COX-1, que produce la retención del intrón 1. La descripción original de la COX-3 ha ganado una atención generalizada. El paracetamol, fármaco antinociceptivo y antipirético, pero sin efecto antiinflamatorio, inhibe la COX-3 de manera mucho más eficiente que la COX-1 o la COX-2. La relevancia de este hallazgo, sin embargo, es cuestionable, ya que la proteína codificada por el ARNm de la COX-3 ha sido detectada solamente en perros, y no se sabe si el ARNm correspondiente se traduce a las proteínas de los humanos (Dinchuk et al 2003).

ANIMALES QUE CARECEN DE CICLOOXIGENASAS

Rápidamente, después del descubrimiento de los genes de ambas ciclooxigenasas se generaron ratones deficientes en alguna de estas enzimas, llamados ratones *knock-out* (k.o.). La eliminación del gen en las células madre produce animales viables carentes de la enzima, que pueden utilizarse en experimentos fisiológicos y farmacológicos. Finalmente, se han podido crear células denominadas doble k.o. (estos animales no sobreviven fuera del útero) que carecen de COX-1 y COX-2. Los ratones k.o. COX-1 y COX-2 se utilizan con frecuencia para experimentos fisiológicos y farmacológicos (Kirtikara et al 1998). A continuación, se describen brevemente los resultados más importantes de estos experimentos:

Ratones k.o. COX-1

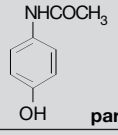
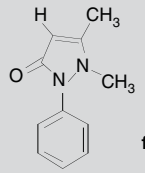
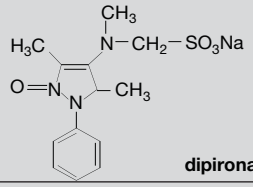
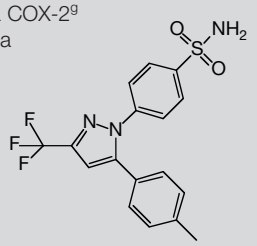
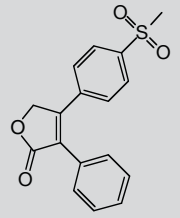
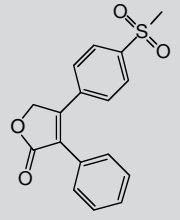
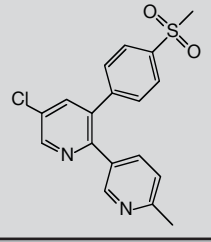
- Los ratones k.o. COX-1 no muestran déficit funcionales importantes.
- Muestran los reflejos nociceptivos y la capacidad de producir fiebre y también inflamación.
- Presentan úlceras cuando son tratados con AINE (Langenbach et al 1995)

Ratones k.o. COX-2

- Los ratones k.o. COX-2 nacen con alteraciones renales graves y, generalmente, mueren en los 2-3 primeros meses de vida, debido a la persistencia de la apertura del *ductus arteriosus* de Botalli.
- Sus reflejos nociceptivos sufren alteraciones, y no desarrollan fiebre (Dinchuck et al 1995, Morham et al 1995, S.G. Morham, comunicación personal, 1998), pero las respuestas inflamatorias son normales en diversos modelos estándar.
- Los ratones k.o. COX-2 hembra son infértiles (Dinchuck et al 1995, Lim et al 1997).

Estas asombrosas observaciones pueden explicar algunas facetas del modo de acción de los analgésicos antipiréticos clásicos. La posibilidad

Tabla 29.2• Analgésicos antipiréticos no ácidos e inhibidores selectivos de la COX-2: clases químicas, estructuras, datos farmacocinéticos y dosificación terapéutica

Clase de fármaco química farmacológica	Estructura	Fracción unida a proteínas plasmáticas (%)	t_{max}[a]	$t_{1/2}$[b]	Biodisponibilidad oral (%)	Dosis diaria (dosis única) en adultos
Derivados de la anilina						
Paracetamol (acetaminofeno)	 **paracetamol**	5-50 dependiente de la dosis	0,5-1,5 h	1,5-2,5 h	70-100	1-6 g/(0,5-1 g)
Derivados de la fenazona (pirazolinona[c])						
Fenazona (antipirina)	 **fenazona**	< 10	0,5-2 h	5-24 h	~100	1-6 g/(0,5-2 g)
Propifenazona (isopropilantipirina)		~10	0,5-1,5 h	1-2,5 h	~100	1-6 g/(0,5-1 g)
Metamizol-Na (dipirona-Na)[d]	 **dipirona**	< 20	–	–	–	1-6 g/(0,5-2 g)
4-MAP[e]		~50	1-2 h	2-4 h	~100%	
4-AP[f] (metabolitos activos)		~50		4-5,5 h	–	–
Inhibidores selectivos de la COX-2[g] (selectividad COX-2 frente a COX-1 > 20-300)						
Sulfonamidas						
Celecoxib (Celebrex®)		> 90	~3 h	~10 h	20-60	400 mg/(200 mg)
Valdecoxib (Bextra®)		> 90	~3 h	~8 h	80-90	20 mg/(40-80 mg)
Metilsulfonas						
Rofecoxib (Vioxx®)[h]		> 90	~3 h	~17 h	~90	25 mg/(50 mg)
Etoricoxib (Arcoxia®)		> 90	~1 h	~22 h	~80-90	60-120 mg

[a] *Tiempo en que alcanza la concentración máxima plasmática después de la administración oral.*

[b] *Vida media final de eliminación, dependiente de la función hepática con fenazona.*

[c] *Términos similares a pirazol y, de manera incorrecta, también se utiliza pirazolona.*

[d] *Noraminopirinemetanosulfonato-Na.*

[e] *4-MAP, 4-metilaminofenazona.*

[f] *4-AP, 4-aminofenazona.*

[g] *Otros analgésicos antipiréticos (excepto aminofeno) bloqueantes de la COX-1 y la COX-2 a concentraciones terapéuticas.*

[h] *Retirado del mercado en 2004.*

de bloquear específicamente la COX-2 ha dado lugar a fármacos nuevos, algunos de los cuales ya son de uso corriente en la práctica clínica (véase Tabla 29.2) y han demostrado de manera definitiva ejercer efectos analgésicos en la osteoartrosis (Lane 1997).

MECANISMOS DE LA HIPERALGESIA

Antes de discutir estos nuevos elementos, se describirán algunas observaciones neurobiológicas.

Hallazgos recientes han iluminado las bases moleculares de la sensibilización al estímulo doloroso. Se ha demostrado que las prostaglandinas regulan la sensibilidad de los receptores nociceptivos que están presentes en casi todos los tejidos del cuerpo humano. Una porción significativa de estos nociceptores son mecánicamente insensibles y no se activa fácilmente ni por un estímulo muy intenso (Kress et al 1992, Schaible & Schmidt 1998). Sin embargo, después de una lesión tisular, con la posterior liberación de prostaglandinas, estos receptores hasta ahora silentes responden (Neugebauer et al 1995). Los receptores cambian sus características y se vuelven excitables a estímulos de presión, cambios en la temperatura y acidosis tisular (Weissmann 1993), lo que contribuye a la generación y mantenimiento de la hiperalgesia.

En los últimos años se han descrito dos diferentes sustratos del efecto hiperalgésico. La prostaglandina E_2 parece facilitar la activación de los receptores de la capsaicina TRPV1 (previamente conocidos como VR_1, Caterina et al 1997) y de los canales del Na resistentes a la tetrodotoxina. La aplicación de prostaglandina E_2 a células aisladas del ganglio de la raíz dorsal (Lopshire & Nicol 1997) o a las células HEK 293 transfectadas con TRPV1 (Rathee et al 2002) pueden incrementar de manera espectacular las respuestas habituales a la capsaicina y al calor. Este fenómeno es probable que sea la base de la hiperalgesia térmica. Es particularmente llamativo que la dependencia térmica de las transmisiones provocadas por el calor se desplazan hacia la izquierda en varios grados centígrados. Se puede especular que este cambio puede dejar al receptor susceptible para la activación incluso a temperaturas corporales fisiológicas, lo que puede generar dolor espontáneo.

Los canales del Na^+ resistentes a la tetrodotoxina (Nav 1.8 y Nav 1.9) representan otro sustrato potencial para la sensibilización nociceptiva periférica. Estos canales se activan más fácilmente en presencia de cierto número de mediadores inflamatorios, que incluyen prostaglandina E_2 (England et al 1996, Gold et al 1996). Estos canales del Na+ parecen expresarse de manera selectiva en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (GRD) de tamaño medio y pequeño (Akopian et al 1996). La evidencia convincente indica que estas pequeñas neuronas del GRD representan el cuerpo que da lugar a fibras nerviosas finas y desmielinizadas C y Aδ que conducen fundamentalmente estímulos nociceptivos. La modulación de los canales del Na+ implica la activación de la adenil ciclasa y el aumento del AMPc, llevando posiblemente a la fosforilación de la proteína cinasa A-dependiente de los canales. Por estos mecanismos, las prostaglandinas que se producen durante la respuesta inflamatoria pueden aumentar significativamente la excitabilidad de las fibras nerviosas nociceptivas, y pueden contribuir también a la activación de los «nociceptores silentes». Parece razonable, entonces, que por lo menos una parte de la acción antinociceptiva periférica de los analgésicos antipiréticos consiga evitar esta sensibilización. La Figura 29.3A resume los mecanismos de activación y sensibilización de las terminaciones aferentes primarias nociceptivas.

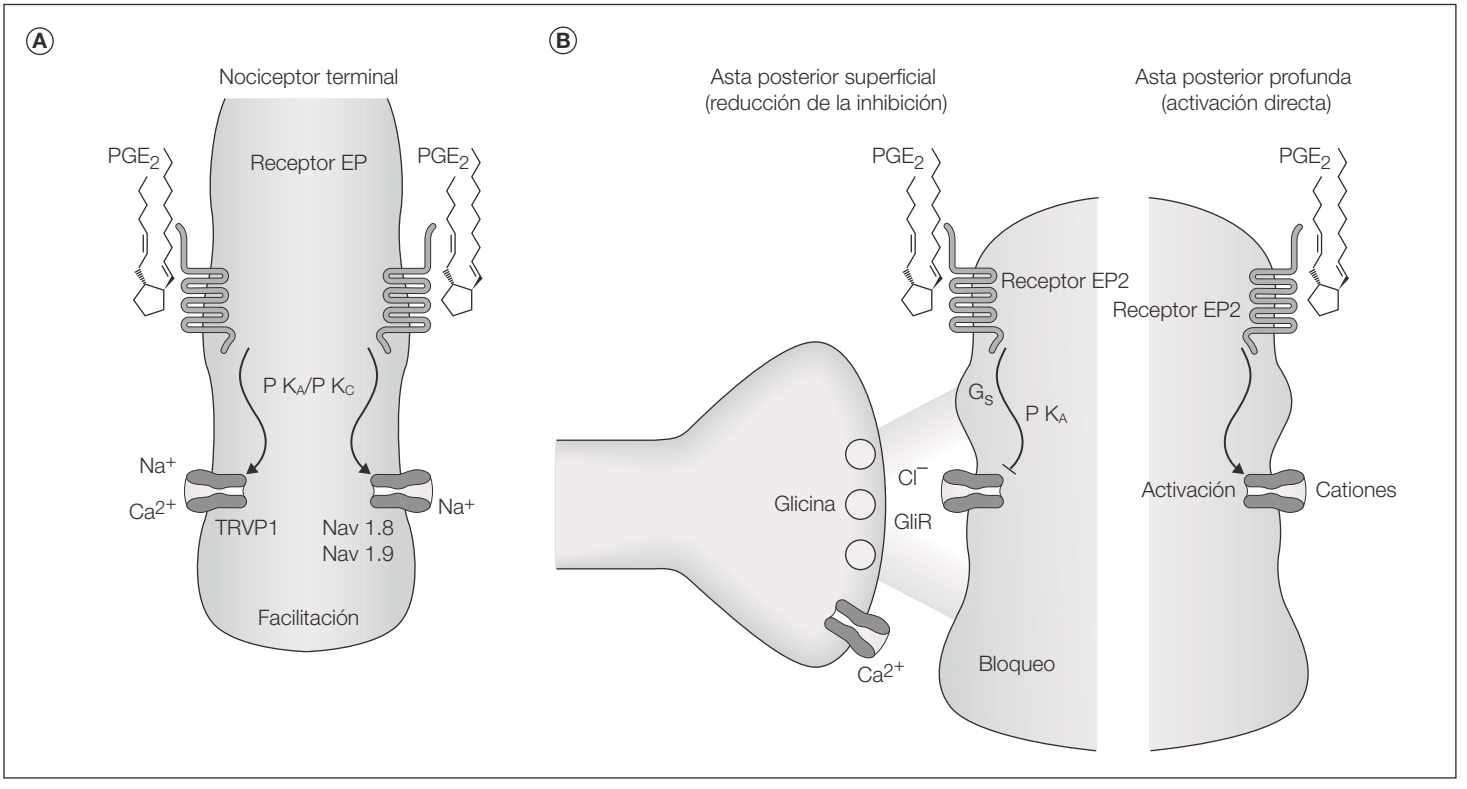


Fig. 29.3• Mecanismos moleculares de la sensibilidad nociceptiva mediados por la prostaglandina E_2. **A** Representación esquemática de una fibra-C polimodal (nociceptiva). La prostaglandina E_2 facilita la activación de respuestas de membrana a la capsaicina y al calor, sugiriendo que el receptor de la capsaicina TRPV1 es una posible diana de la prostaglandina E_2. Los canales del Na+ TTX-resistentes Nav1.8 y Nav 1.9 pueden representar otra diana involucrada en los procesos de sensibilización periférica. **B** El asta posterior medular representa el segundo sitio principal de acción de la prostaglandina E_2 en la sensibilidad dolorosa. Se ha propuesto hace tiempo, en este nivel, dos posibles mecanismos moleculares. La prostaglandina E_2 reduce la acción del principal inhibidor de neurotransmisión glicina en las capas superficiales del asta dorsal y (en altas concentraciones) conduce a una despolarización directa de las neuronas profundas del asta posterior.

Además de esta sensibilización de nociceptores periféricos, las prostaglandinas también actúan en el sistema nervioso central (SNC), concretamente en el asta del cordón dorsal para producir hiperalgesia (Neugebauer et al 1995). Algunas de estas formas centrales o secundarias de hiperalgesia pueden evitarse o incluso revertirse por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En la médula espinal se ha demostrado el aumento inducido por la inflamación del ARNm de la COX-2 y de la proteína (Beiche et al 1996, Samad et al 2001), donde se expresan constitutivamente la COX-1 y la COX-2. La COX-2 presenta una regulación positiva a las pocas horas después de una lesión, como por ejemplo, un traumatismo en una extremidad (Beiche et al 1996). Datos recientes indican que el principal estímulo para la inducción de la COX-2 es la citoquina proinflamatoria interleucina 1β, que se encuentra en la periferia y en el SNC, y que se produce en respuesta a la inflamación (Ek et al 2001, Samad et al 2001). Se han propuesto diferentes mecanismos celulares de acción para los efectos pronociceptivos de las prostaglandina espinal E_2 (Fig. 29.3B). Baba et al (2001) han demostrado que la prostaglandina E_2 puede despolarizar directamente las neuronas profundas del asta dorsal, y Ahmadi et al (2002) demostraron que la prostaglandina E_2 reduce la neurotransmisión glicinérgica a través de un mecanismo postsináptico.

Recientemente, se ha descrito que el efecto inhibitorio de la prostaglandina E_2 está mediado a través de un receptor simple de prostaglandinas, el receptor EP2 (Reinold et al 2005) y que es restringido a los receptores glicina que contienen la subunidad α3 (GliRα3) (Harvey et al 2004). Esta subunidad se expresa de manera diferente en las capas superficiales del asta posterior de la médula espinal, donde finalizan las aferencias nociceptivas y donde la neurotransmisión glicinérgica es inhibida por la prostaglandina E_2 (Fig. 29.4). Los ratones deficientes en GliRα3 o en el receptor EP2, no sólo carecen de la inhibición de la neurotransmisión glicinérgica mediada por la prostaglandina E2 en el asta dorsal de la médula espinal, sino que también carecen de los efectos pronociceptivos de la prostaglandina E_2 espinal. Mediante estos ratones se ha podido demostrar que la inhibición de la neurotransmisión glicinérgica por la prostaglandina E_2 es, de hecho, el mecanismo dominante de la hiperalgesia inflamatoria central (Harvey et al 2004, Reinold et al 2005). La inhibición de estos procesos representa, posiblemente, el principal mecanismo de la acción analgésica de los inhibidores de la ciclooxigenasa. Sin embargo, pueden existir mecanismos adicionales, que se discutirán más adelante.

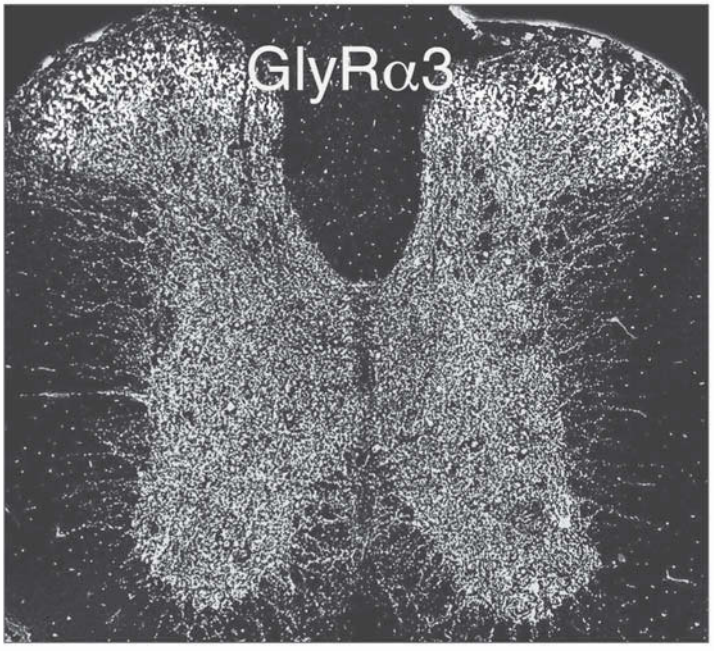


Fig. 29.4•Expresión de la subunidad α3 del receptor de glicina (GliRα3) en la médula espinal. La marcación del GliRα3 (amarillo) se encuentra sólo en las capas superficiales del asta posterior, mientras que el principal receptor de glicina adulto subunidad α1, se expresa casi de manera homogénea tanto en el asta posterior como en la anterior. (Modificado de Harvey et al 2004. Copyright 2004. AAAs.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

A pesar de la reducción en la producción de prostaglandinas, un aumento de otros metabolitos del ácido araquidónico, entre los que se incluyen los endocannabinoides (Ates et al 2003, Vaughan et al 1997), pueden contribuir a la acción antinociceptiva espinal de los inhibidores de la ciclooxigenasa. La producción de 12-HPETE parece ser un mediador de la analgesia inducida por opioides en el mesencéfalo, y estos hallazgos recientes pueden constituir la base molecular de la supuesta potenciación clínica de la acción de los opioides, descrita para los analgésicos antipiréticos (Williams 1997). Además, se pudo demostrar que los analgésicos antipiréticos no ácidos del tipo fenazona ejercen su efecto analgésico predominantemente en la médula espinal, a la que llegan fácilmente, debido a sus características fisicoquímicas que les permiten un paso rápido a través de la barrera hematoencefálica (Neugebauer et al 1995).

Finalmente, ciertos hallazgos sugieren que los nuevos inhibidores selectivos no ácidos de la COX-2 (véase Tabla 29.2) pueden ser antiinflamatorios más débiles que los fármacos convencionales. Estos fármacos no suprimen de manera completa la producción de prostaglandinas en el tejido inflamado, lo que es, en parte, dependiente de la COX-1. Otra causa puede ser su alto grado de lipofilia, lo que ocasiona muy poca solubilidad en soluciones acuosas, lo que conduce a una difusión limitada en el SNC después de su administración oral. Esto también puede indicar que para el tratamiento del dolor agudo, es necesario inhibir tanto a la COX-2 como la COX-1 (Dirig et al 1997, 1998).

USO CLÍNICO DE LOS ANALGÉSICOS ANTIPIRÉTICOS ÁCIDOS

Basándose en el hallazgo de que la aspirina en altas dosis (> 3 g/día) no sólo inhibe la fiebre y el dolor, sino que también interfiere con la inflamación (tumefacción, enrojecimiento y calor de los tejidos), Winter, en Estados Unidos, desarrolló un ensayo para buscar fármacos con un perfil de actividad similar (Otterness & Bliven 1985, Winter et al 1962). En los últimos 40 años, se han descubierto cientos de estos productos. De forma sorprendente, todos los compuestos que sobrevivieron a las pruebas de farmacología experimental y a los estudios clínicos eran ácidos con alto grado de polaridad lipofílica-hidrofílica, valores de pK_a similares y un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas in vivo (véase Tabla 29.1).

Estos compuestos difieren en dos características:

- Su potencia (la dosis única necesaria para lograr un cierto grado de efecto), que puede ser desde unos pocos miligramos (lornoxicam) a casi un gramo (ácido salicílico).
- Sus características farmacocinéticas, como la velocidad de absorción (tiempo para llegar al pico, t_{max}, lo que puede depender en gran medida de la formulación galénica utilizada), las concentraciones plasmáticas máximas (c_{max}), la vida media de eliminación (t_{medio}) y la biodisponibilidad oral (AUC_{rel}).

Es interesante destacar que los fármacos más utilizados carecen de un grado relevante de selectividad COX-2; en otras palabras, de una inhibición de la COX-2 a concentraciones (dosis) que no bloquean la COX-1. Este fenómeno es sorprendente debido a que estos fármacos han sido seleccionados basándose en su alta potencia antiinflamatoria y a su baja toxicidad gastrointestinal (la que depende, supuestamente, de la inhibición de la COX-1). Las características clave más importantes

de los AINE se han resumido en la Tabla 29.1 (la mayoría de los datos han sido recogidos de Brune & Lanz 1985, Herzfeldt & Kümmel 1983, Verbeck et al 1983).

La Tabla 29.1 también contiene los datos relacionados con la aspirina, que difiere en muchos aspectos de otros AINE y que, debido a su importancia histórica y actual, se discute en detalle al final de este capítulo. El resto de los fármacos pueden clasificarse en cuatro grupos:

a) AINE con baja potencia y corta vida media de eliminación corta.
b) AINE con alta potencia y vida media de eliminación corta.
c) AINE con potencia intermedia y vida media de eliminación intermedia.
d) AINE con potencia elevada y vida media de eliminación larga.

AINE con baja potencia y vida media de eliminación corta

El prototipo de un compuesto de los fármacos del grupo a es el ibuprofeno. Dependiendo de la formulación galénica, puede lograrse una absorción rápida o lenta (Laska et al 1986). La absorción rápida puede verse, por ejemplo, cuando se administra con sales de lisina (Geisslinger et al 1993). La biodisponibilidad del ibuprofeno es de casi el 100% y su eliminación es siempre rápida, incluso en pacientes con una afectación del funcionalismo hepático (metabolismo) o renal leve o grave (Brune & Lanz 1985). Por tanto, el ibuprofeno suele usarse en dosis únicas de entre 200 mg a 1 g. En casos de artritis reumatoidea es posible administrar hasta un máximo de 3,2 mg/día (Estados Unidos) o 2,4 g (Europa). El ibuprofeno (en dosis bajas) es útil particularmente en el tratamiento del dolor inflamatorio agudo ocasional. También puede utilizarse, aunque con menor beneficio, en las enfermedades reumáticas crónicas (en altas dosis). Este compuesto es inofensivo, pero las altas dosis incrementan su toxicidad (Kaufman et al 1993).

El ibuprofeno también se utiliza como un *S*-enantiómero puro, dado que el enantiómero es un inhibidor (directo) de la COX-2. Por otro lado, el *R*-enantiómero, que comprende el 50% de la mezcla racémica usual, se convierte al *S*-enantiómero en el cuerpo humano (Rudy et al 1991). No ha sido utilizado, pero es posible que el uso del *S*-enantiómero puro ofrezca algunos beneficios terapéuticos o toxicológicos (Mayer & Testa 1997). Otros fármacos de este grupo son los salicilatos y *algunos* ácidos mefenámicos. Estos últimos parece no ofrecer mayores ventajas; por lo contrario, estos compuestos y otros fenamatos son más bien tóxicos en caso de sobredosis (SNC). Fármacos de este grupo son particularmente útiles para el bloqueo ocasional del dolor inflamatorio leve.

AINE con alta potencia y vida media de eliminación corta

Los fármacos del grupo b son fundamentales en el tratamiento del dolor reumático (artrítico). El compuesto más ampliamente utilizado en todo el mundo es el diclofenaco, que parece ser ligeramente menos activo sobre la COX-1 que sobre la COX-2 (Tegeder et al 1999). Ésta es probable que sea la explicación de la baja incidencia relativa de efectos GI secundarios (Henry et al 1996).

Las limitaciones del diclofenaco son consecuencia de la formulación galénica usual, que consiste en cápsulas monolíticas ácido resistentes que pueden ocasionar un retardo en la absorción del ingrediente activo, debido a la retención de estas formulaciones monolíticas en el estómago durante horas o días. Además, el diclofenaco presenta un metabolismo de primer paso considerable, que ocasiona limitaciones (cerca del 50%) en la biodisponibilidad oral. La consecuente pérdida del efecto terapéutico puede requerir adaptar la dosis del fármaco. Las nuevas formulaciones galénicas (microcápsulas, sales, etc.) han solucionado alguno de estos déficit. Existe una ligera incidencia de toxicidad hepática con el diclofenaco que puede ser consecuencia del importante metabolismo del primer paso, aunque también pueden haber otras causas factibles.

El grupo b abarca importantes fármacos, como el lornoxicam, el flubiprofeno y la indometacina (muy potente), pero también el ketoprofeno y el fenoprofeno (menos activo). Todos muestran una alta biodisponibilidad oral y eficacia, pero también un riesgo relativamente alto de efectos farmacológicos no deseados (Henry et al 1996). Los fármacos de este grupo son ampliamente utilizados en la artritis y osteoartritis.

AINE con potencia intermedia y vida media de eliminación intermedia

El tercer grupo (c) es intermedio en potencia y velocidad de eliminación. Algunas formas de migraña y de calambres menstruales parecen ser una indicación adecuada para el diflunisal y para otro fármaco que se ha investigado de manera más completa: el naproxeno.

AINE con potencia elevada y vida media de eliminación larga

El cuarto grupo (d) consiste en los oxicamos (meloxicam, piroxicam y tenoxicam). Estos compuestos deben su baja eliminación al metabolismo lento, junto al alto grado de circulación enterohepática (Brune & Lanz 1985, Schmid et al 1995). Su prolongada vida media los convierte en fármacos poco recomendados de primera elección para tratar el dolor agudo de (probablemente) corta duración. Su principal indicación son los dolores inflamatorios que puedan persistir varios días, el dolor resultante de la poliartritis crónica e incluso el dolor por cáncer (metástasis óseas). La elevada potencia y la prolongada persistencia en el organismo pueden ser la causa de una incidencia *moderadamente* alta de efectos farmacológicos adversos importantes en el tracto GI y en el riñón (Henry et al 1996).

Componentes de especial interés

Otros componentes merecen especial atención. La más popular es la aspirina (véase Tabla 29.1). La aspirina comprende, actualmente, dos compuestos activos: el ácido acético (que se libera antes, durante y después de la absorción) y el ácido salicílico (el residuo). El ácido acetilsalicílico es casi cien veces más potente inhibiendo la ciclooxigenasa que el ácido salicílico, que está prácticamente desprovisto de este efecto en dosis analgésicas. El acetato liberado de la aspirina acetila los residuos serina en el centro activo de la COX-1 (altamente efectivo) y de la COX-2 (menos efectivo). En consecuencia, la aspirina inactiva permanentemente ambas ciclooxigenasas (trabajando en este concepto, se están investigando análogos voluminosos de la aspirina que acetilan exclusivamente la COX-2; véase Kalgutkar et al 1998). Sin embargo, la mayoría de las células, con excepción de las plaquetas sanguíneas, compensan su pérdida de enzimas mediante la producción de otra enzima. Por tanto, una dosis única de aspirina bloquea la COX-1 plaquetaria y la consecuente síntesis de tromboxano durante varios días. Cuando se administra en dosis bajas, la aspirina acetila la COX-1 de las plaquetas al pasar a través del lecho capilar del tracto GI, pero no afecta a la ciclooxigenasa de las células endoteliales (prostaciclina sintetasa) que están fuera del intestino. Esto se produce debido al rápido clivaje de la aspirina que deja una pequeña fracción (si queda) de aspirina sin metabolizar después del primer paso hepático. Estas últimas células continúan liberando prostaciclina, y mantienen su actividad antitrombótica. Así, la única indicación de la dosis baja de aspirina es la prevención de eventos trombóticos y embólicos. Como efecto adverso, puede causar hemorragia de úlceras existentes debido a sus efectos prolongados sobre las plaquetas y a la irritación local de la mucosa gástrica.

La aspirina puede ser utilizada como solución (efervescente) o como una sal (lisina), permitiendo de esta manera una rápida absorción, distribución y alivio del dolor. La irritación inevitable de la mucosa gástrica puede ser asumida en pacientes sanos. Podemos añadir que el antiguo concepto de que la aspirina es menos tóxica para el tracto GI que el ácido salicílico no está basado en la evidencia científica, sino que el dato proviene de una carta realizada por el padre del descubrimiento, Hoffmann, quien describió que su dosis diaria de aspirina de 10 g era mucho más *aceptable* que la misma cantidad de salicilato de sodio.

La aspirina no debería utilizarse en mujeres embarazadas (sangrado prematuro, cierre del *ductus arteriosus*) ni en niños antes de la pubertad (síndrome de Reye).

Se ha sugerido que la nabumetona, el etodolaco y el meloxicam son particularmente bien tolerados a nivel GI, debido a que inhiben predominantemente la COX-2. Esta idea no se acepta de forma general. El metabolito activo de la nabumetona no muestra selectividad por la COX-2, y la selectividad del etodolac o del meloxicam no es superior a la del diclofenaco cuando se evalúan ex vivo en humanos (Patrignani et al 1994, Riendeau et al 1997).

ANALGÉSICOS ANTIPIRÉTICOS NO ACÍDICOS

Derivados de la anilina

El otro representante de este grupo, descubierto al mismo tiempo que la aspirina, es el paracetamol. Sus datos farmacocinéticos y farmacodinámicos se resumen en la Tabla 29.2. Puede decirse que el paracetamol es un inhibidor muy débil de las ciclooxigenasas y, probablemente, actúa de forma indirecta. La evidencia que sostiene que el paracetamol (fármaco fundamentalmente antipirético y con efecto analgésico débil) actúa a través de la inhibición de la ciclooxigenasa proviene de ratones k.o. de COX-2, los cuales no desarrollan fiebre (S G Morham, comunicación personal). En varias especies, el paracetamol bloquea claramente la inducción de la fiebre. La principal ventaja de este fármaco es su relativa ausencia de efectos adversos (graves) dentro de los límites de la dosis máxima indicada (1 g/10 kg de peso por día), aunque se han observado pocos casos de efectos adversos graves con bajas dosis (Bridger et al 1998).

Después de recibir una sobredosis de paracetamol, el fármaco se metaboliza a benzoquinonas nucleofílicas altamente tóxicas, que se unen de forma covalente al ADN y a las proteínas estructurales de las células parenquimatosas (p. ej., hígado y riñón), donde se producen estos reactivos intermedios (Fig. 29.5) (para una revisión detallada, véase Seeff et al 1986). Su consecuencia es la muerte celular, y la muerte del individuo secundaria a una necrosis hepática. La detección temprana de la sobredosis puede ser antagonizada (dentro de las primeras 12 horas de la ingestión) mediante la administración de *N*-acetilcisteína o glutation, que regeneran el mecanismo detoxificante. La principal indicación del paracetamol es la fiebre y las formas leves de dolor que se observa en el contexto de las infecciones virales, pero no en otros dolores, como el dolor postoperatorio. Muchos pacientes con cefalea recurrente también se benefician del paracetamol y de su baja toxicidad. El paracetamol también se utiliza en niños, y aunque presenta un perfil de baja toxicidad, en ocasiones pueden observarse efectos letales en pacientes jóvenes, debido a sobredosis (involuntarias).

La causa por la cual el paracetamol en combinación con la aspirina y la cafeína actúan de forma sinérgica (Laska et al 1984) no está clara, aunque también ocasionan la llamada nefropatía analgésica (Porter 1996). Además, se ha sugerido que existe un mayor abuso con dichas combinaciones que con los analgésicos en forma individual, aunque estos datos se basan en datos débiles de tipo epidemiológico. El mecanismo no está claro (Elseviers & De Broe 1996). La acetanilida y la fenacetina, los precursores del paracetamol se han prohibido de manera definitiva debido a su alta toxicidad. El paracetamol no debería indicarse en pacientes con una función hepática alterada de forma grave.

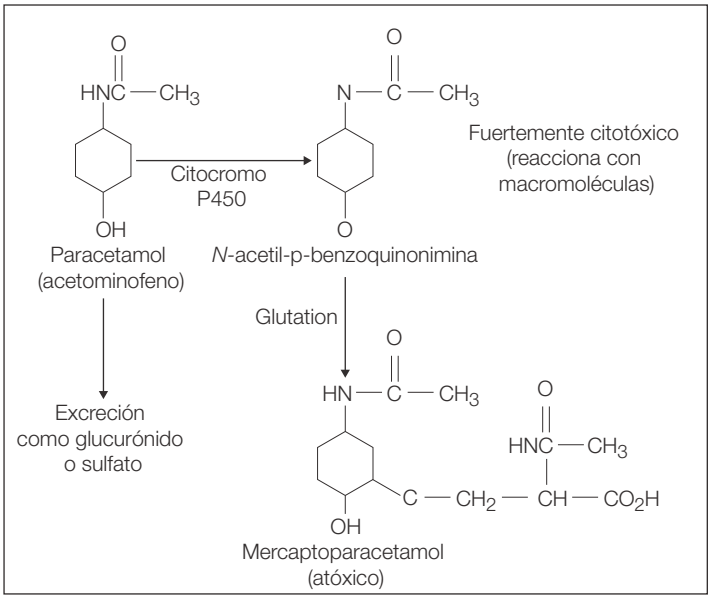


Fig. 29.5• Diagrama esquemático del metabolismo del paracetamol (acetaminofeno). En dosis terapéutica, la mayoría del paracetamol se metaboliza en el hígado en una reacción de fase II, y se excreta como glucurónico o sulfato. En dosis mayores, las enzimas causantes se saturan, y el paracetamol se metaboliza en el hígado mediante un mecanismo dependiente del citocromo P450, lo que lleva a la formación de *N*-acetil-p-benzoquinonimina, un metabolito celular altamente tóxico. Este metabolito puede ser destoxificado inicialmente mediante un paso glutation dependiente a mercaptoparacetamol. En dosis próximas a los 100 mg/kg, el glutation comienza a agotarse, y entonces la *N*-acetil-p-benzoquinonimina reacciona con macromoléculas en los hepatocitos, llevando a la muerte celular y al fallo hepático agudo.

FENAZONA Y SUS DERIVADOS

Posteriormente al descubrimiento de la fenazona hace aproximadamente 120 años, la industria farmacéutica ha tratado de mejorar tres aspectos de este compuesto. Ha sido químicamente modificado para:

1. Producir un compuesto más potente.
2. Conseguir un derivado hidrosoluble que pueda ser administrado por vía parenteral.
3. Encontrar un compuesto que presente una eliminación más rápida y fiable que la fenazona en todos los pacientes.

Los resultados mejor conocidos de estos intentos son la aminofenazona, la dipirona y la propifenazona (véase Tabla 29.2). La aminofenazona no es muy utilizada debido a que puede llevar a la formación de nitrosaminas, las cuales se sabe que incrementan el riesgo de cáncer gástrico. Los otros dos compuestos difieren de la fenazona en su potencia y en su vida media de eliminación (Levy et al 1995), su hidrosolubilidad (la dipirona es un precursor hidrosoluble de la metilaminofenazona) y su toxicidad general (la propifenazona y la dipirona no produce nitrosaminas en el medio ácido del estómago).

La fenazona, la propifenazona y la dipirona se utilizan en muchos países de todo el mundo como los analgésicos antipiréticos principales (Latinoamérica, muchos países de Asia, Europa del Este y Central). La dipirona ha sido acusada de causar agranulocitosis. Aunque parece existir una asociación estadísticamente significativa, su incidencia es extremadamente rara (un caso por millón de períodos de tratamiento) (The

Internacional Agranulocytosis an Aplastic Anemia Study 1986, Kaufman et al 1991).

Todos los fármacos analgésicos antipiréticos han sido acusados de causar síndrome de Stevens Johnson y síndrome de Lyell, así como reacciones de shock. Datos actuales indican que la incidencia de estos sucesos es similar a las producidas, por ejemplo, por las penicilinas (The Internacional Colaborative Study of Severe Anaphylaxis 1998, Mockenhaupt et al 1996, Roujeau et al 1995). Todos los derivados no ácidos de la fenazona carecen de actividad antiinflamatoria, y están exentos de toxicidad gastrointestinal y renal (aguda). Al contrario que el paracetamol, la dipirona es segura en caso de sobredosis (Wolhoff et al 1983). Si se compara la aspirina, el paracetamol y la propifenazona utilizándolos para la misma indicación (p. ej., una cefalea ocasional), es obvio que la aspirina es más peligrosa que la propifenazona y que el paracetamol. Como siempre con los compuestos antiguos, la discusión racional de sus pros y sus contras es ponerse del lado de los nuevos desarrollos que aparecen en el horizonte. Quizá los nuevos enantiómeros puros del ácido arilpropiónico (Lötsch et al 1995, Szelenyi et al 1998) o más probablemente, los inhibidores específicos de la COX-2 (Vane 1994) de ciclooxigenasas, sustituirán al paracetamol, a la aspirina y a la dipirona (Jonzeau et al 1997).

INHIBIDORES SELECTIVOS Y PREFERENCIALES DE LA CICLOOXIGENASA-2

Los inhibidores de la COX-2 se desarrollaron después del descubrimiento de que las prostaglandinas producidas predominantemente por la COX-2 eran la causa de la inflamación, la hiperalgesia y el dolor acompañantes (Hinz & Brune 2002). Actualmente, existen en el mercado mundial dos clases de este fármaco. Ambos son no ácidos y presentan una distribución relativamente homogénea en todo el organismo. Dos prototipos son sulfonamidas, y otros dos, metilsulfonas. Sus características se detallan en la Tabla 29.2.

Estos fármacos son útiles frente a los estados de dolor agudo y prolongado, dependiendo de la velocidad de su absorción, biodisponibilidad y vida media de eliminación final. Todos estos compuestos han demostrado o es probable que muestren una toxicidad gastrointestinal disminuida, en comparación con los compuestos clásicos no selectivos (y ácidos) (FitzGerald & Patrono 2001, Fower 2003). Por otro lado, algunos pacientes refieren que la actividad analgésica y antiinflamatoria de estos compuestos es inferior a la de los fármacos no selectivos ácidos.

Todos estos compuestos interfieren en la producción de prostaglandinas en el riñón y en muchos otros órganos, lo que parece relacionarse con el hecho de que los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden aumentar la presión arterial y llevar a la retención hídrica (Schwartz et al 2002). También pueden interferir en el control de la presión arterial en pacientes hipertensos (White et al 2002). Además, las sulfonamidas parecen iniciar reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens Jonson o de Lyell, etc.), fundamentalmente en pacientes alérgicos a la sulfamida, pero quizá también en otros. Finalmente, las dos sulfonamidas inhiben la CYP2D6 produciendo interacciones con fármacos cardiovasculares (p. ej., metoprolol) y fármacos psicotrópicos (Werner et al 2003). El fármaco metilsulfona rofecoxib no se metaboliza por medio de enzimas oxidativas y, por tanto, muestra menos interacciones farmacológicas. Sin embargo, parece interferir la CYP1A, lo que puede ser clínicamente relevante en pacientes que reciben teofilina.

El etoricoxib es un fármaco demasiado nuevo en el mercado como para sacar conclusiones finales sobre interacciones o riesgos potenciales. Su rápida absorción y lenta eliminación pueden hacer que este fármaco esté indicado particularmente para el alivio del dolor de forma rápida y de larga duración. Sin embargo, su larga persistencia en el organismo puede asociarse con algunas desventajas (para una revisión, véase Brune & Hinz 2004).

Finalmente, debe tenerse en cuenta que el bloque selectivo de la COX-2 puede ser un factor de riesgo en pacientes predispuestos a presentar reacciones tromboembólicas cardiovasculares. Se ha demostrado que la prostaciclina derivada del endotelio es producida parcialmente por la COX-2 (para una revisión, véase FitzGerald & Patrono 2001). Por otro lado, la COX-1 en plaquetas sanguíneas favorece la agregación proporcionando un tromboxano proagregante. La alteración de este equilibrio puede aumentar el riesgo de reacciones tromboembólicas cuando se utilizan altas dosis de inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes con un riesgo aumentado de trastornos cardiovasculares, por ejemplo, en los pacientes que presentan artritis reumatoidea (Bonbardier et al 2000) y en aquellos que presentan una cirugía coronaria (Nussmeier et al 2005). La evidencia reciente indica que todos los inhibidores de la COX-2 (selectivos y no selectivos) pueden aumentar el riesgo de infarto de miocardio y de accidente vascular cerebral (Besalier et al 2005, Solomon et al 2005, estudio ADAPT aún no publicado). Las consecuencias son obvias: los inhibidores de la COX deberían administrarse en la dosis más baja y por el menor tiempo necesario.

Bibliografía

Ahmadi S, Lippross S, Neuhuber W L et al 2002 PGE_2 selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons. Nature Neuroscience 5:34–40

Akopian A N, Sivilotti L, Wood J N 1996 A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. Nature 379:257–262

Ates M, Hamza M, Seidel K et al 2003 Intrathecally applied flurbiprofen produces an endocannabinoid-dependent antinociception in the rat formalin test. European Journal of Neuroscience 17:597–604

Baba H, Kohno T, Moore K A et al 2001 Direct activation of rat spinal dorsal horn neurons by prostaglandin E2. Journal of Neuroscience 21:1750–1756

Beiche F, Scheuerer S, Brune K et al 1996 Upregulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation. FEBS Letters 390:165–169

Bombardier C, Laine L, Reicin A et al 2000 Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. New England Journal of Medicine 343:1520–1528

Bresalier R S, Sandler R S, Quan H et al 2005 Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa050493

Bridger S, Henderson K, Glucksman E et al 1998 Deaths from low dose paracetamol poisoning. American Medical Journal 316:1724–1725

Brune K 1997 The early history of non-opioid analgesics. Acute Pain 1:33–40

Brune K, Hinz B 2004 Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. Scandinavian Journal of Rheumatology 33:1–6

Brune K, Lanz R 1985 Pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Bonta I L, Bray M A, Parnham M J (eds) Handbook of inflammation. Vol 5, The pharmacology of inflammation. Elsevier, Amsterdam, p 413–449

Brune K, McCormack K 1994 The over-the-counter use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other antipyretic analgesics. In: Lewis A J, Furst D E (eds) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms and clinical uses, 2nd edn. Marcel Dekker, New York, p 97–126

Brune K, Glatt M, Graf P 1976 Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. General Pharmacology 7:27–33

Brune K, Rainsford K D, Schweitzer A 1980 Biodistribution of mild analgesics. British Journal of Clinical Pharmacology 10(Suppl 2):279–284

Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M et al 1997 The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389:816–824

Chandrasekharan N V, Dai H, Roos K L et al 2002 COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 99:13926–13931

Dinchuk J E, Car B D, Focht R J et al 1995 Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. Nature 378:406–409

Dinchuk J E, Liu R Q, Trzaskos J M 2003 COX-3: in the wrong frame in mind. Immunology Letters 86:121

Dirig D M, Konin G P, Isakson P C et al 1997 Effect of spinal cyclooxygenase inhibitors in rat using the formalin test and in vitro prostaglandin E2 release. European Journal of Pharmacology 331:155–160

Dirig D M, Isakson P C, Yaksh T L 1998 Effect of COX-1 and COX-2 inhibition on induction and

maintenance of carrageenan-evoked thermal hyperalgesia in rats. Pharmacology and Experimental Therapeutics 285:1031–1038
Elseviers M M, De Broe M E 1996 Combination analgesic involvement in the pathogenesis of analgesic nephropathy: the European perspective. American Journal of Kidney Disease 28(Suppl 1):48–55
Ek M, Engblom D, Saha S et al 2001 Inflammatory response: pathway across the blood–brain barrier. Nature 410:430–431
England S, Bevan S, Docherty R J 1996 PGE2 modulates the tetrodotoxin-resistant sodium current in neonatal rat dorsal root ganglion neurones via the cyclic AMP-protein kinase A cascade. Journal of Physiology (London) 495:429–440
FitzGerald G A, Patrono C 2001 The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. New England Journal of Medicine 345:433–442
Flower R J 2003 The development of COX2 inhibitors. Nature Reviews. Drug Discovery 2:179–191
Geisslinger G, Menzel S, Wissel K et al 1993 Single dose pharmacokinetics of different formulations of ibuprofen and aspirin. Drug Investigation 5:238–242
Gold M S, Reichling D B, Shuster M J et al 1996 Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na^+ current in nociceptors. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 93:1108–1112
Graf P, Glatt M, Brune K 1975 Acidic nonsteroid anti-inflammatory drugs accumulating in inflamed tissue. Experientia 31:951–954
Harris R C, McKanna J A, Aiai Y et al 1994 Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. Journal of Clinical Investigation 94:2504–2510
Harvey R J, Depner U B, Wässle H et al 2004 GlyRα3: an essential target for spinal PGE2-mediated inflammatory pain sensitization. Science 304:884–887
Henry D, Lim L L, Garcia Rodriguez L A et al 1996 Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. British Medical Journal 312:1563–1566
Herzfeldt C D, Kümmel R 1983 Dissociation constants, solubilities and dissolution rates of some selected nonsteroidal anti-inflammatories. Drug Development and Industrial Pharmacy 9:767–793
Hinz B, Brune K 2002 Cyclooxygenase-2 – 10 years later. Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics 300(2):367–375
Hoigné R V, Szczeklik A 1992 Allergic and pseudoallergic reactions associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Borda I T, Koff R S (eds) NSAIDs: a profile of adverse effects. Hanley & Belfus, Philadelphia/Mosby-Yearbook, St Louis, p 57–184
The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study 1986 Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. Journal of the American Medical Association 256:1749–1757
The International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis 1998 Epidemiology 9:141–146
Jouzeau J-Y, Terlain B, Abid A et al 1997 Cyclo-oxygenase isoenzymes: how recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Drugs 53:563–582
Kalgutkar A S, Crews B C, Rowlinson S W et al 1998 Aspirin-like molecules that covalently inactivate cyclooxygenase-2. Science 280:1268–1270
Kaufman D W, Kelly J P, Levy M et al 1991 The drug etiology of agranulocytosis: an aplastic anemia. Monographs in epidemiology and biostatistics 18. Oxford University Press, Oxford
Kaufman D W, Kelly J P, Sheehan J E et al 1993 Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in relation to major upper gastrointestinal bleeding. Clinical Pharmacology and Therapeutics 53:485–494
Kirtikara K, Morham S G, Raghow R et al 1998 Compensatory prostaglandin E_2 biosynthesis in cyclooxygenase 1 or 2 null cells. Journal of Experimental Medicine 187:517–523
Kress M, Koltzenburg M, Reeh P W et al 1992 Responsiveness and functional attributes of electrically localized terminals of cutaneous C-fibers in vivo and in vitro. Journal of Neurophysiology 68:581–595
Kujubu D A, Fletcher B S, Varnum B C et al 1991 TIS 10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. Journal of Biological Chemistry 266:12866–12872
Kurumball R G, Stevens A M, Gierse J K et al 1996 Structural basis for the selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. Nature 384:644–648
Lane N E 1997 Pain management in osteoarthritis: the role of COX-2 inhibitors. Journal of Rheumatology 24(Suppl 49):20–24
Langenbach R, Morham S G, Tiana H I et al 1995 Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. Cell 83:483–492
Laska E M, Sunshine A, Mueller F et al 1984 Caffeine as an analgesic adjuvant. Journal of the American Medical Association 251:1711–1718
Laska E M, Sunshine A, Marrero I et al 1986 The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. Journal of the American Medical Association 40:1–7
Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B 1995 Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. Clinical Pharmacokinetics 28:216–234
Lim H, Paria B C, Das S K et al 1997 Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. Cell 91:197–208
Lipsky P E 1997 Progress toward a new class of therapeutics: selective COX-2 inhibition: introduction and course description. Journal of Rheumatology 24(Suppl 49):1–5
Lopshire J C, Nicol G D 1997 Activation and recovery of the PGE2-mediated sensitization of the capsaicin response in rat sensory neurons. Journal of Neurophysiology 78:3154–3164
Lötsch J, Geisslinger G, Mohammadian P et al 1995 Effects of flurbiprofen enantiomers on pain-related chemosomatosensory evoked potentials in human subjects. British Journal of Clinical Pharmacology 40:339–346
McCormack K, Brune K 1991 Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A survey of their analgesic efficacy. Drugs 41:533–547
Masferrer J L, Seibert K, Zweifel B S et al 1992 Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 89:3917–3921
Masferrer J, Zweifel B, Manning P T et al 1994 Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is anti-inflammatory and non-ulcerogenic. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 91:3228–3232
Mayer J M, Testa B 1997 Pharmacodynamics, pharmacokinetics and toxicity of ibuprofen enantiomers. Drugs of the Future 22:1347–1366
Mockenhaupt M, Schlingmann J, Schroeder W et al 1996 Evaluation of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and muscle relaxants as risk factors for Stevens–Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). Pharmacoepidemiology and Drug Safety 5:116
Morham S G, Langenbach R, Loftin C D et al 1995 Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. Cell 83:473–482
Neugebauer V, Geisslinger G, Rümenapp P et al 1995 Antinociceptive effects of R(–)- and S(+)-flurbiprofen on rat spinal dorsal horn neurons rendered hyperexcitable by an acute knee joint inflammation. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 275:618–628
Nussmeier N A, Whelton A A, Brown M T et al 2005 Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa050330
O'Banion M K, Sadowski H B, Winn V et al 1991 A serum- and glucocorticoid regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-related protein. Journal of Biological Chemistry 266:23261–23267
Otterness I G, Bliven M L 1985 Laboratory models for testing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Lombardino J (ed) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. John Wiley, New York, p 111–252
Patrignani P, Panara M R, Greco A et al 1994 Biochemical and pharmacological characterization of the cyclooxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthase. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 271:1705–1712
Porter G A 1996 Acetaminophen/aspirin mixtures: experimental data. American Journal of Kidney Disease 28(Suppl 1):30–33
Rathee P K, Distler C, Obreja O et al 2002 PKA/AKAP/VR-1 module: a common link of Gs-mediated signaling to thermal hyperalgesia. Journal of Neuroscience 22:4740–4745
Reinold H, Ahmadi S, Depner UB et al 2005 Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype. Journal of Clinical Investigation 115:673–679
Riendeau D, Charleson S, Cromslish W et al 1997 Comparison of the cyclooxygenase-1 inhibitory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors, using sensitive microsomal and platelet assays. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 75:1088–1095
Roujeau J C, Kelly J P, Naldi L et al 1995 Drug etiology of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, first results from an international case-control study. New England Journal of Medicine 333:1600–1609
Rudy A C, Knight P M, Brater D C et al 1991 Stereoselective metabolism of ibuprofen in humans: administration of *R*-, *S*- and racemic ibuprofen. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 259:1133–1139
Samad T A, Moore K A, Sapirstein A et al 2001 Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. Nature 410:471–475
Schaible H G, Schmidt R F 1988 Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis. Journal of Neurophysiology 60:2180–2195
Schmid J, Buisch U, Heinzel G et al 1995 Meloxicam: pharmacokinetics and metabolic pattern after intravenous infusion and oral administration to healthy subjects. Drug Metabolism and Disposition 23:1206–1213
Schwartz J I, Vandormael K, Malice M P et al 2002 Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. Clinical Pharmacology and Therapeutics 72:50–61
Seeff L B, Cuccherini B A, Zimmerman H J et al 1986 Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. Annals of Internal Medicine 104:399–404
Seibert K, Zhang Y, Leahy K et al 1994 Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase (COX)-2 in inflammation and pain. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 91:12013–12017
Smith W L, De Witt D L 1996 Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. Advances in Immunology 62:167–215
Solomon S D, McMurray J J, Pfeffer M A et al 2005 Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa050405
Szelenyi I, Geisslinger G, Polymeropoulos E et al 1998 The real Gordian knot: racemic mixtures versus pure enantiomers. Drug News Perspectives 11:139–160
Tegeder I, Lotsch J, Krebs S et al 1999 Comparison of inhibitory effects of meloxicam and diclofenac on human thromboxane biosynthesis after single doses and at steady state. Clinical Pharmacology and Therapeutics 65:533–544
Vane J R 1971 Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. Nature New Biology 231:232–235
Vane J 1994 Towards a better aspirin. Nature 367:215–216
Vaughan C W, Ingram S L, Connor M A et al 1997 How opioids inhibit GABA-mediated neurotransmission. Nature 390:611–614
Verbeck R K, Blackburn J L, Loewen G R 1983 Clinical pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical Pharmacokinetics 8:297–331
Weissmann G 1993 Prostaglandins as modulators rather than mediators of inflammation. Journal of Lipid Medicine 6:275–286
Werner U, Werner D, Rau T et al 2003 Celecoxib inhibits metabolism of cytochrome P450 2D6

substrate metoprolol in humans. Clinical Pharmacology and Therapeutics 74:130–137
White W B, Kent J, Taylor A et al 2002 Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. Hypertension 39:929–934
Williams J T 1997 The painless synergism of aspirin and opium. Nature 390:557
Winter C A, Risley E A, Nuss G W 1962 Carrageenan-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine New York 111:544–552
Wolhoff H, Altrogge G, Pola W et al 1983 Metamizol – akute Überdosierung in suizidaler Absicht. Deutsche Medizinische Wochenschrift 108:1761–1764
Yamagata K, Andreasson K I, Kaufmann W E et al 1993 Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. Neuron 11:371–386

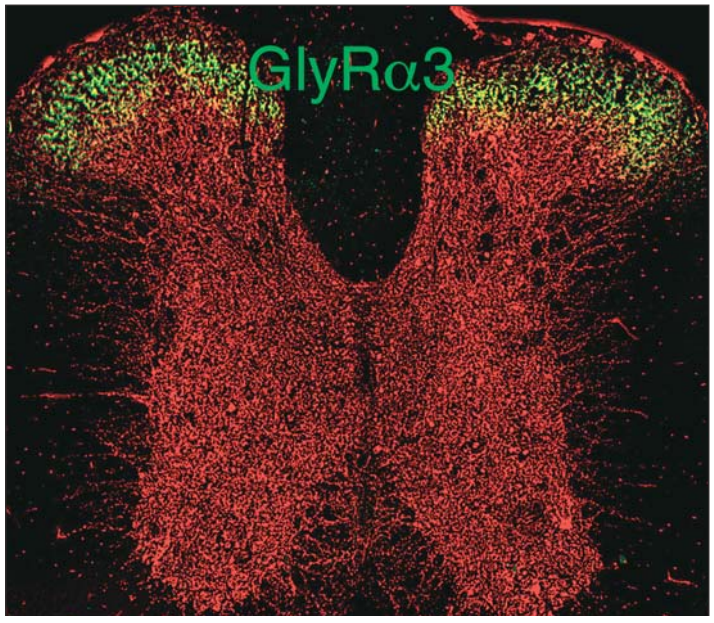


Fig. 29.4•Expresión de la subunidad α3 del receptor de glicina (GliRα3) en la médula espinal. La marcación del GliRα3 (amarillo) se encuentra sólo en las capas superficiales del asta posterior, mientras que el principal receptor de glicina adulto subunidad α1, se expresa casi de manera homogénea tanto en el asta posterior como en la anterior. (Modificado de Harvey et al 2004. Copyright 2004. AAAs.)

CAPÍTULO 30

AINE y Coxib: uso clínico

Henry J. McQuay y Andrew Moore

Resumen

Los analgésicos simples, como el paracetamol y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), son clínicamente muy efectivos. La introducción de fármacos antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (Coxib), que inhiben selectivamente la ciclooxigenasa (Cox)-2 ha proporcionado una gran cantidad de datos sobre seguridad y eficacia. Aunque existen diferencias entre la eficacia de los AINE y el paracetamol, la eficacia entre los AINE clásicos y los Coxib es similar, tanto en dosis únicas utilizadas para tratar el dolor posquirúrgico agudo como en el tratamiento crónico de afecciones musculoesqueléticas, como la osteoartritis. Las dosis más altas de AINE producen un número necesario de pacientes para tratar (NNT) para lograr el 50% de alivio del dolor cercano a 1, que representa el NNT teóricamente perfecto. Las principales diferencias se encuentran en su perfil de seguridad. Los AINE y los Coxib pueden provocar hemorragia gastrointestinal, y a dosis terapéuticas pueden acelerar la insuficiencia renal o la insuficiencia cardíaca congestiva. Si los AINE orales se toman durante por lo menos 2 meses, el riesgo de una úlcera endoscópica es de 1 entre 5, el de una úlcera sintomática está alrededor de 1 entre 70, el de una úlcera sangrante de 1 entre 150, y el de muerte por úlcera sangrante es de 1 entre 1.300. Los Coxib reducen el riesgo de hemorragia gastrointestinal comparados con los AINE. En la terapia crónica con AINE el *odds ratio* para la insuficiencia renal aguda es de 1,6 a 2,0. El riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva es dos veces más alto en la terapia crónica con AINE, y aumenta hasta casi 20 veces en pacientes con antecedentes de riesgo. Los Coxib no reducen los riesgos de insuficiencia renal o cardíaca en comparación con los AINE. El paracetamol es seguro en dosis terapéuticas, pero es algo menos efectivo. Este equilibrio entre la eficacia y la seguridad es fundamental para el uso óptimo de los fármacos en todas las áreas terapéuticas.

Los AINE, los Coxib y los otros analgésicos no opioides son importantes en el tratamiento del dolor, tanto en el tratamiento con o sin prescripción médica. La gente utiliza paracetamol y AINE de venta libre para tratar el dolor y la fiebre. Los AINE y los Coxib se recetan como parte del tratamiento analgésico escalonado.

La expresión *tratamiento analgésico escalonado* es ligeramente engañosa por lo que se refiere al uso óptimo de estos fármacos. A diferencia de una escalera real, donde el escalador sube o baja los peldaños, el mayor alivio del dolor puede obtenerse si todos los peldaños de la escala analgésica se utilizan simultáneamente, en el sentido de que los analgésicos no opioides funcionan con otros mecanismos distintos que los opioides, y la analgesia de una clase de fármaco se añade a la analgesia proporcionada por la otra clase. De ahí la importancia de los analgésicos no opioides.

El desarrollo de los Coxib ha proporcionado un cuadro claro del mecanismo de la acción de los AINE, pero todavía se desconoce exactamente a qué nivel y, en algunos casos, cómo funcionan los analgésicos no opioides, a pesar de que la aspirina se descubrió en 1753 (en Chipping Norton, cerca de Oxford) y las preparaciones de sauce se han utilizado en la fitoterapia y en la medicina popular durante miles de años.

Más allá de entender dónde y cómo funcionan los analgésicos no opioides, las cuestiones clínicas sobre la farmacología son intrigantes. Estos fármacos son analgésicos, pero deberíamos saber cuál es más y cuál es menos efectivo, y si las distintas vías de administración ofrecen alguna ventaja en cuanto a eficacia. La elección del fármaco a prescribir, dado que todos ellos funcionan, debe tener en cuenta su seguridad relativa. Las cuestiones de seguridad incluyen los efectos adversos en dosis terapéuticas (gastrointestinales, cardíacos y renales); el impacto de los fármacos en otras enfermedades, tales como el asma, o en procesos como la consolidación ósea; y las interacciones entre fármacos con la warfarina o el tratamiento profiláctico con aspirina.

Aunque la base principal de este capítulo son los AINE y los Coxib, también se hace una breve mención al paracetamol, a la dipirona y al nefopam.

FUNDAMENTOS

AINE: Cox-1 y Coxib

La explicación clásica de cómo funcionan los AINE señala que inhiben la enzima constitucional Cox disminuyendo la síntesis de prostaglandinas, lo que, en consecuencia, reduce el efecto sensibilizante de las prostaglandinas. Se creía que la Cox se expresaba a niveles constantes en los tejidos individuales. Era probable que esta historia no estuviera completa debido a observaciones tales como el aumento de la actividad de la Cox en la inflamación, la capacidad de los corticoides de bloquear este aumento y la eficacia analgésica de los fármacos en afecciones que no conllevan inflamación. Asimismo, un único lugar periférico de acción no encaja fácilmente con los efectos antipiréticos o con la capacidad de la aspirina de producir tinnitus, lo que parece producirse a nivel central.

La investigación que siguió a la identificación de las dos isoformas de la Cox, Cox-1 y Cox-2, ha clarificado algunos de los mecanismos de acción (Hawkey 1999). Las dos enzimas son muy similares y se asocian a la membrana. El ácido araquidónico liberado por las membranas circundantes lesionadas es convertido por estas enzimas en prostaglandinas. Las diferencias entre las dos enzimas están en su configuración interna, lo que determina qué fármacos se unen a cada una, su distribución en distintos tejidos corporales y su relativa preponderancia en condiciones normales (constitutivas) y en respuesta a la inflamación (inducidas). La mayor distinción entre las dos isoformas sistémicas, Cox-1 y Cox-2, es que la Cox-1 se expresa principalmente de forma constitucional y produce una elevación de prostaglandinas que median los procesos celulares normales, mientras que la Cox-2 se considera, generalmente, como una enzima inducible por inflamación y que se evoca para sintetizar más prostanoides. La Cox-1, como isoforma constitucional, es necesaria para las funciones normales, y se encuentra en la mayoría de tipos celulares. La Cox-2, a pesar de ser la isoforma inducible, se expresa constitucionalmente (por ejemplo, en condiciones normales) en varios tejidos, entre los cuales se incluyen, probablemente, el cerebro, los testículos y el riñón.

Debido a que estos prostanoides desempeñan una diversidad de papeles importantes en la fisiología normal y en el funcionamiento del tracto gastrointestinal, el sistema renal, y el sistema cardiovascular, la terapia con AINE y Coxib, que inhibe la producción de prostaglandina

y tromboxano, puede interferir con el mantenimiento mediado por prostaglandina de estos sistemas, dando como resultado una serie de posibles efectos adversos.

Paracetamol, dipirona y nefopan

Nadie conoce con exactitud dónde ejercen su efecto el paracetamol, la dipirona o el nefopan. Por lo que se refiere al paracetamol, la explicación habitual es que actúa como un inhibidor de la Cox en el cerebro, lo que explica sus acciones antipiréticas y analgésicas. La ausencia de actividad antiinflamatoria clínica puede deberse a que el paracetamol no es activo en la Cox periférica. Lo mismo se supone para la dipirona. El nefopan, aunque es indudablemente un analgésico, no posee actividad de tipo opioide o AINE. Tampoco es un antiinflamatorio ni un antipirético, y, al igual que el paracetamol y la dipirona, se supone que su lugar de acción es el sistema nervioso central.

EFICACIA CLÍNICA

¿Cómo ha funcionado la intervención?

Los médicos necesitan saber cómo funciona la intervención: la magnitud de su efecto o su relevancia clínica. El conocimiento de si la intervención funciona o no es mucho menos útil, especialmente cuando se dispone de una serie de intervenciones similares. La información sobre la eficacia relativa que se proporciona aquí utiliza el NNT como la medida de significancia clínica, a partir de datos obtenidos de revisiones cuantitativas sistemáticas. El NNT describe la diferencia entre tratamiento activo y control, y en las Figuras 30.1 a 30.4 ésta es la diferencia entre fármaco activo y placebo en los pacientes que alcanzaron, por lo menos, el 50% de alivio del dolor en aproximadamente las 6 horas posteriores a una única dosis posquirúrgica del fármaco.

A partir de los NNT de distintos analgésicos comparados con placebo, puede compararse la eficacia relativa, y estas clasificaciones (Fig. 30.1) son fáciles de comprender. A medida que se informa de más ensayos y se reúnen revisiones sistemáticas aportando datos similares sobre otros analgésicos, la clasificación puede aumentar y mejorarse, permitiendo la comparación entre fármacos basándose en una evidencia fiable. La clasificación sólo está justificada porque utiliza información sobre pacientes similares con un criterio válido de inclusión (dolor de intensidad moderada o grave), mismos métodos de cálculo y resultados similares, utilizando placebo como comparador habitual, y en circunstancias en las que sabemos que el modelo de dolor no supone ninguna diferencia (Barden et al 2004). Aunque puede argumentarse que sería preferible la comparación uno a uno entre analgésicos, el problema es que existen pocas comparaciones frente a frente, y los ensayos aleatorios para detectar pequeñas diferencias en la eficacia entre dos analgésicos necesitarían grandes números de pacientes para conseguir detectar diferencias en la dirección, y más aún, en la magnitud de la diferencia.

Fármacos orales no opioides

La Figura 30.1 muestra los NNT, intervalos de confianza y número de pacientes en los ensayos de dosis única oral de determinados AINE, Coxib, paracetamol, tramadol o morfina intramuscular. Los datos se obtuvieron de revisiones sistemáticas de ensayos aleatorios controlados de dosis únicas en el dolor posquirúrgico. Está claro que los AINE y los Coxib funcionan muy bien en esta comparación de dosis única posquirúrgica. Presentan valores de NNT entre 2 y 3, lo que significa que de cada dos o tres pacientes a quienes se ha administrado el fármaco a esta dosis, uno conseguirá por lo menos el 50% de alivio del dolor; un gran trabajo.

Los NNT de los AINE y los Coxib a estas dosis son menores (esto es, son mejores) que los alcanzados con 10 mg de morfina intramuscular, aún cuando los intervalos de confianza se solapan. Se sabe desde hace años, por datos obtenidos de ensayos únicos, que los AINE orales pueden proporcionar una analgesia similar a la que se consigue con 10 mg de morfina intramuscular, y estos datos confirman estas observaciones.

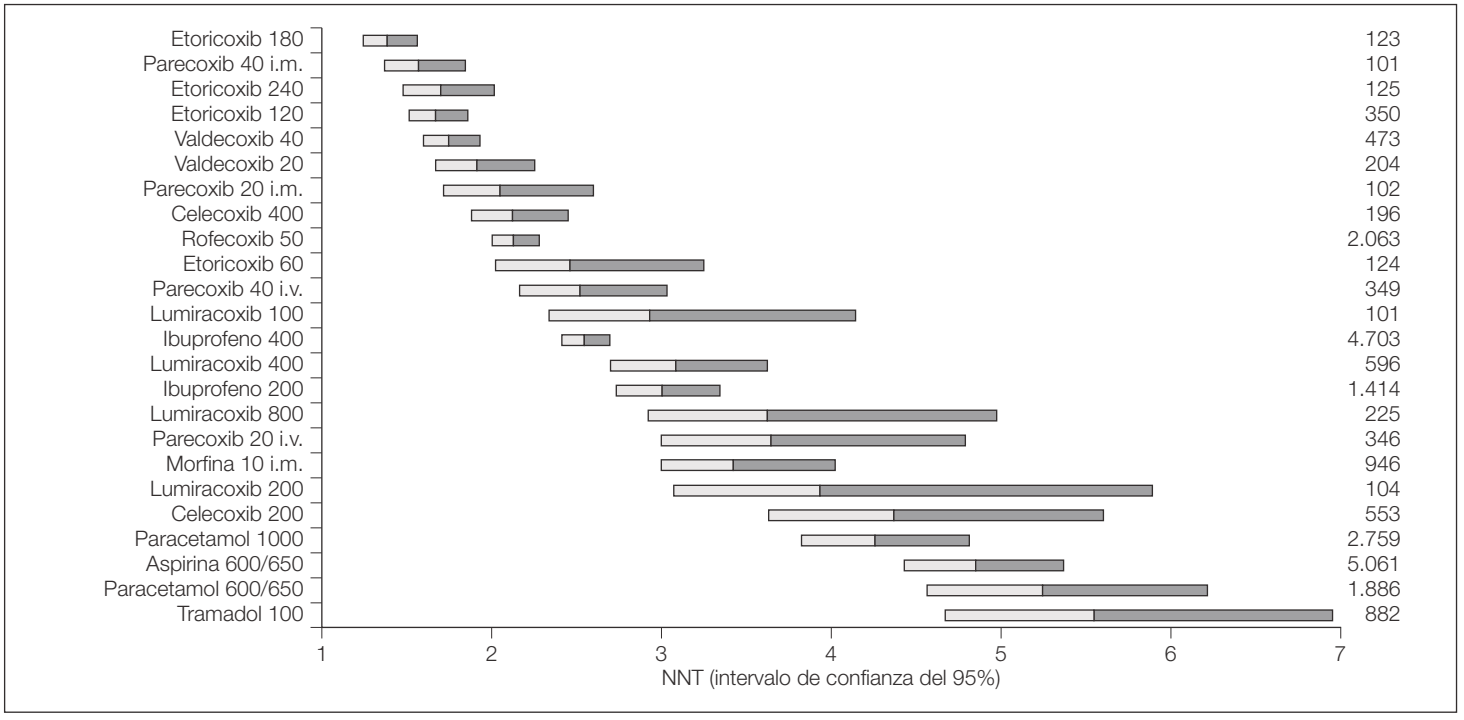


Fig. 30.1•Números necesarios de pacientes para tratar (NNT) para conseguir el 50% de alivio del dolor en el dolor posquirúrgico (en dosis única) en las 6 h después de la dosis. El punto estimado de NNT se encuentra en la unión de los dos segmentos de la barra sombreada y que representa los intervalos de confianza del 95% superiores e inferiores. El número de pacientes estudiados se indica a la derecha.

Los pocos datos de que se dispone por lo que se refiere a 20 mg de morfina intramuscular ofrecen un NNT de menos de 2.

Los Coxib alcanzan NNT tan buenos o incluso mejores que los AINE. Los Coxib se han utilizado en ensayos posquirúrgicos en dosis múltiples diferentes a la dosis del dolor crónico, mientras que los AINE se estudiaron en dosis similares a la dosis del dolor crónico. Por tanto, la diferencia en eficacia entre Coxib y AINE a las 6 horas es, en gran parte, una función de la dosis (Fig. 30.2). No hay ninguna razón para esperar mayor analgesia de los Coxib que de los AINE. Después de todo, estos fármacos se diseñaron específicamente para reducir la hemorragia gastrointestinal, y no por una mayor eficacia, a menos que las dosis se aumenten con relación a los AINE.

Una dosis de 600 o 650 mg de aspirina, o 1.000 mg de paracetamol, es significativamente menos efectiva que 10 mg de morfina intramuscular. Las estimaciones puntuales del NNT son mayores, y no existe solapamiento entre los intervalos de confianza. Los resultados del ensayo original de Houde y Wallenstein sugirieron una equivalencia equianalgésica miligramo a miligramo entre la aspirina y el paracetamol para el dolor posquirúrgico, lo que queda confirmado en nuestros resultados. Basándose en datos de sólo 143 pacientes una dosis de 500 mg de dipirona oral tiene un NNT de 2,4 (1,9-3,2) (Edwards et al 2001), lo que lo sitúa como un fármaco efectivo. No se dispone de NNT para el nefopan.

Estos NNT se obtuvieron de estudios sobre dolor y tratamiento en dosis únicas. No es posible extraer de estos análisis la velocidad del inicio de la analgesia, pero hay información de otros ensayos en dosis única que indican que los AINE en presentaciones orales de liberación normal comienzan a hacer efecto, aproximadamente, al cabo de media hora, alcanzando el efecto más alto entre los 60 y los 90 minutos. La duración de la analgesia con AINE y Coxib está en función de la dosis (y de la cinética). Las dosis mayores proporcionan un efecto analgésico de duración mayor a las 4-6 horas esperadas con las dosis terapéuticas habituales. Las dosis altas de Coxib utilizadas en estos ensayos posquirúrgicos deberían, por tanto, proporcionar una mayor duración de la analgesia. La mayoría de estudios con múltiples dosis se han realizado en la artritis, y los datos de eficacia relativa que se muestran aquí, obtenidos con dosis únicas, coinciden con los estudios de múltiples dosis.

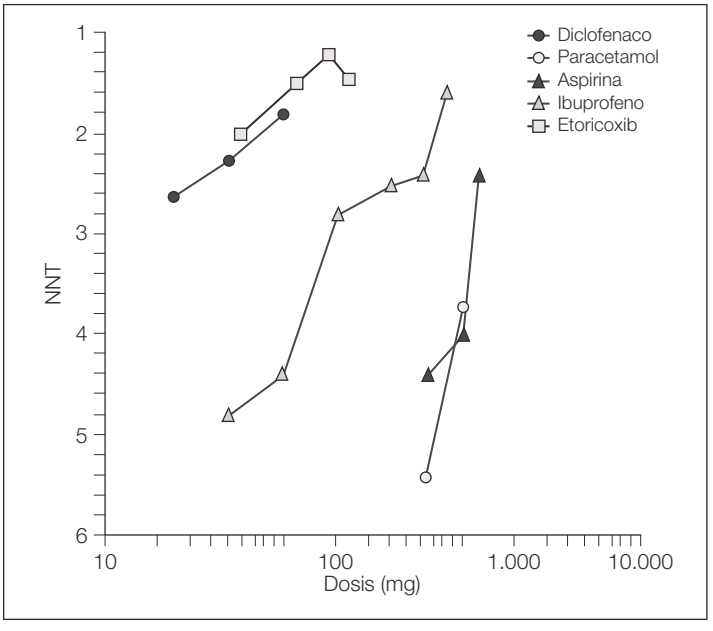


Fig. 30.2• Relaciones dosis-respuesta de 6 h entre los AINE y los Coxib para el número necesario de pacientes para tratar (NNT) para lograr el 50% de alivio del dolor en el dolor posquirúrgico (dosis única).

Otra antigua observación de los ensayos únicos es que la curva dosis-respuesta para la analgesia con AINE es plana, lo que significa que el aumento en la analgesia como consecuencia de aumentar la dosis fue menos marcado que el observado con un aumento relativo similar en la dosis de, por ejemplo, la morfina. Los resultados de revisiones sistemáticas de dosis únicas (Fig. 30.2) muestran dosis-respuesta muy similares para la aspirina y el paracetamol, lo que refleja la equivalencia en la eficacia miligramo a miligramo, y demuestra la mayor potencia, más analgesia con menos miligramos por dosis, del diclofenaco, ibuprofeno y etoriCoxib.

Las dosis altas de etoriCoxib, diclofenaco e ibuprofeno producen un NNT que se acercan a 1, que, teóricamente, es el NNT perfecto. La dosis se señala como logaritmo en la Figura 30.2. Esto quizás destaca la percepción clínica del límite de la analgesia no opioidea. En el caso del diclofenaco y del etoriCoxib, las dosis mostradas están en la parte superior (la más plana) de la curva sigmoidea de dosis-respuesta; un aumento posterior de la dosis puede producir una pequeña mejoría del NNT. Los picos más pronunciados de la aspirina y el paracetamol indican la parte pronunciada de la curva sigmoidea; podrían alcanzarse mejores NNT con mayores dosis si fuera seguro administrarlas.

La eficacia analgésica de los analgésicos no opioides mejora con la combinación con opioides suaves (Fig. 30.3) (Edwards et al 2002). La combinación de 600 o 650 mg de paracetamol con codeína o dextropropoxifeno disminuye (mejora) el NNT de la combinación a niveles similares a los de 10 mg de morfina intramuscular. En la práctica, las combinaciones de analgésicos simples con opioides se consideran efectivas, y se utilizan con frecuencia como un nivel más en la escala de los tratamientos analgésicos. La necesidad clínica de combinar tratamientos se basa en el hecho de que una parte de los pacientes no pueden tomar o no deben recibir AINE o Coxib, generalmente debido a alergia o a un problema gastrointestinal. En un grupo de jóvenes pacientes de un estudio, esta proporción fue del 17% (Merry et al 2004).

El principal argumento utilizado en contra de las combinaciones es que una combinación de A más B no es mejor que A por sí sola. La Figura 30.3 ilustra que la información obtenida de ensayos individuales puede proporcionar evidencia para hacer frente a este argumento de una forma que los ensayos individuales de tamaño convencional no pueden. Claramente, las combinaciones fueron mejores que los componentes individuales por sí solos, lo que permite refutar el argumento de que una combinación de A más B no es mejor que A sola.

Eficacia en el uso crónico

Las comparaciones de la eficacia de los AINE y los Coxib en la artritis se realizaron con estudios de alta calidad, amplios y de larga duración, que eclipsaron los estudios anteriores de AINE en la artritis (Bandolier 2002). Lo que mostraron los ensayos fue que los Coxib fueron más efectivos que el placebo, y tan efectivos como las dosis máximas diarias de AINE habituales (2.400 mg de ibuprofeno, 150 mg de diclofenaco y 1.000 mg de naproxeno, por día). Existe una fuerte evidencia de que, en las dosis registradas, los Coxib presentan una eficacia similar a las dosis máximas de AINE, lo que encaja con la literatura médica. No hay ninguna razón que justifique la mejor eficacia, pero ese nivel de eficacia se alcanza con una mejor seguridad gastrointestinal. Esto supone que no hay datos pendientes por revelar. Lo que todavía no está claro es la dosificación óptima de los diferentes Coxib. Debido a su mejor seguridad gastrointestinal, la tentación clínica ha sido utilizar dosis mayores que el mínimo necesario para obtener eficacia, lo que nos lleva de nuevo al terreno anterior. Desde hace más de 50 años se sabe que en los estudios con dosis únicas para el dolor agudo, el aumento de la dosis de AINE tiene un escaso impacto en el área bajo la curva de alivio del dolor frente al tiempo en el estudio. Ahora se puede comprobar lo

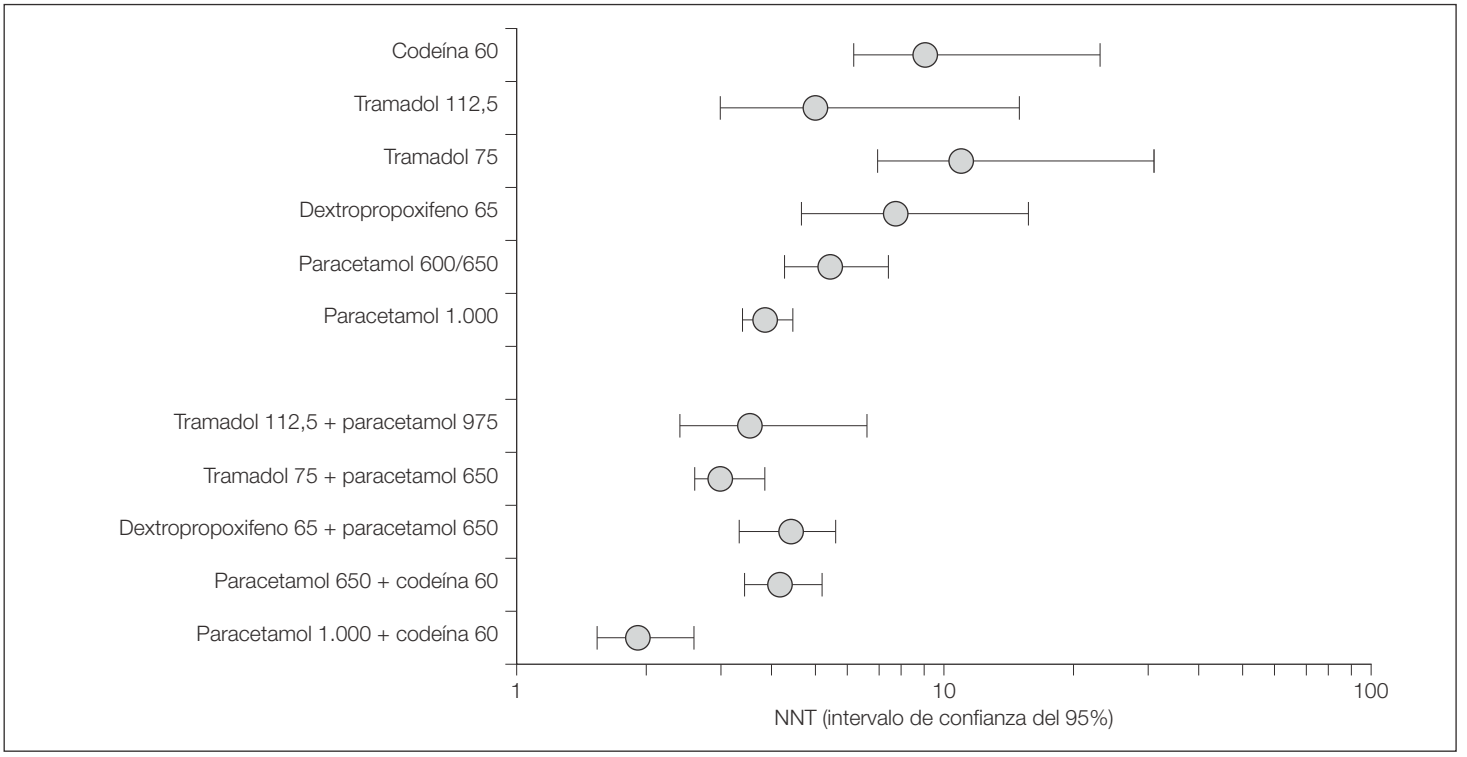


Fig. 30.3• Número necesario de pacientes para tratar (NNT) para obtener un alivio de por lo menos el 50% del dolor durante 4-6 h: comparación de una combinación de fármacos en dosis única y sus componentes. Las barras de error indican los intervalos de confianza del 95% superiores e inferiores.

mismo con los Coxib, donde dosis mayores, al igual que las dosis mayores de AINE, aumentan más la duración del alivio del dolor más que el pico del alivio.

Otra forma de ver la eficacia en el uso crónico es observar la cantidad de pacientes que abandonan el fármaco debido a la ausencia de eficacia. En los estudios sobre artritis, el 20% de pacientes dejan de tomar el fármaco debido a la falta de eficacia en el placebo a la sexta semana, y representan los dos tercios de los que suspenden el tratamiento por cualquier motivo. Para la dosis de 4 g/día de paracetamol, el índice de abandono por falta de eficacia es similar. Para dosis diaria máxima de AINE o las dosis de los estudios de Coxib, la tasa de abandono por ausencia de eficacia a las 6 semanas es de alrededor del 6%. A los 6 meses, el índice es de alrededor del 14%, tanto para los AINE como para los Coxib.

La eficacia no es un problema, en el sentido de que los Coxib funcionan de forma tan efectiva como los AINE. Pero no disponemos de un análisis que identifique qué fármacos funcionan bien en cada paciente particular y por qué. Tampoco nos hemos ocupado todavía de los pacientes con artritis con dolor estable moderado, incluso mientras se encuentran en tratamiento.

Otras vías de administración

Vía tópica

La evidencia de que los AINE tópicos son efectivos en las torceduras, en los esguinces y en afecciones artríticas proviene de una revisión sistemática de 86 ensayos aleatorios controlados llevados a cabo en 10.160 pacientes (Moore et al 1998). Se utilizaron como medida la presencia de alivio de por lo menos el 50% del dolor, con análisis durante una semana para las afecciones agudas y de dos semanas para las afecciones crónicas. En las afecciones de dolor agudo, los ensayos controlados con placebo obtuvieron un NNT de 3,9 (3,4-4,4). Analizando por fármacos (por lo menos tres ensayos), el ketoprofeno (NNT 2,6), el felbinaco (3,0), el ibuprofeno (3,5) y el piroxicam (4,2) tuvieron una eficacia significativa. La benzidamina y la indometacina no se diferenciaron del placebo. En ensayos de afecciones de dolor agudo controlados con placebo, el NNT para AINE tópicos fue de 3,1 (2,7-3,8). Esta analgesia no se debió a la aplicación de una crema mediante fricción sobre la zona dolorosa, porque tanto el placebo como el AINE tópico fueron aplicados de la misma forma. Aunque no podemos comprender la biología del AINE tópico, las limitadas comparaciones de las formulaciones tópicas y orales muestran que ambas funcionan. De este modo, los AINE tópicos tienen un lugar en el arsenal terapéutico.

Vía inyectable y rectal

La Figura 30.4 muestra una clasificación de la eficacia analgésica relativa para los AINE y los Coxib parenterales en el dolor posquirúrgico, utilizando opioides parenterales para comparación. Al igual que con las dosis por vía oral de la Figura 30.1, los fármacos que mejor funcionan presentan valores de NNT de entre 1 y 2. Existen algunas variaciones, como la diferencia de eficacia del pareCoxib entre la vía intramuscular y la intravenosa, sin que pueda establecerse que esto se deba a diferentes poblaciones de los ensayos o si es una diferencia biológica real.

Los AINE, Coxib, paracetamol (propacetamol), dipirona y nefopam por vía inyectable son analgésicos efectivos, aunque es difícil establecer si alguno de ellos es más efectivo en la dosis equivalente por vía oral. De hecho, en una revisión, 10 mg de ketorolaco oral fueron equivalentes a 30 mg de ketorolaco intramuscular (Smith et al 2000). En el caso de que las formulaciones orales e inyectables sean igualmente efectivas, la ventaja de la vía inyectable se limita a situaciones clínicas en las que los pacientes no pueden tragar o, cuando se precisa una analgesia rápida, en el caso en el que la forma inyectable sea más rápida en el inicio de la acción. Para confirmar que el fármaco en forma inyectable es mejor que por vía oral es necesario compararlo a la misma dosis biodis-

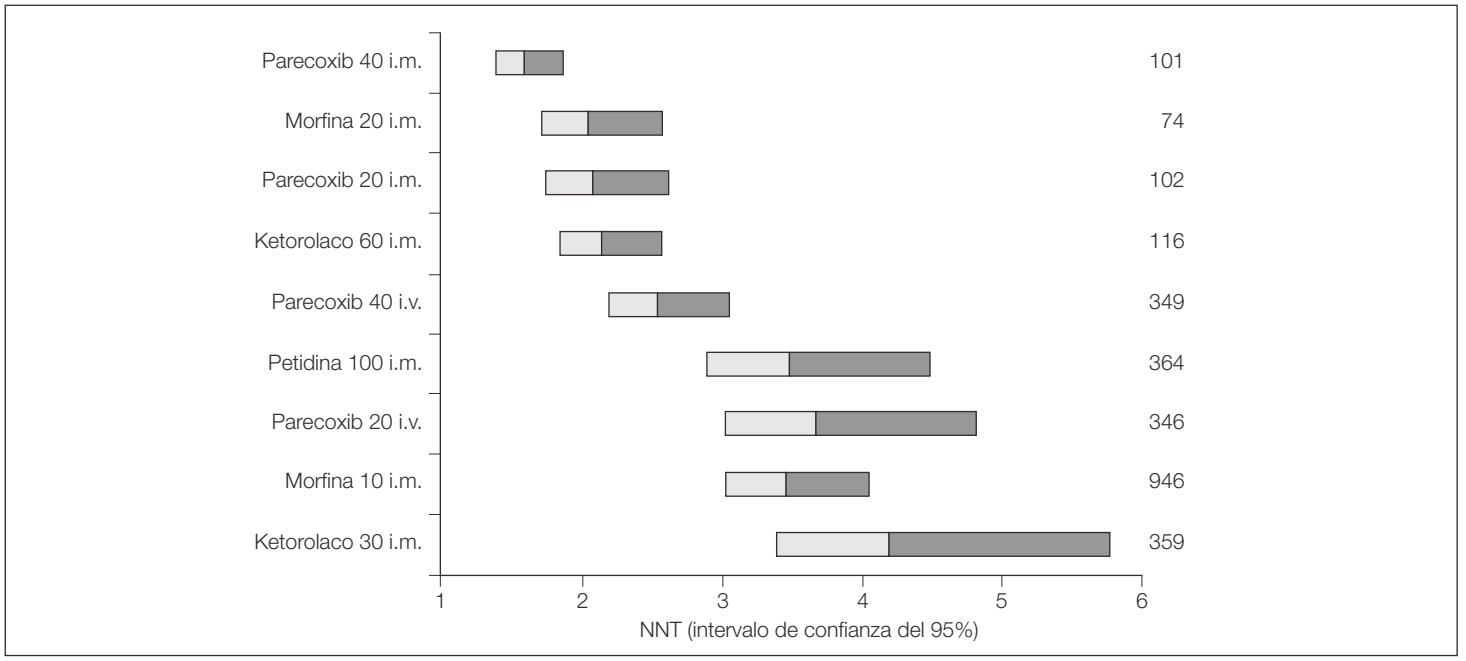


Fig. 30.4• Número necesario de pacientes para tratar (NNT) para obtener por lo menos el 50% de alivio del dolor durante 4-6 h: comparación entre AINE, Coxib y opioides parenterales en dosis única. El punto estimado de NNT se encuentra en la unión de las barras sombreadas, y representan el extremo superior e inferior del intervalo de confianza del 95%.

ponible a través de ambas vías. Una revisión sistemática de ensayos aleatorios controlados (2.225 pacientes analizados) publicados entre 1970 y 1996, en los que se estudió la diferencia en la eficacia analgésica y los efectos adversos de los AINE administrados por ambas vías, sólo encontró 15 ensayos que comparaban el mismo fármaco por diferentes vías (Tramer et al 1998). En sólo 9 de ellos (35% de todos los ensayos) se comparó el mismo fármaco a la misma dosis.

La conclusión clínica simple es que no se dispone de evidencia convincente acerca de si la misma dosis de AINE es más efectiva cuando se administra por vía parenteral o cuando se administra a la misma dosis por vía oral. Se puede argumentar, entonces, que no tiene mucho sentido prescribir la dosis inyectable en lugar de hacerlo de forma oral a un paciente que puede tragar.

SEGURIDAD

En las dosis recomendadas, los AINE pueden causar varios efectos adversos menores, y en ocasiones también algunos efectos adversos importantes. También el paracetamol puede producir efectos adversos menores en dosis recomendadas, pero no produce efectos adversos importantes. Este fármaco sólo es peligroso en caso de sobredosis, lo que puede causar insuficiencia hepática. La dipirona no está disponible en muchos países debido a problemas de agranulocitosis; por lo que se refiere a la incidencia de este fenómeno, continúa en debate. Recientemente, la dipirona se retiró (otra vez) del mercado sueco después de seis casos de este efecto adverso en 10.000 pacientes expuestos. Esta cifra representa una incidencia mucho mayor que la encontrada en otros países en los que el fármaco se utiliza ampliamente.

Con los AINE, conviene recordar que la forma de la curva de la dosis-respuesta para la analgesia no es tan pronunciada como la de la morfina (Fig. 30.2). La forma de las curvas dosis-respuesta para los efectos adversos no es necesariamente similar a la de la analgesia. Si la forma de la curva dosis-respuesta de un efecto adverso es más pronunciada que la de la analgesia, el aumento de la dosis para que produzca una mayor analgesia puede provocar, proporcionalmente, un mayor aumento del efecto adverso.

Seguridad de los AINE en el uso agudo

Principales problemas

En el dolor agudo, los principales problemas con los AINE son las reacciones alérgicas, la insuficiencia renal, los problemas de coagulación y el impacto en los procesos curativos, en particular óseos. La insuficiencia renal aguda puede ser precipitada en pacientes con enfermedad cardíaca o renal preexistente, pacientes que reciben diuréticos de asa, o que han perdido más del 10% del volumen sanguíneo. Los AINE causan una prolongación significativa (cerca del 30%) del tiempo de sangrado, generalmente dentro de los límites normales. Este efecto puede durar varios días con la aspirina, pero sólo unas horas con los otros AINE, lo que supone el riesgo de que los AINE puedan provocar un aumento importante de la pérdida de sangre.

Una comparación entre la administración de ketorolaco, diclofenaco o ketoprofeno por vía parenteral seguida de vía oral en, aproximadamente, 11.000 pacientes de cirugía mayor, demostró una incidencia del aumento de la hemorragia quirúrgica local del 1%, una incidencia de alergia del 0,1%, una incidencia de insuficiencia renal aguda del 0,1% y una incidencia de hemorragia gastrointestinal del 0,04% (Forrest et al 2002). No hubo diferencia entre los tres AINE.

Este estudio no evaluó qué hubiera pasado en ausencia de AINE, de modo que estas valoraciones muestran, en cierto modo, la peor de las situaciones, donde se utilizaron dosis relativamente altas de AINE parenterales y orales. El informe muestra que el riesgo posquirúrgico de insuficiencia renal aguda con AINE es mayor que el de hemorragia gastrointestinal. En el estudio del tenoxicam no se observó insuficiencia renal (750 pacientes) (Merry et al 2004). El riesgo depende del contexto. La incidencia descrita depende de la definición, de la bioquímica y de la clínica. Los pacientes ancianos deshidratados presentan un mayor riesgo que los adultos jóvenes sometidos a una extracción del tercer molar. No parece haber ningún motivo biológico por el que la incidencia con Coxib sea menor que con AINE. Si se utilizaran dosis altas de Coxib, la incidencia podría ser mayor, aunque algunos informes de uso prolongado de altas dosis de Coxib no han demostrado

todavía una mayor incidencia de problemas renales, incluso en cohortes de mayor edad.

La hemorragia quirúrgica local con AINE tras tonsilectomía ha sido el objeto de dos revisiones sistemáticas (Marret et al 2003, Møiniche et al 2003). El número necesario de pacientes para dañar (NNH) para la reintervención después de AINE comparado con el placebo fue de 60. Uno de cada 60 pacientes que reciben un AINE requerirá una reintervención que no hubiera sido necesaria si no hubiera tomado AINE. Un NNH similar se describió para una cirugía de bypass coronario cuando se toma aspirina, en comparación con otros AINE (Ferraris et al 2002). Todavía se desconoce si los Coxib presentarán una incidencia clínicamente menos importante de hemorragia quirúrgica local, en comparación con los AINE.

Las cuestiones sobre si los AINE retrasan o no la curación de forma clínicamente significativa, y de si los Coxib difieren en este efecto de los AINE, permanecen en discusión, en particular en lo que respecta a la lesión ósea. Los AINE inhiben las COX que son esenciales para la producción de prostaglandinas. Las prostaglandinas son mediadoras en la inflamación, influyen el equilibrio entre la formación y la resorción óseas, y son indispensables para la reparación ósea. Algunos estudios llevados a cabo con animales mostraron que los AINE inhiben la curación de la fractura. No existe una buena evidencia clínica de que los AINE o los Coxib inhiban el proceso curativo del hueso, salvo probablemente en un uso prolongado. El consumo de AINE y Coxib parece aumentar la densidad ósea y no incrementa el riesgo de fracturas. El consumo de tabaco reduce la densidad ósea, afecta de forma importante al proceso curativo después de una intervención o un traumatismo y es, con toda probabilidad, un elemento de confusión importante en los estudios sobre los efectos de los AINE y Coxib en la curación del tejido.

Problemas menores

La presencia de efectos adversos con una única dosis oral en el dolor agudo se ha estudiado para paracetamol, ibuprofeno y aspirina (Edwards et al 1999). Los efectos adversos más habituales como náuseas, vértigo o somnolencia, se han descrito con mayor frecuencia cuando se utilizaban a diario, y la somnolencia se describió con mayor frecuencia en el dolor dental que en otro tipo de dolor. La incidencia de cualquier efecto adverso con cualquier dosis única de analgésico fue baja, y en el caso del paracetamol y del ibuprofeno, pero no en el de la aspirina, fue estadísticamente mayor que con el placebo. La irritación gástrica fue de dos a tres veces más habitual con aspirina que con placebo, con un NNH de 22 (intervalo de confianza del 95%, 22-174) (Edwards et al 2000). En el caso de los AINE parenterales o por vía rectal, los efectos adversos informados más habitualmente, independientemente de la vía de administración, fueron náuseas, vómitos, vértigo, somnolencia, sedación, ansiedad, dispepsia, indigestión y sequedad de boca (Tramer et al 1998). Dos estudios describieron cambios en la duración de la hemorragia. En 12 pacientes con artritis reumatoide tratados con indometacina, 100-150 mg por vía oral y rectal, respectivamente, en un diseño cruzado durante 2 semanas, la lesión de la mucosa gástrica diagnosticada endoscópicamente fue independiente de la vía de administración.

Los efectos adversos relacionados con la vía de administración fueron descritos con mayor frecuencia en las formas intramuscular y rectal. La molestia en el lugar de la inyección fue la queja más frecuente en relación con las inyecciones intramusculares. Tras la administración rectal, se describieron diarrea, irritación rectal y falta de retención de los supositorios.

Con respecto a los AINE tópicos, en el dolor agudo y crónico, presentaron una baja incidencia similar al placebo en cuanto a efectos adversos locales y sistémicos y en cuanto a la retirada del fármaco en estudio. Un uso prolongado no se asoció con hemorragia gastrointestinal.

Seguridad de los AINE en el uso crónico

En algunas personas, los AINE por vía oral provocan úlceras. En algunos pacientes con úlceras pueden presentarse síntomas, incluso hemorragia y en algunos pacientes de este tipo la gravedad de ésta determina un ingreso hospitalario, y en ocasiones puede ocasionar la muerte. Las variables son el fármaco y la dosis, la duración de la exposición y las características del paciente. La sobrecarga sanitaria que esto significa es grande, con alrededor 106.000 ingresos hospitalarios relacionados con los AINE y 16.500 muertes en Estados Unidos cada año (Singh 1998). La edad y el sexo son los principales factores de riesgo para presentar complicaciones gastrointestinales graves producidas por AINE, aunque una historia de úlceras anteriores y de enfermedad cardíaca también son importantes. Algunos AINE están más implicados que otros, aunque los estudios de casos y controles y de cohortes ofrecen, de alguna manera, datos contradictorios. Ambos tipos de estudio indican que el ibuprofeno se halla entre los AINE más seguros.

La dimensión del problema de las urgencias gastrointestinales asociadas con el uso oral de AINE es grande. En el Reino Unido se llevaron a cabo dos estudios, cada uno de los cuales incluyeron casi el 1% de la población, y determinaron en primer lugar que cada año el 1,9% de las personas que utilizan AINE pueden requerir un ingreso en el hospital por una urgencia gastrointestinal del tracto superior (Blower et al 1997), y, en segundo lugar, que es previsible la aparición de un episodio de úlcera sangrante en una de cada 2.823 prescripciones a personas de edad avanzada (Hawkey et al 1997), lo que posteriormente se confirmó en un estudio canadiense (Mamdani et al 2002). Otra forma de plantear esto es que si los AINE orales se toman durante por lo menos 2 meses, el riesgo de una úlcera endoscópica es de 1 entre 5, de una úlcera sintomática de 1 entre 70, de una úlcera sangrante de 1 entre 150, y de muerte por una úlcera sangrante, aproximadamente, de 1 entre 1.300 (Tramèr et al 2000). Ninguno de estos riesgos se asocia con los AINE tópicos, que alcanzan concentraciones plasmáticas mucho menores.

Efectos adversos a nivel gastrointestinal

Se han revisado estudios epidemiológicos publicados en la década de 1990 que asociaban el uso de AINE con problemas gastrointestinales a nivel del tracto superior, y se han recopilado los datos para ofrecer un cuadro más claro de los riesgos (Hernández-Díaz & Rodríguez 2000). Para poder ser incluidos en este metaanálisis, los estudios debían ser de casos y controles o de cohortes, que evalúen un AINE diferente a la aspirina, que incluya datos sobre hemorragia, perforación u otros problemas graves del tracto gastrointestinal superior que provocaran ingresos hospitalarios o visitas a especialistas, y con datos que permitan calcular el riesgo relativo. Se encontraron 18 estudios, todos con definiciones específicas de exposición y resultados, y similares posibilidades de comparar entre los grupos de forma segura. Salvo dos estudios, todos intentaron controlar los factores potenciales de confusión, como la edad, el sexo, la historia de úlcera o los medicamentos concomitantes.

Los principales resultados se resumen en las Figuras 30.5 y 30.6. En comparación con los que no recibían un AINE, los pacientes que los recibían presentaban un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal alta mientras recibían el AINE en dosis elevadas. La duración del consumo no fue importante, pero los distintos AINE tenían diferentes riesgos, y el ibuprofeno era el menos agresivo (especialmente, en dosis por debajo de 2.400 mg/día).

El efecto del antecedente de úlcera y de la edad se muestra en las Figuras 30.7 y 30.8. Las personas con una historia de úlcera o con un hemorragia anterior que recibían AINE estaban expuestas a un riesgo mucho mayor que aquellos que no tenían historia de úlcera y tomaban AINE. Los pacientes de edad avanzada que tomaban AINE presentaban un mayor riesgo que los menores de 50 años que tomaban AINE.

La ventaja de los Coxib sobre los AINE radica en su menor potencial para causar hemorragia gastrointestinal grave. Existe evidencia, tanto de ensayos (Bombadier et al 2000) como de metaanálisis (Goldstein et

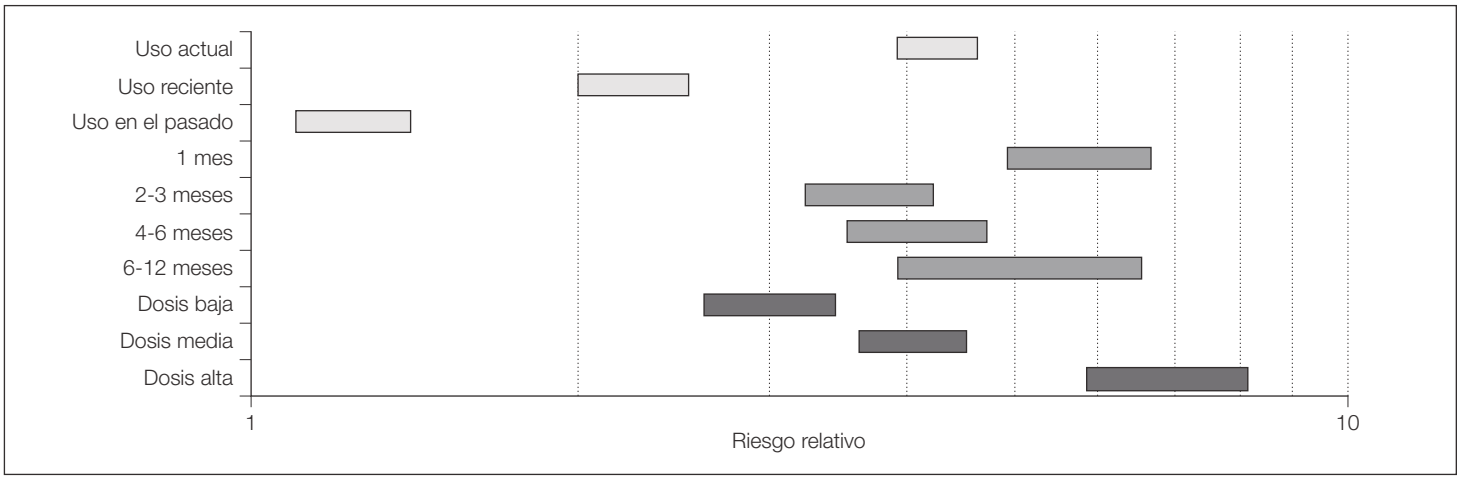


Fig. 30.5•Riesgo de hemorragia gastrointestinal alta o perforación, para las personas que utilizan AINE, comparado con el riesgo de los que no los utilizan. Las barras representan los intervalos de confianza del 95% del riesgo relativo.

al 2000, Langman et al 1999), de que la hemorragia grave es menos frecuente con los Coxib que con los AINE. La incidencia acumulada de perforación, úlceras y hemorragias a 12 meses es, aproximadamente, de la mitad que con los AINE clásicos. La limitada evidencia disponible sugiere también que los Coxib presentan menores síntomas de dispepsia que los AINE.

Insuficiencia renal

Con el uso crónico, los AINE pueden provocar insuficiencia renal aguda, al igual que con el uso agudo. En la disfunción renal, los riñones pueden depender de una producción extra de prostaglandinas que permiten mantener la función. Al recibir AINE, que reducen la producción extra de prostaglandinas, se produciría una función insuficiente. Los factores de riesgo, al igual que con el uso agudo de AINE, incluyen enfermedad cardíaca o renal preexistente, uso de diuréticos de asa, o la pérdida de más del 10% del volumen sanguíneo. La estimación del riesgo se calculó mediante un estudio llevado a cabo entre todos los miembros del programa Tennessee Medicaid con edades de 65 años en adelante entre 1987-1991, reclutados durante por lo menos un año (Griffin et al 2000). Los pacientes con una primera admisión al hospital por insuficiencia renal aguda (nivel de creatinina de 180 μmol/l o más en el momento de la admisión) representaban pacientes con una insuficiencia renal aguda adquirida en la comunidad. Los controles se seleccionaron al azar entre todas las personas de la población de estudio. Se excluyó a las personas con enfermedad renal en fase terminal, y a aquellas con insuficiencia renal aguda adquirida en el hospital. La exposición a AINE se determinó mediante las recetas prescritas durante el año anterior a la fecha indicada.

En total fueron 1.799 pacientes, y la incidencia anual de insuficiencia renal aguda adquirida en la comunidad fue de 4,5 admisiones por 1.000. La estancia media hospitalaria fue de 8 días. El 36% de los pacientes murió dentro de los 30 primeros días. El 42% presentó una enfermedad renal nueva y el resto presentaba una insuficiencia renal crónica previa, con exacerbación aguda diagnosticada basándose en un nivel de creatinina previa superior a 122 μmol/l, una historia documentada de insuficiencia renal crónica, o por estudios radiológicos compatibles con enfermedad renal crónica. Entre los controles se reunieron 9.899 sujetos. Los controles eran, con menor frecuencia, residentes de un asilo de ancianos o personas de 85 años en adelante.

El uso de AINE fue mayor (18%) en pacientes con insuficiencia renal aguda que en los sujetos control (11%). Para el uso actual de AINE, el *odds ratio* fue de 1,6 (intervalo de confianza del 95%, 1,3-1,9). Aquellos que habían dejado de tomar AINE en los 30 días anteriores no presentaron un riesgo aumentado de insuficiencia renal. De los AINE de los que se dispone de suficiente información, el ibuprofeno y la indometacina, se encontró un riesgo con un patrón de respuesta relacionada con la dosis. Por lo que se refiere a los AINE individuales, el ibuprofeno, el piroxicam, el fenoprofeno y la indometacina presentaron el riesgo más elevado, con *odds ratio* cercanos a 2.

Un estudio previo y detallado, aunque con un pequeño número de pacientes, indicó que la enfermedad renal previa y la gota (pero, en

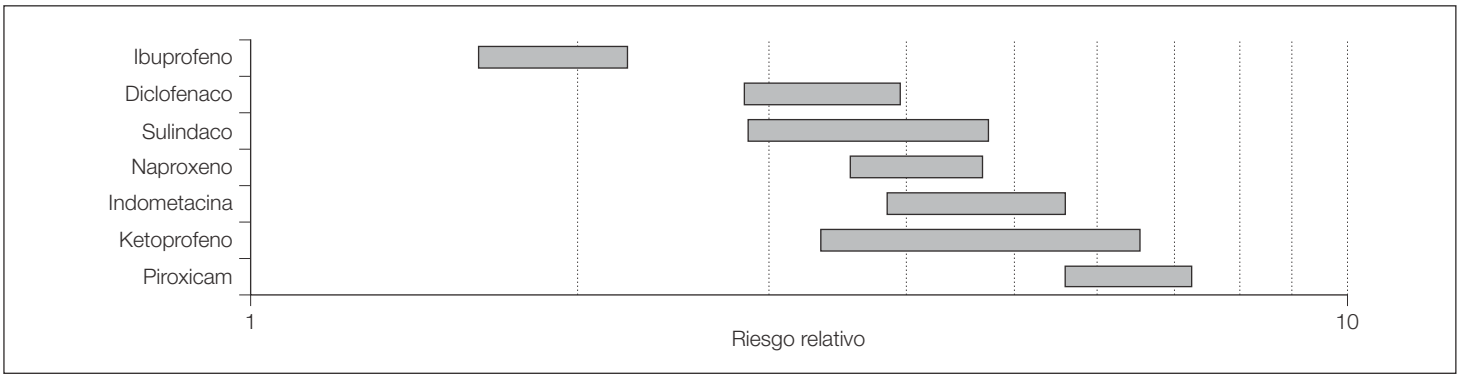


Fig. 30.6•Riesgo de hemorragia gastrointestinal alta o perforación en personas que utilizan algún AINE en particular, en comparación con el riesgo de los que no los utilizan. Las barras representan el intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo.

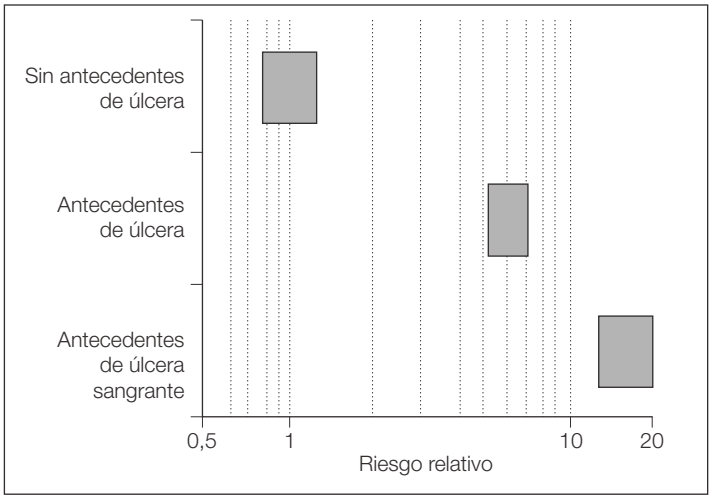


Fig. 30.7•Efecto del antecedente de úlcera en personas que utilizan AINE. Las barras representan el intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo.

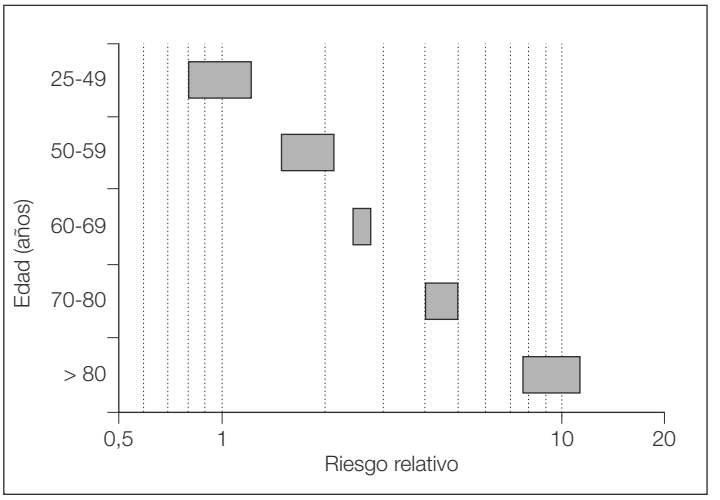


Fig. 30.8•Efecto de la edad en personas que consumen AINE. Las barras representan el intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo.

particular, la combinación de ambos antecedentes) fueron los principales riesgos de insuficiencia renal asociadas con AINE (Henry et al 1997). Los pacientes que utilizaron durante la semana anterior AINE con vidas medias de 12 horas o más presentaron un riesgo aumentado de insuficiencia renal.

No parece haber una razón biológica por la cual el riesgo de problemas renales sea menor con Coxib que con AINE.

Insuficiencia cardíaca congestiva

El tercero en la tríada de los problemas principales es la insuficiencia cardíaca congestiva en las personas de edad avanzada (Page & Henry 2000). Este problema ha tenido un perfil mucho menor que los de la hemorragia gastrointestinal y la insuficiencia renal. Restar importancia a este tipo de eventos puede ser inapropiado, ya que se pueden producir tantos ingresos hospitalarios a causa de insuficiencia cardíaca congestiva inducida por AINE como de hemorragias gastrointestinales.

Un estudio llevado a cabo en dos hospitales en Nueva Gales del Sur (en una población de alrededor de 450.000 personas) reunió como casos a los pacientes entre 1993 y 1995 en forma consecutiva en los que el médico encargado de la admisión y el que les atendía coincidieron en que el motivo principal de admisión era la insuficiencia cardíaca congestiva (Page & Henry 2000). Los pacientes admitidos por otros motivos y con una insuficiencia cardíaca congestiva fortuita no se incluyeron. Las enfermeras del estudio se aseguraron de que los casos incluidos cumplieran los criterios de Framingham para insuficiencia cardíaca congestiva. Los sujetos control (dos por cada paciente caso) eran pacientes del mismo sexo y, como máximo, con 5 años de diferencia, admitidos en el mismo hospital y sin signos clínicos o radiológicos de insuficiencia cardíaca congestiva.

Se contó con 365 pacientes y 658 sujetos de control, con una media de edad de 76 años. La mayoría de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave. Durante la semana anterior a la admisión, el consumo de AINE diferente a aspirina fue del 17% en los pacientes, comparados con el 12% de los controles. El *odds ratio* adaptado fue de 2,1 (intervalo de confianza del 5%, 1,2-3,3) para todos los casos, y de 2,8 (1,5-5,1) para los 272 casos con insuficiencia cardíaca congestiva como primera admisión (Tabla 30.1).

La insuficiencia cardíaca congestiva se produjo con mucha mayor probabilidad en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca, en los que el *odds ratio* fue de 26 (5,8-119). Análisis estadísticos complejos confirmaron el efecto de la enfermedad cardíaca preexistente, y sugirieron que los AINE con vidas medias más prolongadas (naproxeno, piroxicam y tenoxicam) presentaban un riesgo mucho mayor que aquellos con vidas medias cortas (p. ej., ibuprofeno y diclofenaco), aunque en el análisis del subgrupo las cifras fueron pequeñas.

La importancia de la precipitación de la insuficiencia cardíaca congestiva por el uso de un AINE fue corroborada por un amplio estudio realizado en Suecia (Merlo et al 2001). Una línea de regresión ecológica estableció un aumento del riesgo relativo de 1,26 (1,23-1,28) entre el uso de AINE en pacientes ambulatorios y la insuficiencia cardíaca hospitalizada. En individuos susceptibles (aquellos con insuficiencia renal, diabetes o hipertensión), el inicio de una terapia con AINE duplica la incidencia de insuficiencia cardíaca (García Rodríguez & Hernández-Díaz 2003).

Efectos hipertensores de los analgésicos

Los AINE aumentan la presión sanguínea en algunos individuos, pero de grado variable (Hillis 2002). Los pacientes hipertensos que reciben AINE son más susceptibles de experimentar un aumento de la presión sanguínea que los pacientes normotensos. El aumento medio de la presión sanguínea fue ligeramente mayor en los pacientes hipertensos sin tratamiento que en los pacientes normotensos (Johnson et al 1994). Los pacientes hipertensos que recibían tratamiento antihipertensivo presentaron un aumento medio en la presión sanguínea supina asociada al tratamiento con AINE mayor que los pacientes hipertensos no controlados (4,7 frente a 1,8 mmHg), Los aumentos de la presión sanguínea en los pacientes que recibían betabloqueantes fueron

Tabla 30.1•Uso de AINE y antecedentes de enfermedad cardíaca: efecto en el riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva

Enfermedad cardíaca	Consumo de AINE	*Odds ratio* (intervalo de confianza del 95%)
Sin antecedentes	No consumidor	1
Sin antecedentes	Consumidor	1,6 (0,7-3,7)
Antecedentes	No consumidor	2,5 (1,4-4,3)
Antecedentes	Consumidor	26 (6-119)

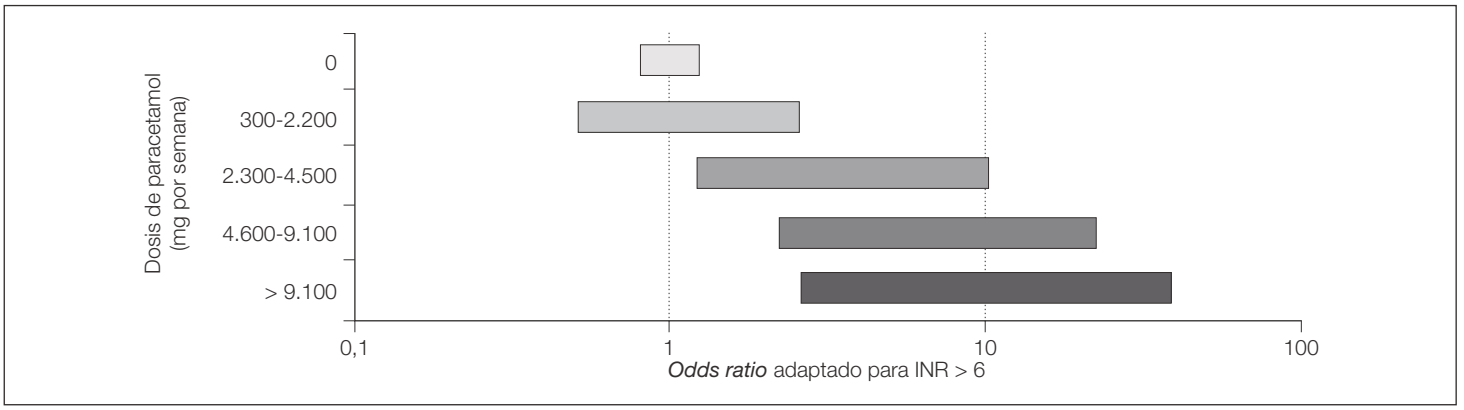


Fig. 30.9•Efecto de la dosis de paracetamol en el riesgo del presentar un índice normalizado internacional (INR) por encima de 6,0.

mayores que en los pacientes que recibían vasodilatadores y diuréticos (Johnson et al 1994). En los pacientes normotensos, los efectos hipertensores de los AINE más comunes son mínimos (Johnson et al 1994, Pope et al 1993). Probablemente, los fármacos Coxib tienen efectos similares, pero la información sobre ellos es todavía muy limitada (Hillis 2002).

Comentarios

Los tres principales riesgos de los AINE, hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca congestiva, son importantes, particularmente debido a que el incremento de la edad es un factor muy importante. Poniendo todos estos datos en la perspectiva de un grupo de atención primaria promedio de 100.000 personas (Bandolier 2000), en esta población (aproximadamente, 3.500 personas de 65 años que están recibiendo AINE), se producirían cada año 18 admisiones hospitalarias por hemorragia gastrointestinal alta, 10 por insuficiencia renal aguda y 22 por insuficiencia cardíaca congestiva. La mayoría de los casos de insuficiencia renal y cardíaca se producirían en pacientes de 75 años en adelante. Tanto para la insuficiencia renal como para la insuficiencia cardíaca congestiva, los AINE desencadenan los problemas existentes causados por la enfermedad, y para ambas situaciones existen mecanismos válidos, relaciones dosis-respuesta y una asociación particular con los AINE con vidas medias más prolongadas.

¿Qué se puede hacer para disminuir estos riesgos? El riesgo de hemorragia intestinal con AINE puede reducirse mediante la coadministración de inhibidores de la bomba de protones o misoprostol. Los efectos adversos gastrointestinales limitan la tolerabilidad del misoprostol. En el caso de hemorragia gastrointestinal, los Coxib reducen el riesgo, pero no lo eliminan. Las tasas respectivas de eventos complicados confirmados (perforación, obstrucción y hemorragia gastrointestinal superior grave) fueron del 0,6 por 100 paciente-año y de 1,4 por 100 paciente-año (riesgo relativo, 0,4; intervalo de confianza del 95%, 0,2-0,8). Sin embargo, los Coxib no reducen el riesgo de insuficiencia renal ni de insuficiencia cardíaca congestiva, y para estos riesgos debe realizarse un equilibrio clínico entre la analgesia proporcionada por el AINE o el Coxib y el riesgo de complicaciones. Alrededor de la mitad de los pacientes del Estudio de la Seguridad del CeleCoxib en la Artritis a largo plazo (CLASS) del celeCoxib frente al AINE en la artritis (US Food and Drug Administration 2002) recibían tratamiento para hipertensión, una forma de recordar que los pacientes con dolor a menudo son hipertensos y, por tanto, con mayor riesgo. No existe evidencia de que el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva sea mayor con los Coxib que con los AINE, pero en el caso del rofeCoxib existe un debate por lo que se refiere a la seguridad a nivel trombótico (US Food and Drug Administration 2001). Asimismo, no hay evidencia de que el riesgo de insuficiencia renal sea mayor con Coxib que con AINE. Estos tres riesgos sólo pueden reducirse a través de una cuidadosa valoración y selección, comenzando con dosis bajas, y controlando la evolución.

Contraindicaciones

Una historia de hemorragia gastrointestinal, en particular durante el año anterior y la coadministración de esteroides, que también aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal, son contraindicaciones potenciales de la prescripción de AINE, al igual que lo serían la presencia de problemas renales moderados o graves. En la insuficiencia renal leve, la disminución de la dosis y el uso de fármacos de vida media corta pueden reducir el riesgo.

Asma y alergia

Los AINE pueden provocar un empeoramiento del asma y, por tanto, deben evitarse para cualquier paciente que haya presentado una exacerbación del asma, angioedema, urticaria o rinitis al recibir aspirina o cualquier otro AINE (Jenkins et al 2004). El consejo de utilizar paracetamol como alternativa en este caso parece razonable. Algunas publicaciones recientes que sugerían que el paracetamol produce asma parecen presentar un sesgo de indicación. Dado que se aconseja a los pacientes con asma que tomen paracetamol en vez de AINE, mucha gente que toma paracetamol tiene asma, pero este fármaco no es el que la provoca.

Interacciones farmacológicas

Warfarina

En un estudio de control de casos llevado a cabo con pacientes que acudían a la unidad de terapia anticoagulante (2.000 pacientes) durante un año, y que recibieron warfarina durante al menos un mes, presentaron un índice internacional normalizado (INR) de 2,0-3,0, pero entre los pacientes que presentaron un INR mayor de 6,0 el paracetamol fue un factor de riesgo (Hylek et al 1998). A mayor consumo durante la semana previa a la prueba, mayor fue la posibilidad de un INR elevado (Fig. 30.9). Más de nueve tabletas de 500 mg por semana proporcionaron un *odds ratio* de 7, y más de 18 tabletas por semana, un *odds ratio* de 10.

Claramente, existe de nuevo un riesgo de confusión en la indicación en aquellos pacientes con warfarina a quienes se aconseja no tomar AINE y que pueden estar en riesgo por otros factores que causan cambios del INR, como la ingesta de brócoli.

Bibliografía

Bandolier 2000 More on NSAID adverse effects. Online. Available: http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band79/b79-6.html#Heading8 4 Aug 2004

Bandolier 2002 Coxibs in arthritis: update July 2002. Online. Available: http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/Arthritis/coxib702.html 4 Aug 2004

Barden J, Edwards J E, McQuay H J et al 2004 Pain and analgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. Pain 107:86–90

Blower A L, Brooks A, Penn G C et al 1997 Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 11:283–291

Bombardier C, Laine L, Reicin A et al 2000 Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. New England Journal of Medicine 343:1520–1528

Edwards J E, McQuay H J, Moore R A et al 1999 Reporting of adverse effects in clinical trials should be improved. Lessons from acute postoperative pain. Journal of Pain and Symptom Management 81:427–437

Edwards J E, Oldman A, Smith L et al 2000 Single dose oral aspirin for acute pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2:CD002067

Edwards J E, Meseguer F, Faura C C et al 2001 Single-dose dipyrone for acute postoperative pain (Cochrane review). Cochrane Database of Systematic Reviews 3:CD003227

Edwards J E, McQuay H J, Moore R A 2002 Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. Journal of Pain and Symptom Management 23:121–130

Ferraris V A, Ferraris S P, Joseph O et al 2002 Aspirin and postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting. Annals of Surgery 235:820–827

Forrest J B, Camu F, Greer I A et al 2002 Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. British Journal of Anaesthesia 88:227–233

Garcia Rodriguez L A, Hernandez-Diaz S 2003 Nonsteroidal antiinflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. Epidemiology 14:240–246

Goldstein J L, Silverstein F E, Agrawal N M et al 2000 Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. American Journal of Gastroenterology 95:1681–1690

Griffin M R, Yared A, Ray W A 2000 Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. American Journal of Epidemiology 151:488–496

Hawkey C J 1999 COX-2 inhibitors. Lancet 353:307–314

Hawkey C J, Cullen D J, Greenwood D C et al 1997 Prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in general practice: determinants and consequences. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 11:293–298

Henry D, Page J, Whyte I et al 1997 Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case–control study. British Journal of Clinical Pharmacology 44:85–90

Hernandez-Diaz S, Rodriguez L A G 2000 Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. Archives of Internal Medicine 160:2093–2099

Hillis W S 2002 Areas of emerging interest in analgesia: cardiovascular complications. American Journal of Therapeutics 9:259–269

Hylek E M, Heiman H, Skates S J et al 1998 Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. Journal of the American Medical Association 279:657–662

Jenkins C, Costello J, Hodge L 2004 Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. British Medical Journal 328:434

Johnson A G, Nguyen T V, Day R O 1994 Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? Annals of Internal Medicine 121:289–300

Langman M J, Jensen D M, Watson D J et al 1999 Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. Journal of the American Medical Association 282:1929–1933

Mamdani M, Rochon P A, Juurlink D N et al 2002 Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. British Medical Journal 325:624

Marret E, Flahault A, Samama C M et al 2003 Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. Anesthesiology 98:1497–1502

Merlo J, Broms K, Lindblad U et al 2001 Association of outpatient utilisation of non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalised heart failure in the entire Swedish population. European Journal of Clinical Pharmacology 57:71–75

Merry A F, Webster C S, Holland R L et al 2004 Clinical tolerability of perioperative tenoxicam in 1001 patients—a prospective, controlled, double-blind, multi-centre study. Pain 111:313–322

Møiniche S, Rømsing J, Dahl J B et al 2003 Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. Anesthesia and Analgesia 96:68–77

Moore R A, Tramèr M R, Carroll D et al 1998 Quantitative systematic review of topically-applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. British Medical Journal 316:333–338

Page J, Henry D 2000 Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. Archives of Internal Medicine 160:777–784

Pope J E, Anderson J J, Felson D T 1993 A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. Archives of Internal Medicine 153:477–484

Singh G 1998 Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. American Journal of Medicine 105:31S–38S

Smith L A, Carroll D, Edwards J E et al 2000 Single dose ketorolac and pethidine in acute postoperative pain: a systematic review with meta-analysis. British Journal of Anaesthesia 84:48–58

Tramèr M R, Williams J E, Carroll D et al 1998 Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 42:71–79

Tramèr M R, Moore R A, Reynolds D J et al 2000 Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. Pain 85:169–182

US Food and Drug Administration 2001 Cardiovascular safety of rofecoxib. Online. Available: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_06_cardio.pdf 11 Mar 2002

US Food and Drug Administration 2002 Celebrex labeling. Online Available: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/20998s009lbl.pdf 6 Jul 2002

CAPÍTULO 31

Analgésicos antidepresivos: revisión sistemática y estudio comparativo

C. Peter, N. Watson, Mary L. Chipman y Richard C. Monks

Resumen

En este capítulo se revisan los supuestos mecanismos de acción analgésica de los antidepresivos, y se proporcionan los resultados de una revisión sistemática de la literatura en lo que se refiere a estudios históricos de importancia y ensayos aleatorios controlados (EAC) en el dolor agudo, en el oncológico, en el dolor crónico no oncológico y no neuropático, y en el dolor neuropático. Resulta de particular interés conocer la efectividad de estos fármacos y cómo pueden compararse con otros tratamientos, como anticonvulsivantes y opioides. Un inconveniente observado es la escasez de ensayos comparativos con otras clases de antidepresivos y analgésicos, y la dificultad para valorar el significado clínico de los ensayos individuales. Los datos del número necesario de pacientes para tratar (NNT) y del número de pacientes necesario para dañar (NNH) indican que los perfiles son comparables, en el caso de los antidepresivos, con otros analgésicos como la gabapentina y los opioides, y que no existen datos específicos válidos que impidan utilizar los fármacos efectivos de esta clase como un tratamiento de primera línea.

INTRODUCCIÓN

> Los resultados sugieren que… los antidepresivos… podrían poseer una acción analgésica que es… independiente de su efecto sobre el estado de ánimo.
>
> (Merskey & Hester 1972)

> Además del uso generalizado de los antidepresivos para tratar la depresión… varias afecciones psicosomáticas pueden responder al tratamiento con antidepresivos. Entre éstas se incluyen afecciones dolorosas crónicas, como la diabetes, y otras afecciones neuropáticas periféricas.
>
> (Hardman & Limbird 2001)

Aunque han pasado más de 30 años desde que Merskey & Hester (1972) expresaron de forma clara su creencia de que los antidepresivos podían ser analgésicos, un importante texto farmacológico reciente (Hardman & Limbird 2001) dedica dos frases al uso de estos fármacos en las afecciones dolorosas y parece describir el dolor de la neuropatía diabética como ¡psicosomático! El propósito de este capítulo es revisar los datos basados en la evidencia que apoyan el uso de los fármacos antidepresivos en el dolor y los posibles mecanismo de acción de estos fármacos. Es de especial interés el significado clínico de los resultados y la comparación de su eficacia con la de otros fármacos. Trataremos los antidepresivos de tipo tricíclicos (ATC), heterocíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) e inhibidores combinados de la recaptación de la serotonina-noradrenalina (IRSN). Los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y el carbonato de litio no serán tratados aquí, ya que no existen ensayos aleatorios controlados que se ajusten a nuestros criterios. El excelente capítulo de Richard Monks y Harold Merskey en la edición anterior de este libro destacó o concluyó que:

1. Los antidepresivos estaban indicados cuando existía un componente concomitante de depresión mayor, pero que había evidencia de una acción analgésica separada.
2. Los antidepresivos tricíclicos eran el tratamiento farmacológico de primera elección para el dolor crónico.
3. No había suficiente evidencia para apoyar a un fármaco más que a otro.
4. Se precisaban más estudios que compararan los antidepresivos con otros tratamientos, como los anticonvulsivantes.

Desde entonces tenemos evidencia:

1. De una acción analgésica por parte de algunos antidepresivos, con alivio de los tres componentes principales del dolor neuropático (dolor constante, punzante y provocado).
2. Que pueden contemplarse otros fármacos como tratamiento de primera línea (el anticonvulsivante gabapentina), pero que no existe una buena evidencia para abandonar los antidepresivos como fármacos de elección inicial.
3. Que los fármacos más selectivos serotonérgicos (S) y noradrenérgicos (N) son menos efectivos o no tienen utilidad.
4. De datos comparativos por lo que se refiere a otros fármacos que utilizan cifras de NNT (Cook & Sackett 1995, Laupacis et al 1988).
5. Que, debido a la eficacia incompleta, el tratamiento combinado puede ser importante para muchos pacientes (un fármaco antidepresivo, opioide y/o anticonvulsivante y/o tópico).
6. Que continúan siendo necesarios más estudios comparativos, especialmente los que involucran tratamientos estándar.
7. Que se precisan tratamientos más efectivos.

Este capítulo revisará los datos en el dolor agudo, dolor de origen neoplásico y dolor crónico no oncológico (DCNO), incluyendo el dolor neuropático (DN). Existe un importante número de evidencias en cuanto a la acción analgésica de los antidepresivos en el DCNO, pero se disponen de pocos datos en lo referente al dolor agudo y al dolor oncológico. Nos dirigiremos a los datos farmacodinámicos más probables, comentaremos cuáles son los antidepresivos eficaces, cómo utilizarlos de forma más efectiva, la de que tan «clínicamente significativo» es el alivio del dolor, la posibilidad de efectos adversos, y proporcionaremos algunos datos que permitan una comparación sobre la efectividad relativa de los distintos antidepresivos y cómo puede compararse el alivio proporcionado por estos fármacos con otros abordajes farmacológicos, como los anticonvulsivantes y los opioides. Finalmente, proporcionaremos unas pautas prácticas para el uso de estos fármacos en la práctica clínica.

FARMACODINÁMICA

La razón original para tratar el dolor crónico con antidepresivos parece haber sido el alivio de la depresión concomitante (Paoli et al 1960). Se

ha demostrado que una proporción de pacientes con dolor crónico están deprimidos y muestran un aumento de la incidencia de depresión familiar y respuesta a los antidepresivos tricíclicos (Atkinson et al 1986, Blumer et al 1982, Krishan et al 1985). Los ensayos aleatorios controlados (EAC) han demostrado que se produce alivio del dolor y de la depresión con estos fármacos (Couch et al 1976, Jenkins et al 1976, Okasha et al 1973). Desde la década de 1960 se ha informado de un alivio del dolor separado del efecto antidepresivo, lo que ha sugerido una acción analgésica de estos compuestos. Algunos de estos estudios se realizaron en combinación con una fenotiacina. Merskey y Hester (1972) expresaron de forma clara la idea de que podía tratarse de una acción analgésica independiente del efecto antidepresivo (tema que se tratará detalladamente más adelante). Desde entonces, los EAC han demostrado de forma repetida y clara una separación entre los efectos analgésicos y los antidepresivos (Alcoff et al 1982, Couch et al 1976, Lascelles 1966, Max et al 1988, Watson et al 1982). En estos estudios se ha observado un alivio del dolor en pacientes con dolor crónico de varios tipos, tanto en deprimidos como en no deprimidos (Couch et al 1976, Jenkins et al 1976, Lance & Curra 1964, y otros). El alivio puede ser más rápido en algunos pacientes, y parece producirse con una dosis más baja que el efecto antidepresivo (Hameroff et al 1984, Langhor et al 1982).

El primer concepto del mecanismo de la analgesia antidepresiva se basó en que ésta se producía a través de sistemas inhibidores del dolor que descienden desde el tronco cerebral hasta el asta dorsal de la médula espinal (Basbaum & Fields 1978). Este modelo implica una conexión con endorfinas desde el área gris periacueductal al núcleo del rafe en la protuberancia media y luego una conexión serotonérgica (S) desde el rafe hasta el asta dorsal de la médula espinal. Sin embargo, otro sistema inhibidor se extiende desde el locus cerúleo en la protuberancia lateral hasta el asta dorsal que involucra a la noradrenalina (N). Los EAC han demostrado que los fármacos S selectivos no son efectivos (Max et al 1992), o que son menos efectivos que los fármacos N y que los fármacos con actividad mixta S y N. El fármaco N, maprotilina se ha mostrado efectivo, pero algunos ensayos comparativos indican que, probablemente, es menos efectivo que la amitriptilina (N+S) (Watson et al 1992, Vrethem et al 1997).

Los antidepresivos más efectivos para el dolor crónico probablemente son la amitriptilina y su metabolito, la nortriptilina. Un metaanálisis de 39 ensayos controlados con placebo de analgésicos antidepresivos en el dolor crónico reveló que se produce un mayor efecto con los fármacos que combinan los efectos N y S que con fármacos más específicos (Onghena & Van Houdenhove 1992). Los antidepresivos más antiguos son relativamente, «fármacos sucios» que actúan en múltiples receptores y poseen múltiples efectos. Se ha sugerido que el alivio del dolor podría ser debido a un efecto ansiolítico o sedativo, pero esto parece poco probable. Otras acciones que posiblemente podrían contribuir a este alivio son el efecto anticolinérgico, un efecto antihistamínico, un efecto antiinflamatorio debido a la inhibición de la prostaglandina sintetasa (Butler et al 1985) o una acción bloqueante del canal del calcio. Algunas ideas recientes que resultan atractivas en vista del pensamiento actual sostienen que estos fármacos podrían ser antagonistas N-metil-D-aspartato (NMDA) o que poseen un efecto bloqueante sobre el canal del sodio. Una referencia reciente sobre investigación en animales sugiere que la acción anestésica local de los fármacos tricíclicos probablemente se debe al bloqueo de los canales del sodio, y que la amitriptilina, la doxepina y la imipramina son superiores en este contexto (Sudoh et al 2003). Quizás estos fármacos serían más adecuados para suprimir el dolor tipo descargas procedente desde focos ectópicos periféricos, aunque no hay evidencia en humanos que pueda confirmar estos datos.

Para esta revisión, se ha realizado una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos «ensayo aleatorio controlado», «antidepresivo», «dolor agudo», «dolor de origen neoplásico», «dolor crónico» y «dolor neuropático», y buscando los EAC publicados en inglés entre 1966 y 2004. A fin de hacerla lo más completa posible, la búsqueda de la literatura la realizaron tres bibliotecarios distintos de forma simultánea; uno de los autores de este capítulo (C. P. N. Watson), utilizando las listas de referencia de las publicaciones previas incluyendo revisiones y mediante consultas a reconocidos expertos de este tema a través de correo electrónico. Las bases de datos utilizadas fueron Medline, EMBASE, CINAHL, PubMed y la Biblioteca de Revisiones Sistemáticas Cochrane. Asimismo, examinamos los orígenes de la investigación de la analgesia antidepresiva, y conseguimos obtener comentarios a través de comunicaciones personales, de figuras históricamente importantes de la investigación inicial y que han sido reconocidas por su conocimiento personal y por nuestra búsqueda de la literatura (Dres. Woodforde, Merskey y Taub). Para que un estudio fuera incluido en el grupo basado en la evidencia, era necesario que fuera de un solo antidepresivo, en por lo menos un grupo; que estuviera publicado en su totalidad en inglés; que el diseño incluyera adultos; que fuera a doble ciego, aleatorio y con un grupo de control que podía ser con un placebo inerte o activo y/o de tratamiento estándar. La medida de valoración de calidad específica utilizada fue la escala de índices descrita por Jadad et al (1996). De este modo, todos los ensayos incluidos fueron por lo menos aleatorios, a doble ciego, controlados y con retiradas justificadas. En la valoración de las revisiones anteriores, y para llevar a cabo este estudio, se utilizaron las sugerencias para valorar las revisiones sistemáticas de Oxman & Guyatt (1988).

Un tema particularmente importante fue la respuesta a la pregunta: ¿Son clínicamente relevantes los resultados positivos de un EAC? A fin de evaluar este punto, los datos del número necesario de pacientes para tratar (NNT) y dañar (NNH) (Cook & Sackett 1995, Laupacis et al 1988) se obtuvieron de revisiones sistemáticas anteriores y, cuando fue posible, de publicaciones recientes. El NNT se utiliza en la actualidad de forma habitual para representar resultados significativos, como el número necesario de pacientes que se deben tratar para tener un paciente con una mejoría del dolor del 50% o más. Estos valores se utilizaron para comparar diferentes antidepresivos, y también para proporcionar datos comparativos con la gabapentina, la pregabalina, los opioides y el tramadol, y otros fármacos, en los que se ha descrito en EAC que alivian el dolor neuropático. En los párrafos siguientes, se considera como resultado favorable una diferencia estadísticamente importante, y como resultado desfavorable, la ausencia de significancia estadística.

ENSAYOS CLÍNICOS

Woodforde, Merskey y Hester y Taub encontraron estudios no controlados de importancia histórica en la literatura francesa e inglesa.

Se identificaron un total de 69 EAC sobre el dolor, que se ajustaron a nuestros criterios. Fueron excluidos diez ensayos (Tabla 31.1). Se hallaron cuatro ensayos de dolor agudo, 3 de dolor de origen neoplásico, 33 de dolor crónico de origen no neoplásico ni neuropático, y 29 de dolor neuropático. Se encontraron resultados favorables en 1 de 4 ensayos de dolor agudo (dolor agudo de la zona lumbar), 2 de 3 ensayos de dolor de origen neoplásico (amitriptilina y venlafaxina en el dolor neuropático del cáncer de mama), 24 de 33 (70%) estudios de dolor crónico de origen no neoplásico ni neuropático (100% con artritis y dolor de cabeza, y 40-50% de fibromialgia, dolor de la zona lumbar y un grupo heterogéneo). En el dolor neuropático, los 7 ensayos presentaron resultados favorables en la neuralgia postherpética (NPH; 7) y en la NPD (12), pero en la «otra categoría neuropática» sólo fue favorable el 60% de los estudios (5 de 9).

La amitriptilina fue el fármaco más estudiado (Tabla 31.2), y mostró resultados favorables en 20 de 29 ensayos (69%), seguida de la imipramina (7 de 9), nortriptilina (5 de 7), desipramina (4 de 6) y fluoxetina

Tabla 31.1 Ensayos aleatorios y controlados excluidos

Autores	Fármaco y *afección*	Causa de la exclusión
Lance & Curran 1964	Amitriptilina *Cefalea tipo tensional crónica*	No aleatorio
Couch et al 1976	Amitriptilina *Migraña*	No controlado
Sternbach et al 1976	Clomipramina *Dolor crónico*	No aleatorio *n* = 9
Langohr et al 1982	Clomipramina *Polineuropatía*	No aleatorio
Caruso et al 1987	Dosulepina (dotiepina) *Fibromialgia*	No aleatorio
Loldrup et al 1989	Clomipramina, mianserina *Síndrome de dolor idiopático*	No doble ciego
Sindrup et al 1990a	Paroxetina *Neuropatía diabética*	Simple ciego
Sindrup et al 1991	Imipramina *Neuropatía diabética*	Simple ciego
Schreiber et al 2001	Fluoxetina *Dolor musculoesquelético*	Simple ciego
Ehrnrooth et al 2001	Tricíclicos frente a opioides *Dolor por mucositis inducida por radiación en el cáncer de cabeza y cuello*	No doble ciego

Tabla 31.2 Fármaco antidepresivo y resultado del ensayo*

	Resultado		
Fármaco	Favorable	Desfavorable	Total
Amitriptilina	20	9	29
Imipramina	7	2	9
Nortriptilina	5	2	7
Desipramina	4	2	6
Fluoxetina	3	2	5
Maprotilina	2	0	2
Dosulepina (dotiepina)	2	0	2
Clomipramina	2	0	2
Mianserina	2	1	3
Venlafaxina	3	0	3
Citalopram	1	0	1
Sertralina	1	0	1
Paroxetina	1	1	2
Dibenzepina	1	0	1
Trimipramina	1	0	1
Doxepina	1	0	1
Bupropión	1	0	1
Fluvoxamina	1	0	1
Trazodona	0	1	1
Zimelidina	0	1	1
Total	**58**	**21**	**79**

**En algunos ensayos se estudió más de un fármaco.*

(3 de 5). Todos los ensayos con maprotilina, dosulepina (dotiepina) y clomipramina presentaron resultados favorables; y presentaron resultados favorables 2 de 3 con mianserina, 2 de 2 con venlafaxina, citalopram y sertralina, y 1 de 2 con paroxetina. Se encontraron ensayos únicos con resultado favorable para dibenzepina, trimipramina, doxepina, bupropión y fluvoxamina. Se encontraron resultados desfavorables con trazodona, zimelidina, fluoxetina y paroxetina.

Algunos ensayos estudiaron más de un fármaco, por lo que el número de fármacos estudiados en los 69 ensayos asciende a 85: la naturaleza de 22 estudios fue comparativa con otros antidepresivos, con otros fármacos (gabapentina, mexiletina, flufenacina), o con otras modalidades (acupuntura); 36 ensayos fueron de diseño cruzado y 33 en paralelo. Sin embargo, 32/36 de los estudios cruzados se realizaron sobre el dolor neuropático. El número medio de pacientes aceptados en los estudios fue de 37 (rango 13-255). En el dolor neuropático, el número de pacientes fue de 30 (rango 13-244). Así, la mayoría de los ensayos incluyeron pequeños números de pacientes. El diseño cruzado se utilizó de forma satisfactoria en la mayoría de los estudios de dolor neuropático, sin presentar grandes problemas con el efecto de arrastre.

Dolor agudo

Se identificaron cuatro EAC entre los antidepresivos utilizados en el marco del dolor agudo (Tabla 31.3). Levine et al (1986) describieron que ni la desipramina ni la amitriptilina eran efectivas, pero que la desipramina aumentaba y prolongaba la analgesia de la morfina en pacientes a quienes se había realizado una extracción dental. Kerrick et al (1993) no hallaron ningún efecto al administrar 50 mg de amitriptilina durante 3 días tras la intervención en el dolor agudo tras artroplastia de cadera o de rodilla. Stein et al (1996) observaron que la amitriptilina fue más efectiva que el acetaminofeno en la lumbalgia aguda. Wallace et al (2002) no encontraron ningún efecto de la desipramina en la alodinia inducida por la capsaicina, ni hiperalgesia en el dolor agudo humano experimental.

Dolor oncológico

Se identificaron tres ensayos de antidepresivos en el dolor oncológico, en todos presentaban DN (Tabla 31.3). Kalso et al (1995) observaron que la amitriptilina redujo el DN en el cáncer de mama. Mercadante et al (1995) no hallaron este beneficio de la amitriptilina en el DN en un grupo más general de pacientes con cáncer. Tasmuth et al (2002) observaron un efecto significativo de la venlafaxina en el DN en el cáncer de mama.

Dolor crónico no oncológico ni neuropático

Se identificaron 32 EAC en el dolor crónico no oncológico ni neuropático, que reunían los mínimos criterios necesarios para la inclusión (Tabla 31.3). Estos trastornos incluían artritis (7), fibromialgia (5), cefalea (8), dolor lumbar (6) y un grupo de misceláneas de 7. Un total de 24 de 32 ensayos presentaron resultados favorables. De estos estudios, 7 de 7 presentaron resultados favorables en la artritis; 2 de 5 en la fibromialgia; 8 de 8 en la cefalea; 2 de 6 en el dolor lumbar, y 3 de 7 en el grupo de misceláneas. En el último grupo se incluyó el dolor pélvico crónico, dolor torácico de origen no cardíaco, prostadinia, síndrome de la boca ardiente, «dolor crónico» (dos ensayos) y dolor facial crónico. Los ensayos con resultados favorables fueron los que se habían realizado en dolor torácico, prostadinia y en el dolor facial crónico. Los antidepresivos asociados con un resultado favorable fueron: amitriptilina (10), fluoxetina (2), (dosulepina, dotiepina) (3), mianserina (2), imipramina (2), fluvoxamina (1), nortriptilina (1), dibencepina (1), sertralina (1) y trimipramina (1). Por tanto, los fármacos S y N selectivos y no selectivos fueron efectivos en este grupo de trastornos con dolor crónico. En los ensayos con resultado favorable, no fue posible defi-

Tabla 31.3 Antidepresivos en el dolor: ensayos aleatorios controlados

Fuente/afección	Fármaco/ dosis/duración	N.º completado/ incluido N.º/rama del ensayo	Efecto sí/no	Escala Jadad Máx = 5	Comentarios
Dolor agudo					
Levine et al 1986 *Dolor dental*	Desipramina 75 mg Amitriptilina 75 mg Placebo 1 semana	15/grupo	No No	3	ATC administrados 1 semana antes de la intervención, 1 dosis de morfina posquirúrgica; sin cambios en el dolor posquirúrgico. Aumento de la analgesia con desipramina sólo si se administra morfina
Kerrick et al 1993 *Artroplastia total de cadera/rodilla*	Amitriptilina 50 mg Placebo 3 días	14/28 14/28	No No	4	Amitriptilina 50 mg o solución de placebo 3 días poscirugía
Stein et al 1996 *Lumbalgia aguda*	Amitriptilina 150 mg Acetaminofeno 2.000 mg 5 semanas	20 19	Sí Sí	3	Amitriptilina más efectiva en la reducción de la intensidad del dolor lumbar después de 2 semanas
Wallace et al 2002 *Dolor experimental humano*	Desipramina 225 mg (media) Placebo 14 días (rama)	12/13	No	4	Diseño cruzado
Dolor oncológico					
Kalso et al 1995 *Dolor neuropático en el cáncer de mama*	Amitriptilina 50-100 mg/día 4 semanas	15/20	Sí	3	Diseño cruzado
Mercadante et al 2002 *Dolor neuropático oncológico*	Amitriptilina 30-50 mg/día 2 semanas	15/16	No	4	Diseño cruzado
Tasmuth et al 2002 *Dolor neuropático en el cáncer de mama*	Venlafaxina 37,5-75 mg 10 semanas	13/15	Sí	4	Diseño cruzado
Artritis					
Thorpe & Marchant-Williams 1974 *Osteoartritis (12)* *Artritis reumatoide (13)*	Dibenzepina 80 mg 3 meses	25/31	Sí	4	El diseño en paralelo sugirió una interacción con los analgésicos o un efecto antidepresivo como modo de acción
McDonald Scott 1969 *Artritis*	Imipramina 75 mg 3 semanas	22/24	Sí	4	Diseño cruzado Se cree que fue debido a un efecto en el estado anímico
Gingras 1976 *Osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilopoyética*	Imipramina 25-50 mg 4 semanas	55/65	Sí	3	Diseño cruzado multicéntrico; 48% de mejoría en el dolor frente al placebo
Macfarlane et al 1986 *Artritis reumatoide y depresión*	Trimipramina 25-75 mg 12 semanas	27/36	Sí	4	Paralelo; sólo se redujo el dolor de los pacientes deprimidos, sin cambios en los índices de la escala de depresión
Frank et al 1988 *Artritis reumatoide*	Amitriptilina 1,5 mg/kg/día Desipramina 1,5 mg/kg/día Trazodona 3,0 mg/kg/día Placebo 32 semanas (7 semanas/rama)	47/73	Sí, sólo para la amitriptilina	4	Diseño cruzado Sólo la amitriptilina alivió el dolor Sin efecto en el estado anímico
Puttini et al 1988 *Artritis reumatoide*	Dosulepina (dotiepina) 75 mg más ibuprofeno 1,200 mg 4 semanas	50/60	Sí, sólo en la semana 5	4	Diseño en paralelo; se cree que es un efecto antidepresivo

Tabla 31.3 Antidepresivos en el dolor: ensayos aleatorios controlados (*Cont.*)

Fuente/afección	Fármaco/ dosis/duración	N.º completado/ incluido N.º/rama del ensayo	Efecto sí/no	Escala Jadad Máx = 5	Comentarios
Ash et al 1999 *Artritis reumatoide*	Dosulepina (dotiepina) hasta 150 mg 12 semanas	27/48	Sí, desde la semana 5 a la 12	4	Diseño en paralelo; sólo pacientes deprimidos o con ansiedad Efectos analgésicos separados
Fibromialgia					
Goldenberg et al 1986	Amitriptilina 25 mg Naproxeno 1.000 mg Ambos fármacos Placebo	58/62	Sí No Sí No	3	Diseño en paralelo Sin diferencia significativa entre la amitriptilina y ambos fármacos
Norregaard et al 1995	Citalopram 40 mg Placebo	42/43	No	3	Diseño en paralelo
Goldenberg et al 1996	Amitriptilina 25 mg Fluoxetina 20 mg Ambos fármacos Placebo	19/31 19/31 19/31 19/31	Sí Sí Sí	5	Diseño cruzado Combinación de fármacos mejor que por separado
Fors et al 2001	Amitriptilina 50 mg Metafórico Placebo	17	No	4	Dosis del fármaco reducida a 50 mg
Heymann et al 2001	Amitriptilina 25 mg Nortriptilina 25 mg Placebo	40 38 40	No, excepto mejoría global del paciente	5	Diseño en paralelo; sin diferencias excepto en la mejoría global del paciente por la amitriptilina frente a placebo. Baja dosis de los fármacos (25 mg). Alto índice de respuesta a placebo
Cefalea					
Diamond y Baltes 1971	Amitriptilina 25 mg Amitriptilina 10 mg Placebo 4 semanas	19/30 23/30 16/30	Mejor El mejor	4	Diseño en paralelo; 10 mg de amitriptilina mejor que 25 mg, y ambos mejor que placebo. Posiblemente, los abandonos en el estudio con altas dosis fueron debidos a un menor efecto. Sin diferencia si se excluyen los abandonos
Gomersall y Stuart 1973 *Migraña*	Amitriptilina (promedio de 30-40 mg) Placebo 27 semanas	20/20	Sí	3	Diseño en paralelo. 16/20 con amitriptilina han reducido la frecuencia, duración y gravedad de los ataques
Sjaastad 1983 *«Cefalea tensional»*	Fluoxetina 40 mg irregulares Placebo 4 semanas	16/16	Sí	3	Diseño cruzado. Un grupo con mayor compromiso que había sido incluido respondió a la doxepina
Monro et al 1985	Mianserina 30 mg Placebo	34/38	Sí	3	Diseño en paralelo Se describió a la mianserina como un fármaco antiserotonérgico
Martucci et al 1985 *Migraña y cefalea tensional*	*Migraña* Mianserina 30 mg Clonidina 0,15 mg Placebo *Cefalea tensional* Mianserina 30 mg Clonidina 0,15 mg Placebo	20 20 	 Sí No Sí No	2	Diseño en paralelo Se describió a la mianserina como un fármaco bloqueante alfa-2 que potencia a la noradrenalina
Ziegler et al 1987 *Migraña*	Amitriptilina 50-150 mg Propranolol 80-240 mg Placebo 4 semanas con cada uno	30/54	Sí	3	Diseño cruzado Ambos fármacos fueron superiores al placebo por igual

(*Continúa*)

Tabla 31.3 Antidepresivos en el dolor: ensayos aleatorios controlados (*Cont.*)

Fuente/afección	Fármaco/ dosis/duración	N.º completado/ incluido N.º/rama del ensayo	Efecto sí/no	Escala Jadad Máx = 5	Comentarios
Saper et al 1994 *Cefalea diaria crónica (64) y migraña (58)*	*Migraña* Fluoxetina 40 mg Placebo *Cefalea diaria crónica* Fluoxetina 40 mg Placebo	54/58 60/64	No Sí	4	Diseño en paralelo La fluoxetina, un fármaco serotonérgico efectivo únicamente en la frecuencia pero no en la gravedad de la cefalea diaria crónica Una «modesta mejoría»
Descombes et al 2001 *Cefalea inducida por medicación en pacientes «no deprimidos»*	Amitriptilina 75 mg Píldora de placebo activa Trihexifenidilo 2 mg 4 semanas	17	Sí	5	Diseño en paralelo. Mejoría en la frecuencia de la cefalea y calidad de vida en la amitriptilina. Todos suspendieron bruscamente los analgésicos
Lumbalgia					
Jenkins et al 1976	Imipramina 75 mg 4 semanas	44/59	No	3	Diseño en paralelo
Alcoff et al 1982	Imipramina 150 mg 8 semanas	41/50	Sin efecto en el dolor	4	Diseño en paralelo Posible papel de la imipramina en el dolor lumbar
Goodkin et al 1990	Trazodona (media = 201 mg)	42	No		Diseño en paralelo Agente serotoninérgico
Usha et al 1996 *«Afecciones reumáticas dolorosas»: lumbalgia (27), osteoartritis (16), fibromialgia (8), artritis reumatoide (8)*	Fluoxetina 20 mg Amitriptilina 25 mg Placebo 4 semanas	59	Sí, ambos efectivos, pero la fluoxetina mejor que la amitriptilina	3	Diseño en paralelo La fluoxetina es más efectiva con menos efectos colaterales
Atkinson et al 1998 *Pacientes no deprimidos*	Nortriptilina 100 mg Placebo inerte 8 semanas	57/78	Sí	4	Diseño en paralelo Los mecanismos noradrenérgicos fueron relevantes para la analgesia en el dolor lumbar
Dickens et al 2000	Paroxetina 20 mg	61/92	No	4	Diseño en paralelo. Ningún efecto de la paroxetina en el dolor o depresión
Miscelánea de trastornos dolorosos crónicos					
Engel et al 1998 *Mujeres con dolor pélvico crónico durante 3 meses*	Sertralina 100 mg Placebo 6 semanas	23/25	No	4	Diseño cruzado
Varia et al 2000 *Dolor torácico de origen no cardíaco*	Sertralina 50-200 mg Placebo	30/30	Sí	4	Diseño en paralelo. Intento individual de tratar de analizar una mayor reducción en el dolor o fármacos Sin cambios en las puntuaciones de Depresión de Beck
Turkington et al 2002 *Prostadinia*	Fluvoxamina 150 mg (media) Placebo 8 semanas	13/42 16/42	Sí	5	Diseño en paralelo Intento de tratar de disminuir el dolor independientemente del efecto antidepresivo 8 abandonos del estudio con el fármaco
Tammiala-Salonen et al 2003 *Síndrome de boca ardiente durante 6 meses*	Trazodona 100-200 mg Placebo 8 semanas	11/18 17/19	No	5	Diseño en paralelo Gran número de abandonos debido a los efectos colaterales

Tabla 31.3 Antidepresivos en el dolor: ensayos aleatorios controlados (*Cont.*)

Fuente/afección	Fármaco/ dosis/duración	N.º completado/ incluido N.º/rama del ensayo	Efecto sí/no	Escala Jadad Máx = 5	Comentarios
Pilowsky et al 1982 *«Dolor crónico»*	Amitriptilina 150 mg Placebo 6 semanas	32/52	No	3	Diseño cruzado Pacientes con «patología somática» excluidos
Gourlay et al 1986 *«Dolor crónico» durante 3 meses*	Zimelidina 300 mg Placebo 6 semanas	20/21	No	3	Diseño cruzado La zimelidina es superior sólo en la valoración global del investigador, pero no por las EVA de los pacientes
Sharav et al 1987 *Dolor facial crónico durante 6 meses; «la mayoría presentó evidencia de dolor musculoesquelético»*	Amitriptilina 30-150 mg Placebo 4 semanas/rama	28/32	Sí	4	Tanto los grupos con dosis altas como los de dosis bajas respondieron dentro del grupo de diseño en paralelo Sin respuesta a la dosis Eficacia independiente del efecto sobre la depresión
Neuralgia postherpética					
Watson et al 1982	Amitriptilina 75 mg (media) frente a placebo (inerte) 3 semanas	24/24	Sí	3	Diseño cruzado Efecto analgésico independiente descrito
Max et al 1988	Amitriptilina 65 mg (media) frente a lorazepam frente a placebo (inerte) 6 semanas	41/58	Sí	4	Diseño cruzado Ningún efecto de la benzodiacepina lorazepam
Kishore-Kumar et al 1990	Desipramina 167 mg (media) frente a placebo (benztropina) 6 semanas	19/26	Sí	4	Diseño cruzado
Watson et al 1992	Amitriptilina 100 mg (media) frente a maprotilina 100 mg (media) (sin placebo) 5 semanas	32/35	Sí	4	Diseño cruzado; sin placebo Ambos fármacos se mostraron efectivos, pero la maprotilina menos que la amitriptilina
Watson et al 1998	Amitriptilina 58 mg (media) frente a nortriptilina 75 mg (media) 5 semanas	31/35	Sí	4	Diseño cruzado; sin placebo La nortriptilina presentó menos episodios de efectos adversos
Graff-Radford et al 2000	Amitriptilina 12,5-200 mg frente a flufenacina 1-3 mg frente a placebo activo (glucopirrolato) 8 semanas	49/49	Sí	4	Diseño cruzado Ningún efecto con la adición de flufenacina
Raja et al 2002	Nortriptilina 89 mg (media) Desipramina 63 mg (media) Morfina Metadona 8 semanas	44/70	Sí	5	Diseño cruzado; tricíclicos y opioides efectivos Tendencia que favorece a los opioides Distintos mecanismos sugeridos para los tricíclicos y para los opioides
Neuropatía diabética dolorosa					
Kvinesdal et al 1984	Imipramina 50-100 mg frente a placebo 5 semanas	12/15	Sí	4	Diseño cruzado; estudio pequeño; placebo inerte ¿Error tipo I? ¿Fracaso en el ciego?

(*Continúa*)

Tabla 31.3 Antidepresivos en el dolor: ensayos aleatorios controlados (*Cont.*)

Fuente/afección	Fármaco/ dosis/duración	N.º completado/ incluido N.º/rama del ensayo	Efecto sí/no	Escala Jadad Máx = 5	Comentarios
Gomez-Perez et al 1985	Nortriptilina 50-60 mg más flufenacina 1-3 mg frente a placebo 30 días	18/25	Sí	4	Diseño cruzado. Incluye la flufenacina
Max et al 1987	Amitriptilina 116 mg en fase I, 69 mg en fase II frente a placebo activo (benztropina, diazepam) 6 semanas	29/37	Sí	4	Diseño cruzado Efecto analgésico independiente descrito
Sindrup et al 1989	Imipramina 125-200 mg 3 semanas	9/13	Sí	4	Diseño cruzado; estudio pequeño; placebo inerte ¿Error tipo I? ¿Fracaso en el ciego?
Sindrup et al 1990a	Paroxetina 40 mg Imipramina 50-75 mg 2 semanas	19/29	Sí Sí	4	Cruzado de tres formas Se encontraron efectos del fármaco serotonérgico (paroxetina) La imipramina, más efectiva que la paroxetina
Sindrup et al 1990b	Clomipramina 50-75 mg frente a desipramina 50-100 mg 2 semanas	19/26	La clomipramina alivió el dolor	3	Diseño cruzado; estudio pequeño Efecto del fármaco serotonérgico La desipramina no mostró alivio del dolor sino sólo de las parestesias
Sindrup et al 1992a	Citalopram 40 mg frente a placebo 3 semanas	15/18	Sí, un efecto ligero	3	Diseño cruzado; estudio pequeño Fármaco serotonérgico efectivo. Un «ligero efecto»
Sindrup et al 1992b	Mianserina 60 mg frente a imipramina 25-350 mg frente a placebo 2 semanas	18/22	Sólo la imiprimina fue efectiva	4	Diseño cruzado Ningún efecto de la mianserina (serotonérgico)
Max et al 1991	Desipramina 201 mg (media) frente a placebo (benztropina) 6 semanas	20/24	Sí	3	Diseño cruzado Desipramina efectiva (noradrenérgico)
Max et al 1992	Amitriptilina 105 mg (media) frente a desipramina 111 mg (media) frente a fluoxetina 40 mg (media) frente a placebo (benztropina) 6 semanas	38/57 38/57 46/57 46/57	Sí Sí No No	3	Cruzado en dos períodos Ningún efecto de la fluoxetina (serotonérgico) Amitriptilina = desipramina: por tanto, efecto noradrenérgico sugerido Ningún efecto antidepresivo
Vrethem et al 1997	Amitriptilina 75 mg frente a maprotilina 75 mg frente a placebo 4 semanas	33/37 19 = NPD	Sí Sí	4	Sin rama de placebo 19 neuropatía diabética; 18 no diabética La amitriptilina fue más efectiva que la maprotilina Sin diferencias entre diabéticos y no diabéticos
Morello et al 1999	Amitriptilina 59 mg (media) frente a gabapentina 1.565 mg (media) 6 semanas	22/25 22/25	Sí Sí	4	Diseño cruzado Sin diferencias entre la amitriptilina y la gabapentina en el alivio del dolor o en los efectos adversos

Tabla 31.3 Antidepresivos en el dolor: ensayos aleatorios controlados (*Cont.*)

Fuente/afección	Fármaco/ dosis/duración	N.º completado/ incluido N.º/rama del ensayo	Efecto sí/no	Escala Jadad Máx = 5	Comentarios
Rowbotham et al 2004	Liberación retardada de venlafaxina 75 mg y 150-225 mg Placebo	202/245	No Sí	5	NNT para dosis de 150-225 mg = 4,5 en la semana 6 Cambios en el ritmo del ECG en el 6% con 75 mg, 5% con 150/225 mg y 1% con placebo 7 abandonos 14 EA clínicamente importantes con fármaco frente a 3 de placebo
Otros dolores neuropáticos					
Leijon y Boivie 1989 *Dolor central*	Amitriptilina 75 mg frente a carbamazepina 800 mg frente a placebo 4 semanas	15 15 15	Sí No No	4	Diseño cruzado. Efecto de la amitriptilina pero no de la carbamazepina Sin efecto antidepresivo
Panerai et al 1990 *Dolor central*	Clomipramina 25-100 mg Nortriptilina 25-100 mg 3 semanas	24/39	Sí Sí	3	Diseño cruzado La clomipramina es más efectiva, aunque el estudio era sobre dolor central. Las enfermedades (dolor por amputación, dolor postherpético y dolor por neurocirugía) se consideran generalmente como periféricas
Keiburtz et al 1998 *Neuropatía por VIH*	Amitriptilina 100 mg frente a mexiletina 150 mg frente a placebo (benztropina) 10 semanas	126/145 39 44 43	 No No No	4	Diseño en paralelo Ningún efecto en el dolor para cada fármaco
Shlay et al 1998 *Neuropatía por VIH*	Amitriptilina 75 mg frente a acupuntura frente a placebo 14 semanas	250	No	4	Diseño en paralelo
McCleane 2000 *«Dolor neuropático»*	Doxepina tópica frente a capsaicina frente a doxepina/capsaicina frente a placebo 4 semanas	151/255	Sí Sí Sí No	4	Diseño en paralelo. 49 abandonos (motivo no descrito)
Semenchuck et al 2001 *Dolor neuropático*	Bupropión SR 150-300 mg frente a placebo 6 semanas	37/41 18 19	Sí No	4	Diseño cruzado. Mejoría = 73% (frente al 10% de placebo). Mucha mejoría = 34% (frente al 5% de placebo). Bupropión bien tolerado
Cardenas et al 2002 *Lesión de la médula espinal*	Amitriptilina 50 mg (media) frente a placebo (benztropina) 6 semanas	73/84 44 40	No No	4	Diseño en paralelo
Hammack et al 2002 *Neuropatía por cisplatino*	Nortriptilina 100 mg frente a placebo 4 semanas	51/56	No No	3	Diseño cruzado Efecto modesto de la nortriptilina en la segunda rama, pero fuerte efecto de arrastre
Sindrup et al 2003 *Neuropatía dolorosa*	Venlafaxina 225 mg Imipramina 150 mg Placebo 4 semanas	29/30	Sí	5	Diseño cruzado NNT de la venlafaxina = 5,2 e imipramina = 2,7 Ambos fármacos mejores que el placebo

EA, efectos adversos; EVA, escala visual analógica; NNT, número necesario de pacientes para tratar; NPD, neuropatía diabética dolorosa.

nir con exactitud la relevancia clínica de los resultados (no se han proporcionado detalles relativos al efecto del tamaño o al NNT).

Dolor neuropático

El dolor neuropático (DN) puede definirse como el dolor que se desencadena o causa por una lesión primaria o por una disfunción en el sistema nervioso. Puede producirse en el sistema nervioso periférico (dolor neuropático periférico) o en el sistema nervioso central (dolor central) (Merskey & Bogduk 1994).

El tratamiento antidepresivo es el más antiguo de los tratamientos científicamente probados para el DN. Su uso se basó en datos de la década de 1960 de estudios no controlados y, con frecuencia, incluían un tratamiento combinado con fenotiacina. En 1982, un EAC mostró que la amitriptilina sola fue superior al placebo (Watson et al 1982). Desde entonces, se han llevado a cabo otros EAC, y algunos de estos fármacos permanecen como tratamiento estándar. Aunque recientemente se han realizado revisiones de los antidepresivos, la última se publicó más de 2 años antes de escribir este trabajo, y se limitaba a la neuralgia postherpética (NPH) y a la neuropatía diabética dolorosa (NPD). Es necesario actualizar esta información para incluir datos recientes de estas afecciones y de otros estados de DN, así como también la información comparativa de los EAC de otros fármacos en el DN.

Aunque aquí nos centramos en los EAC, las revisiones anteriores presentan el defecto de haber dado crédito a los estudios iniciales, no controlados, con menor poder estadístico, pero que fueron la base de nuestra ciencia actual. Otras revisiones (excepto Kingery 1997) omiten los ensayos frente a frente si no incluyen una rama con placebo. La mayor parte de la investigación se ha realizado en la NPH y en la NPD, y los resultados son bastante similares, salvo por alguna evidencia que apoya el efecto de los fármacos S en esta última afección. En este capítulo no se tratará el dolor neuropático de la neuralgia del trigémino, ya que no responde a los antidepresivos, ni el síndrome doloroso complejo regional tipo II, que es un tema por sí solo.

Ensayos aleatorios controlados

Se identificaron 29 ensayos aleatorios controlados (EAC) de antidepresivos para el DN, que reunían nuestros criterios (Tabla 31.3): 13 se llevaron a cabo en la NPD, 7 en la NPH y 9 en otras afecciones de dolor neuropático que incluyeron dolor central (2), neuropatía por VIH (2), neuropatía de cisplatino (1), polineuropatía dolorosa (1), lesión de la médula espinal (1) y dolor neuropático diverso (2). Uno de los estudios se realizó con un preparado tópico (doxepina), y el resto con una variedad de antidepresivos orales. De los ensayos de fármacos con efecto S y N, 10/13 presentaron resultados favorables con amitriptilina, 5/5 con imipramina, 1/1 con doxepina y 2/2 con venlafaxina. Así, 18/21 presentaron resultados favorables con fármacos que tenían este efecto mixto.

Con los fármacos N, 10/12 presentaron resultados favorables (nortriptilina 3/4, desipramina 4/5, maprotilina 2/2 y bupropión 1/1). Los fármacos con un efecto predominantemente S presentaron resultados positivos en 4/5 casos (paroxetina 1/2, clomipramina 2/2 y citalopram 1/1). Fue difícil determinar el significado clínico de los resultados de estos ensayos con fármacos S. Con los fármacos S fluoxetina y mianserina se produjeron ensayos con resultados desfavorables.

Cuatro de los EAC en DN fueron comparaciones frente a frente sin una rama placebo, y 9 fueron ensayos comparativos que incluyeron un placebo.

Neuralgia postherpética

Se identificaron un total de 7 ensayos que reunieron los criterios descritos anteriormente (Tabla 31.3). Los ensayos aleatorios a doble ciego controlados han demostrado que los antidepresivos como la amitriptilina, nortriptilina, desipramina y maprotilina son más efectivos que el placebo en la neuralgia postherpética (NPH). La amitriptilina ha demostrado ser efectiva en dos ensayos controlados con placebo en la década de 1980 (Max et al 1988, Watson et al 1982). La desipramina ha demostrado ser mejor que el placebo (Kishore-Kumar et al 1990). Los EAC comparativos han demostrado que la amitriptilina es más efectiva que la maprotilina (aunque ambas son efectivas) (Watson et al 1992), y que la nortriptilina posee un efecto analgésico similar al de la amitriptilina, pero tiene menos efectos adversos importantes (Watson et al 1998).

Posteriormente, un EAC ha demostrado que la amitriptilina es efectiva, y que el neuroléptico flufenacina no proporciona un alivio añadido a la PNH (Graff-Radford et al 2000). Después del informe de Taub (1974), la fenotiacina se utilizó de forma habitual en combinación con amitriptilina a partir de la década de 1970. Un ensayo reciente (Raja et al 2002) que comparaba los antidepresivos nortriptilina y desipramina con la morfina, la metadona y el placebo ha demostrado que ambos antidepresivos fueron superiores al placebo. En un subgrupo, se demostró que la nortriptilina fue menos efectiva que la morfina de liberación sostenida, y basándose también en este ensayo se pensó que los antidepresivos tricíclicos podían poseer un mecanismo de acción independiente al de los opioides.

En los ensayos de NPH mencionados anteriormente se ha demostrado repetidamente que los ATC más antiguos, como amitriptilina (N+S), desipramina (N), nortriptilina (N) y maprotilina (N) poseen una acción analgésica en la NPH:

- Que no constituye un efecto antidepresivo.
- Que se alivian distintos tipos de dolor.
- Que el efecto se produce con dosis bajas.
- Que los efectos colaterales son problemáticos (se produjeron retiradas de ensayos debido a ello).
- Que cerca de la mitad de los pacientes consiguen un alivio clínico significativo de acuerdo con los datos del NNT (véase Tabla 31.4).

No existen EAC de antidepresivos tipo S en la NPH.

Neuropatía diabética dolorosa

Se identificaron 13 EAC de antidepresivos en neuropatía diabética dolorosa (NPD) que reunían nuestros criterios (Tabla 31.3). En éstos se utilizó amitriptilina, desipramina y maprotilina (fármacos que han sido estudiados en la NPH) así como imipramina, clomipramina, paroxetina, citalopram y venlafaxina. La imipramina fue la primera que demostró que era mejor que el placebo (Kvinesdal et al 1984), seguida de la amitriptilina (Max et al 1987). Posteriormente, varios EAC pequeños de Sindrup et al (1989, 1990a, 1990b, 1992a, 1992b) corroboraron el efecto de la imipramina, y añadieron paroxetina, clomipramina y citalopram. Sindrup supuso que los fármacos con un efecto selectivo en N y S eran menos efectivos que los que potenciaban ambos neurotransmisores (Sindrup et al 1992a).

En un EAC de 1991 (Max et al 1991), la desipramina se mostró mejor que el placebo activo. Un ensayo de Max et al en 1992 que comparó la desipramina, la amitriptilina y la fluoxetina, demostró que la desipramina, un fármaco N, era casi tan efectiva como la amitriptilina, y que la fluoxetina no era efectiva en la NPD. Otro ensayo (Vrethem et al 1997), con metodología y resultados similares al estudio de la amitriptilina y la maprotilina en la NPH (Watson et al 1992), demostró que la maprotilina era menos efectiva que la amitriptilina. Una comparación frente a frente entre la amitriptilina y la gabapentina mostró que ambos fármacos presentaban una eficacia similar, y que los efectos adversos fueron parecidos (Morello et al 1999). Sin embargo, se trató de un ensayo pequeño, y la dosis de gabapentina utilizada fue de alrededor de 1.500 mg, que es menor que la utilizada en los grandes ensa-

Tabla 31.4• Datos del número necesario de pacientes para tratar (NNT) en algunas afecciones de dolor neuropático

	Afección				
Fármaco	Neuralgia postherpética	Neuropatía diabética	Neuropatía dolorosa	Dolor central	Comentarios
Antidepresivo					
McQuay et al 1996	2,3	3,0		1,7	Revisión sistemática
Sindrup & Jensen 1999	2,3	2,4		1,7	Revisión
Collins et al 2000	2,1	3,4			Revisión sistemática
Sindrup & Jensen 2000			2,6		Revisión sistemática
Venlafaxina					
Imipramina			5,2		EAC
Sindrup et al 2003			2,7		
Venlafaxina					
Rowbotham et al 2004		4,5			EAC
Gabapentina					
Sindrup & Jensen 1999	3,2	3,7			Revisión sistemática
Rice et al 2001	5,0				EAC
Pregabalina					
Dworkin et al 2003	3,4				EAC
Oxicodona					
Watson & Babul 1998	2,5				EAC
Watson et al 2004		2,6			EAC
Tramadol					
Sindrup & Jensen 1999			3,4		Revisión
Harati et al 1998	4,3				EAC
Parche de lidocaína					
Meier et al 2003			4,4		EAC
Capsaicina					
Sindrup & Jensen 1999			5,3		Revisión

Estas cifras deben interpretarse con prudencia, ya que involucran estudios con distintos diseños experimentales, cantidades de pacientes y análisis de datos.

yos paralelos de gabapentina en la NPH y en la NPD. En un gran EAC en paralelo, la liberación sostenida de venlafaxina se ha demostrado superior al placebo, y se consideró efectiva, segura y comparable a los tricíclicos y a la gabapentina (Rowbotham et al 2004).

Resumen de la investigación de la NPH y de la NPD

Se ha demostrado repetidamente (10 ensayos) que la amitriptilina es efectiva en ensayos realizados en la NPH y en la NPD. Con desipramina, tres ensayos en NPH y dos en NPD presentaron resultados favorables. Un ensayo en cada una de estas afecciones han demostrado que la maprotilina es más efectiva que el placebo, pero menos efectiva que la amitriptilina. Dos ensayos con nortriptilina en la NPH fueron favorables, y los fármacos imipramina, clomipramina, paroxetina y citalopram se han estudiado sólo en NPD donde han presentado resultados favorables. Existe un ensayo con resultado desfavorable que evaluaba la fluoxetina en NPD.

¿Cuán «clínicamente significativo» es el alivio del dolor en la NPH y en la NPD comparado con otros fármacos?

Los datos del NNT para antidepresivos están disponibles para las afecciones de dolor neuropático de NPH, NPD, polineuropatía dolorosa y dolor central y, en general, incluyen imipramina, venlafaxina, gabapentina, pregabalina, oxicodona y tramadol (Tabla 31.4). Algunas revisiones (Collins et al 2000, McQuay et al 1996, Sindrup & Jensen 1999) indican que, para un alivio moderado o mayor en el EAC, es necesario tratar poco más de dos pacientes con antidepresivos para la NPH y alrededor de tres en la NPD.

- Un ensayo simple proporciona cifras de NNT de 2,7 para la imipramina, y los dos ensayos de venlafaxina dan como resultado cifras de 4,5 y 5,2.
- Los datos del dolor central de 1,7 se basan en un solo EAC (Leijon & Boivie 1989).
- Las revisiones indican aproximadamente cifras iguales para la oxicodona basadas en dos ensayos (Watson & Babul 1998, Watson et al 2004).
- Las cifras de la gabapentina pueden indicar menor eficacia en el DN, con cifras de NNT de 3,2 y 5,0 (NPH) y 3,7 (NPD).
- Los ensayos de gabapentina y de pregabalina pueden, asimismo, parecer más favorables porque excluyeron a aquellos pacientes que no respondieron a los fármacos del estudio.
- La cifra para el tramadol es de 3,4 (Sindrup & Jensen 1999) y para la pregabalina de 3,4 (Dworkin et al 2003).

Es necesario ser prudentes por lo que se refiere a las cifras del NNT, debido a los distintos diseños de los estudios, cifras y análisis de datos. Además, es probable que se realice una importante selección de los pacientes que entran a formar parte de un EAC debido a los criterios de exclusión y, de este modo, los resultados no son probablemente tan buenos en la práctica clínica como lo serían a partir de los datos de NNT generados por los resultados de los EAC.

Ensayos aleatorios controlados en otras situaciones de dolor neuropático

En la Tabla 31.3 existen nueve EAC en la categoría de «otro dolor neuropático». Dos EAC han demostrado que la amitriptilina (Leijon & Boivie 1989), la nortriptilina y la clomipramina (Panerai et al 1990) son efectivas en el dolor central. Dos EAC no pudieron proporcionar evidencia de beneficio por parte de la amitriptilina en la neuropatía por VIH (Keiburtz et al 1998, Shlay et al 1998). Existen EAC favorables a la doxepina tópica (McCleane 2000) y al bupropión oral en diversos casos de DN (Semenchuk et al 2001). No se halló ningún beneficio por lo que se refiere a la amitriptilina en la lesión de la médula espinal (Cardenas et al 2002) ni a la nortriptilina en la neuropatía por cisplatino (Hammack et al 2002). Sindrup et al (2003) observaron un efecto de la venlafaxina y la imipramina en la neuropatía dolorosa, y la imipramina fue más efectiva.

EFECTOS ADVERSOS (Tabla 31.5)

Existen revisiones extensas de los efectos adversos de los fármacos psicotrópicos (Hardman & Limbird 2001). En esta sección, la discusión se dirige hacia aquellos problemas que se encuentran de forma más específica en el tratamiento de pacientes con trastornos dolorosos.

Antidepresivos

Antidepresivos tipo tricíclicos

Los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos (ATC) incluyen efectos autónomos anticolinérgicos, reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, problemas cardiovasculares y del sistema nervioso central, interacciones farmacológicas, sobredosis, efectos de la retirada del fármaco y aumento de peso. La seguridad de los ATC durante el embarazo y la lactancia no ha sido establecida.

Los efectos anticolinérgicos autónomos son, generalmente, transitorios e irritantes en el peor de los casos (boca seca, palpitaciones, acomodación visual disminuida, estreñimiento y edema), pero ocasionalmente pueden ser más graves (hipotensión postural, pérdida de conciencia, agravación del glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria e íleo paralítico). Existe mayor riesgo en las personas mayores o en los pacienes que toman otros fármacos anticolinérgicos (p. ej., neurolépticos, fármacos antiparkinsonianos). Podría ser necesario realizar la administración inicial de manera más lenta, disminuir la dosis de ATC, interrumpir otros fármacos o utilizar un fármaco menos anticolinérgico (Tabla 31.5). Los ATC pueden causar disfunciones a nivel sexual, como pérdida de la libido, impotencia y problemas de eyaculación. La trazodona puede producir priapismo o impotencia permanente.

Las reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, como la ictericia colestática, las reacciones cutáneas y la agranulocitosis, son poco habituales, pero obligan a proporcionar al paciente las precauciones adecuadas. La zimelidina se retiró del mercado debido a la hepatotoxicidad y la anemia hemolítica asociadas con su administración.

Los efectos anticolinérgicos y los efectos cardíacos tipo quinidina de los ATC provocan serias reservas en lo que se refiere a su uso en los pacientes con defectos preexistentes en la conducción eléctrica y/o isquemia cardíaca, particularmente infarto de miocardio (Roose & Glassman 1994).

La hipotensión ortostática es frecuente con los ATC que bloquean los receptores adrenérgicos (Tabla 31.5). La imipramina es más peligrosa para las personas mayores y para aquellos con tendencia a las bajadas de presión o a la hipotensión. Los pacientes de riesgo requieren fármacos más seguros y necesitan medir el cambio ortostático antes y después de una dosis inicial de prueba. Las intervenciones posibles incluyen la educación del paciente, el uso de una mesilla de noche con una luz encendida durante toda la noche, medidas quirúrgicas de soporte y, en casos graves, un mineralocorticoide.

Tabla 31.5 Fármacos antidepresivos utilizados en el tratamiento del dolor crónico

Fármaco	Escala de dosificación oral (mg/día)	Potencia anticolinérgica	Hipotensión ortostática	Sedación
Antidepresivos tipo tricíclicos				
Amitriptilina	10-300	Alta	Moderada	Alta
Clomipramina	20-300	Moderada	Moderada	Moderada
Desipramina	25-300	Baja	Baja	Baja
Doxepina	30-300	Moderada	Moderada	Alta
Imipramina	20-300	Alta	Alta	Moderada
Maprotilina	50-300	Baja	Baja	Alta
Nortriptilina	50-150	Moderada	Baja	Moderada
Ritanserina	10	Nula	Nula	Nula
Trazodona	50-600	Baja	Moderada	Alta
Trimipramina	50-300	Moderada	Moderada	Alta
Antidepresivos tipo ISRS				
Fluoxetina	5-40	Nula	Nula	Nula
Paroxetina	20-40	Baja	Nula	Nula
Ritanserina	20	Nula	Nula	Nula
Citalopram	10-60	Nula	Nula	Nula
Fluvoxamina	50-250	Nula	Nula	Moderada
Sertralina	50-200	Nula	Nula	Baja
Antidepresivo IRSN				
Venlafaxina	37,5-300	Nula	Nula	Baja

Se han descrito varios efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC) (sedación, temblor, convulsiones, insomnio, exacerbación de la esquizofrenia o manía y delirio similar al causado por atropina). Las personas mayores se hallan bajo un riesgo especial, sobre todo si existe lesión cerebral previa o bien si se utilizan combinaciones de fármacos con propiedades anticolinérgicas.

Los ATC potencian a los depresores del SNC (alcohol, ansiolíticos, narcóticos) y a otros anticolinérgicos; antagonizan ciertos antihipertensores (α-metildopa, guanetidina) y pueden producir episodios hipertensivos letales con los inhibidores de la monoaminooxidasa.

Las sobredosis agudas de ATC superiores a 2.000 mg pueden ser fatales. Se desaconseja prescribir inicialmente dosis para más de una semana a los pacientes deprimidos.

No se dispone de estudios bien controlados del uso de ATC en el embarazo. Si no es esencial, es preferible evitar el uso de ATC durante el primer trimestre.

Se han observado reacciones leves por la retirada del fármaco tras el cese súbito de 300 mg/día de imipramina administrada durante 2 meses. Parece más prudente una retirada gradual de los ATC.

A la hora de considerar diversos ensayos de antidepresivos relacionados con el dolor, incluyendo los de la Tabla 31.3, los efectos adversos graves fueron infrecuentes. El delirio (8-13% de pacientes en artículos con datos) y la somnolencia (3-28%) fueron los motivos más habituales de interrupción del tratamiento, y se observaron generalmente con dosis altas y con combinaciones farmacológicas (ATC con neurolépticos o con anticonvulsivantes), especialmente en las personas mayores. El delirio (2%) y las reacciones disociativas (5%) se observaron con el tratamiento combinado entre ATC y litio (Tyber 1974). Se produjo un caso de infarto de miocardio y otro de suicidio en ensayos de ATC solo; ambos pacientes padecían afecciones neoplásicas avanzadas. Otra muerte se produjo en un varón de 80 años con «descompensación cardíaca grave» dentro del primer mes del inicio de la amitriptilina y del ácido valproico por una neuralgia postherpética (Raferty 1979).

En por lo menos dos estudios, los efectos adversos y los índices de abandono se correlacionaron con niveles de plasma altos de ATC y de sus metabolitos (Gerson et al 1997, Kvinesdal et al 1984).

Aunque se sabe poco acerca de los efectos adversos de la administración de ATC a largo plazo, un estudio describió 46 pacientes deprimidos tratados con doxepina durante 2-10 años (Ayd 1979). No se observó ningún paciente con presencia de algún efecto colateral grave o algún deterioro de las funciones intelectuales, sociales o de otro tipo, causados por el fármaco.

Antidepresivos ISRS

Aunque los bloqueantes de recaptación selectiva de la serotonina como la paroxetina y la fluoxetina, parecen ser menos efectivos, podrían beneficiar a algunos pacientes que no responden a los ATC o que presentan cierto riesgo de padecer efectos colaterales producidos por estos fármacos. La mayoría de ISRS no presentan acciones en los receptores anticolinérgicos, adrenérgicos e histaminérgicos y, de este modo, difícilmente pueden producir problemas autonómicos, cardíacos, hipotensión ortostática, sedación o aumento de peso. La sobredosis con estos fármacos es menos peligrosa que con los ATC.

Por otro lado, su uso puede asociarse con un aumento del insomnio, diarrea, náuseas, agitación, ansiedad, exacerbaciones maníacas o psicosis, problemas sexuales, cefalea y temblor. Se ha informado de acatisia, otros efectos extrapiramidales, anorgasmia y de una enfermedad tipo enfermedad del suero con la fluoxetina. Cuando estos fármacos se prescriben junto con serotonérgicos como el litio y/o los inhibidores de la monoaminooxidasa, puede producirse un síndrome hiperserotoninérgico central, que incluye inestabilidad autónoma, hipertermia, rigidez, mioclonías y delirio (Sternback 1991). Otros efectos adversos observados recientemente incluyen balanceo corporal y posibilidad de caídas, enlentecimiento en el nódulo sinusal, pérdida de peso e hiponatremia.

Los antidepresivos ISRS se metabolizan e inhiben las isoenzimas del citocromo 450. Cada ISRS posee un potencial de interacción farmacológica individual a través de los diferentes sistemas de la isoenzima. Pueden producirse interacciones importantes con otros fármacos psicotrópicos, antiarrítmicos, anticonvulsivantes, con la terfenadina, astemizol, cisaprida, tolbutamida y anticoagulantes (Nemeroff et al 1996).

En los ensayos de ISRS citados en la Tabla 31.3 se han observado muy pocos efectos adversos importantes, a excepción de un paciente con zimelidina quien desarrolló un aumento de los niveles de enzimas hepáticas y fiebre (Gourlay et al 1986). Este fármaco ha sido retirado del mercado por problemas similares. Los efectos adversos gastrointestinales fueron más habituales (46% de los pacientes en los estudios detallados). Los índices de abandono se presentaron en un promedio del 10%, pero presentaron una gran variación (0-33%).

Antidepresivos IRSN

La venlafaxina bloquea la recaptación neuronal de serotonina y de noradrenalina, pero apenas posee efectos sobre los receptores muscarínico colinérgico, histamínico y α-adrenérgico. Posee poco potencial de interacción farmacológica. Sin embargo, la venlafaxina puede aumentar los problemas hipertensivos, exacerbar trastornos convulsivos ya existentes y desencadenar trastornos maníacos. Los efectos adversos más habituales incluyen náuseas, astenia, sudoración, anorexia, somnolencia, vértigo y boca seca. En algún ensayo clínico, 2 de 14 pacientes abandonaron el fármaco a causa de los efectos adversos, uno por náuseas y uno por hipertensión, ataxia y somnolencia (Songer & Schulte 1996, Taylor & Rowbotham 1996).

Datos del número necesario de pacientes para dañar

McQuay et al (1996) calcularon las cifras del número necesario de pacientes para dañar (NNH) para los antidepresivos en 2,8 para un daño menor, y en 19,1 para un daño mayor que lleve a la interrupción del tratamiento (NNQ, número necesario para abandonar el tratamiento) en la NPD, mientras que para la NPH calcularon el número en 6,0 para daño menor y en 19,6 para NNQ (Tabla 31.6). Collins et al (2000) establecieron cifras de NNH para daño menor para los antidepresivos tricíclicos en forma combinada en la NPH y NPD en 3,2 y en 14,0 para los NNQ. Las cifras de NNH para daño menor para la gabapentina en la combinación de NPH y NPD ha sido calculada entre 2,5 (Wiffen et al 2001) y 2,6 (Collins et al 2000). Estos datos no indican que exista un perfil de efectos colaterales claramente peor para los antidepresivos en el DN.

Esta revisión sistemática ha revelado que existe un conjunto importante de evidencia científica para el alivio de una variedad de trastornos dolorosos por medio de UN tratamiento antidepresivo. Las bases de esta información han quedado olvidadas hasta la fecha, y en las revisiones anteriores se habían omitido incluir los importantes estudios históricos, probablemente porque no cumplían los criterios establecidos para la inclusión. A principios de la década de 1960, se publicaron series de casos en la literatura francesa que informaron del alivio del dolor (en algunos casos de dolor neuropático) por medio de imipramina oral e inyectada (Laine et al 1962, Paoli et al 1960, Rafinesque 1963). Aunque las respuestas parecieron más pronunciadas en pacientes con trastornos psicológicos, se describieron también en ocasiones en pacientes sin diagnóstico psiquiátrico. El mecanismo de acción no quedó claro para estos investigadores, pero se sugirió una acción tipo leucotomía y un efecto antihistamínico. Lance y Curran (1964) estudiaron la amitriptilina en la cefalea tensional crónica a través de un

Tabla 31.6• Datos sobre el número necesario de pacientes para dañar (NNH) en algunas afecciones de dolor neuropático

	Afección				
Fármaco	NPH	NPD	NPH + NPD	DN	Comentarios
Daño mínimo (NNH)					
Antidepresivos					
McQuay et al 1996	6,0	2,8			Revisión sistemática
Collins et al 2000					Revisión sistemática
Todos los antidepresivos			2,7		
Tricíclicos			3,2		
Anticonvulsivantes					
Wiffen et al 2001					Revisión sistemática
Carbamazepina				3,7	
Gabapentina			2,5		
Fenitoína				3,2	
McQuay et al 1995		3,1			Revisión sistemática
Collins et al 2000					Revisión sistemática
Todos los antidepresivos			2,7		
Gabapentina			2,6		
Dworkin et al 2003			4,3		
Daño mayor (NNQ)					
Antidepresivos					
McQuay et al 1996	19,6	19,1			Revisión sistemática
Collins et al 2000					Revisión sistemática
Todos los antidepresivos			17,0		
Todos los tricíclicos			14,0		
Anticonvulsivantes					
McQuay et al 1995		20,0			Revisión sistemática

Estas cifras deben interpretarse con precaución, ya que involucran estudios con distintos diseños experimentales, cantidades de pacientes y análisis de datos.
NNH, número necesario de pacientes para dañar. El NNQ es el número necesario para abandonar, para tratar el daño mayor y retirada de un estudio.
DN, dolor neuropático; NPD, neuropatía diabética dolorosa; NPH, neuralgia postherpética.

ensayo controlado, observaron que la mayoría de pacientes no estaban deprimidos y establecieron que «no hubo evidencia de que la amitriptilina influenciara selectivamente en aquellos pacientes que presentaban algún grado de depresión». Indicaron que «parece poco probable que la amitriptilina ejerza un efecto analgésico significativo en la cefalea tensional», a pesar de sus resultados de ausencia de efecto en la depresión. Supusieron que un efecto en la vasodilatación podría haber producido el beneficio observado con la amitriptilina. No incluimos este estudio en nuestra revisión de EAC porque no cumplía los criterios (véase Tabla 31.1).

Los resultados obtenidos con imipramina por los autores franceses fueron referenciados en un estudio de la amitriptilina en la NPH por Woodforde y colaboradores (1965), y posiblemente estaban influenciados. Woodforde describió la existencia de alivio en la NPH con amitriptilina en casos intratables de larga duración y con seguimiento prolongado. Pensó que los pacientes estaban deprimidos y que el alivio del dolor estaba asociado con el alivio de la depresión. Merskey y Hester (1972), conscientes del informe de Lance y Curran de 1964, publicaron un informe de pacientes con dolor crónico, incluyendo siete pacientes con NPH tratados con éxito con un tricíclico (generalmente, amitriptilina) y una fenotiacina (generalmente, periciacina), estableciendo que creían que estos fármacos poseían un efecto analgésico independiente de la acción sobre el estado de ánimo. Taub (1973, Taub & Collins 1974) escogieron la amitriptilina para tratar la NPH debido a su efecto sedativo y antidepresivo. Taub añadió una fenotiacina debido al dolor y a la ansiedad persistentes. Finalmente, describió el uso de la perfenacina como neuroléptico, debido a su mejor perfil frente a los efectos adversos. Observó que este último fármaco parecía ser el responsable del alivio del dolor en la combinación. La pauta de amitriptilina de 75 mg y perfenacina 1 mg tres veces al día de Taub se generalizó en Estados Unidos. Ello, junto con la experiencia clínica, llevó a uno de los autores (C. P. N. Watson), en colaboración con Merskey y otros, a dirigir el EAC inicial de la amitriptilina sola frente al placebo (1982) en la NPH y, debido al trabajo de Merskey, a investigar la posibilidad de una acción analgésica independiente.

En términos de EAC que cumplan criterios para esta revisión, fue más probable encontrar estudios con resultados favorables en artritis, cefalea y en NPH y NPD, ya que todos los estudios publicados presentaron resultados favorables en estas dos últimas afecciones. Este hallazgo podría ser debido, simplemente, a un sesgo por no publicar los ensayos con resultado negativo en algunas afecciones. Sólo el 40-50% de los ensayos fueron positivos en la fibromialgia, dolor lumbar o en un grupo variado de dolor de origen no oncológico y no neuropático. Son pocos los estudios realizados en dolor agudo, con estudios de resultados desfavorables para amitriptilina y desipramina en el dolor posquirúrgico (Kerrick et al 1993, Levine et al 1986), aunque resulta interesante la potenciación de la morfina por parte de la desipramina, pero no por la amitriptilina (Levine et al 1986). La duración y la dosis pueden haber sido inadecuadas como para mostrar un efecto en estos ensayos. El único ensayo positivo favorable (Stein et al 1996) evaluaba el alivio de la lumbalgia aguda y utilizaba una dosis mayor de amitriptilina que la utilizada habitualmente para el alivio del dolor (150 mg).

Los EAC de dolor oncológico también son pocos (tres), y notables debido al efecto en el alivio del DN en el cáncer de mama por parte de la amitriptilina (Kalso et al 1995) y la venlafaxina (Tasmuth et al

2002). La dosis de amitriptilina en el ensayo de Kalso et al en 1995 fue mayor (50-100 mg) que en un ensayo desfavorable (30-50 mg) (Mercadante et al 2002).

Los resultados del grupo del dolor no oncológico y no neuropático demuestran que varios antidepresivos con un efecto mixto S y N se asocian con resultados favorables (amitriptilina, imipramina, trimipramina, dosulepina [dotiepina], dibenzepina), al igual que un fármaco de acción predominantemente N (nortriptilina). Algunos fármacos S más selectivos también fueron más efectivos que el placebo (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina). Sólo tres ensayos favorables de este tipo de trastornos fueron estudios frente a frente o comparativos. Frank et al (1988) sugirieron que sólo la amitriptilina (N+S) calmaba el dolor artrítico, en comparación con la desipramina (N) y la trazodona (S). Goldenberg et al (1996) describieron que el efecto de la combinación de fluoxetina (S) y amitriptilina (N+S) era mejor que cuando se administraban por separado en la fibromialgia; sin embargo, la dosis de amitriptilina se había disminuido a 25 mg. Usha et al (1996) hallaron que la fluoxetina era mejor que la amitriptilina (N+S) en diversas afecciones reumáticas, pero de nuevo la dosis de amitriptilina era de sólo 25 mg. En el grupo de «afecciones dolorosas crónicas diversas» (Tabla 31.3) existe evidencia de un efecto de la sertralina (S) en el dolor torácico no cardíaco, de la fluvoxamina (S) en la prostadinia, y de la amitriptilina (N+S) en el dolor facial crónico. Estos datos no permiten sacar conclusiones acerca de la eficacia relativa de los diferentes antidepresivos, ni tampoco en comparación con otros fármacos analgésicos. Tampoco existe información acerca del significado clínico, como la información del NNT en estos estudios.

La mayor parte de la investigación sobre los antidepresivos en el DN se ha realizado en NPH y NPD, que han demostrado ser buenos modelos clínicos experimentales. Este trabajo ha proporcionado mucha información útil, utilizando principalmente el diseño cruzado y un pequeño número de pacientes. Los resultados en las dos afecciones han sido razonablemente similares. Se ha demostrado repetidamente que en la NPH y en la NPD la amitriptilina (N+S) y los fármacos N (maprotilina, desipramina, nortriptilina) son mejores que el placebo. Se han estudiado más antidepresivos en NPD, y existen ensayos favorables en esta afección con imipramina (N+S), al igual que con algunos fármacos S; sin embargo, no queda claro si estos resultados son clínicamente significativos.

¿Qué podemos concluir acerca de la eficacia relativa de estos distintos antidepresivos? Generalmente, parece ser que la mezcla de fármacos N y S (p. ej., la amitriptilina) son más efectivos que los antidepresivos N o S más selectivos (p. ej., la maprotilina y la fluoxetina), aunque la nortriptilina podría presentar un efecto analgésico similar pero ser superior a la amitriptilina debido a la menor presentación de efectos adversos importantes. Resultan interesantes los estudios recientes que indican que los opioides pueden ser más efectivos que los antidepresivos (Raja et al 2002), y que los antidepresivos son similares a la gabapentina en el alivio del dolor y en los efectos adversos (Morello et al 1999). Los datos del número necesario de pacientes para tratar (NNT) y del número necesario para dañar (NNH) extraídos de revisiones sistemáticas y de EAC únicos (véanse las Tablas 31.4 y 31.6) podrían facilitarnos alguna percepción en lo que se refiere a la eficacia relativa y a la seguridad de los antidepresivos frente a otros fármacos, pero, probablemente, deben ser interpretados con prudencia. Estos datos indican que los antidepresivos son probablemente tan seguros y efectivos como los fármacos más nuevos como la gabapentina.

APROXIMACIÓN AL TRATAMIENTO

Al decidir un tratamiento antidepresivo, el antecedente de un fracaso con el uso de un antidepresivo no debería disuadir a los médicos de realizar un nuevo intento, ya que muchos de estos fracasos son debidos a una dosis inicial alta, disconformidad o a un intento de tratamiento inadecuado (una dosis demasiado baja o un período de prueba demasiado corto). Es importante explicar cuidadosamente los objetivos y los efectos adversos del tratamiento antidepresivo a los pacientes. Ellos necesitan saber que existe la posibilidad de una mejoría completa, pero que es poco probable, y que el objetivo del tratamiento es conseguir que el dolor pase de una intensidad importante a moderada o leve (lo que ocurre en el 50-60% de casos). Necesitan saber también que la dosis inicial será baja (10 mg para edades de más de 65 años, y 25 mg para los más jóvenes), y que se irá aumentando lentamente (cada semana, aproximadamente) hasta que se produzca una mejoría satisfactoria o un efecto adverso no tolerable. Es importante informar al paciente de que un incremento de la dosis puede pasar inadvertido hasta al cabo de una semana aproximadamente, y que si se interrumpe, la retirada del fármaco debe ser gradual, y que es probable que se experimenten efectos adversos, siendo los más habituales boca seca, estreñimiento y somnolencia. La sedación puede resultar un efecto útil en los pacientes con insomnio. Puede producirse aumento de peso, por lo que es importante controlar la dieta y el peso diariamente, en particular en la población que ya tiene sobrepeso. La pérdida de la libido puede ser más importante en la población joven. Otros efectos adversos menos frecuentes son las reacciones alérgicas, como el exantema, la taquicardia y el insomnio paradójico. El autor de esta sección (C. P. N. Watson) no recuerda ninguna muerte debida a un tratamiento antidepresivo durante los 30 años de utilización extensa. Generalmente, la presencia de glaucoma o de hipertrofia prostática son contraindicaciones.

Es prudente eliminar cualquier otro analgésico que no esté haciendo efecto, con el fin de minimizar las interacciones entre fármacos, que pueden producir sedación y estreñimiento. Los antidepresivos pueden interactuar con otros fármacos no analgésicos, como por ejemplo aquellos que prolongan el intervalo QT, o interferir con el metabolismo hepático (vía citocromo P450), causando riesgo de taquicardia ventricular (antiarrítmicos, antirretrovirales, antifúngicos, bloqueantes del canal del calcio, antibióticos macrólidos y quinolonas, ISRS, antipsicóticos, tamoxifeno y cisaprida).

Son pruebas basales útiles el control de la presión arterial en bipedestación y en supinación, hematología, función hepática y renal, electrólitos y un ECG.

Es razonable, basándonos en la ciencia y en la experiencia clínica, comenzar con nortriptilina (menos efectos adversos importantes) o con amitriptilina en dosis bajas, por ejemplo de 10 mg en pacientes mayores de 65 años y de 25 mg en los menores de 65 años, y aumentar lentamente la dosis cada una o dos semanas en cantidades similares hasta que se produzca un resultado satisfactorio de alivio del dolor o un efecto adverso. Puede ser útil probar distintos antidepresivos, cambiando de aquellos con un efecto mixto (p. ej., amitriptilina, imipromina) a los N (p. ej., desipramina, maprotilina) o a un fármaco S, ya que las diferencias individuales en los mecanismos inhibidores del dolor podrían indicar que un fármaco es más eficaz para un paciente en concreto.

Es importante realizar un estrecho seguimiento para supervisar el cumplimiento, los incrementos de las dosis y para controlar los efectos adversos. La prescripción preventiva de un laxante y un aerosol para la boca seca son medidas habituales de gran valor. La prescripción de un opioide, si se precisa, (p. ej., oxicodona o morfina) puede ser útil como rescate y para comprobar si el dolor responde a los opioides para utilizar posteriormente una preparación de este tipo de larga acción. No existe una escala terapéutica de niveles en sangre para el tratamiento analgésico antidepresivo, pero los niveles en sangre pueden ser útiles para comprobar el cumplimiento, y como guía para aumentar la dosis en algunos pacientes que requieren dosis más altas que las dosis habituales de 50-75 mg/día para el alivio del dolor descritas en los EAC. Algunos pacientes pueden alcanzar una mejoría considerable y buenos niveles en sangre con dosis bajas de 10-20 mg. Es posible que estos

efectos no estén siempre relacionados con la edad. Una prueba de tratamiento de 3 meses es razonable. El tratamiento combinado es adecuado en casos refractarios que no responden, por ejemplo, combinando un antidepresivo con un opioide y/o gabapentina y/o el parche de lidocaína (lignocaína).

CONCLUSIONES

Se ha demostrado repetidamente que los antidepresivos poseen un efecto analgésico y que mejoran distintos componentes del dolor neuropático: el dolor punzante, el dolor constante y la sensibilidad cutánea. Este efecto es independiente de la acción antidepresora. Los efectos adversos son, con frecuencia, problemáticos, y algunos pueden tratarse antes de que aparezcan. Existe evidencia de que fármacos con un efecto mixto (p. ej., la amitriptilina y la imipramina) pueden ser más efectivos que los fármacos N, como la desipramina y la maprotilina (con excepción de la nortriptilina, la cual es, al parecer, igual que la amitriptilina, pero con menos efectos adversos significativos). Los fármacos S parecen ser menos eficaces, pero pueden ser efectivos en casos individuales. Se precisa un mayor número de estudios comparativos para determinar la eficacia relativa de los antidepresivos y cómo se pueden comparar con otros fármacos, como la gabapentina, la pregabalina, los opioides y otros tratamientos. Algunos fármacos requieren un mayor estudio (doxepina tópica, bupropión); el significado clínico de datos como el NNT debería incorporarse en los futuros estudios, y se necesitan nuevos fármacos y abordajes de tratamiento.

Bibliografía

Alcoff J, Jones E, Rust P et al 1982 Controlled trial of imipramine for chronic low back pain. Journal of Family Practice 14:841–846

Ash G, Dickens C M, Creed F H 1999 The effect of dothiepin on patients with rheumatoid arthritis and depression. Rheumatology 38:959–967

Atkinson J H, Kremer E F, Risch S C et al 1986 Basal and post-dexamethasone cortisol and prolactin concentrations in depressed and non-depressed patients with chronic pain syndromes. Pain 25:23–24

Atkinson J H, Slater M A, Williams R A et al 1998 A placebo controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. Pain 76:287–296

Ayd F J 1979 Continuation and maintenance doxepin therapy: 10 years experience. International Drug Therapy News 14:9–16

Basbaum A I, Fields H L 1978 Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. Annals of Neurology 4:451–462

Blumer D, Zorick F, Heilbronn M et al 1982 Biological markers for depression in chronic pain. Journal of Nervous and Mental Disease 170:425–428

Butler S H, Weil-Fugazza J, Godefroy F et al 1985 Reduction of arthritis and pain behavior following chronic administration of amitriptyline or imipramine in rats with adjuvant-induced arthritis. Pain 23:159–175

Cardenas D D, Wanns C A, Turner J A et al 2002 Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. Pain 96(3):365–373

Caruso I, Sarzi Puttini P C, Boccassini L et al 1987 Double blind study of dothiepin versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. Journal of International Medical Research 15:154–159

Collins S L, Moore R A, McQuay H J 2000 Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. Journal of pain and Symptom Management 20:449–458

Cook R J, Sackett D L 1995 The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. British Medical Journal 310:452–454

Couch J R, Ziegler D K, Hassanein R 1976 Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. Neurology 26:121–127

Descombes S, Brefel-Courban C, Thalamas C et al 2001 Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double blind comparative pilot study. Headache 41:178–182

Diamond S, Baltes B J 1991 Chronic tension headache: treatment with amitriptyline – double blind study. Headache 11:110–116

Dickens C, Jayson M, Sutton C et al 2000 The relationship between pain and depression in a trial using paroxetine in sufferers of chronic low back pain. Psychosomatics 41(6):490–499

Dworkin R H, Corbin A E, Young J P 2003 Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. Neurology 60:1274–1283

Ehrnrooth E, Grau C, Zachariae R et al 2001 Randomized trial of opioids and tricyclic antidepressants for radiation-induced mucositis in head and neck cancer. Acta Oncologica 40(6):745–750

Engel C C, Walker E A, Engel A L et al 1998 A randomized, double-blind, crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. Journal of Psychosomatic Research 44(2):203–207

Fors E A, Sexton H, Gotestam G 2001 The effect of guided imagery and amitriptyline on daily fibromyalgia pain: a prospective randomized controlled trial. Journal of Psychological Research 36:179–187

Frank R G, Kashani J H, Parker J C et al 1988 Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology 15:1632–1638

Gerson G R, Jones R B, Luscombe D K 1977 Studies on the concomitant use of carbamazepine and clomipramine for the relief of postherpetic neuralgia. Postgraduate Medical Journal 53(Suppl 4):104–109

Gingras M 1976 A clinical trial of Tofranil in rheumatic pain in general practice. Journal of International Medical Research 4(Suppl 2):41–49

Goldenberg D L, Felson D T, Dinerman H 1986 A randomized controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 29:1371–1377

Goldenberg D, Schmid C, Ruthazer R et al 1996 A randomized double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in treatment of fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 39:1852–1859

Gomersall J D, Stuart A 1973 Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 36:684–690

Gomez-Perez F J, Rull J A, Dies H et al 1985 Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy: a double-blind, crossover study. Pain 23:395–400

Goodkin K, Gullion C M, Agras W S 1990 A randomized double-blind placebo controlled trial of trazodone hydrochloride in chronic low back pain syndrome. Journal of Clinical Psychopharmacology 10:269–278

Gourlay G K, Cherry D A, Cousins M et al 1986 A controlled study of a serotonin reuptake blocker, zimelidine, in the treatment of chronic pain. Pain 25:35–52

Graff-Radford S B, Shaw L R, Naliboff B N 2000 Amitriptyline and fluphenazine in postherpetic neuralgia. Clinical Journal of Pain 16:188–192

Hameroff S R, Weiss J L, Lerman J C et al 1984 Doxepin effects on chronic pain and depression: a controlled study. Journal of Clinical Psychiatry 45:45–52

Hammack J E, Michalak J C, Loprinzi C L et al 2002 Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. Pain 91(1–2):195–203

Harati Y, Gooch C, Swensen M et al 1998 Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology 50: 1842–1846

Hardman J G, Limbird L E (eds) 2001 Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th edn. McGraw-Hill, New York

Heymann R E, Helfenstein M, Feldman D 2001A double-blind randomized controlled study of amitriptyline, nortriptyline, and placebo in fibromyalgia. Clinical and Experimental Rheumatology 19:697–702

Jadad A R, Moore A, Carroll D et al 1996 Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clinical Trials 17:1–12

Jenkins D G, Ebutt A F, Evans C D 1976 Imipramine in the treatment of low back pain. Journal of International Medical Research 4(Suppl 2):28–40

Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen P J 1995 Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. Pain 64:293–302

Kerrick J M, Fine P G, Lipman A G et al 1993 Low dose amitriptyline as an adjunct to opioids for postoperative orthopaedic pain: a randomized controlled trial. Pain 52:325–330

Kieburtz K, Simpson D, Yiannoutsos C et al 1998 A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. Neurology 51(6):1682–1688

Kingery W 1997 A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndrome. Pain 73:123–139

Kishore-Kumar R, Max M B, Schafer S C et al 1990 Desipramine relieves postherpetic neuralgia. Clinical Pharmacology and Therapeutics 47:305–312

Krishnan K K R, France R D, Pelton S et al 1985 Chronic pain and depression. I. Classification of depression in low back pain patients. Pain 22: 279–287

Kvinesdal B, Molin J, Froland A et al 1984 Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. Journal of the American Medical Association 251:1727–1730

Laine E, Linguette M, Fossati P 1962 Action de l'Imipramine injectable dans les syndromes douloureux. Lille Medical 7:711

Lance J W, Curran D A 1964 Treatment of chronic tension headache. Lancet i:1236–1239

Langohr H D, Stohr M, Petruch F 1982 An open end, double-blind, crossover study on the efficacy of clomipramine in patients with painful mono and polyneuropathies. European Neurology 21:309–317

Lascelles R G 1966 Atypical facial pain and depression. British Journal of Psychiatry 122:651–659

Laupacis A, Sackett D L, Roberts R S 1988 An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. New England Journal of Medicine 318:1728–1733

Leijon G, Boivie J 1989 Central post-stroke pain: a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. Pain 36:27–36

Levine J D, Gordon N C, Smith R et al 1986 Desipramine enhances opiate postoperative analgesia. Pain 27:45–49

Loldrup D, Langemark M, Hansen H J et al 1989 Clomipramine and mianserin in chronic idiopathic pain syndrome. Psychopharmacology 99:1–7

Macfarlane J G, Jalali S, Grace E M 1986 Trimipramine in rheumatoid arthritis: a randomized double-blind trial in relieving pain and joint tenderness. Current Medical Research and Opinion 10:89–93

Martucci N, Manna V, Porto C et al 1985 Migraine and the noradrenergic control of vasomotricity: a study with alpha-2 stimulated and alpha-2 blocker drugs. Headache 25:95–100

Max M B, Culnane M, Schafter S C et al 1987 Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. Neurology 37:589–596

Max M B, Schafer S C, Culnane M et al 1988 Amitriptyline but not lorazepam relieves postherpetic neuralgia. Neurology 38:1427–1432

Max M B, Kishore-Kumar R, Schafter S C et al 1991 Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. Pain 45:3–9

Max M B, Lynch S A, Muir J et al 1992 Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. New England Journal of Medicine 326:1250–1256
McCleane G 2000 Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. British Journal of Clinical Pharmacology 49(6):574–579
McDonald Scott W A 1969 The relief of pain with an antidepressant in arthritis. Practitioner 202:802–807
McQuay H, Carroll D, Jadad A R et al 1995 Anticonvulsant drugs for the management of pain: A systematic review. British Medical Journal 311:1047–1052
McQuay H, Tramer M, Nye B A et al 1996 A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 68:217–227
Meier T, Wasner G, Faust M et al 2003 Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 106:151–158
Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W et al 2002 Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. Tumori 88:239–242
Merskey H, Bogduk N 1994 Classification of chronic pain. IASP Press, Seattle
Merskey H, Hester R A 1972 The treatment of pain with psychotropic drugs. Postgraduate Medical Journal 48:594–598
Monro D, Swade C, Coppen A 1985 Mianserin in the prophylaxis of migraine: a double-blind study. Acta Psychiatrica Scandinavica S320:90–103
Morello C M, Leckband S G, Stone C P et al 1999 Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. Archives of Internal Medicine 159:1931–1937
Nemeroff C B, DeVane C L, Pollack B G 1996 Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. American Journal of Psychiatry 153:311–320
Norregaard J, Danneskiold-Samsoe B, Volkmann H 1995 A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. Pain 61:445–449
Okasha A, Ghaleb H A, Sadek A 1973 A double-blind trial for the clinical management of psychogenic headache. British Journal of Psychiatry 122: 181–183
Onghena P, van Houdenhove B 1992 Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo controlled studies. Pain 49:205–219
Oxman A D, Guyatt G H 1988 Guidelines for reading literature reviews. Canadian Medical Association Journal 138:697–703
Panerai A E, Monza A, Movilia P et al 1990 A randomized double-blind crossover placebo controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants clomipramine and nortriptyline in central pain. Acta Neurologica Scandinavica 82:34–38
Paoli F, Darcourt G, Cossa P 1960 Sur l'action de l'imipramine dans les etats douloureux. Congress of Psychiatry and Neurology, Lille, 1960, Masson, Paris, p 908
Pilowsky J, Hallett E C, Bassett D L et al 1982 A controlled study of amitriptyline in the treatment of chronic pain. Pain 14:169–179
Puttini P S, Cazzola M, Boccasini L et al 1988 A comparison of dothiepin versus placebo in the treatment of pain in rheumatoid arthritis and the association of pain with depression. Journal of International Medical Research 16:331–337
Raferty H 1979 The management of post herpetic pain using sodium valproate and amitriptyline. Journal of the Irish Medical Association 72:399–401
Rafinesque J 1963 Emploi du Tofranil a titre antalgique dans les syndrome douloureux de diverses origines. Gazette Medicale Francais 70:2075
Raja S N, Haythornethwaite J A, Pappagallo M et al 2002 Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology 59:1015–1021
Rice A S C, Maton S and the Postherpetic Neuralgia Study Group 2001 Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized double-blind, placebo-controlled study Pain 94; 215–224
Roose S P, Glassman A H 1994 Antidepressant choice in the patient with cardiac disease: lessons from the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Studies. Journal of Clinical Psychiatry (Suppl A):83–87
Rowbotham M C, Goli V, Kunz N R et al 2004 Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double blind, placebo-controlled study. Pain 110: 697–706
Saper J R, Silberstein S D, Lake A E III et al 1994 Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. Headache 34:497–502
Schreiber S, Vinokur S, Shevelson V et al 2001 A randomized controlled trial of fluoxetine versus amitriptyline in musculoskeletal pain. Israel Journal of Psychiatry 38(2):88–94
Semenchuk M R, Shennan S, Davis B 2001 Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. Neurology 57(9):1583–1588
Sharav Y, Singer E, Schmidt E et al 1987 The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. Pain 31:199–209
Shlay J C, Chaloner K, Max M B et al 1998 Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. Journal of the American Medical Association 280(18):1590–1595
Sindrup S H, Jensen T S 1999 Efficacy of pharmacological treatment of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 83:389–400
Sindrup S H, Jensen T S 2000 Pharmacological treatment of pain in polyneuropathy. Neurology 55: 915–920
Sindrup S H, Ejlertsen B, Froland A et al 1989 Imipramine treatment in diabetic neuropathy: relief of subjective symptoms without changes in peripheral and autonomic nerve function. European Journal of Clinical Pharmacology 37:151–153
Sindrup S H, Gram L F, Brosen K et al 1990a The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. Pain 42:135–144
Sindrup S H, Gram L, Skjold T et al 1990b Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms: a double-blind, crossover study. British Journal of Clinical Pharmacology 30:683–691
Sindrup S H, Grodun E, Gram L F et al 1991 Concentration–response relationship in paroxetine treatment of diabetic neuropathy symptoms: a patient-blinded dose escalation study. Therapeutic Drug Monitoring 13:408–414
Sindrup S H, Bjerre U, Dejgaard A 1992a The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. Clinical Pharmacology and Therapeutics 52:547–552
Sindrup S H, Tuxen C, Gram L F 1992b Lack of effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy. European Journal of Clinical Pharmacology 43:251–255
Sindrup S H, Bach F W, Madsen C et al 2003 Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 60:1284–1289
Sjaastad O 1983 So-called 'tension headache' – the response to a 5-HT uptake inhibitor: femoxetine. Cephalgia 3:53–60
Songer D A, Schulte H 1996 Venlafaxine for the treatment of chronic pain. American Journal of Psychiatry 153:737
Stein D, Floman Y, Elizur A et al 1996 The efficacy of amitriptyline and acetaminophen in the management of acute low back pain. Psychosomatics 37:63–70
Sternback H 1991 The serotonin syndrome. American Journal of Psychiatry 148:705–713
Sternbach R A, Janowsky D S, Huey I Y et al 1976 Effects of altering brain serotonin activity on human chronic pain. In: Bonica J J, Albe Fessard D (eds) Advances in pain research and therapy. Raven, New York p 601–606
Sudoh Y, Cahoon E E, Gerner P et al 2003 Tricyclic antidepressants as long-acting local anaesthetics. Pain 103:49–55
Tammiala-Salonen T, Forssell H 1999 Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. Journal of Orofacial Pain 13:83–88
Tasmuth T, Brita H, Kalso E 2002 Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. European Journal of Pain 6:17–24
Taub A 1973 Relief of postherpetic neuralgia with psychotropic drugs. Journal of Neurosurgery 39:235–239
Taub A, Collins W F 1974 Observations on the treatment of denervation dysesthesia with psychotropic drugs. Advances in Neurology 4:309–315
Taylor K, Rowbotham M C 1996 Venlafaxine hydrochloride and chronic pain. Western Journal of Medicine 165:147–148
Thorpe P, Marchant-Williams R 1974 The role of an antidepressant, dibenzepin (Noveril), in the relief of pain in the chronic arthritic states. Medical Journal of Australia 1:264–266
Turkington D, Grant J B F, Ferrier I N 2002 A randomized controlled trial of fluvoxamine in prostadynia, a male somatoform disorder Journal of Clinical Psychiatry 63: 778–781
Tyber M A 1974 Treatment of the painful shoulder syndrome with amitriptyline and lithium carbonate. Canadian Medical Association Journal 111:137–140
Usha P U, Naidu M U R, Prasad V 1996 An evaluation of antidepressants in rheumatic pain conditions Anaesthesia and Analgesia 83:371–375
Varia I, Logue E, O'Connor C et al 2000 Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of non-cardiac origin. American Heart Journal 140(3):130–136
Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H et al 1997 A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful diabetic neuropathy in diabetics and nondiabetics. Clinical Journal of Pain 12:313–323
Wallace M S, Barger D, Schulteis G 2002 The effect of oral desipramine on capsaicin-induced allodynia and hyperalgesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Anesthesia and Analgesia 95: 973–978
Watson C P N, Babul N 1998 Efficacy of oxycodone in postherpetic neuralgia. Neurology 50:1837–1841
Watson C P, Evans R J, Reed K et al 1982 Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. Neurology 32:671–673
Watson C P N, Chipman M, Reed K et al 1992 Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized double-blind crossover trial. Pain 48:29–36
Watson C P N, Vernich L, Chipman M et al 1998 Amitriptyline versus nortriptyline in postherpetic neuralgia. Neurology 51:1166–1171
Watson C P N, Moulin D, Watt-Watson J et al 2003 Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. Pain 105:71–8
Wiffen P, Collins S, McQuay H et al 2001 Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 3. Oxford Update Software
Woodforde J M, Dwyer B, McEwen B W et al 1965 The treatment of postherpetic neuralgia. Medical Journal of Australia 2:869–872
Ziegler D K, Hurwitz A, Hassanein R S et al 1987 Migraine prophylaxis: a comparison of propranolol and amitriptyline. Archives of Neurology 44:486–489

CAPÍTULO 32

Fármacos anticonvulsivos en el dolor neuropático

Christine N. Sang y Karla S. Hayes

Resumen

La epilepsia y el dolor neuropático se asocian con un exceso de la actividad neuronal; por tanto, ambos procesos pueden tratarse con anticonvulsivos con el objeto de bloquear la excitabilidad o aumentar los mecanismos inhibitorios. La finalidad del tratamiento no consiste sólo en bloquear los mecanismos fisiopatológicos sino también en conseguir este efecto sin afectar la función normal y preservando, así, la calidad de vida de los pacientes. En este punto, los anticonvulsivos actuales carecen de la especificidad farmacológica necesaria para evitar los efectos sobre la actividad fisiológica normal del sistema nervioso central, y suelen asociarse con efectos adversos relacionados con la dosis. Sin embargo, en los últimos años, se han descubierto nuevas moléculas químicas que presentan índices terapéuticos muy amplios.

En este capítulo se comentan los resultados de los estudios clínicos controlados sobre varias afecciones dolorosas de tipo neuropático que han sido publicados en artículos revisados por expertos. En otros capítulos de este libro se evalúan los mecanismos fisiopatológicos básicos y las características clínicas de los síndromes de dolor neuropático. Mientras que el conjunto creciente de datos clínicos sistemáticos deberían confirmar los efectos farmacológicos diferenciados observados en modelos animales de dolor neuropático, basados en las dianas de los mecanismos del dolor, los resultados conseguidos hasta la fecha han sido frustrantes, debido en parte a una serie de cuestiones metodológicas en el diseño de los estudios clínicos de analgésicos.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos anticonvulsivos se han comenzado a utilizar en el tratamiento del dolor neuropático desde poco tiempo después de su introducción en el tratamiento de la epilepsia. El dolor neuropático y la epilepsia se asocian con cambios diferenciales en la expresión de la subunidad del canal del sodio y del calcio que produce cambios funcionales. Se han descrito cambios moleculares y funcionales en los canales del sodio dependientes de voltaje en modelos animales con epilepsia (Ellerkmann et al 2003). En la lesión crónica del nervio, se cree que la redistribución y la alteración de la composición de las subunidades de los canales del sodio y del calcio dan lugar a las despolarizaciones ectópicas a lo largo de la vía sensitiva (Wall & Devor 1983). De este modo, los mecanismos subyacentes por los que los anticonvulsivos actúan sobre la excitabilidad patológica pueden ser similares tanto en la epilepsia como en el dolor neuropático.

Desde el descubrimiento de la fenitoína en 1938 (Merritt et al 1938), que fue seguido por el rápido desarrollo y la disponibilidad de nuevos anticonvulsivos en los últimos 40 años, los médicos han tratado empíricamente los síndromes dolorosos (como neuralgia del trigémino, catalogada por Trousseau en 1885 como neuralgia epileptiforme) con anticonvulsivos disponibles para uso clínico. La fenitoína fue el primer anticonvulsivo utilizado para tratar neuralgias faciales, como describió Bergouigan (1942). En las últimas décadas, el desarrollo de modelos animales de estudios farmacológicos utilizando diversos modelos conductuales de dolor mediante distintos tipos de lesión del sistema nervioso central y periférico ha provocado un aumento de nuevos usos potenciales de los anticonvulsivos en el dolor neuropático.

Los modelos animales para el desarrollo y evolución de las convulsiones y sus desencadenantes han proporcionado criterios de evaluación fácilmente mesurables y que se pueden evaluar en forma explícita y con un valor predictivo aparentemente mejor que los modelos de estudios conductuales en ratas neuropáticas. El desencadenante implica la estimulación eléctrica repetida por debajo del umbral y que, eventualmente, provoca una descarga espontánea o convulsión (Novacovic et al 1998, Racine 1972). El desencadenante también involucra una compleja serie de diversos mecanismos neurobiológicos en los distintos estadios de las convulsiones y respuesta diferencial a los fármacos. En la práctica clínica, el tipo de epilepsia orienta en la elección del anticonvulsivo, sin embargo estas guías son menos claras en lo que se refiere al uso de fármacos anticonvulsivos en el dolor neuropático, salvo con la excepción de que la neuralgia del trigémino, en contraposición con otros dolores neuropáticos, responde particularmente bien a la carbamazepina.

Aunque todavía no se ha aclarado por qué los bloqueadores de los canales del sodio protegen frente al dolor o las convulsiones, en los últimos años ha habido una avalancha en la generación de datos generados que han identificado subtipos de canales del sodio y sus expresiones diferenciales en los distintos modelos de dolor. Por ejemplo, la lesión nerviosa experimental se ha asociado con un aumento de la expresión de $Na_v1.8$ en los nociceptores cercanos a la zona de lesión, lo que produce descargas ectópicas espontáneas que disminuyen el umbral de la activación mecánica (Roza et al 2003, Sotgiu et al 2004). Curiosamente, en ratas con lesión constrictiva del nervio ciático, la rizotomía aguda no altera la hiperactividad de las neuronas espinales, mientras que la administración sistemática de lidocaína sí lo hace. Esto sugiere que el mantenimiento de la actividad neuronal espinal es independiente de la hiperactividad ganglionar de la raíz dorsal (Omana-Zapata et al 1997). Sin embargo, en modelos animales de neuropatía y en estudios microneurográficos o psicofísicos en humanos con dolor neuropático hay varias líneas de evidencia que demuestran que la excitación ectópica de los nociceptores surge desde la periferia. Debido a que los fármacos anticonvulsivos atraviesan rápidamente la barrera hematoencefálica, no es posible definir de forma clara si su acción analgésica se produce en el sistema nervioso central, en el periférico o en ambos. De hecho, los bloqueadores del canal del sodio inhiben la actividad ectópica y espontánea en el neuroma, en el ganglio de la raíz dorsal y en el asta dorsal de la médula espinal (Devor et al 1992, Omana-Zapata et al 1997, Rogawski 2002). Por tanto, la eficacia empírica de los antiguos anticonvulsivos ha permitido comprender el papel que los canales de sodio dependientes de voltaje tienen en el dolor, y ha contribuido al descubrimiento de nuevas dianas selectivas y al desarrollo de fármacos específicos.

La mayoría de los anticonvulsivos disponibles para uso clínico comparten la capacidad de bloquear los canales del sodio dependientes de voltaje en forma dependiente del uso (Todorovic et al 2004) e incluyen: fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, zonisamida,

etosuximida, felbamato y topiramato. Muchos de los anticonvulsivos disponibles actúan en varias dianas moleculares. Algunos no bloquean directamente los canales del sodio, pero, en última instancia, todos (por lo menos en forma indirecta) actúan en los sistemas de canales iónicos (Todorovic et al 2004). Estos fármacos incluyen los agonistas del receptor $GABA_A$ (fenobarbital, felbamato, topiramato y benzodiazepinas), los bloqueadores de la transaminasa $GABA_A$ (vigabatrina), los bloqueadores del transportador $GABA_A$ (tiagabina), el fenobarbital y los antagonistas del receptor del glutamato (felbamato y topiramato). Se ha postulado que varios anticonvulsivos poseen un acción directa sobre los canales del calcio, incluyendo a los activados por alto voltaje (lamotrigina), los tipo T (etosuximida, zonisamida y topiramato) y las subunidades moduladoras α2δ (gabapentina y pregabalina). Clínicamente, se ha demostrado que los bloqueadores de los canales del sodio dependientes del uso y del voltaje controlan las convulsiones tonicoclónicas parciales y generalizadas, mientras que los fármacos que potencian los sistemas inhibitorios son más efectivos en las convulsiones parciales. Los anticonvulsivos que tienen varias dianas son más efectivos en los síndromes convulsivos mixtos (Todorovic et al 2004). Actualmente, se desconoce si existen diferentes respuestas farmacológicas en las distintas neuropatías dolorosas.

Wiffen et al han descrito en estudios aleatorios y controlados de analgésicos que los anticonvulsivos utilizados con mayor frecuencia muestran un rango relativamente amplio en los ratones del número necesario a tratar (NNT) para lograr analgesia y en el número necesario para producir efectos adversos (NNH) (Wiffen et al 2000). Los valores de NNT (intervalo de confianza 95%) fueron: 2,5 (2,0-3,4) para la carbamazepina en la neuralgia del trigémino, 3,2 (2,4-5,0) para la gabapentina en la neuralgia postherpética, 2,1 (1,5-3,6), para la fenitoína en la neuropatía diabética, 2,3 (1,6-3,8) para la carbamazepina en la neuropatía diabética, y 3,8 (2,4-8,7) para gabapentina en la neuropatía diabética. La carbamazepina no presentó ningún efecto en el dolor postembólico. Combinando los resultados de todos los estudios, los valores NNH para cada fármaco fueron: 3,7 (2,4-7,8) para carbamazepina, 2,5 (2,0-3,2) para gabapentina, y 3,2 (2,1-6,3) para fenitoína. La revisión de estos datos, tal como los muestran las puntuaciones NNT y NNH, no permiten una puntuación de los tratamientos en varios síndromes de dolor neuropático.

En este capítulo se presentan los anticonvulsivos disponibles para uso clínico en dos categorías: los que poseen un mecanismo de acción primaria relacionado con los canales del sodio dependientes de voltaje, y los que presentan un mecanismo de acción independiente de estos canales. Sólo se revisarán los estudios de dolor neuropático aleatorios y controlados con placebo. La Tabla 32.1 muestra los estudios aleatorios y controlados con resultados positivos ordenados según diagnóstico.

Tabla 32.1 Estudios aleatorios y controlados de anticonvulsivos en subgrupos diagnosticados de dolor neuropático que muestran mejoría estadísticamente significativa en el análisis principal

Estadio de la enfermedad y fármaco	Estudios aleatorios con resultados positivos
Neuropatía diabética	
Carbamazepina	Rull et al 1969, Wilton 1974
Gabapentina	Backonja et al 1998
Fenitoína	Chadda & Mathur 1978
Pregabalina	Richter et al 2002, Tremont-Lukats et al 2000
Topiramato	Raskin et al 2004
Enfermedad de Fabry	
Fenitoína	Lockman et al 1973
Neuralgia del trigémino	
Carbamazepina	Campbell et al 1966, Killian & Fromm 1968, Nicol 1969, Rockliff & Davis 1966
Lamotrigina	Zakrewska et al 1997
Neuralgia postherpética	
Carbamazepina	Killian & Fromm 1968
Gabapentina	Rice & Maton 2001, Rowbotham et al 1998
Pregabalina	Dworkin et al 2003, Sabatowski 2004
Polineuropatía por VIH	
Lamotrigina	Simpson et al 2000
Dolor central postembólico	
Carbamazepina	Leijon & Boivie 1989
Lamotrigina	McCleane 1998, Vestergaard et al 2001
Dolor por lesión de la médula espinal	
Gabapentina	Levendoglu et al 2004, Tai et al 2002
Dolor neuropático mixto	
Gabapentina	Serpell 2002
Fenitoína	McCleane 1999a
Ácido valproico	Kochar et al 2002
Dolor de miembro fantasma	
Gabapentina	Bone et al 2002
Síndrome de Guillain-Barré	
Gabapentina	Pandey et al 2002

ANTICONVULSIVOS CON MECANISMO DE ACCIÓN QUE INVOLUCRA A LOS CANALES DEL SODIO DEPENDIENTES DEL VOLTAJE

Fenitoína

Las propiedades analgésicas de la fenitoína se asocian con su efecto en los canales del sodio y en su capacidad para inhibir la despolarización repetitiva de los aferentes periféricos lesionados, de suprimir descargas ectópicas espontáneas y de inhibir la liberación de glutamato presináptico (Yaari & Devor 1985).

El efecto de la fenitoína en afecciones de dolor neuropático se ha evaluado sólo en pequeños estudios cruzados que proporcionan escasa información acerca de los criterios de inclusión y exclusión, criterios de evaluación y condiciones de aleatorización y enmascaramiento, dificultando asegurar la fiabilidad de los datos. Además, en algunos estudios no queda claro qué niveles plasmáticos se han alcanzado, dada la notoria variabilidad farmacocinética lineal e interindividual de la fenitoína y la ausencia de dosis de carga. Estudios a doble ciego, controlados con placebo han demostrado efectos analgésicos en la neuropatía diabética (Chadda & Mathur 1978) y en la enfermedad de Fabry (Lockman et al 1973). Un estudio de Sandek et al no pudo demostrar un resultado efectivo en la neuropatía diabética (Sandek et al 1977) en una dosis previamente efectiva (Chadda & Mathur 1978). En un estudio cruzado, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en 20 pacientes con crisis aguda de dolor neuropático McCleane (1999a) demostró que la fenitoína intravenosa en dosis de 15 mg/kg durante 2 horas poseía un efecto estadísticamente significativo. Además, en el

grupo de fenitoína intravenosa, se produjeron reducciones significativas en el dolor de tipo urente, punzante en la hiperestesia y el entumecimiento durante el período de infusión, cuando se comparaba con el grupo placebo. También se observó una reducción global del dolor de tipo significativo durante el período de infusión en el grupo de fenitoína intravenosa. La disminución global del dolor se prolongó durante 1 día, la de la hiperestesia 2 días y la del dolor punzante 4 días después de la infusión. Por tanto, la duración de los efectos fue mayor que la duración de la infusión y la vida media plasmática de la fenitoína. Hasta la fecha, no se han publicado estudios con fosfenitoína intravenosa, un profármaco de la fenitoína, en el dolor neuropático.

Carbamazepina

La carbamazepina reduce la actividad espontánea en neuromas experimentales (Burchiel 1988). Este fármaco es un derivado del iminoestilbeno que se relaciona químicamente con los antidepresivos tricíclicos. Inhibe la recaptación de noradrenalina y modula las ondas del sodio dependientes de voltaje mediante frecuencia y voltaje. Por tanto, probablemente aumenta los mecanismos inhibitorios descendientes endógenos y suprime la actividad neuronal espontánea (White 1999).

Neuralgia del trigémino

Los efectos analgésicos de la carbamazepina en la neuralgia del trigémino se describieron inicialmente en 1962 (Blom 1962). Se han publicado tres estudios cruzados, aleatorios, doble ciegos y controlados con placebo que demuestran un efecto significativo de la carbamazepina en comparación con el placebo después de un período de tratamiento de 3 días a 2 semanas. En uno de ellos, se demostró que después de 3 días de tratamiento, el 80% de los pacientes (16 de 20) controlaron el dolor de forma satisfactoria con carbamazepina, tanto si se administraba sola o en combinación con fenitoína (Rockliff & Davis 1966). Otro estudio demostró que el tratamiento con carbamazepina produjo al menos una «buena respuesta» en el 73% de pacientes (27 de 37) después de 14 días de tratamiento (Nicol 1969). El tercer estudio mostró una reducción del 58% de la intensidad del dolor en 70 pacientes tratados con carbamazepina durante 14 días, pero la mitad de los sujetos del grupo de carbamazepina desarrollaron efectos colaterales que podrían haber contribuido al desenmascaramiento de los tratamientos del estudio (Campbell et al 1966).

Neuropatía diabética

Tres estudios clínicos cruzados y aleatorios evaluaron el efecto de la carbamazepina en la neuropatía diabética dolorosa. Dos de ellos se controlaron con placebo y demostraron la efectividad de la carbamazepina sobre el placebo (Rull et al 1969, Wilton 1974). El tercer estudio no pudo detectar una diferencia significativa entre la carbamazepina y la combinación de nortriptilina y flufenacina. Sin embargo, la proporción de pacientes que desarrollaron efectos adversos fue mayor en el grupo que recibieron nortriptilina y flufenacina en comparación con el grupo que recibió carbamazepina. Además, es probable que el estudio no presentara una potencia suficiente para detectar una diferencia de tratamiento (Gómez-Pérez et al 1996).

Dolor postembolia

En un estudio en el que se evaluó el efecto de la carbamazepina en el dolor central postembólico realizado por Leijon & Boirie (1989) no se pudo demostrar un efecto significativo, a pesar de contar con una suficiente sensibilidad para detectar un efecto analgésico significativo del control positivo con amitriptilina.

Lamotrigina

La lamotrigina es un derivado de la feniltriacina que bloquea los canales del sodio dependientes del voltaje e inhibe la liberación de glutamato desde las neuronas presinápticas (McNamara 1996). También se piensa que modula las corrientes del calcio y del potasio (Grunze et al 1998). Se han publicado al menos 10 estudios aleatorios y controlados (Bonicalzi et al 1997, Eisenberg et al 2001, Grunze et al 1998, Klamt & Posner 1999, McCleane 1999b, Simpson et al 2000, Vestergaard et al 2001, Webb & Kamali 1998, Zakrzewska et al 1997), demostrándose la eficacia de la lamotrigina en siete de ellos, aunque no en los tres restantes.

Neuralgia del trigémino

La lamotrigina mostró una mejoría significativa en comparación con el placebo en un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo, en 14 pacientes con neuralgia del trigémino refractaria (Zakrzewska et al 1997). El período de tratamiento fue de 2 semanas, alternando con un período de aclaramiento de 3 días. En base a un análisis del índice compuesto de eficacia que comparó el número de pacientes con mayor eficacia en el grupo de lamotrigina con respecto al número de pacientes con mayor eficacia en el grupo de placebo se demostró que el grupo de lamotrigina fue superior al grupo de placebo. La eficacia de un tratamiento sobre el otro fue determinada de acuerdo con una puntuación basada en el uso de medicación de rescate, puntuaciones de escalas de dolor o evaluaciones globales. Once de los 13 pacientes elegibles para inclusión en el índice compuesto de eficacia propuesto mostraron una mayor eficacia de la lamotrigina comparada con el placebo.

Neuropatía por VIH

Un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, evaluó la eficacia de la lamotrigina en el tratamiento de la polineuropatía sensitiva distal en 42 sujetos (Simpson et al 2000). Los pacientes debían recibir un tratamiento antirretroviral estable dentro de las 8 semanas anteriores de la aleatorización, o no recibir tratamiento. El período de tratamiento con el fármaco de estudio fue de 14 semanas. El índice de abandono fue alto, en general debido a los efectos adversos (exantema). De los 29 pacientes que completaron el estudio, 20 recibieron lamotrigina y 9 placebo. La reducción media del dolor desde la evaluación basal a la semana 14, calculada en una escala de 10 (Gracely 1978), fue mayor en el grupo de la lamotrigina (–0,55) que en el grupo del placebo (–0,18). La diferencia alcanzó un nivel estadísticamente significativo sólo cuando se incluyeron los últimos valores de los sujetos que abandonaron el estudio, pero no cuando se incluían los valores basales (análisis por intencion de tratar). Este método permite detectar eficacia en un pequeño estudio cuando existe una diferencia en el índice de abandonos entre el fármaco activo y el placebo, aunque puede suponer un sesgo si los abandonos se produjeron principalmente por ausencia de eficacia y no por el desarrollo de efectos adversos del fármaco (Edwards et al 2004).

El mismo equipo (Simpson et al 2003) publicó un estudio aleatorio controlado en el que 228 pacientes recibieron lamotrigina o placebo durante una fase de tratamiento de 7 días con dosis escalonadas, seguida de una fase de mantenimiento de 4 semanas. La aleatorización se estratificó en función de si los pacientes recibían o no tratamiento antirretroviral neurotóxico concomitante (en el grupo con terapia antirretroviral, 62 pacientes recibieron lamotrigina y 30 placebo; en el grupo de pacientes sin tratamiento antirretroviral, 88 pacientes lamotrigina y 47 placebo). Aunque el estudio no

pudo detectar una reducción significativa de la intensidad del dolor en ninguno de los subgrupos (utilizando la escala de Gracely), en el subgrupo que recibía terapia antirretroviral se observó una mejoría significativa en la intensidad del dolor utilizando una escala visual analógica y las puntuaciones de diferencias en el dolor global realizadas por el paciente y el médico, en comparación con el placebo. La observación de que la lamotrigina puede reducir la intensidad del dolor en una forma diferente en el grupo que recibe tratamiento antirretroviral de forma concomitante se puede explicar, en parte, por una respuesta marginal del placebo a través de todos los criterios de evaluación de la eficacia en este subgrupo en comparación con el resto del grupo de estudio.

Neuropatía diabética

En un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo de 59 pacientes, la lamotrigina administrada durante un período de 8 semanas en una pauta de dosis ascendente en forma gradual (25 a 400 mg/día) redujo significativamente la intensidad del dolor (Eisenberg et al 2001). Para una dosis de lamotrigina de 200 mg/día, las puntuaciones diarias de dolor en el grupo tratado con lamotrigina se redujeron de 6,4 ± 0,1 a 4,2 ± 0,1, mientras que en el grupo de control se redujeron de 6,5 ± 0,1 a 5,3 ± 0,1.

Dolor central postembólico

Dos estudios controlados mostraron que la lamotrigina es efectiva en la reducción del dolor en pacientes con dolor central postembólico (McCleane 1998, Vestergaard et al 2001). En el primero (McCleane 1998), un estudio doble ciego controlado con placebo en 31 pacientes, de los cuales 22 completaron el estudio, la lamotrigina redujo de forma efectiva los valores medios de dolor en comparación con el placebo. Los criterios de evaluación secundarios de dolor físico y dolor espontáneo también fueron significativamente diferentes en el grupo de la lamotrigina frente al grupo del placebo. En un segundo estudio cruzado aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, llevado a cabo en 30 pacientes con dolor central postembólico durante dos períodos de tratamiento de 8 semanas (Vestergaard et al 2001), la lamotrigina a razón de 200 mg/día redujo significativamente la intensidad del dolor en comparación con placebo. La reducción del dolor se acompañó de un descenso de los valores globales del dolor y de la alodinia al frío, pero no de otros parámetros secundarios de evaluación de eficacia.

Lesión de la médula espinal

En un estudio cruzado, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, de 30 pacientes con lesión de la médula espinal y dolor neuropático se administró lamotrigina (hasta 400 mg/día) durante un período de 9 semanas (Finnerup et al 2002). Veintidós pacientes completaron el estudio. No se observó ningún efecto de la lamotrigina estadísticamente significativo; sin embargo, en el grupo con la dosis más alta la lamotrigina redujo significativamente el dolor en pacientes con lesión incompleta de la médula espinal al nivel o por debajo del nivel de la lesión.

Dolor neuropático mixto

Un estudio aleatorio, controlado con placebo evaluó la lamotrigina en 100 pacientes con dolor neuropático basándose en sus síntomas de presentación (dolor punzante o lancinante, urente, entumecimiento, alodinia y parestesia o disestesia, McCleane 1998). No está claro cuántos pacientes incluidos en este estudio presentaban lesión nerviosa periférica demostrable. El estudio fue incapaz de detectar un efecto significativo del tratamiento, probablemente a causa de la heterogeneidad del grupo de estudio (y, por tanto, de una potencia inadecuada) y de la dosificación inapropiada, ya que en este estudio «un número de pacientes» alcanzó un resultado positivo con lamotrigina cuando la dosis se aumentó a 600 mg/día (McCleane 1999b).

Oxcarbazepina

La oxcarbazepina es un análogo 10-keto de la carbamazepina. Después de la administración oral, la oxcarbazepina se absorbe completamente y se metaboliza casi completamente en su metabolito farmacológicamente activo 10-monohidroxi, el cual carece de la toxicidad observada con los metabolitos epóxidos de la carbamazepina. La oxcarbazepina se une a los canales del sodio en su estado inactivo (Ichicawa et al 2001), a la vez que aumenta la conductancia del potasio y modula los canales del calcio dependientes del voltaje.

Un metaanálisis de tres estudios no publicados doble ciego comparó la oxcarbazepina con la carbamazepina en la neuralgia del trigémino (Beydoun 2002). Sesenta y nueve pacientes con nuevo diagnóstico de neuralgia del trigémino o neuralgia idiopática refractaria fueron aleatorizados a recibir oxcarbazepina, y 61, carbamazepina. No se observaron diferencias significativas en la eficacia global, en la reducción del número de crisis semanales, ni en el dolor provocado entre los dos grupos. La tolerancia para la oxcarbazepina fue mejor que para la carbamazepina.

Topiramato

El topiramato posee varios mecanismos de acción, muchos de los cuales son importantes en el tratamiento del dolor neuropático. Se ha demostrado que bloquea los canales del sodio dependientes del voltaje, inhibe los canales del calcio tipo L dependientes del voltaje, potencia la inhibición GABAérgica al facilitar la acción de los receptores $GABA_A$, bloquea la actividad excitatoria del glutamato a través de los receptores AMPA y keinato, e inhibe la anhidrasa carbónica (Rosenfield 1997).

Neuropatía diabética

Un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, con 323 pacientes, evaluó el topiramato en la neuropatía diabética dolorosa (Raskin et al 2004). El topiramato fue titulado en la dosis máxima tolerada durante un período de 8 semanas, y seguido de un período de mantenimiento de 4 semanas. El topiramato produjo un descenso estadísticamente significativo de las puntuaciones en la última visita (68,0 ± 46,2 mm) comparado con los de los sujetos que recibieron placebo (69,1 ± 54,0 mm).

Existen tres estudios clínicos llevados a cabo simultáneamente, diseñados de forma idéntica, aleatorios, controlados, a respuesta la dosis, en 1.259 sujetos con neuropatía diabética dolorosa que no alcanzaron relevancia estadística (Thienel et al 2004). Los sesgos potenciales de estos estudios incluyeron la ausencia de un valor basal mínimo de intensidad del dolor (hasta un 20% en el grupo de fármaco activo y con placebo tenían valores de escala visual analógica en < 40 mm durante la evaluación basal, con valores tan bajos como 3,5 mm en la aleatorización) y el uso libre de fármacos de rescate de acción corta (incluyendo los opioides) que pueden haber aumentado la respuesta de placebo. Aunque se observó una distribución desigual de abandonos debido a los efectos adversos en favor del grupo del topiramato, los análisis post hoc de los sujetos que completaron el estudio presentaban el mismo patrón que el del análisis por intención de tratar.

ANTICONVULSIVOS CON MECANISMO PRIMARIO DE ACCIÓN QUE NO INVOLUCRA A LOS CANALES DEL SODIO DEPENDIENTES DE VOLTAJE

Gabapentina

La gabapentina no modifica de forma directa las corrientes de los canales del sodio ni altera la descarga sostenida de los potenciales de acción en cultivos de neuronas (Rock et al 1993, Taylor 1993). En la incubación in vitro prolongada, la gabapentina disminuye la descarga sostenida de los potenciales de acción dependientes del sodio (Wamill et al 1994) y suprime las descargas ectópicas después de la lesión del nervio (Pan et al 1999).

La gabapentina es un análogo estructural del GABA que se desarrolló inicialmente como un agonista GABA, pero, de hecho, no posee afinidad selectiva para los receptores $GABA_A$ (Ng et al 2001) o $GABA_B$ (Jensen et al 2002, Lanneau et al 2001). La gabapentina puede influir en la síntesis y liberación del GABA (Taylor et al 1998), pero no afecta a la recaptación y al metabolismo del GABA endógeno (Goldlust et al 1995, Su et al 1995). El lugar de unión específico de la gabapentina se identificó como la subunidad α2δ de los canales del calcio dependientes del voltaje (Gee et al 1996), con una mayor afinidad para el subtipo $\alpha 2\delta_1$ (Marais et al 2001). La gabapentina puede inhibir las corrientes del calcio de umbral alto en cultivos de neuronas sensitivas (Sutton et al 2002) e inhibir la liberación de aminoácidos excitatorios por medio de la interacción con los canales del calcio (Fink et al 2000). Aunque los canales del calcio dependientes del voltaje se han implicado en la hiperalgesia (Malmberg et al 1994), todavía no está claro cuáles son los mecanismos exactos por los que la gabapentina ejerce su efecto analgésico. La gabapentina también interactúa con el complejo receptor de NMDA a nivel del sitio de unión de la glicina (Jun et al 2004).

Neuralgia postherpética

En 1998, en un estudio clínico aleatorio, controlado, se evaluó el efecto de la gabapentina (n = 113) comparado con el del placebo (n = 116) en la neuralgia postherpética durante un período de tratamiento de 8 semanas (Rowbotham et al 1998). Los sujetos del grupo de la gabapentina presentaron una reducción significativa en la media diaria de intensidad del dolor desde 6,3 a 4,3 (escala de 0 a 10) en comparación con el grupo placebo (6,5 a 6,0). En la octava semana de tratamiento, el NNT fue de 3,2 para la evaluación del alivio del dolor moderado o mayor, y de 13,9 para la ausencia de dolor. Un segundo estudio clínico aleatorio, controlado, de respuesta a la dosis, reunió 334 sujetos con neuralgia postherpética que recibieron gabapentina en dosis de 1.800 a 2.400 mg diarios, o placebo dividido en tres dosis en un período forzado mayor de 7 semanas (Rice & Maton 2001). La media diaria de intensidad de dolor mejoró de forma significativa con gabapentina (las diferencias en la media de intensidad fueron –34,5% para la dosis de 1.800 mg, –34,4% para la dosis de 2.400 mg, y 15,7% para el grupo del placebo).

Neuropatía diabética dolorosa

En un estudio multicéntrico, aleatorio (84 sujetos con gabapentina y 81 con placebo), controlado con placebo, la monoterapia con gabapentina en una dosis máxima de 3.600 mg/día disminuyó el dolor asociado a la neuropatía diabética en una escala de 0 a 10 de 6,4 a 3,9, en comparación con la reducción del 6,5 al 5,1 en el grupo placebo (Backonja et al 1998). Los datos también demostraron que los sujetos que recibieron gabapentina presentaron un mejor descanso nocturno y una mejor calidad de vida. Un segundo estudio clínico (Gorson et al 1999) evaluó la gabapentina en 40 sujetos con neuropatía diabética en un estudio clínico cruzado, aleatorio, controlado, de 6 semanas de duración con una dosis máxima de 900 mg/día. No se observó ningún efecto significativo, debido en parte, probablemente, a una dosificación inadecuada.

Backonja & Glanzman (2003) citan un estudio clínico no publicado realizado por Reckless et al (datos de archivo, estudio 945-224, Pfizer Inc., 2000) que se realizó en el Reino Unido y en Sudáfrica, y que incluyó 325 pacientes con neuropatía diabética dolorosa. Los sujetos fueron aleatorios a recibir gabapentina (600, 1.200 o 2.400 mg/día) o placebo. La duración del período de titulación dependía del grupo de dosis; el período de mantenimiento fue de 7 semanas en todos los grupos de tratamiento. No se observaron reducciones significativas en la intensidad del dolor en ninguno de los grupos de dosis en comparación con el grupo placebo. Los índices de respuesta medios (definidos como una reducción > 50% en la intensidad del dolor) fue de 25, 16, 40 y 30% en los grupos que recibieron placebo, 600, 1.200 y 2.400 mg/día, respectivamente.

Síndrome de Guillain-Barré

El 89% de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré presenta dolor durante el curso de la enfermedad. Los cuadros dolorosos en este síndrome incluyen dolor en la espalda y en la pierna, dolor disestético y dolor miálgico en las extremidades, dolor visceral, parálisis por presión y cefalea disautonómica, lo que sugiere mecanismos nociceptivos y neuropáticos. En un estudio cruzado, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, 18 pacientes con síndrome de Guillain-Barré ingresados en una unidad de cuidados intensivos para soporte ventilatorio recibieron gabapentina (15 mg/kg/día en tres dosis divididas) o placebo durante 7 días (Pandey et al 2002). Las puntuaciones numéricas medias de dolor en el grupo con tratamiento activo disminuyó significativamente en comparación con las del placebo en el segundo día de tratamiento (de 7,22 a 2,33 en el grupo de la gabapentina, comparado con 7,83 a 5,76 en el grupo del placebo), permaneciendo estables durante el resto del estudio. Además, se redujo de forma significativa la necesidad de analgésicos de rescate durante el período de gabapentina en comparación con el período placebo.

Síndrome del complejo regional del dolor tipo I

El grupo de Van de Vusse evaluó la gabapentina en un diseño cruzado, aleatorio, doble ciego, llevado a cabo en 58 pacientes (Van de Vusse et al 2004). La gabapentina se tituló hasta 1.800 mg/día durante 4 días, y la dosis se mantuvo durante 17 días. El criterio de evaluación principal fue la intensidad global de dolor (100 mm en una escala visual analógica). Los criterios de evaluación secundarios incluyeron una evaluación de la percepción global del paciente basada en siete puntos y la evaluación de alodinia dinámica y estática. A los pacientes y a sus médicos se les administró un cuestionario anónimo que demostró que, en promedio, ambos fueron capaces de adivinar qué tratamientos estaban recibiendo durante cada período, y fueron influenciados de forma importante por la aparición de efectos adversos. A pesar de esto, no se observó una correlación clara entre la aparición de efectos colaterales y el alivio del dolor.

Síndrome de dolor de miembro fantasma

En un estudio cruzado, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó la gabapentina en el síndrome de dolor de miembro fantasma (Bone et al 2002). Se aleatorizaron 19 pacientes, de los cuales 14 completaron ambos grupos del estudio. Las diferencias medias de la intensidad del dolor, de acuerdo con los cálculos basados en la escala visual analógica, fueron significativamente mayores que el placebo para la

gabapentina (hasta 2.400 mg/día) al final de los períodos de tratamiento de 6 semanas (3,2 frente a 1,6), pero el efecto pudo haber sido clínicamente no significativo.

Mastectomía posquirúrgica

Dos estudios controlados estudiaron la eficacia de la gabapentina en el dolor posquirúrgico posterior a una mastectomía (Dirks et al 2002, Fassoulaki et al 2002). El primero fue un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, de 70 pacientes que recibieron una dosis única de 1.200 mg de gabapentina o placebo 1 hora antes de la mastectomía (Dirks et al 2002). El dolor en reposo no se redujo de forma significativa. La necesidad de morfina tras la cirugía en 31 pacientes que recibieron gabapentina se redujo significativamente en comparación con las pacientes que recibieron placebo (15 frente a 29 mg), y el dolor relacionado con la actividad a las 2 y 4 horas después de la mastectomía radical se redujo significativamente.

El segundo estudio evaluó la mexiletina y la gabapentina en el dolor agudo y crónico asociado con la cirugía de cáncer de mama en 75 pacientes (Fassoulaki et al 2002). Las pacientes se aleatorizaron a uno de los tres grupos siguientes: 200 mg de mexiletina junto con cápsulas de placebo (de aspecto idéntico a la gabapentina) tres veces al día, 400 mg de gabapentina y cápsulas de placebo (de aspecto idéntico a la mexiletina) tres veces al día, o ambas cápsulas de placebo tres veces al día. La administración de los fármacos activos y del placebo comenzó la tarde anterior a la cirugía y continuó durante los primeros 10 días postoperatorios, incluyendo el día de la intervención quirúrgica. La mexiletina y la gabapentina redujeron la necesidad de codeína desde el segundo día hasta el décimo en un 50%. El consumo total de paracetamol también se redujo durante el mismo tiempo para los grupos de mexiletina y gabapentina, comparado con los sujetos control. El dolor en reposo y después de actividad era menor con ambos fármacos en el tercer día tras la cirugía. La gabapentina redujo el dolor en la actividad entre el segundo y el quinto día después de la cirugía, pero el efecto había desaparecido a los tres meses de la intervención quirúrgica.

Dolor neuropático mixto

Un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en afecciones con dolor neuropático mixto comparó la gabapentina (n = 153) con placebo (n = 152) durante 8 semanas de tratamiento (Serpell 2002). La gabapentina se administró dividida en tres dosis diarias, inicialmente 900 mg/día durante 3 días, seguido por dos aumentos más, hasta un máximo de 2.400 mg/día, si era necesario, al final de la quinta semana. La intensidad media de dolor se redujo de forma importante, siendo del 21% en el grupo de la gabapentina y del 14% en el grupo del placebo.

Pregabalina

La pregabalina es un análogo del GABA descubierto durante la búsqueda de otros compuestos GABA con sustitución 3. La pregabalina es un enantiómero S del 3-isobutil-GABA (Bryans et al 1999). Al igual que la gabapentina, se une a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales del calcio dependientes del voltaje y, aparentemente, comparte el modo de acción con la gabapentina. La pregabalina posee un mejor perfil farmacocinético lineal que la gabapentina.

Neuropatía diabética

Tres estudios doble ciego han mostrado que la pregabalina es efectiva en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa (Richter et al 2002). El más reciente es un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración, que se llevó a cabo en 246 pacientes con neuropatía diabética dolorosa (Richter et al 2005), que demostró una reducción significativa en la intensidad del dolor en dosis de 600 mg/día, pero no con dosis de 150 mg/día, con un índice de respuesta (> 50% de reducción en la intensidad del dolor) del 39% (frente al 15% en el grupo placebo). En un estudio controlado, aleatorio de 5 semanas de duración, Lesser et al (2004) demostraron una mejoría significativa en la intensidad del dolor (objetivo primario) y en la interferencia en el sueño en dos grupos que recibieron 300 y 600 mg/día, así como en la impresión global de mejoría clínica y del paciente, y en varios resultados del SF36. Rosenstock (2004) llevó a cabo un estudio de 8 semanas de duración. La pregabalina con la dosis de 300 mg/día mejoró la intensidad del dolor y varios criterios de evaluación secundarios, incluyendo la interferencia del sueño y el estado de ánimo de los pacientes.

Neuralgia postherpética

Un estudio multicéntrico, aleatorio, en paralelo, doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas de duración, evaluó la pregabalina en la neuralgia postherpética (Dworkin et al 2003). El grupo de estudio presentaba una característica adicional: excluía a los pacientes que no habían respondido a un tratamiento previo con gabapentina en dosis de 1.200 mg/día. Los pacientes (n = 173) fueron aleatorios a pregabalina 600 mg/día (si el aclaramiento de creatinina era > 60 ml/min) o 300 mg/día (si el aclaramiento de creatinina era de 30-60 ml/min). Los pacientes tratados con pregabalina presentaron una mayor reducción del dolor que los tratados con placebo. El 50% de pacientes presentaron por lo menos un 50% de reducción de la intensidad del dolor en el grupo tratado con pregabalina, mientras que en el grupo placebo sólo lo presentaron el 20% de los pacientes. Asimismo, el grupo tratado con pregabalina presentó una mejoría significativa en la puntuación total del McGill Pain Questionnaire, en las puntuaciones de dolor sensitivo y afectivo, y en la mejoría global, en comparación con el grupo tratado con placebo.

Sabatowski et al también realizaron un estudio clínico con criterios de inclusión similares al anterior, en el que aleatorizaron a 238 pacientes a recibir placebo o pregabalina en dosis de 150 o 300 mg/día durante 8 semanas (Sabatowski et al 2004). Al cabo de una semana, se observó una reducción significativa del dolor, que se mantuvo. Las respuestas (> 50% de reducción de la intensidad del dolor) fueron del 10, 26 y 28% en cada grupo de tratamiento, respectivamente.

Ácido valproico

El ácido valproico y el divalproex sódico son anticonvulsivos que no se relacionan estructuralmente con ningún otro fármaco de este tipo. El mecanismo de acción es desconocido, aunque se sabe que aumenta la neurotransmisión GABAérgica al interferir con la transaminasa GABA. Otros importantes mecanismos de acción incluyen la reducción del aminoácido excitatorio aspartato en el sistema nervioso central, la prolongación de la fase de repolarización de los canales del sodio sensibles al voltaje, la atenuación de la excitación neuronal mediada del receptor de NMDA, la alteración de la homeostasis del calcio y del potasio y un aumento de la neurotransmisión serotoninérgica (Johannessen 2000, Loscher 1999).

Dolor neuropático

Los datos sobre la eficacia analgésica del ácido valproico en el dolor neuropático y otros tipos de dolor distintos a la cefalea son limitados. Un estudio aleatorio, controlado con placebo demostró una mejoría significativa en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa con

valproato de sodio 1.200 mg/día durante un mes (Kochar et al 2002). Sin embargo, en otro estudio (Otto et al 2004) no se pudo demostrar un beneficio del tratamiento con valproato con una dosis de 1.500 mg/día durante 4 semanas en 31 sujetos con polineuropatías dolorosas de distintas etiologías (confirmado con pruebas electrofisiológicas).

Un estudio cruzado, aleatorio, controlado con placebo, llevado a cabo en 20 pacientes con lesión de la médula espinal no demostró un efecto analgésico significativamente superior al placebo, aunque en la mayoría de las subpuntuaciones del McGill Pain Questionnaire se observó una tendencia a la mejoría (Drewes et al 1994).

CONCLUSIONES

La convergencia entre las décadas de conocimiento empírico de los anticonvulsivos con los recientes avances en la neurobiología del dolor han permitido avanzar en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas. Algunos de los fármacos mejor estudiados para el alivio del dolor neuropático son los anticonvulsivos que actúan sobre sistemas de canales iónicos. La gabapentina y la pregabalina no presentan un efecto directo sobre los canales del sodio y, probablemente, su principal modo de acción es la modulación de los canales del calcio. Los datos obtenidos en los estudios animales que implican a la alteración de las propiedades del canal del sodio como responsables del dolor neuropático contrastan con la relativamente baja eficacia que presentan algunos de los fármacos bloqueadores de los canales del sodio clínicamente disponibles en el alivio del dolor. En la actualidad, todavía no se comprende en su totalidad si este efecto se debe a una limitada tolerancia de los fármacos o a la incapacidad para afectar selectivamente las propiedades neuronales anormales sin interferir en las funciones fisiológicas, o a un rol genuinamente poco importante en la conductancia alterada al sodio en el dolor humano neuropático. Es de esperar que el descubrimiento de nuevos canales del sodio dependientes del voltaje funcionalmente distintos, con diferentes sensibilidades farmacológicas y codificados por diferentes genes mejorará los tratamientos actuales del dolor (Black et al 2001).

Bibliografía

Backonja M, Glanzman R L 2003 Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. Clinical Therapeutics 25:81–104

Backonja M, Beydoun A et al 1998 Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 280:1831–1836

Bergouigan M 1942 Cures heureuses de nevralgies facials essentielles par le diphenylhydantoinate de soude. Revue de Laryngologie Otologie Rhinologie 63:34–41

Beydoun A 2002 Oxcarbamazepine versus carbamazepine in trigeminal neuralgia: a metaanalysis of 3 double-blind comparative trials. 54th AAN meeting, Denver

Black J A, Dib-Hajj S, Cummins T R et al 2001 Sodium channels as therapeutic targets in neuropathic pain. In: Hansson P T, Fields H C, Hill R G et al (eds) Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. Progress in pain research and management. IASP Press, Seattle, p 19–36

Blom S 1962 Trigeminal neuralgia: its treatment with a new anticonvulsant drug. Lancet 1:839–840

Bone M, Critchley P et al 2002 Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Regional Anesthesia and Pain Medicine 27:481–486

Bonicalzi B, Canavero S et al 1997 Lamotrigine reduces total postoperative analgesic requirement: a randomized double-blind, placebo-controlled pilot study. Surgery 122:567–570

Bryans J S, Wustrow D J 1999 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. Medicinal Research Reviews 19:149–177

Burchiel K J 1988 Carbamazepine inhibits spontaneous activity in experimental neuromas. Experimental Neurology 102:249–253

Campbell F G, Graham J G, Zilkha K J 1966 Clinical trial of carbamazepine (Tegretol) in trigeminal neuralgia. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 29:265–267

Chadda V S, Mathur M S 1978 Double blind study of the effects of diphenylhydantoin sodium in diabetic neuropathy. Journal of the Association of Physicians of India 26:403–406

Devor M, Wall P D, Cataline N 1992 Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. Pain 48:261–268

Dirks J, Fredensborg B et al 2002 A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. Anesthesiology 97:560–564

Drewes A M, Andreasen A, Poulsen L H 1994 Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over trial. Paraplegia 32:565–569

Dworkin R H, Corbin A E et al 2003 Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology 60:1274–1283

Edwards J E, Moore R A, McQuay H J 2004 Individual patient meta-analysis of single-dose rofecoxib in postoperative pain. BMC Anesthesiology 4:3

Eisenberg E, Lurie Y et al 2001 Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. Neurology 57:505–509

Ellerkmann R K, Remy S, Chen J et al 2003 Molecular and functional changes in voltage-dependent Na^+ channels following pilocarpine-induced status epilepticus in rat dentate granule cells. Neuroscience 119(2):323–333

Fassoulaki A, Patris K et al 2002 The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. Anesthesia and Analgesia 95:985–991

Fink K, Meder W et al 2000 Inhibition of neuronal Ca^{2+} influx by gabapentin and subsequent reduction of neurotransmitter release from rat neocortical slices. British Journal of Pharmacology 130:900–906

Finnerup N B, Sindrup S H et al 2002 Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. Pain 96:375–383

Gee N S, Brown J P et al 1996 The novel anticonvulsant drug, gabapentin (neurontin), binds to the α2δ subunit of a calcium channel. Journal of Biological Chemistry 271:5768–5776

Goldlust A, Su T Z et al 1995 Effects of anticonvulsant drug gabapentin on the enzymes in metabolic pathways of glutamate and GABA. Epilepsy Research 22:1–11

Gomez-Perez F J, Choza R et al 1996 Nortriptyline-fluphenazine vs. carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. Archives of Medical Research 27:525–529

Gorson K C, Schott C et al 1999 Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 66:251–252

Gracely R H, McGrath F, Dubner R 1978 Ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors. Pain 5(1):5–18

Grunze H, von Wegener J et al 1998 Modulation of calcium and potassium currents by lamotrigine. Neuropsychobiology 38:131–138

Ichikawa K, Koyama N et al 2001 Inhibitory effect of oxcarbamazepine on high-frequency firing in peripheral nerve fibers. European Journal of Pharmacology 420:119–122

Jensen A A, Mosbacher J, Elg S et al 2002 The anticonvulsant gabapentin does not act through $GABA_B$ receptors. Molecular Pharmacology 61:1377–1384

Johannessen C U 2000 Mechanisms of action of valproate: a commentary. Neurochemistry International 37:103–110

Jun J H, Yaksh T L 2004 The effect of intrathecal gabapentin and 3-isobutyl γ-aminobutyric acid on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat. Anesthesia and Analgesia 86(2):348–354

Killian J M, Fromm G H 1968 Carbamazepine in the treatment of neuralgia. Use of side effects. Archives of Neurology 19:129–136

Klamt J, Posner J 1999 Effects of lamotrigine on pain-induced chemo-somatosensory evoked potentials. Anaesthesia 54:774–777

Kochar D K, Jain N et al 2002 Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes—a randomized placebo controlled study. Acta Neurologica Scandinavica 106:248–252

Lanneau C, Green A, Hirst W D et al 2001 Gabapentin is not a $GABA_B$ receptor agonist. Neuropharmacology 41:965–975

Leijon G, Boivie J 1989 Central post-stroke pain—a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. Pain 36(1):27–36

Lesser H, Sharma U, LaMoreaux R, Poole R M 2004 Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomised controlled trial. Neurology 63:2104–2110

Levendoglu F, Ogun C O, Ozerbil O et al 2004 Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. Spine 29:743–751

Lockman L A, Hunninghake D B, Krivit W et al 1973 Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. Neurology 23:871–875

Loscher W 1999 Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. Progress in Neurobiology 58:31–59

McCleane G 1998 A prospective audit of the use of lamotrigine in 300 chronic pain patients. Pain Clinic 11:97–102

McCleane G J 1999a Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Anesthesia and Analgesia 89:985–988

McCleane G 1999b 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. Pain 83:105–107

McNamara J 1996 Drugs acting on the central nervous system. In: Harman G, Limbird L E, Morinoff P B et al (eds) Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 9th edn. McGraw-Hill, New York, p 461–486

Malmberg A B, Yaksh T L 1994 Voltage-sensitive calcium channels in spinal nociceptive processing: blockade of N- and P-type channels inhibits formalin-induced nociception. Journal of Neuroscience 14:4882–4890

Marais E, Klugbauer N, Hofmann F 2001 Calcium channel $\alpha_2\delta$ subunits—structure and gabapentin binding. Molecular Pharmacology 59(5):1243–1248

Merritt H H, Putnam T J 1938 A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals. Archives of Neurology and Psychiatry 39:1003–1015

Ng G Y, Bertrand S, Sullivan R et al 2001 Gamma-aminobutyric acid type B receptors with specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action. Molecular Pharmacology 59(1):144–152

Nicol C 1969 A four year double-blind randomized study of Tegretol in facial pain. Headache 9:54–57
Novacovic S, Tzoumaka E, McGivern J G et al 1998 Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel pn3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions. Journal of Neuroscience 18(6):2174–2187
Omana-Zapata I, Khabbaz M A, Hunter J C et al 1997 Tetrodotoxin inhibits neuropathic ectopic activity in neuromas, dorsal root ganglia and dorsal horn neurons. Pain 72(1-2):41–49
Otto M, Bach F W, Jensen T S et al 2004 Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 62:285–288
Pan H L, Eisenach J C, Chen S R 1999 Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 288(3):1026–1030
Pandey C K, Bose N et al 2002 Gabapentin for the treatment of pain in Guillain–Barré syndrome: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Anesthesia and Analgesia 95:1719–1723
Racine R J 1972 Modification of seizure activity by electrical stimulation. I. After-discharge threshold. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 32:269–279
Raskin P, Donofrio P D, Rosenthal N R et al 2004 Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. Neurology 63(5):865–873
Rice A S, Maton S 2001 Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double blind, placebo controlled study. Pain 94(2):215–224
Richter R W, Dworkin R H et al 2002 Pregabalin is effective in patients with painful diabetic neuropathy as evaluated in three clinical trials. Presented at the 10th World Congress on Pain, San Diego, 17–22 August
Richter R W, Portenoy R, Sharma U et al 2005 Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. Journal of Pain 6:253–260
Rock D M, Kelly K M, MacDonald R L 1993 Gabapentin actions on ligand- and voltage-gated responses in cultured rodent neurons. Epilepsy Research 16:89–98
Rockliff B W, Davis E H 1966 Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. Archives of Neurology 15:129–136
Rogawski M A 2002 Principles of antiepileptic drug action. In: Levy R H et al (eds) Antiepileptic drugs, 5th edn. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia
Rosenfield W E 1997 Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. Clinical Therapeutics 19:1294–1308
Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma V 2004 Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Pain 110:628–638.
Rowbotham M, Harden N et al 1998 Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 280:1837–1842
Roza C, Laird J M, Souslova V et al 2003 The tetrodotoxin-resistant Na channel NAV 1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons in mice. Journal of Physiol (London) 550:921–926
Rull J, Quibrera R, Gonzalez-Millan H et al 1969 Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine: double-blind crossover study. Diabetologia 5:215–220
Sabatowski R, Galvez R, Cherry D A et al 2004 Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. Pain 109:26–35
Saudek C D, Werns S, Reidenberg M M 1977 Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. Clinical Pharmacology and Therapeutics 22:196–199
Serpell M G 2002 Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 99(3):557–566
Simpson D M, Olney R et al 2000 A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. Neurology 54:2115–2119
Simpson D M, McArthur J C, Olney R et al 2003 Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. Neurology 60:1508–1514
Sotgiu M L, Biella G, Castagna A et al 1994 Different time-courses of I.V. lidocaine effect on ganglionic and spinal units in neuropathic rats. NeuroReport 5(8):873–876
Su T Z, Lunney E et al 1995 Transport of gabapentin, a γ-amino acid drug, by system I α-amino acid transporters: a comparative study in astrocytes, synaptosomes, and CHO cells. Journal of Neurochemistry 64:2125–2131
Sutton K G, Martin D J, Pinnock R D et al 2002 Gabapentin inhibits high-threshold calcium channel currents in cultured rat dorsal root ganglion neurons. British Journal of Pharmacology 135(1):257–265
Tai Q, Kirshblum S, Chen B et al 2002 Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. Journal of Spinal Cord Medicine 25:100–105
Taylor C P 1993 The anticonvulsant lamotrigine blocks sodium currents from cloned α subunits from rat brain Na^+ channels in a voltage-dependent manner but gabapentin does not. Society for Neuroscience 23:1631
Taylor C P, Gee N S et al 1998 A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin. Epilepsy Research 29:233–249
Thienel U, Neto W, Schwabe S K et al 2004 Topiramate in painful trials. Acta Neurologica Scandinavica 110(4):221–231
Todorovic S M, Meyenburg A, Jevtovic-Todorovic V 2004 Redox modulation of peripheral T-type Ca^{2+} channels in vivo: alteration of nerve injury-induced thermal hyperalgesia. Pain 109(3):328–339
Tremont-Lukats I W, Megeff C, Backonja M M 2000 Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. Drugs 60:1029–1052
van de Vusse A, Stomp-van den Berg S G M, Kessels A H F et al 2004 Randomised controlled trial of gabapentin in complex regional pain syndrome type 1. BMC Neurology 4:13
Vestergaard K, Andersen G et al 2001 Lamotrigine for central post stroke pain: a randomized controlled trial. Neurology 56:184–190
Wall P D, Devor M 1983 Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. Pain 17:321–1841
Wamill A W, McLean M J 1994 Limitation of gabapentin of high frequency action potential firing by mouse central neurons in cell culture. Epilepsy Research 17:1–11
Webb J, Kamali F 1998 Analgesic effects of lamotrigine and phenytoin on cold-induced pain: a crossover placebo-controlled study in healthy volunteers. Pain 76:357–363
White H S 1999 Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. Epilepsia 40(suppl 5):S2–S10
Wiffen P, Collins S, McQuay H et al 2000 Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews (3):CD001133
Wilton T 1974 Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. South African Medical Journal 27:869–872
YaariY, Devor M 1985 Phenytoin suppresses spontaneous ectopic discharge in rat sciatic nerve neuromas. Neuroscience Letters 58:117–122
Zakrzewska J M, Chaudhry Z et al 1997 Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. Pain 73:223–230

CAPÍTULO 33

Bloqueos anestésicos locales y epidurales

Harald Breivik

Resumen

La capacidad de realizar bloqueos periféricos y neuroaxiales permite a los anestesiólogos manejar incluso los casos más graves de dolor agudo y algunas situaciones de dolor crónico. Aunque estas técnicas son seguras y eficaces cuando son realizadas por manos de expertos y en el contexto de un manejo multidisciplinario, pueden acarrear algún riesgo y resultar menos efectivas cuando son realizadas por un sujeto menos experimentado de forma individual.

La técnica de infusión de anestésicos locales, opioides y otros fármacos analgésicos mediante catéteres epidurales e intratecales ha sido refinada y, actualmente, se usa de manera generalizada en los casos de dolor agudo y han demostrado ser extremadamente efectivas, aunque son técnicas laboriosas y no exentas de riesgos. Las complicaciones graves de infecciones y sangrado en el canal espinal son infrecuentes cuando se realiza cuidadosamente el procedimiento, y cuando se hace una correcta monitorización de los pacientes con catéteres y bomba. Además, el bloqueo de los nervios periféricos se ha perfeccionado con la utilización de estimuladores nerviosos e imágenes ecográficas durante la colocación de agujas y catéteres. Los bloqueos nerviosos son, en particular, extremadamente efectivos en los casos de dolor grave posquirúrgico y por traumatismos, y se asocian con un menor riesgo de complicaciones graves en comparación con los bloqueos neuroaxiales.

En el manejo del dolor crónico, el diagnóstico mediante bloqueo nervioso puede ayudar a localizar el origen del dolor, aunque estas técnicas no son útiles para evaluar el pronóstico de los procedimientos neurolíticos o neurodestructivos. El bloqueo del nervio con anestésicos locales de forma repetida y la infiltración local en casos de dolor, utilizando o no una dosis baja de corticoides, tiene su lugar como parte del manejo integral del dolor crónico. Sin embargo, las evidencias para estas prácticas basadas en estudios controlados aleatorios no son muy consistentes.

El bloqueo simpático específico reduce los componentes aferentes y eferentes del dolor agudo y crónico. El dolor visceral del abdomen superior e inferior puede ser aliviado mediante el bloqueo del plexo celíaco y del plexo simpático hipogástrico. Los bloqueos simpáticos de las extremidades superiores e inferiores pueden lograrse mediante el bloqueo del ganglio simpático y por el bloqueo funcional de las terminaciones simpáticas mediante la infusión intravenosa regional de guanetidina.

La aplicación epidural o intraforaminal de glucocorticoides reduce el dolor espinal radicular ocasionado por las reacciones inflamatorias locales de las raíces nerviosas espinales. La duración del efecto depende de la causa subyacente de la radiculitis. Ni el dolor lumbar bajo sin componente radicular ni la cervicobraquialgia sin patología de la raíz nerviosa se benefician de la inyección epidural de esteroides, y el uso indiscriminado de estas inyecciones en el dolor lumbar bajo ha desacreditado su uso. Las inyecciones de esteroides epidurales e intraforaminales, realizadas por manos expertas, acarrean un bajo riesgo de complicaciones, aunque una mala aplicación de la inyección puede dar lugar a complicaciones graves en la médula espinal. Estas técnicas son más seguras cuando son realizadas por anestesiólogos entrenados que cuentan con la ayuda apropiada y que están preparados y capacitados para resolver complicaciones cardiovasculares y espinales de los anestésicos.

INTRODUCCIÓN

El bloqueo nervioso intraespinal y periférico se ha convertido en una pieza fundamental en el manejo del dolor de tipo agudo, neoplásico y crónico. Los anestesiólogos se han involucrado en este tipo de tratamiento del dolor debido, fundamentalmente, a su especial experiencia, capacidad y aptitud para realizar los bloqueos. Cerca de la mitad de los miembros de la Internacional Asociation for the Study of Pain (IASP) son anestesiólogos interesados en el manejo del dolor. Si bien el bloqueo del nervio es importante, ellos buscan colaboración con médicos del dolor y de otras disciplinas y especialidades dentro de la IASP para lograr un óptimo manejo en la ayuda a pacientes con dolor crónico.

Los bloqueos nerviosos pueden ser útiles para diagnosticar la localización de la causa del dolor (bloqueos diagnósticos). Pueden ayudar a definir el componente del dolor mantenido por el simpático en situaciones de dolores rgionales complejos. Los bloqueos nerviosos repetidos con soluciones anestésicas locales pueden aliviar el dolor durante períodos mucho más largos que el efecto local del anestésico. Este efecto fue documentado por el clásico y varias veces citado estudio de Staffan Arnér publicado 15 años atrás (Arnér et al 1990), aunque aún hoy no se comprenden todos sus mecanismos de acción. En algunos casos, la interrupción del círculo vicioso del dolor puede ser la responsable: por ejemplo, un dolor que produce efecto reflejo en los músculos y nervios eferentes simpáticos, produce más dolor. Otros posibles mecanismos sugeridos por estudios en animales incluyen la reducción de la autorización de los nervios lesionados en los ganglios espinales, la reducción de las transmisiones efápticas y la reducción de la hiperexcitabilidad de los nervios nociceptivos. Estos efectos son más pronunciados si se agrega un glucocorticoide a los anestésicos locales (Devor et al 1985). Además de los efectos locales de los nervios bloqueados, existen efectos en los mecanismos moduladores del dolor del sistema nervioso central (SNC) producidos por la absorción local de los fármacos anestésicos.

Junto con la administración óptima de anestésicos locales, opioides y fármacos adrenérgicos, los bloqueos espinales representan una poderosa herramienta en el manejo del dolor agudo y crónico, utilizando infusiones a través de un catéter externo o mediante sistemas de bombas internas.

Este capítulo no describe «cómo hacer estas técnicas». Existen excelentes libros que describen en detalle los aspectos de cómo seleccionar y preparar los puntos de referencia, y descripciones paso a paso de cómo desarrollar los bloqueos, la ayuda necesaria y la evaluación de los resultados, y de cómo prevenir y manejar las complicaciones (Breivik et al 2003, Buckley 2001, Butler & Charlton 2001, Cousins & Bridenbaugh 1998, Ready 2001).

Para una revisión de la evidencia de varios enfoques de intervención para el alivio del dolor agudo y crónico, véase Merrill (2003).

BLOQUEOS PERIFÉRICOS Y SIMPÁTICOS

Tipos de bloqueos nerviosos periféricos

Los bloqueos nerviosos periféricos son eficaces en el manejo del dolor, debido a que pueden interrumpir el flujo del impulso desde la parte

dolorosa al SNC. Tradicionalmente, los bloqueos nerviosos se han clasificado en diagnósticos, pronósticos y terapéuticos (Cuadro 33.1). Para una descripción detallada de los diferentes bloqueos, contraindicaciones y complicaciones, véase Hill (2003).

Cuadro 33.1 Tipos de bloqueo nervioso

Bloqueos diagnósticos
La inyección correctamente aplicada de un bolo pequeño de un anestésico local puede ayudar a localizar el proceso doloroso
El dolor originado de un mal funcionamiento de la modulación del dolor por el SNC también puede ser aliviado por un bloqueo del nervio periférico
Un bloqueo específico de un ganglio simpático puede indicar la presencia de un componente del dolor mantenido o agravado por el simpático

Bloqueos diagnósticos «diferenciales»
Puede ser de ayuda en manos experimentadas, pero pueden sobreinterpretarse o mal interpretarse los resultados

Bloqueo espinal «diferencial» (técnica convencional de Winnie*)
Mejoría con solución salina: placebo o dolor «psicógeno»
Mejoría con procaína espinal al 0,25%: dolor simpático (sólo fibras bloqueadas preganglionicas β)
Mejoría con procaína espinal al 0,5%: dolor «central»

Bloqueos «modificados diferenciales» espinales, epidurales y del plexo braquial
Mejoría con solución salina: placebo o dolor psicógeno
No mejora con procaína al 5%, lidocaína al 2%, cloroprocaína al 2%: dolor «central»
El dolor mejora con procaína al 5%, lidocaína (lignocaína) al 2%, cloroprocaína al 2%: dolor somático y/o simpático
Si el alivio del dolor persiste después de que la sensación de pinchazo se haya recuperado: «dolor simpático»

Bloqueos «pronósticos»
Los bloqueos nerviosos con anestésicos locales permiten localizar un nervio específico para ser tratado con fármacos neurolíticos, crioneurólisis o con denervación por radiofrecuencia; pero *no pueden* predecir el resultado a largo plazo de estos tratamientos neurodestructivos
Los bloqueos simpáticos con anestésicos locales *no pueden* predecir a largo plazo el resultado de la simpatectomía por radiofrecuencia, química o quirúrgica
Los bloqueos epidurales con anestésicos locales *no pueden* predecir con certeza el efecto de la estimulación de la médula espinal

Bloqueos terapéuticos con soluciones anestésicas locales
Para el dolor agudo posterior a una cirugía o traumatismo
Bloqueos repetidos para el dolor crónico, con o sin corticoides (v. Cuadro 33.2)

Bloqueos terapéuticos con agentes neurolíticos, crioneurólisis o denervación por radiofrecuencia
Los nervios periféricos son destruidos por glicerol o etanol (o intratecal), lo que ocasiona un bloqueo de la conducción en días, semanas o meses; cuando las fibras nerviosas se regeneran, en un número significativo de pacientes el dolor neuropático puede continuar
La crioneurólisis interrumpe la conducción del nervio por días/semanas; bajo riesgo de dolor neuropático
Radiofrecuencia: la denervación por calor puede ser localizada más precisamente que la crioneurólisis; alto riesgo de dolor neuropático
Tratamiento por «radiofrecuencia pulsada»: aplicación de temperatura baja; menos efectiva; menos efectos adversos comparados con la denervación por radiofrecuencia convencional

**Véase Winnie & Cándido 2001.*

Bloqueos nerviosos diagnósticos

Son útiles en la búsqueda de la localización de la causa del dolor, ya que pueden ubicar la fuente anatómica del dolor: la infiltración de un anestésico local en un neuroma, una articulación dolorosa o un punto gatillo pueden indicar la fuente del dolor.

Sin embargo, es difícil determinar categóricamente si el dolor tiene solamente una fuente periférica o si es debido, principalmente, a una mala función o patología del SNC. La reducción de la aferencia desde la periferia puede inhibir una médula espinal hiperexcitable, lo que puede ser la principal causa del dolor persistente en un paciente después de un traumatismo o de cirugía. Este punto es muy importante, ya que la ausencia de conocimiento de este fenómeno ha resultado en la sección, quemadura o congelación de muchos nervios periféricos, lo que habitualmente sólo produce efectos transitorios y causa parestesias y un dolor anormal adicional en el área denervada.

El bloqueo de nervios periféricos puede ayudar a diferenciar entre el dolor visceral y el somático, por ejemplo, cuando el bloqueo del nervio intercostal erradica el dolor de la pared torácica o abdominal. También puede ayudar a diferenciar el dolor por contractura muscular por deformidades estructurales de los miembros (Cuadro 33.2).

Los bloqueos de nervios simpáticos específicos pueden ayudar a determinar cualquier componente de dolor mantenido por el simpático en situaciones de dolor complejo regional crónico (véase Cuadro 33.3).

Para que un bloqueo diagnóstico sea útil, es necesario conocer detalladamente la anatomía y tener capacidades técnicas y experiencia. El médico debe tener, además, un amplio conocimiento de los síndromes dolorosos, su diagnóstico, evaluación y manejo. Es crucial que el bloqueo se realice con cuidado y delicadeza para no lesionar el tejido nervioso (lo que puede, potencialmente, empeorar el dolor) y para no alterar al paciente con una experiencia traumática y dolorosa.

El médico debe tener un profundo conocimiento de los efectos adversos y de las complicaciones de los bloqueos nerviosos; además, debe estar entrenado y tener habilidades y capacidad para manejar cualquier complicación que pudiera aparecer.

Los nervios deben localizarse eficazmente mediante la ayuda de un estimulador nervioso, ecografía o fluoroscopia. Inicialmente, debe usarse un anestésico local de acción corta, como la lidocaína o la cloroprocaína. Debería utilizarse un pequeño volumen (1-3 ml) a fin de no contaminar los nociceptores de las fibras nerviosas cercanas. Si el bloqueo con un agente de acción corta alivia el dolor por el lapso de una hora, se debería repetir el bloqueo con un agente de acción prolongada, como la bupivacaína, lo que debería aliviar el dolor por lo menos 2 horas, dependiendo de la concentración y del volumen inyectado.

Si lo que se quiere es realizar un bloqueo diagnóstico para localizar un nervio para tratarlo posteriormente con un agente neurolítico, crioneurólosis o denervación por radiofrecuencia, deberían realizarse bloqueos repetidos (preferentemente, inyectando placebo) (Cruz & Van Kleef 2003).

La inyección con solución salina sola puede producir alivio del dolor, lo que puede ser una respuesta placebo verdadera o por un efecto de contrairritación, o una aferencia periférica que inhibe un componente central de una situación de dolor crónico. El alivio del dolor producido por un «bloqueo» con solución salina no significa necesariamente que la causa del dolor sea «psicógena» o que el paciente sea un simulador.

Bloqueos diferenciales

La utilización de estos bloqueos se basa en la hipótesis de que las fibras eferentes finas del sistema nervioso simpático y las fibras C nociceptivas se bloquean más fácilmente con las soluciones anestésicas locales diluidas que las fibras Aδ aferentes y Aβ (que conducen la sensación del tacto), y de que las fibras motoras (Aα), que son las más difíciles de bloquear y requieren mayores concentraciones de anestésicos loca-

Cuadro 33.2 Bloqueos de nervios periféricos en el manejo del dolor

Indicaciones
Para mejorar el dolor agudo grave después de una cirugía o un traumatismo
Para reducir el dolor dinámico (provocado por el movimiento) y facilitar la rehabilitación después de la cirugía o de un traumatismo
Bloqueos diagnósticos y terapéuticos para condiciones dolorosas localizadas o regionales crónicas
Alivio del dolor neoplásico localizado

Contraindicaciones
Infección local
Alteraciones de la coagulación o el sangrado
Pérdida de habilidad y de equipamiento para resucitación cuando comienzan las complicaciones

Eficacia
Las inyecciones correctamente aplicadas o las infusiones de anestésicos locales alivian completamente el dolor nociceptivo
La duración de una sola inyección es de horas a días, y más con infusiones por el catéter de semanas

Efectos adversos
Lesión por inyección directa en los nervios
Infección, sangrado
Las dosis repetidas de altas concentraciones de anestésicos locales son neurotóxicas y miotóxicas
La sobredosis puede ocasionar reacciones tóxicas en el SNC (convulsiones tipo grand mal) y cardiovasculares (colapso)
Las inyecciones de bolos intravasculares pueden ocasionar las mismas reacciones tóxicas con menores dosis
La sustancia de los bloqueos de la región del cuello pueden pasar a la vía sanguínea de las arterias cerebrales (y producir convulsiones incluso con bolos pequeños) o al espacio subaracnoideo (y producir anestesia espinal alta, parálisis de los músculos respiratorios y colapso circulatorio)
Las inyecciones en la caja torácica pueden causar una perforación pulmonar y un neumotórax a tensión. Si el neumotórax es bilateral, puede producirse una catástrofe rápidamente

Precauciones
Conocer la anatomía de los nervios periféricos y la farmacología de los anestésicos locales
Utilizar un estimulador del nervio, ecografía o un intensificador de imágenes para colocar correctamente las inyecciones y el catéter
Monitorizar la dosis de los anestésicos locales durante las infusiones prolongadas
Respetar las dosis máximas: estar preparado para tratar convulsiones y colapso circulatorio

Cuadro 33.3 Bloqueos simpáticos específicos

Indicaciones
Bloqueo diagnóstico para confirmar un componente de dolor eferente mantenido por el simpático
Dolor visceral de órganos internos
Bloqueos terapéuticos con fármacos anestésicos locales repetidos, bloqueos neurolíticos, crioneurólisis o denervación por radiofrecuencia de ganglios específicos o nervios simpáticos

Contraindicaciones
Infección local y trastornos hemorrágicos

Eficacia
Efectiva, si existe un componente del dolor mantenido por el simpático
Muy efectiva para el dolor visceral

Efectos adversos
Vasolabilidad ortostática transitoria, diarrea (por la denervación simpática esplácnica)
Los bloqueos lumbares simpáticos bilaterales pueden ocasionar disfunción sexual en los hombres
La simpatectomía neurolítica puede ocasionar dolor hiperpático por denervación
Después de la denervación de la cadena simpática por radiofrecuencia, se puede desarrollar una hiperhidrosis importante en los segmentos adyacentes no bloqueados
Pueden aparecer numerosas complicaciones por la aplicación incorrecta de una inyección, (p. ej., lesión nerviosa, neumotórax, quilotórax, sangrado, infarto de la médula espinal, perforación intestinal con complicaciones sépticas, etc.)

Precauciones
Es fundamental la aplicación correcta de la inyección o del catéter (con visión radiográfica)
Realizar bloqueos diagnósticos repetidos con anestésicos locales antes de cualquier intento de simpatectomía química o física
Controlar la dosis del fármaco anestésico local concentrado, antes de cualquier procedimiento neurolítico
Informar correctamente al paciente

Nota: Las fibras nerviosas simpáticas eferentes y aferentes son bloqueadas en bloqueos espinales y plexos regionales. Éstos podrían ser adecuados si los bloqueos somáticos concomitantes son beneficiosos de manera adicional al bloqueo simpático (p. ej., para dolor agudo).

les. En realidad, no se pueden silenciar de forma selectiva subgrupos enteros de nervios de esta forma. Sin embargo, esta idea ha sido aplicada originalmente como un bloqueo espinal diferencial (Winnie & Candido 2001) (véase Cuadro 33.1).

Bloqueos pronósticos

Estos bloqueos han sido pensados para indicar si la destrucción o no de un nervio periférico resultará en el alivio a largo plazo del dolor. Sin embargo, esto no es factible, en parte debido a que el dolor puede ser mantenido por una disfunción central en la médula espinal o a niveles superiores en sitios del SNC.

Bloqueo nervioso «profiláctico»

Este concepto ha recibido mucha atención hace una década, debido a la emergencia de la hipótesis que sostenía que el dolor postoperatorio puede ser evitado por la realización de un bloqueo nervioso antes de la cirugía. Esto no se ha podido demostrar. Sin embargo un bloqueo profiláctico establecido antes de la cirugía y mantenido durante y después de la misma, mientras el paciente presenta dolor intenso desencadenado por el movimiento, constituye un manejo óptimo del dolor postoperatorio, y puede tener un efecto beneficioso, ya que facilitaría la rehabilitación después de la cirugía (Breivik et al 1996).

Bloqueos anestésicos locales terapéuticos

Para los casos de dolor agudo después de la cirugía o de un traumatismo, un bloqueo nervioso apropiado puede conseguir el alivio completo del dolor mientras dure el efecto del anestésico local. La duración del alivio del dolor puede prolongarse administrando un anestésico diluido de forma local mediante una infusión continua o mediante inyecciones en bolos controladas por el paciente a través de un catéter localizado cerca de un nervio o plexo nervioso.

En los casos de dolor crónico, la eficacia del bloqueo nervioso es menos importante. Sin embargo, algunos médicos experimentados en dolor están convencidos de que en algunos pacientes el bloqueo con anestésico

local puede producir un alivio del dolor que sobrepasa de lejos el bloqueo anestésico local específico del nervio periférico (Arner et al 1990). Esto puede deberse a los efectos en los nociceptores hipersensibles y en las fibras periféricas C y Aδ y, posiblemente, a efectos en el SNC producidos por la absorción sistémica de los fármacos anestésicos locales.

Los bloqueos regionales también pueden ser útiles para mejorar la circulación de los miembros isquémicos, y pueden facilitar la movilización de pacientes con síndromes de dolor regional complejo (SDRC).

Finalmente, existe ciertamente un efecto placebo positivo muy importante cuando el médico demuestra al paciente que el dolor puede ser eliminado completamente, por lo menos de manera transitoria. Esto también permite explicar el dolor y sus mecanismos a los pacientes, lo que reduce la ansiedad y mejora la actitud del paciente frente al mismo. El aprovechamiento de un bloqueo con éxito fortalece los efectos de otras medidas tomadas para ayudar al paciente.

Bloqueos nerviosos neurodestructivos neurolíticos

El fenol en solución acuosa (hasta el 6,7%), el fenol en glicerol (8%) (que requiere para su colocación una aguja gruesa) o el etanol (hasta el 96%) se utilizan para destruir las fibras nerviosas periféricas e interrumpir la conducción normal del impulso nervioso. Inicialmente, se produce una quemadura y una reacción inflamatoria dolorosa, seguida por un alivio del dolor por entumecimiento, que llega a su pico después de pocos días a meses en hasta un tercio de los casos. Desafortunadamente, la duración del bloqueo del impulso nervioso por estos agentes neurolíticos suele ser breve. En situaciones peores, se puede inducir un dolor de tipo neuropático por pérdida de la aferencia después de algunas semanas a meses, hasta en un tercio de casos. Con excepción de la clásica neuralgia del trigémino, estos procedimientos no están habitualmente indicados como tratamiento de pacientes con dolor crónico y una esperanza de vida normal. En pacientes con dolor localizado debido a una neoplasia maligna avanzada, la duración del efecto de este tipo de bloqueo neurolítico puede ser suficiente (De Medicis & De León-Casasola 2003).

La crioneurólisis («crioanalgesia») actúa congelando los segmentos nerviosos a –70 °C durante 2-4 min, en forma repetida dos a tres veces, y descongelando entre ellas. Probablemente, este tipo representa la técnica de neurolisis más benigna, con una muy baja incidencia de neuritis, aunque el riesgo de desarrollar dolor neuropático no es del todo imposible (Edell & Ramamurthy 2003).

La denervación por calentamiento del nervio a 60-65 °C durante períodos breves de tiempo mediante una sonda de radiofrecuencia puede ocasionar una destrucción muy amplia a pesar de que el tamaño de la sonda es inferior al de la sonda de crioneurólisis (Crul & Van-Kleef 2003).

Algunos bloqueos nerviosos periféricos útiles

Agentes

- Los *anestésicos locales* utilizados con mayor frecuencia son los de acción corta, la lidocaína y cloroprocaína, y los de acción más prolongada, bupivacaína, ropivacaína y levobupivacaína.
- Puede agregarse *adrenalina* para retardar la absorción, lo que aumenta la seguridad y la duración del efecto. Al ser un α_2-agonista, la adrenalina tiene efectos analgésicos propios en la médula espinal (Niemi & Breivik 2001). Su concentración óptima es de 1,5 a 2 μg/ml (Niemi & Breivik 2003); las concentraciones mayores pueden causar isquemia y alteraciones del ritmo cardíaco.
- Los *glucocorticoides* refuerzan el alivio del dolor agudo de los anestésicos locales, en parte por su efecto antiinflamatorio, pero también debido a un efecto analgésico independiente (Romundstad et al 2004). Los glucocorticoides parecen evitar y reducir los nociceptores hiperexcitables y las fibras nerviosas aferentes, y también reducen secundariamente la hipersensibilidad central (Romundstad et al 2004, Warncke 2001). En estudios experimentales en animales, las conductas al dolor neuropático se redujeron con tratamiento corticosteroide local (Devor et al 1985, Takeda et al 2004). Debe tenerse en cuenta que los bloqueos repetidos pueden debilitar los tendones y ligamentos musculares, por lo que deberían evitarse.

Agentes neurolíticos, crioanalgesia y denervación por radiofrecuencia

Véase «Bloqueos nerviosos neurodestructivos neurolíticos».

Infiltración local

Dolor agudo

- La *infiltración* de una solución diluida de anestésico local en forma directa en el lugar del dolor en situaciones de dolor agudo se utiliza ampliamente en el postoperatorio administrando una inyección única o mediante un catéter localizado en el área de la herida (Renck 1994). Sin embargo, deben tenerse en cuenta posibles efectos deletéreos sobre la curación de la herida (Bower & Johnson 2003).
- La *bursitis* de la región del hombro, de la rodilla, la bursitis trocantérea, la *tendinitis* del codo (lateral: «codo de tenista»; medial: «codo de golfista»), y la tendinitis del bíceps y del manguito rotador del hombro, generalmente, mejoran con la infiltración de analgésicos locales con o sin esteroides. Si se agregan esteroides, el procedimiento no debería repetirse más de una o dos veces al año, por el riesgo de rotura del tendón.
- Los *espasmos musculares* producen un dolor importante, que puede ser aliviado en pocas horas mediante la infiltración de anestésicos locales en las fibras musculares espásticas, lo que permite aplicar masajes, estiramientos y ejercicios de corrección. Deberían utilizarse únicamente anestésicos diluidos (p. ej., bupivacaína 1mg/ml), y las aplicaciones no se deberían repetir más de tres veces, debido a los potenciales efectos miotóxicos de la exposición repetida a los anestésicos locales.

Otras condiciones de dolor crónico

Cuando estas situaciones son localizadas, pueden mejorar temporalmente con bloqueos de anestésicos locales, a veces durante períodos prolongados de tiempo. Las descargas ectópicas espontáneas en un «punto gatillo» (que puede ser un neuroma), en una cicatriz dolorosa después de una cirugía o traumatismo o en un muñón de un miembro amputado pueden suprimirse con la infiltración de un anestésico local combinado con un esteroide de depósito (Devor et al 1985). El efecto puede durar alrededor de 2 semanas, e incluso más, después de varias inyecciones repetidas.

Los «puntos gatillo» de los síndromes miofasciales se tratan, generalmente, con la infiltración de soluciones diluidas de anestésicos locales, con o sin esteroides. Según la actividad que se realiza posteriormente a la infiltración (estiramiento, aplicación de frío, masajes, ejercicios apropiados), los efectos beneficiosos pueden persistir durante un período prolongado. Algunos pacientes con síndromes dolorosos miofasciales se beneficiarán del tratamiento. La mayoría de los pacientes crónicos necesitan un enfoque integral, que incluye hasta tratamiento cognitivo (Turk 2003).

El alivio del dolor artrítico puede conseguirse de forma eficaz mediante la inyección de anestésicos locales diluidos asociados con esteroides. Pueden realizarse inyecciones en todas las articulaciones

grandes de los miembros, así como también en muchas superficies articulares de la columna vertebral (Cooper 2003). La duración del alivio del dolor varía, dependiendo del grado y de la duración de las alteraciones artríticas (Etherington & Paul 2003).

La aplicación tópica de fármacos anestésicos locales es otra forma de infiltración local. Las pomadas y cremas son útiles en los dolores de las membranas mucosas de la uretra, vejiga urinaria y recto. Los ungüentos y soluciones concentradas producen algún alivio en los casos de dolor, generalmente intensos, de la mucositis oral en los pacientes con cáncer y pacientes con trasplante de médula ósea. Las combinaciones mixtas, ungüentos y parches, se utilizan en la alodinia y en el dolor cutáneo de, por ejemplo, la neuralgia postherpética. El alivio se obtiene a nivel local, pero el anestésico se absorbe y sus efectos sistémicos pueden inhibir la hiperexcitabilidad del SNC de este dolor neuropático complejo periférico y central. Se pueden alcanzar concentraciones tóxicas sistémicas a nivel de SNC si los parches se dejan en la piel de forma continua (más de 12 horas).

Nervios periféricos y plexos nerviosos regionales

Con un buen conocimiento de la anatomía y la ayuda de estimuladores neuromusculares y ecografía, la mayoría de los nervios pueden bloquearse de forma específica con la aplicación de una inyección de un anestésico local. De forma creciente, se colocan catéteres en los sitios cercanos a los nervios periféricos y plexos nerviosos, con el objeto de infundir en forma continua fármacos anestésicos locales. El resultado analgésico es excelente, y este enfoque se está comenzando a implantar en las cirugías ambulatorias, con sistemas de administración controlados por el paciente, para ser usado a domicilio después del alta (Chelly & Williams 2004).

Bloqueo de nervios de la cabeza y del cuello

- El *bloqueo del nervio occipital* está indicado para el diagnóstico y tratamiento de la neuralgia occipital (Bovim & Sand 1992).
- *Bloqueos de las ramas periféricas del nervio trigémino*: el bloqueo con anestésicos de los nervios mentoniano, infraorbitario, supraorbitario y supratroclear puede estar indicado como adyuvante del tratamiento farmacológico de la neuralgia del trigémino, en los casos de dolor atípico, y también puede utilizarse en los casos de cefaleas en racimo. El bloqueo neurolítico de las ramas del trigémino está indicado para los casos de dolor oncológico. En la neuralgia clásica del trigémino, el bloqueo del ganglio de Gasser con glicerol o radiofrecuencia es una técnica de uso generalizado actualmente, cuando no se puede realizar la descompresión microvascular.
- El *bloqueo del plexo cervical* puede estar indicado para los casos de cáncer faríngeo u occipital, y para la neuralgia auricular posterior.

Bloqueo de los nervios del miembro superior

- *Bloqueo del plexo braquial*: Además de la utilización de anestesia quirúrgica para procedimientos de hombros, brazos y mano, y de la analgesia posquirúrgica, el bloqueo nervioso mediante inyecciones intermitentes o por infusión continua de soluciones anestésicas puede utilizarse en el manejo del dolor crónico. Además de proporcionar efectos terapéuticos por sus efectos anestésicos, en el SDRC esta técnica facilita la fisioterapia al proporcionar un miembro superior relajado y libre de dolor. El dolor intenso producido por la invasión neoplásica del plexo nervioso es una indicación de bloqueo neurolítico.
- El *bloqueo nervioso supraescapular* está indicado para el alivio del dolor posquirúrgico, para evaluar el dolor del hombro y para facilitar la fisioterapia de la articulación del hombro en el hombro congelado doloroso y en el dolor secundario a SDRC.
- *Bloqueo del nervio periférico*: los nervios periféricos del miembro superior (cubital, radial y medial) pueden ser bloqueados, y puede colocarse un catéter de forma adyacente a ellos, en el codo o en la muñeca. Estos bloqueos también pueden facilitar la fisioterapia y proporcionar a los pacientes un alivio de su dolor.

Bloqueos de los nervios de tórax y abdomen

- El *bloqueo torácico paravertebral* puede realizarse a cualquier nivel, y puede estar indicado para los casos de analgesia posquirúrgica, fractura de costillas, herpes zóster agudo, y para diagnosticar y evaluar el dolor de la pared torácica y abdomen superior y dolor de la columna torácica.
- Para el dolor postoracotomía y el dolor de la neuralgia postherpética, se utiliza una combinación de *anestésicos locales más esteroides*. Los bloqueos neurolíticos con fenol, crioanalgesia o radiofrecuencia están indicados sólo en los casos de cáncer de la pared torácica o abdominal.
- Los *bloqueos de los nervios intercostales* se realizan fácilmente (aunque siempre existe el riesgo de pinchar la pleura y el pulmón), y están indicados para las fracturas costales, y como herramienta diagnóstica para diferenciar entre dolores viscerales y somáticos del tórax y del abdomen.
- Los *bloqueos ilioinguinales, iliohipogástricos y genitofemorales* están indicados para los casos de dolor agudo por cirugía en estas áreas, en los casos de neuralgias ilioinguinales o iliohipogástrica, para la neuralgia genitofemoral y para los casos de dolor testicular crónico y neuromas de la región.

Bloqueos nerviosos de los miembros inferiores

- El *plexo lumbar* puede bloquearse desde la parte posterior, y es útil para aliviar el dolor posquirúrgico después de la cirugía de cadera, muslo o parte superior de la pierna, y para los casos de dolor neoplásico en las mismas regiones.
- El *bloqueo del plexo sacro*, transforaminal a través del agujero sacro, puede estar indicado para aliviar de forma temporal el dolor ciático, el dolor neoplásico producido por tumores distribuidos en el área de las raíces sacras y, en combinación con el bloqueo del plexo lumbar, en procesos dolorosos de la pierna, muslo o la cadera.

Ramas periféricas del plexo lumbosacro

- El *bloqueo del nervio femoral* está indicado para la analgesia después de una fractura o cirugía del fémur o de la rodilla (combinado con el bloqueo de los nervios ciático, obturador o cutáneo lateral).
- El *bloqueo del nervio obturador* está indicado para el dolor posquirúrgico de rodilla y en el diagnóstico del atrapamiento nervioso del obturador. Los bloqueos neurolíticos pueden estar indicados en los casos de espasticidad de los músculos aductores.
- El *bloqueo del nervio ciático* puede utilizarse para el manejo del dolor posquirúrgico local y en los casos de SDRC de la pierna. Puede ser útil también en los casos de dolor isquémico de la pierna.

Otros bloqueos de muslo, rodilla y tobillo

- *Nervio cutáneo lateral del muslo o femorocutáneo*: el bloqueo anestésico local de este nervio está indicado para el diagnóstico y tratamiento de la meralgia paraestética.
- Los bloqueos nerviosos alrededor de la rodilla (*nervio safeno, bloqueo de la fosa poplítea, bloqueo intraarticular*) pueden estar indicados en el dolor posquirúrgico y en los casos de síndromes dolorosos crónicos de la rodilla.

- Los bloqueos nerviosos en el tobillo (*nervios sural, safeno, tibial y peroneo superficial y profundo*) tienen sus indicaciones específicas para situaciones de dolor localizado. Estos bloqueos están indicados principalmente en los casos de cirugía del pie, pero también facilitan la fisioterapia y pueden ser un adyuvante en el manejo de los SDRC del pie.

Bloqueo de los nervios simpáticos

Los bloqueos simpáticos selectivos son posibles debido a que, anatómicamente, el sistema nervioso autónomo está (en parte) separado en las regiones prevertebrales y paravertebrales del sistema nervioso somático. Estos bloqueos interrumpirán tanto los nervios simpáticos aferentes como los eferentes.

Los nervios simpáticos eferentes proceden de neuronas situadas en la columna intermediolateral de la médula espinal, y pasan por las raíces ventrales de T1 a L2 y después, a través de las ramas comunicantes blancos, se unen a la cadena de ganglios paravertebrales de cada lado de los cuerpos vertebrales. En las regiones cervical y lumbar, los nervios eferentes simpáticos están bien separados de las fibras somáticas, mientras que en la región torácica están más cerca.

Los nervios eferentes simpáticos pasan posteriormente a una distancia variable hacia arriba o debajo del ganglio de la cadena simpática, donde pueden establecer sinapsis (colinérgica) con las neuronas posganglionares (adrenérgicas), o pasar al ganglio prevertebral (p. ej., plexo celíaco, plexo hipogástrico superior) o a las neuronas posganglionares en el ganglio terminal cercano al órgano visceral, antes de realizar sinapsis con la neurona posganglionar adrenérgica (colinérgica, para las glándulas sudoríparas y algunos músculos lisos de estructuras vasculares). El ganglio simpático paravertebral comprende tres ganglios cervicales, el ganglio estrellado y once ganglios torácicos, cinco ganglios lumbares, cuatro ganglios sacros y un ganglio coccígeo (el ganglio «impar»).

Desde las neuronas posganglionares, las fibras eferentes no mielinizadas pasan a los nervios somáticos espinales a través de los racimos comunicantes grises, para seguir hasta ellos, o a hasta las células efectoras (músculo liso de los vasos), células sudomotoras (colinérgicas) y a nociceptores periféricos que pueden desarrollar una sensibilidad alterada a la noradrenalina en algunos estados de dolor crónico.

Las fibras aferentes (no mielinizadas) llevan impulsos nociceptivos desde las vísceras de todo el cuerpo, y pasan a través de los ganglios simpáticos en las raíces nerviosas de los nervios espinales.

Los bloqueos diagnósticos son útiles en la evaluación del componente de dolor mantenido por el sistema nervioso simpático en las situaciones de dolor regional complejo. El bloqueo terapéutico de los nervios simpáticos eferentes o la interrupción funcional de las terminales nerviosas noradrenérgicas del sistema simpático periférico (con bloqueos regionales de guanetidina) pueden reducir el dolor mantenido por un flujo simpático excesivo o por una sensibilidad anormal a la noradrenalina en los nociceptores y fibras nerviosas nociceptivas. Los bloqueos selectivos de los ganglios prevertebrales o paravertebrales pueden aliviar los dolores viscerales.

Indicaciones de los bloqueos simpáticos (Cuadro 33.3)

Dolor agudo visceral

Los ejemplos de este tipo de dolor incluyen el dolor isquémico de los miembros (por embolia o después de la inyección intraarterial de un fármaco como el tiopental); un miembro congelado es, en parte, un dolor visceral transmitido a través de las fibras simpáticas aferentes y que, posiblemente, resulta empeorado por un reflejo simpático vasoconstrictor. Aunque en los bloqueos simpáticos específicos se puede aliviar el dolor, existen algunos componentes de dolor nociceptivo somático, por lo que se obtiene un mejor alivio del dolor mediante los bloqueos regionales o periféricos, como el bloqueo del plexo braquial o el bloqueo epidural. El bloqueo epidural interrumpe los impulsos dolorosos aferentes simpáticos que transmiten el intenso dolor de pancreatitis aguda, cólico renal, dolor uterino durante el parto y dolor por isquemia cardíaca. En estas condiciones, los bloqueos específicamente simpáticos están raramente indicados, debido a que se necesitan bloqueos mixtos simpáticos y somáticos.

El dolor agudo del herpes zóster del área trigeminal puede aliviarse de forma efectiva mediante el bloqueo del ganglio estrellado (véase el Cuadro 33.4); también puede reducir el riesgo de neuralgia postherpética (Tenicela et al 1985). El dolor agudo del herpes zóster en otras localizaciones puede tratarse mejor con bloqueos paravertebrales o epidurales que alivian tanto el dolor somático como el visceral. Continúa abierta la cuestión de si estos bloqueos reducen o no el riesgo de dolor neurálgico prolongado, aunque es indudable que ayudan en algunos casos de intenso dolor agudo.

Cuadro 33.4 Algunos bloqueos simpáticos específicos

- Bloqueo del ganglio estrellado para cabeza y cuello
- Bloqueos del ganglio estrellado y del primer y segundo ganglio torácico para miembros superiores
- Bloqueos de nervios esplácnicos mayores y menores para dolor visceral del abdomen superior
- Bloqueo del plexo celíaco para dolor visceral del abdomen superior (desde esófago al colon transverso)
- Bloqueo del plexo simpático hipogástrico superior para el dolor visceral del colon descendente y órganos pélvicos
- Bloqueo del ganglio impar para dolor visceral de pelvis baja y órganos perineales
- Bloqueos de ganglios simpáticos lumbares para las extremidades inferiores
- Bloqueo funcional regional intravenoso, con guanetidina, de las fibras simpáticas eferentes de los miembros superiores e inferiores

Dolor crónico visceral y dolor mantenido por vía simpática (Cuadro 33.4)

El dolor visceral por neoplasias gástricas o pancreatitis puede ser aliviado mediante el bloqueo del tronco celíaco con etanol (o fenol). Este bloqueo mejora el dolor lancinante profundo que no se resuelve con opioides por las náuseas que, habitualmente, se asocian a este tratamiento. El bloqueo del plexo celíaco alivia el dolor y también las náuseas, lo que reduce marcada o totalmente la cantidad de opioides necesaria. La duración del efecto es de semanas a meses, y puede repetirse si reaparece el dolor (De Médicis & De Leon-Casasola 2003, Walkman & Platt 2001).

El dolor visceral por neoplasias de los órganos pélvicos (colon descendente y sigmoide, recto, útero y ovarios, fondo vaginal, próstata, vejiga, testículos y vesículas seminales) puede tratarse con el bloqueo neurolítico del plexo hipogástrico superior (Platt & Plancarte 2001).

El dolor visceral de la porción distal del recto, perineo, vulva y tercio distal de la vagina puede aliviarse bloqueando el ganglio simpático coccígeo impar (De Médicis & De Leon-Casasola 2003).

Sin embargo, cuando los tumores abdominales y pélvicos invaden la pared abdominal, el periné y los plexos nerviosos, el dolor ya no es sólo visceral, y los bloqueos selectivos simpáticos alivian sólo una parte del dolor.

El dolor recurrente y crónico de la pancreatitis puede aliviarse completamente por unas pocas horas con un bloqueo del plexo celíaco con un fármaco anestésico local y, habitualmente, la duración se prolonga durante días a semanas si se agrega un esteroide de depósito. Desafortunadamente, la duración del alivio del dolor por un bloqueo neurolítico del plexo celíaco disminuye rápidamente con los bloqueos repetidos, aunque en ocasiones el efecto puede prolongarse (McKay & McKay 2003).

El bloqueo de los ganglios simpáticos lumbares puede reducir el dolor de la enfermedad arterial obliterativa, especialmente cuando existe dolor en reposo en las piernas. El bloqueo neurolítico con fenol o la denervación con radiofrecuencia de la cadena simpática lumbar puede facilitar el ejercicio y, así, dar lugar a una mejoría sostenida (Stanton-Hicks 2001).

Los dolores por enfermedades vasoespásticas crónicas (enfermedad de Raynaud, fenómeno de Raynaud) y el dolor crónico por lesiones por frío constituyen indicaciones razonables para varios tipos de bloqueos ganglionares: ganglio estrellado y el primer y segundo ganglio simpático torácico para los miembros superiores.

Un componente del dolor mantenido por vía simpática se presenta, aproximadamente, en un tercio de los casos con SDRC tipo I y II. Los bloqueos diagnósticos y posteriores bloqueos terapéuticos pueden ayudar en el manejo y la rehabilitación de los pacientes con SDRC (Raja & Grabow 2002).

Los dolores por miembro fantasma o posteriores a un accidente vascular cerebral, en ocasiones pueden estar mantenidos por un componente simpático que sólo puede demostrarse mediante un bloqueo simpático específico.

Otros aspectos durante la realización de los bloqueos simpáticos

Cuando se necesita un bloqueo eferente simpático, pero que no precisa ser específico, un bloqueo neuroaxial particular o con un bloqueo del nervio periférico (p. ej., bloqueo epidural) puede ser suficiente. Cuando se requiere un bloqueo simpático específico para realizar un diagnóstico o para facilitar la terapia física y la rehabilitación, se debe realizar un bloqueo de los ganglios simpáticos en los niveles apropiados. Estos bloqueos pueden realizarse inyectando un bolo de anestésico, en forma tan repetida como sea necesario, o con una infusión a través de un catéter, para lograr un efecto más prolongado. La neurólisis o la denervación por radiofrecuencia de los ganglios simpáticos pueden dar lugar a efectos sostenidos, pero desafortunadamente, existe el riesgo de hiperpatía por denervación, que puede complicar aún más el dolor.

El bloqueo simpático regional por vía intravenosa con guanetidina depleciona las terminales nerviosas eferentes noradrenérgicas de su sustancia neurotransmisora, y causa un bloqueo simpático eferente con una duración de días a semanas. Este tipo de bloqueo es de bajo riesgo y de fácil realización, pero es eficaz sólo si el paciente tiene un dolor mantenido simpáticamente. Lamentablemente, varios estudios «controlados» han comparado el bloqueo intravenoso regional con lidocaína con o sin guanetidina en pacientes con varios tipos de condiciones dolorosas de tipo neuropático regional (Kaplan et al 1996). Los resultados negativos de estos estudios tienen, por lo menos, dos puntos débiles insalvables (Breivik 1997):

1. La lidocaína inhibe el efecto de la guanetidina en la liberación de noradrenalina, lo que remueve el efecto de la guanetidina en las terminales nerviosas simpáticas.
2. Los pacientes con dolor de tipo neuropático se incluyeron sin ningún intento de diagnosticar si su dolor estaba o no mantenido por el simpático, por ejemplo, utilizando la prueba de la fentolamina de Arnér (Arnér 1991) o con un bloqueo ganglionar simpático específico con lidocaína. Menos de un tercio de los pacientes con dolor neuropático de los miembros presentan un componente de dolor mantenido por el simpático. Un bloqueo con guanetidina no mejorará los dolores que no estén relacionados con una liberación eferente simpática de noradrenalina.

Desafortunadamente, los resultados falsamente negativos de estos estudios han ocasionado que la guanetidina ya no esté disponible en varios países. El bloqueo regional intravenoso con guanetidina descrito por Hannington-Kiff (1974) se realiza de forma similar a un bloqueo tradicional de Bier, inyectando 10-30 mg de guanetidina disuelta en 25-40 ml de solución salina dentro de un catéter intravenoso distal, después de inflar un manguito de tensiómetro por encima de la presión sistólica. Posteriormente, el miembro se mantiene aislado de la circulación por lo menos durante 20 minutos. El dolor, habitualmente, aumenta cuando la noradrenalina se libera de las terminales nerviosas simpáticas, y decrece en forma gradual en las horas siguientes. Durante el procedimiento, a menudo es necesario administrar un bolo endovenoso de un opioide de acción rápida y duración corta (p. ej., alfentanilo). No se debe utilizar lidocaína en vez de solución salina para reducir el dolor del procedimiento, ya que la lidocaína anulará el efecto de la guanetidina (Breivik 1997). Después de la liberación del torniquete, los pacientes pueden presentar hipotensión ortostática transitoria y congestión nasal, debido a los efectos sistémicos de la guanetidina, y por tanto deben ser advertidos de estos efectos. En los pacientes ancianos pueden producirse muy raramente arritmias cardíacas transitorias.

ANALGESIA EPIDURAL E INTRATECAL

Bloqueos torácicos epidurales

La analgesia epidural para el dolor agudo después de una cirugía o traumatismo representa actualmente el «patrón de oro» en el manejo del dolor intenso agravado por la respiración profunda, la tos y los movimientos (Cuadro 33.5). Los bloqueos de un plexo o nervio periférico pueden ser apropiados para las cirugías ortopédicas mayores y los traumatismos de los miembros. Sin embargo, la analgesia epidural torácica es la técnica de elección en el manejo del dolor después de una cirugía mayor o un traumatismo en el abdomen y en la cavidad torácica. La analgesia epidural no es un término genérico: se practica de diversas formas y no siempre de manera óptima. Por tanto, es obligatorio que todos los médicos que practican la medicina del dolor tengan un conocimiento completo de las prácticas seguras y óptimas de la analgesia epidural torácica (Cuadro 33.6).

La práctica de la analgesia epidural requiere un buen conocimiento de la anatomía, habilidades técnicas y experiencia. No es un procedimiento exento de riesgos para el paciente, y requiere un adecuado sistema de monitorización de sus efectos y de sus posibles efectos adversos (Cuadro 33.6). Se requiere un esfuerzo constante para mantenerse preparado para objetivar y manejar precozmente las muy infrecuentes, pero potencialmente catastróficas, complicaciones infecciosas o de sangrado en el canal espinal, a fin de evitar secuelas neurológicas permanentes. *La práctica de una analgesia epidural eficaz y segura requiere un trabajo intenso*. La siguiente es una breve descripción de cómo utilizamos la elegante y útil herramienta de la analgesia epidural después de más de 3 décadas de mejoramiento continuo de su eficacia y seguridad (Breivik 2003a, Breivik et al 1995, Niemi & Breivik 2002).

¿Por qué utilizar la técnica de analgesia epidural?

El dolor intenso provocado por la respiración, la tos o el movimiento de alguna parte del nervio después de una cirugía mayor o un traumatismo de la cavidad abdominal o torácica o de la pared torácica ocasiona inmovilidad, tos inefectiva y ausencia de respiración profunda, lo que aumenta de forma marcada el riesgo de desarrollar complicaciones pulmonares y cardiocirculatorias. Este tipo de dolor «dinámico» puede aliviarse mediante una analgesia epidural torácica continua, lo que disminuirá el riesgo acompañante de complicaciones. Con un régimen analgésico epidural realizado óptimamente de forma continua, los pacientes podrán respirar de forma profunda, y toser de forma efectiva, y evitar así la acumulación de secreciones y el desarrollo de atelectasias, neumonía y sepsis. Reducir el dolor dinámico permitirá a los

Cuadro 33.5 Analgesia epidural con anestésicos locales, un opioide y un fármaco adrenérgico

Indicaciones
Condiciones de dolor agudo y crónico, incluido el dolor neoplásico

Contraindicaciones
Infección local, sangrado o alteraciones de la coagulación
Imposibilidad de monitorizar y manejar apropiadamente las infusiones epidurales

Eficacia
Es extremadamente efectiva cuando los catéteres epidurales se colocan en el nivel del segmento correcto, y cuando se administran combinaciones óptimas de un anéstésico local, un opioide y un fármaco adrenérgico por infusión contínua, dejando que el paciente controle los bolos.

Efectos adversos
Pueden producirse reacciones hemodinámicas agudas durante la inducción del bloqueo
Las caídas por inestabilidad hemodinámica y por bloqueos cuando se moviliza al paciente se producen por dosis altas inapropiadas de anestésicos locales o por la colocación de los catéteres en los segmentos bajos
Los patógenos cutáneos pueden viajar a través del catéter y causar infección del espacio epidural
La médula puede presentar una compresión por sangrado intraespinal o hematoma

Precauciones
Los catéteres epidurales torácicos deberían ser colocados por anestesiólogos experimentados (epiduralistas), que deberían estar preparados y especializados para manejar cualquier reacción hemodinámica súbita o efectos espinales altos no esperados
Para la práctica de una analgesia epidural segura es fundamental contar con un poderoso sistema de monitorización: observaciones regulares y documentación de, por lo menos, infusión epidural, analgesia dinámica, reacciones hemodinámicas, niveles sensoriales altos y bajos para el frío o los pinchazos, sitios de entrada de catéteres posibles de infección y bloqueo motor (piernas pesadas)
Realizar una educación continua y práctica de las enfermeras, anestesiólogos, cirujanos y pacientes
Cuando sea adecuado, permitir a los pacientes el uso de inyecciones de bolos epidurales controlados por ellos mismos

pacientes realizar movimientos de sus miembros, lo que facilita la rehabilitación de la función normal y reduce las complicaciones tromboembólicas (Ballantyne 2004, Ballantyne et al 1998).

La administración única de opioides epidurales no reduce el riesgo de complicaciones posquirúrgicas: se necesita un anestésico local en forma de infusión analgésica continua epidural para obtener un beneficio óptimo en la función pulmonar (Ballantyne et al 1998). Esto también es cierto para la motilidad gastrointestinal después de la cirugía abdominal: un anestésico local en el espacio epidural, asociado o no con una dosis baja de opiode, acorta el tiempo de parálisis intestinal después de la cirugía, en comparación con la morfina endovenosa o la morfina epidural sola (Steinbrook 1998, Wattwill et al 1989).

Los estudios que demostraron resultados aparentemente negativos compararon procedimientos de analgesia epidural menos óptimos con otras técnicas analgésicas, y no se controlaron de forma adecuada varios factores confundidores que influyeron en el resultado después de la cirugía (Breivik 1998); por ello, un estudio multicéntrico parece tener muchos puntos débiles importantes (Rigg et al 2002). Se utilizaron varios fármacos epidurales, el 50% de los 477 pacientes del grupo de tratamiento epidural nunca tuvieron colocado un catéter epidural, ya que no se colocó (7%) o falló de forma temprana en el postoperatorio

Cuadro 33.6 Práctica segura de la analgesia epidural

Para una analgesia epidural óptimamente segura y efectiva, utilizar:

- Un catéter torácico epidural para cirugía mayor torácica y abdominal, a través del cual la anestesia epidural se administra antes del comienzo de la cirugía (con cloroprocaína, lidocaína o bupivacaína), y comenzar la infusión de una mezcla de un triple componente analgésico en forma intraoperatoria
- Una mezcla de un triple componente analgésico con dosis bajas de un anestésico local, un opioide y un agonista adrenérgico-α_2, por ejemplo, bupivacaína 1 mg/ml, fentanilo 2 μg/ml, adrenalina 2 μg/ml
- Un sistema cerrado con una bolsa de 550 ml, con la mezcla de analgésicos en una bomba de infusión con sistema electrónico de administración remota, a prueba de apertura, y controlado por el paciente
- Una velocidad de infusión de la analgesia epidural ajustada por una enfermera entrenada, a 5-10 ml/h, e inyecciones de bolos controladas por el paciente (3-5 ml hasta dos veces por hora), cuando el paciente es capaz y cooperador y posee funciones cardiorrespiratorias estables

Un potente régimen de monitorización
Contar con una enfermera en la sala de cirugía que monitorice y registre lo siguiente cada 4 horas:

- Niveles sensoriales: superiores e inferiores (utilizando hielo en un guante de plástico)
- Función motora (debilidad de las piernas)
- Intensidad del dolor durante el descanso y el movimiento (utilizando la escala de grados categórica verbal de cinco puntos, o la escala de grados numérica de 11 puntos)
- Sedación
- Frecuencia respiratoria
- Presión sanguínea sistólica
- Requerimiento de fármacos
- La presencia de cualquier efecto adverso

(El mínimo absoluto elemento de control que conserva la seguridad cuando la enfermera está muy ocupada consiste en documentar que el paciente está confortable cuando respira hondo y tose, no tiene dolor lumbar y puede mover las piernas como antes)

- Atención a las técnicas estériles en el cuidado de los catéteres epidurales y las líneas de conexión de infusión
- Los principales efectos adversos, como la depresión respiratoria, la hipotensión (en pacientes normovolémicos) y la retención urinaria son infrecuentes. Sólo en algunos pacientes con catéteres torácicos bajos o toracolumbares se observa un mínimo bloqueo motor

Riesgos
El hematoma epidural y la infección son siempre riesgos potenciales; por tanto:

- Todo el personal involucrado en el cuidado de estos pacientes debe estar atento a cualquier signo de infección o sangrado en el espacio epidural: aparición de un nuevo dolor de espalda o debilidad de piernas
- Todo el personal involucrado en el cuidado de estos pacientes con analgesia epidural, debe tener conocimiento de la necesidad de verificar el diagnóstico mediante una resonancia magnética (RM) o una tomografía computarizada (TC) urgente si existe sospecha de hematoma o infección en el canal espinal
- Todo el personal involucrado en el cuidado de estos pacientes debe tener una amplia preparación para realizar una intervención apropiada y expeditiva en caso de diagnosticarse un hematoma epidural o un absceso; el tiempo de gracia es muy corto cuando se desarrolla un hematoma epidural (cerca de 10 horas desde el comienzo de la debilidad en las piernas), aunque en un absceso epidural puede ser un poco mayor (cerca de 3 días desde el comienzo de los síntomas)
- Colocar y remover el catéter epidural en un tiempo seguro en relación a la administración de un fármaco tromboprofiláctico
- La educación continua, el entrenamiento y la actualización en las enfermeras, cirujanos, anestesistas y pacientes es un prerrequisito para la práctica segura de la analgesia epidural

(43%). Sin embargo, en los análisis de los resultados por intención de tratar, la evolución final de estos pacientes se atribuyó a la analgesia espinal. Por lo menos el 5% de los 441 pacientes aleatorios a analgesia endovenosa controlada por el paciente (ACP) recibieron analgesia epidural. A pesar de esto, se observó menos fallos respiratorios en los pacientes aleatorios a recibir analgesia epidural, aunque no se observó diferencia en los eventos cardiovasculares después de la cirugía.

Los autores argumentan que esto fue «un estudio de campo con tratamiento epidural practicado durante cada día en la práctica clínica». Esto, de hecho, es el punto crucial: en un gran estudio multicéntrico, la práctica de la analgesia epidural no siempre es óptima, y el control de los múltiples factores confundidores que influyen en los resultados es escaso (Ballantyne 2004, Breivik 1998).

Aún estoy convencido de que un tratamiento epidural torácico óptimo, ajustado al paciente, en las manos de un equipo dedicado al manejo del dolor agudo y acostumbrado a realizar la práctica epidural de manera óptima en quirófano, tiene definitivamente efectos beneficiosos en el resultado de la cirugía en pacientes de alto riesgo (Breivik 1998). Sin embargo, el alivio efectivo del dolor dinámico, aunque considerado por muchos como un requisito esencial para brindar una buena atención postoperatoria, es sólo uno de los muchos aspectos de una óptima rehabilitación después de una cirugía mayor (Ballantyne 2004, Basse et al 2002, Kehlet 1997, Liu et al 2004).

Catéter epidural torácico no lumbar

La colocación de un catéter de analgesia epidural en localización torácica, pero no en localización lumbar, se asoció con una reducción de la incidencia postoperatoria de infarto de miocardio, fallo renal y respiratorio, accidentes vasculares cerebrales e incluso la mortalidad (Ballantyne et al 1998, Beattie et al 2001, Rodgers et al 2000, Scout et al 2001, Van Aken et al 1999. Para contrastar los efectos de la analgesia epidural torácica y lumbar, véanse los Cuadros 33.7 y 33.8). La analgesia epidural lumbar puede incluso aumentar el riesgo cardíaco, y no se asocia con la mejoría de la función pulmonar o de la motilidad gastrointestinal. La falta de conocimiento de estas importantes diferencias entre la analgesia epidural torácica y lumbar es una de las razones de la confusión y opiniones conflictivas en los efectos de la analgesia epidural en el pronóstico de la cirugía.

Cuadro 33.7 Analgesia epidural torácica

La analgesia epidural torácica con un anestésico local:

- Dilata las arterias coronarias estenóticas e incrementa el aporte miocárdico de oxígeno
- Disminuye el consumo miocárdico de oxígeno
- Disminuye los acontecimientos isquémicos miocárdicos y los infartos miocárdicos postoperatorios
- Mejora la función pulmonar y la oxigenación
- Mejora la motilidad gastrointestinal

Cuadro 33.8 Analgesia epidural lumbar

La analgesia epidural lumbar con un anestésico local:

- Dilata solamente las arterias de la parte baja del cuerpo
- Contrae las arterias coronarias
- Disminuye el aporte miocárdico de oxígeno
- Ocasiona debilidad en las piernas y retención urinaria
- No mejora la motilidad gastrointestinal

Riesgos de la analgesia epidural para el paciente

Si se administra una dosis excesiva de un anestésico local por vía epidural, el paciente puede desarrollar hipotensión ortostática, bloqueo motor (en los casos de catéteres colocados en situación toracolumbar baja o lumbar) y retención urinaria (con catéteres lumbares).

Si se administra una dosis excesiva de un opioide de forma epidural pueden producirse los siguientes eventos:

- Depresión respiratoria (inmediata o tardía).
- Aumento de la incidencia y gravedad del prurito.
- Náuseas y vómitos.

Otras complicaciones infrecuentes pero potencialmente catastróficas incluyen hematoma e infecciones epidurales. La debilidad de las piernas y la aparición de un nuevo dolor en la zona posterior son síntomas precoces de alarma que orientan hacia el hematoma o las infecciones del canal espinal. Es esencial contar con un eficaz sistema de control para detectar cambios en la debilidad de las piernas (véase Cuadro 33.6). Una dosis excesiva de anestésicos locales en el espacio epidural toracolumbar o lumbar puede causar bloqueo motor, ocultar los signos precoces de compresión medular e isquemia (Breivik 1998, 2003b, Breivik et al 1995).

Analgesia epidural perioperatoria

El catéter epidural debería colocarse a nivel de un segmento apropiado *antes de la cirugía*, y evaluarse los efectos bilaterales *antes de la inducción de la anestesia general*, de manera que los intensos impulsos nociceptivos aferentes a la médula espinal y el flujo simpático eferente al miocardio se encuentren inhibidos durante la cirugía. De esta forma, sólo se necesita una anestesia general leve, y el paciente puede despertarse de forma completa inmediatamente después del final de la cirugía, sin que presente efectos residuales indeseables y náuseas secundarios a la persistencia de los fármacos anestésicos sistémicos. Además, el paciente puede beneficiarse de forma inmediata de la infusión analgésica epidural posquirúrgica.

Comenzar la analgesia epidural sólo después de que el paciente despierta de la analgesia general profunda es una causa frecuente que dificulta conseguir un buen estado analgésico epidural y una función cardiorrespiratoria estable después de una cirugía torácica o abdominal superior.

En la unidad postoperatoria y en el quirófano, las enfermeras, con asistencia de una enfermera del equipo de manejo del dolor agudo, ajustarán la dosis de la infusión de la solución de analgésicos epidurales. Cuando los pacientes están despiertos, cooperan y mantienen la función cardiorrespiratoria estable, pueden utilizar el botón de administración de dosis de la bomba de infusión controlada por el paciente, lo que permite autoadministrarse bolos de analgésicos cuando sienten que requieren un mayor control del dolor. La distribución segmentaria de la analgesia epidural está determinada por la posición del catéter epidural y por la velocidad de infusión. Una inyección en bolo profundiza la calidad de la analgesia (Niemi 2004).

Optimización de la eficacia y la seguridad de la analgesia epidural

La eficacia y la seguridad de la analgesia epidural se pueden optimizar mediante la explotación del principio de sinergia, al combinar dos o más fármacos con diferentes mecanismos de analgesias y diferente perfil de efectos adversos. (Breivik 2000). Durante por lo menos 2 décadas, hemos manejado más de 20.000 pacientes sometidos a una cirugía mayor utilizando una combinación de bajas concentraciones de:

- Un anestésico local: bupivacaína 1 mg/ml.
- Un opioide: fentanilo 2 μg/ml.
- Un agonista adrenérgico: α_2-adrenalina 2 μg/ml.

Estos tres fármacos causan analgesia en la médula espinal por, al menos, tres mecanismos separados, actuando en los mecanismos de procesamiento del dolor en la médula espinal. El fentanilo y la noradrenalina, como la clonidina, actúan en los receptores opioides presinápticos y postsinápticos, y en los receptores α_2, respectivamente (Collins et al 1984). Actúan inhibiendo la transmisión del impulso desde las neuronas nociceptivas aferentes primarias a las neuronas de transmisión en el asta dorsal en la médula espinal. Las dosis subanestésicas de bupivacaína y de otros fármacos anestésicos locales inhiben los mecanismos exitatorios sinápticos en las mismas áreas de la médula espinal. El aprovechamiento de los efectos antinociceptivos sinergísticos mediante la administración concomitante de estos tres fármacos contra el dolor permite una reducción en la dosis de cada uno de ellos (Breivik et al 1995, Niemi & Brievik 1998, 2001, 2002 y 2003).

Las tres drogas tienen diferentes efectos adversos relacionados con la dosis y, por tanto, los riesgos globales de presentar efectos adversos se reducen si la dosis de cada fármaco es menor. Esto es cierto en particular para la depresión respiratoria, náuseas, prurito, disminución de la motilidad intestinal, sedación, hipotensión, retención urinaria, bloqueo motor y debilidad en los miembros inferiores (Niemi 2004).

La adrenalina aumenta marcadamente la eficacia de la infusión de analgésicos epidurales

En estudios aleatorios doble ciego cruzados hemos documentado el poderoso efecto de la adrenalina en combinación con la bupivacaína (o ropivacaína) y fentanilo. Con esta triple combinación, en los casos de cirugía mayor torácica o abdominal, la intensidad del dolor fue prácticamente cero durante el reposo, y sólo aparecía ligero dolor con la tos. Cuando la adrenalina se retiró de la mezcla de infusión, el dolor aumentó, a pesar de que los pacientes recibieron un mayor número de bolos de infusión epidural autoadministrados y dosis de rescate de morfina intravenosa. Cuando la mezcla estándar con adrenalina se reintrodujo, el alivio del dolor volvió a ser óptimo (Niemi & Breivik 1998, 2002).

En un estudio de búsqueda de dosis hemos documentado que la adrenalina en dosis de 0,50 y 1,0 μg/ml presentaba un menor efecto en la eficacia de la mezcla analgésica que la dosis de 1,5 μg/ml, que fue prácticamente similar a la dosis de 2,0 μg/ml (Niemi & Breivik 2003).

La adrenalina aumenta la seguridad de la analgesia con bupivacaína y fentanilo

La adrenalina es importante para la seguridad de una infusión epidural prolongada de la mezcla analgésica, ya que reduce la absorción sistémica de bupivacaína y fentanilo. Con 2 μg/ml de adrenalina, el fentanilo es prácticamente indetectable en el suero, y cuando la adrenalina se retiró de la mezcla de infusión epidural, la concentración de fentanilo sérico aumentó y los pacientes experimentaron efectos adversos relacionados con la absorción sistémica, como sedación, náuseas o prurito (Niemi & Breivik 1998). La adrenalina, a diferencia del receptor más específico α_2-agonista, la clonidina, no causa sedación ni hipotensión (Paech et al 1997). La adrenalina, a diferencia de la clonidina, produce vasoconstricción epidural y una menor absorción sistémica de los fármacos administrados.

Un error humano en la programación de una bomba de infusión epidural (80 ml/h en vez de 8 ml/h) ilustra el importante beneficio en la seguridad que produce la adrenalina en la mezcla de infusión: cuando el error fue descubierto, 3 horas después, el paciente presentaba una profunda analgesia, debilidad en las piernas, sin presentar efectos adversos sistémicos (Breivik et al 1995).

La adrenalina epidural 2 μg/ml en 5-15 ml/h no disminuye el flujo de la médula espinal

La reconocida acción vasoconstrictora de la adrenalina en los vasos fuera del SNC ha llevado a una preocupación sin fundamento acerca del riego sanguíneo de la médula espinal cuando se incluye adrenalina en las mezclas de infusión epidural. Los vasos del SNC no presentan vasoconstricción con la administración de adrenalina. No existen datos en humanos que documenten que se produce una isquemia de la médula espinal, aún con dosis muy altas de adrenalina en bolos de hasta 1.000 μg aplicados directamente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (Bromage 1997). Se ha documentado en estudios en animales que la administración de adrenalina en localización subaracnoidea en forma de bolos de hasta 200 μg aplicados en el LCR no disminuye el fluyo sanguíneo de la médula espinal en gatos ni perros (Porter et al 1985).

La adrenalina administrada de forma epidural reduce marcadamente el flujo espinal (Kozody et al 1984). Esto es la causa de la positiva interacción farmacocinética con el fentanilo y las drogas anestésicas locales administradas de forma epidural (Cuadro 33.9). La adrenalina administrada de forma epidural en una infusión de 2 μg/ml en 5-15 ml/h resulta en una concentración realmente baja de adrenalina en el LCR, comparada con la que ha sido realmente utilizada en anestesia intradural, normalmente 200 μg de adrenalina con tetracaína o lidocaína en el LCR.

Con nuestra propia experiencia clínica de por lo menos 2 décadas con adrenalina como componente de la triple combinación de infusión epidural, estamos convencidos de que la dosis/minuto de adrenalina (aproximadamente, 20 μg/h) no sólo es ventajosa y segura para obtener un buen efecto mediante la analgesia epidural sino que no acarrea ningún riesgo de isquemia de la médula espinal.

Cuadro 33.9 Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas positivas que se producen entre la adrenalina, el fentanilo y la bupivacaína

- *Interacciones farmacocinéticas*: la adrenalina reduce la absorción sistémica de opioides y anestésicos locales, y disminuye los efectos adversos del fentanilo y de la bupivacaína. La mayoría de estos dos fármacos permanecen en el espacio epidural y pasan a través de las meninges hacia el LCR y la médula espinal
- *Interacciones farmacodinámicas*: la adrenalina es un agonista α_2 que tiene un efecto analgésico por sí misma en la médula espinal, potenciando sinérgicamente los efectos analgésicos del fentanilo y de la bupivacaína

Mezclas alternativas de analgesia epidural

Existen muchas recetas alternativas para la analgesia epidural. La ropivacaína es una alternativa a la bupivacaína, que ha demostrado ser menos cardiotóxica, aunque más cara (Niemi & Breivik 2002). Cuando se coadministra bupivacaína con fentanilo y adrenalina en infusión epidural, se requieren muy bajas dosis de fármacos y, por tanto, la cardiotoxicidad no es un problema.

El sufentanilo es más potente que el fentanilo, sus efectos están bien documentados y ha sido aprobado para la administración epidural en varios países. Con adrenalina y bupivacaína, el sufentanilo parece funcionar tan bien como el fentanilo (Cohen et al 1993). La farmacia de nuestro hospital no ha podido conseguir sufentanilo (ni ropivacaína) como sustancia seca para realizar la triple mezcla de infusión epidural (Kjønniksen et al 2000). La morfina o la diamofirna y la bupivacaína, con o sin adrenalina pueden ser un poco menos sensibles a una óptima localización segmentaria del catéter epidural, pero a menudo las náuseas y el prurito reducen la calidad global del efecto analgésico (Wheatley et al 2001).

Realización y monitorización de la analgesia epidural: importancia de un equipo dedicado al dolor agudo

La necesidad de una práctica segura y efectiva de la analgesia epidural en el quirófano fue una de las principales razones por las que se crearon servicios de dolor agudo en muchos hospitales hace 10 o 15 años atrás (Breivik 1993, Rawal & Berggren 1994). La extensa experiencia clínica ha confirmado que estos servicios son esenciales, y que facilitan la realización de la analgesia epidural prolongada a los pacientes que, realmente, necesitan esta forma efectiva de control de la mayoría de dolores dinámicos intensos después de una cirugía mayor.

Los opioides intravenosos y otras formas de ACP también ahora están disponibles gracias a los esfuerzos iniciales de este tipo de equipos del dolor. El tratamiento farmacológico básico del dolor postoperatorio agudo se ha actualizado y optimizado gracias a los programas educacionales continuos y a las actividades de investigación y de control de calidad de los equipos de dolor agudo de los hospitales universitarios (Breivik 2000, 2003a, Rawal 1999).

ESTEROIDES EPIDURALES PARA EL DOLOR RADICULAR ESPINAL

La inyección de antestésicos locales en el espacio caudal epidural se ha utilizado desde, aproximadamente, 50 años antes de que se introdujera la hidrocortisona a inicios de la década de 1950, como resultado de la observación de las raíces nerviosas espinales inflamadas durante las cirugías de prolapso discal. Los estudios iniciales confirmaron que los esteroides epidurales aliviaban el dolor ciático irradiado en una forma más efectiva que la solución salina o los anestésicos locales (Breivik et al 1976, Dilke et al 1973).

En un estudio controlado aleatorio se incluyó a pacientes que presentaban mayormente radiculitis documentada radiológicamente (aracnoiditis) o hernia discal, los cuales fueron aleatorizados a recibir de forma epidural (inyección caudal) hasta tres dosis en forma semanal bupivacaína con 80 mg de metilprednisona de depósito, en comparación con recibir bupivacaína seguida de la inyección de solución salina (hasta 100 ml). El estudio era ciego para el neurólogo y los pacientes. Se observaron efectos beneficiosos, en términos de dolor y mejoría de la función, en dos tercios de los pacientes que recibieron bupivacaína más esteroides, en comparación con el tercio que mejoró entre los que recibieron bupivacaína y solución salina. El alivio del dolor se limitó al dolor radicular irradiado, sin presentar evidencia de mejoría del dolor lumbar bajo (Breivik et al 1976).

En un estudio posterior de pacientes con dolor ciático de 3 meses de duración, causado por una hernia discal lumbar documentada radiológicamente, hemos evaluado el efecto de una inyección de metilprednisona de depósito local en comparación con la administración sistémica mediante la administración del fármaco a nivel epidural o por vía intramuscular. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una inyección epidural lumbar de bupivacaína más 80 mg de metilprednisona, más una inyección intramuscular de solución fisiológica, o una inyección epidural lumbar de bupivacaína más una inyección intramuscular de metilprednisona de depósito. El estudio era ciego para los pacientes y los neurólogos que observaron los efectos. La aplicación epidural de esteroides se asoció con un significativo efecto en el alivio del dolor irradiado, con una mejoría de la función en dos tercios de los pacientes en comparación con un tercio de los pacientes que mejoró en el grupo de los que recibieron esteroides de depósito intramuscular (Hesla & Breivik 1979).

Desde entonces han aparecido varios estudios y revisiones sistemáticas con conclusiones contradictorias (Walsh 2003), y pueden considerarse por lo menos tres causas para esta confusión:

1. Los esteroides epidurales se utilizaron para dolor de causa no radicular, de tipo lumbar bajo, inespecífico.
2. La utilización de inyecciones epidurales de esteroides para casos de dolor referido al muslo, e incluso a la pierna, pero de causa no radicular, como por ejemplo patología de la unión articular.
3. Falta de verificación de la localización correcta de la inyección epidural del esteroide

El «dolor lumbar bajo» acompaña a varias causas musculoesqueléticas de dolor de espalda. Además, no existe una razón para esperar un efecto local de los esteroides inyectados en el espacio epidural.

La ausencia de documentación de la localización correcta de la inyección epidural es primordial, ya que en un estudio nuestro en 1979 (Hesla & Breivik 1979) indicamos la importancia de inyectar el esteroide cerca de la raíz nerviosa afectada (Cuadro 33.10). Los esteroides por vía sistémica deben usarse en dosis mucho mayores para poder demostrar un efecto similar al de la administración local (Green 1975). La adición de un anestésico local permite verificar razonablemente el segmento afectado por la raíz nerviosa patológica mediante el alivio total del dolor durante el tiempo que el anestésico local actúa (esto tiene mayor valor que una documentación radiológica, que no permite probar que una solución con esteroides alcanzó las estructuras causantes del dolor).

Un estudio inicial con efectos negativos, pero por otro lado bien diseñado y que recibió posteriormente una alta puntación en lo que respecta a la calidad del mismo en varias revisiones sistemáticas, carecía claramente de la documentación que demostrara la correcta colocación de la inyección epidural (Snoek et al 1977). Además, se utilizó un volumen de sólo 2 ml, lo que no es suficiente para alcanzar la parte anterior del espacio epidural, que es donde se localiza la patología de la raíz nerviosa. (Walsh 2003). Desafortunadamente, estos puntos débiles no siempre son apreciados en los metaanálisis.

Cuadro 33.10 Corticoides epidurales

Indicaciones
Dolor radicular producido por un proceso que causa irritación de las raíces nerviosas espinales

Contraindicaciones
Infección local o problemas hemorrágicos o de coagulación

Eficacia
Cuando se administra una combinación de anestésicos locales y corticoides de depósito a nivel del segmento apropiado, puede esperarse un alivio adecuado del dolor en dos tercios de los casos, y la duración dependerá de la causa subyacente de la reacción inflamatoria de la raíz espinal
La eficacia es menor cuando el dolor radicular es de más de 3 meses, cuando el dolor está asociado con un proceso legal o cuando existe el antecedente de cirugía de la espalda
No tiene efecto en los «dolores lumbares bajos»

Efectos adversos
Infección, sangrado, posibles efectos neurotóxicos producidos por inyección accidental intratecal que puede asociarse con déficit neurológicos y dolor producidos por una «aracnoiditis» crónica (Aldrete 2000)
Síntomas cushingoides y supresión adrenal cuando se coloca una dosis excesiva o inyecciones múltiples

Precauciones
Confirmar la inyección correcta mediante la ayuda de procedimientos radiológicos y anestésicos locales
Respetar las precauciones de esterilidad durante la localización del espacio epidural y la inyección del fármaco
Monitorizar cuidadosamente los efectos y cualquier efecto adverso
Manejar rápidamente el sangrado o la infección intraespinal
No utilizarlos para «dolor lumbar bajo» inespecífico
No repetir más de tres veces al año

Existen estudios controlados aleatorios recientes que apoyan la experiencia de que el dolor radicular en los segmentos cervical y lumbar puede aliviarse mediante inyecciones de esteroides epidurales, aunque también hay estudios que encontraron sólo efectos transitorios (para referencias, véase Samanta y Samanta 2004 y Walsh 2003). La duración del efecto analgésico varía después de la inyección epidural de esteroides. En los pacientes sin irritación mecánica recurrente de la raíz nerviosa, es razonable esperar que el efecto sea prolongado. Si los efectos antiinflamatorios de los esteroides y la resolución del edema en la raíz nerviosa y el tejido circundante crea un espacio suficiente como para permitir una buena movilidad de la raíz, el dolor puede desaparecer. Sin embargo, cuando el disco vuelve a presentar una herniación o hay fragmentos de hueso libres en el orificio intervertebral de la raíz nerviosa, el alivio del dolor lumbar suele ser transitorio (Abram 1999).

Ni el dolor lumbar bajo ni la estenosis espinal representan indicaciones para la administración epidural de esteroides (véase Cuadro 33.10). Además, no existe evidencia que demuestre que la fibrosis epidural mejore con la administración epidural de esteroides. La epiduroscopia con la intervención mecánica de los cambios fibróticos y la aplicación directa de anestésicos locales y esteroides en las áreas inflamadas del espacio epidural parecen tener algún efecto (Igarashi et al 2004, Richardson 2004).

Los esteroides epidurales tienen un menor efecto en los pacientes con una cirugía previa fallida de la espalda o en los que presentan dolor por lesiones laborales y en un proceso legal en curso (Abram 1999). Los pacientes con una duración del dolor radicular de menos de 3 meses presentan una mejor tasa de éxito que aquellos con una historia de dolor ciático más prolongada.

La inyección de esteroides transforaminal, perirradicular (Cuadro 33.11) en forma directa en la cara ventral de la raíz nerviosa lumbar y la cara dorsal de disco herniado, se realiza a través del orificio intervertebral o a través de la línea media posterior desde el lado opuesto. Teóricamente, este enfoque debería ser más efectivo que la forma de aplicación tradicional del esteroide epidural, pero otra vez, los resultados varían desde un efecto a corto plazo (Karppinen et al 2001) hasta un significativo alivio de larga duración (Vad et al 2002). Existen complicaciones graves en la médula espinal, posiblemente secundarias a la lesión de la arteria radicular en la médula espinal.

Cuadro 33.11 Inyección de corticoides intraforaminal o transforaminal perirradicular

Indicaciones
Dolor radicular de uno o más segmentos específicos de raíces nerviosas espinales

Contraindicaciones
Infección local, y cualquier situación de sangrado

Eficacia
¿Similar a la analgesia con esteroides epidurales?

Efectos adversos
Lesión de la médula espinal (infarto) cuando la solución es inyectada accidentalmente dentro de un segmento de la arteria de la médula espinal, o lesión de una inyección intraforaminal en una arteria supletoria de la médula espinal
Infección o sangrado, al igual que con las inyecciones de esteroides epidurales

Precauciones
Son fundamentales un seguimiento radiográfico y un experto en el conocimiento de la anatomía. Por lo demás, las mismas precauciones que para las inyecciones epidurales

Infusiones epidurales a largo plazo para el dolor crónico

Este enfoque puede estar indicado para los casos de dolor neoplásico, utilizando bombas de infusión internas (implantadas) o externas (Lawson & Siemaszko 2003).

La experiencia muestra que es técnicamente dificultoso mantener una infusión epidural durante períodos prolongados, debido a fibrosis o a adherencias epidurales. No obstante, en general, la infusión prolongada epidural se aplica tanto tiempo como funcione. Cuando la infusión epidural falla, puede continuarse con una infusión intratecal, administrando el fármaco directamente en el LCR (Nitescu et al 2003).

¿Y CUANDO TODO FALLA?

Se puede realizar tratamiento del dolor refractario maligno y no maligno a largo plazo con administración intratecal o intracisternal, mediante una bomba externa o un sistema implantable de infusión

Infusión intratecal

Las indicaciones para la administración intratecal continua de un opioide y un anestésico local incluyen los dolores neoplásicos intensos resistentes al tratamiento tradicional con altas dosis de opioides orales o parenterales, y los casos en los que no se puede aumentar la dosis debido a la aparición de efectos adversos (Cuadro 33.12).

El dolor refractario no neoplásico también puede ser una indicación de tratamiento intratecal en centros de manejo del dolor donde esta técnica esté bien establecida, en los casos en los que el tratamiento tradicional no haya conseguido el alivio del dolor, o cuando el paciente presenta efectos adversos intolerables, o cuando no se pueden aplicar o no están disponibles otros tratamientos (Krames 2001, Nitescu et al 2003).

Cuadro 33.12 Bloqueos intratecales e infusiones de anestésicos locales y opioides

Indicaciones
Dolor posquirúrgico agudo desde unos pocos a varios días
Infusiones prolongadas para las condiciones de dolor intratables ocasionados por un cáncer avanzado
Dolor no maligno crónico, intratable, quizás en indicaciones en el centro del dolor, con una extensa experiencia en la resolución de problemas y seguimientos

Contraindicaciones
Infección local y anormalidades de sangrado/coagulación.
Falta de experiencia y de resolución, de seguimiento y de una estrecha monitorización

Eficacia
Es eficaz cuando el catéter puede ser colocado y mantenido en una posición correcta

Efectos adversos
Reacciones hemodinámicas dependientes de la dosis del anestésico local
Náuseas y vómitos ocasionados por altas dosis de opioides
Son infrecuentes, pero posibles, la infección intraespinal y el hematoma

Precauciones
Durante la colocación y el mantenimiento de infusiones a largo plazo, es necesario el cuidado en las precauciones de esterilidad
Un sistema confiable con personal entrenado y pacientes educados para la monitorización de los efectos adversos
Preparación para el manejo de algunas complicaciones

Infusión intracisternal de bupivacaína

Este tratamiento drástico se ha utilizado con éxito en casos de dolor neoplásico refractario de la cabeza, cuello o cara. También puede considerarse para el dolor no maligno, pero sólo en aquellos centros en los que existe una gran experiencia con este tipo de tratamiento. Nitescu et al (2003) han descrito detalles de esta técnica y de cómo realizar la monitorización, el seguimiento y el manejo a largo plazo de las infusiones intracisternales. Reportaron resultados de por lo menos 600 pacientes, 140 de los cuales presentaban causas no neoplásicas de dolor refractario. También describieron una tasa considerablemente baja de complicaciones de las infusiones intratecales e intracisternales, que parece ser inferior a la del cateterismo epidural prolongado.

Bibliografía

Abram S E 1999 Treatment of lumbosacral radiculopathy with epidural steroids. Anesthesiology 91:1937–1941

Aldrete J A (ed) 2000 Arachnoiditis: the silent epidemic. FutureMed, Denver, p 335

Arnér S 1991 Intravenous phentolamine test: diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. Pain 46:17–22

Arnér S, Lindblom U, Meyerson B A et al 1990 Prolonged relief of neuralgia after regional anesthetic blocks. A call for further experimental and systematic clinical studies. Pain 43:287–297

Ballantyne J C 2004 Does epidural analgesia improve surgical outcome? British Journal of Anaesthesia 92:4–6

Ballantyne J C, Carr D B, DeFerranti S et al 1998 The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. Anesthesia and Analgesia 89:598–612

Basse L, Raskov H H, Jakobsen D et al 2002 Accelerated postoperative recovery program after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition. British Journal of Surgery 89:446–453

Beattie W, Badaner N, Choi P 2001 Epidural analgesia reduced postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. Anesthesia and Analgesia 93:853–858

Bovim G, Sand T 1992 Cervicogenic headache, migraine without aura and tension-type headache: diagnostic blockade of greater occipital and supra-orbital nerves. Pain 51:41–48

Bower M C, Johnson M E 2003 Adverse effects of local anesthetic infiltration on wound healing. Regional Anesthesia and Pain Medicine 28:233–240

Breivik H 1993 Recommendations for foundation of a hospital-wide postoperative pain service – a European view. Pain Digest 3:27–30

Breivik H 1997 Chronic pain and the sympathetic nervous system. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 41:131–134

Breivik H 1998 Neurological complications in association with spinal and epidural analgesia – again. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 42:609–613

Breivik H 2000 High-tech versus low-tech approaches to postoperative pain management. Progress in Pain Research and Management 16:787–807

Breivik H 2002 How to implement an acute pain service. Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology 16:527–547

Breivik H 2003a Epidural analgesia for acute pain, including patient-controlled epidural analgesia. In: Breivik H, Campbell W, Eccleston C (eds) Clinical pain management: practical applications and procedures. Arnold, London, p 409–416

Breivik H 2003b Sympathetic blocks. In: Breivik H, Campbell W, Eccleston C (eds) Clinical pain management: practical applications and procedures. Arnold, London, p 233–246

Breivik H, Hesla P E, Molnar I et al 1976 Treatment of chronic low back pain and sciatica: comparison of caudal epidural injections of bupivacaine followed by saline. In: Bonica J J, Albe-Fessard D (eds) Advances in pain research and therapy, Vol 1. Raven Press, New York, p 927–932

Breivik H, Niemi G, Haugtomt H et al 1995 Optimal epidural analgesia: importance of drug combinations and correct segmental site of injection. Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology 9:493–512

Breivik H, Breivik E K, Stubhaug A 1996 Clinical aspects of pre-emptive analgesia: prevention of post-operative pain by pretreatment and continued optimal treatment. Pain Reviews 3:63–78

Breivik H, Campbell W, Eccleston C (eds) 2003 Clinical pain management: practical applications and procedures. Arnold, London, p 632

Bromage P R 1997 Neurological complications of subarachnoid and epidural anaesthesia. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 41:439–444

Buckley F P 2001 Regional anaesthesia with local anaesthetics. In: Loeser J D, Butler S H, Chapman C R et al (eds) Bonica's management of pain, 3rd edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, p 1893–1952

Butler S H, Charlton J E 2001 Neurolytic blockade and hypophysectomy. In: Loeser J D, Butler S H, Chapman C R et al (eds) Bonica's management of pain, 3rd edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, p 1967–2006

Chelly J E, Williams B A 2004 Continuous perineural infusion at home: narrowing the focus. Regional Anesthesia and Pain Medicine 29:1–3

Cohen S, Armar D, Pantuck C B et al 1993 Postcesarean delivery epidural patient-controlled analgesia. Fentanyl or sufentanil? Anesthesiology 78:486–491

Collins J G, Kitahata L M, Suzukawa M 1984 Spinally administered epinephrine suppresses noxiously evoked activity of WDR neurons in the dorsal horn of the spinal cord. Anesthesiology 60:269–275

Cooper R 2003 Facet (zygapophyseal) joint injections and medial branch block. In: Breivik H, Campbell W, Eccleston C (eds) Clinical pain management: practical applications and procedures. Arnold, London, p 269–276

Cousins M J, Bridenbaugh P O (eds) 1998 Neural blockade in clinical anaesthesia and management of pain, 3rd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, p 1177

Crul B J P, van Kleef M 2003 Radiofrequency lesioning. In: Breivik H, Campbell W, Eccleston C (eds) Clinical pain management: practical applications and procedures. Arnold, London, p 327–340

De Medicis E, De Leon-Casasola O A 2003 Neurolytic blocks. In: Breivik H, Campbell W, Eccleston C (eds) Clinical pain management: practical applications and procedures. Arnold, London, p 247–254

Devor M, Govrin-Lippman R, Raber P 1985 Corticosteroids suppress ectopic neural discharge originating in experimental neuromas. Pain 22:127–137

Dilke T F W, Burry H C, Grahame R 1973 Extradural corticosteroid injection in management of lumbar nerve root compression. British Medical Journal 2:635–637

Edell T A, Ramamurthy S 2003 Cryoanalgesia. In: Breivik H, Campbell W, Eccleston C (eds) Clinical pain management: practical applications and procedures. Arnold, London, p 319–326

Etherington J, Paul S 2003 Intraarticular injections. In: Breivik H, Campbell W, Eccleston C (eds) Clinical pain management: practical applications and procedures. Arnold, London, p 255–268

Green L N 1975 Dexamethasone in the management of symptoms due to herniated lumbar disc. Journal of Neurosurgery and Psychiatry 38:1211–1217

Hannington-Kiff J G 1974 Pain relief. Heinemann, London, p 68

Hesla P E, Breivik H 1979 Epidural analgesia and epidural steroid injections for treatment of chronic low back pain and sciatica [in Norwegian]. Tidsskrif for Norske Lægeforening 99:936–939

Hill D 2003 Peripheral nerve blocks: practical aspects. In: Breivik H, Campbell W, Eccleston C (eds) Clinical pain management: practical applications and procedures. Arnold, London, p 197–232

Igarashi T, Hirabayashi Y, Seo N et al 2004 Lysis of adhesions and epidural injection of steroid/local anaesthetic during epiduroscopy potentially alleviate low back and leg pain in elderly patients with lumbar spinal stenosis. British Journal of Anaesthesia 93:181–187

Kaplan R, Claudio M, Kepes E et al 1996 Intravenous guanethidine in patients with reflex sympathetic dystrophy. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 40:1216–1222

Karppinen J, Malmivaara A, Mauno K et al 2001 Periradicular infiltration for sciatica: a randomized controlled trial. Spine 26:1059–1067

Kehlet H 1997 A multi-modal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. British Journal of Anaesthesia 78:606–617

Kjønniksen I, Brustugun J, Niemi G et al 2000 Stability of an epidural analgesic solution containing adrenaline, bupivacaine and fentanyl. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 44:864–867

Kozody R, Palahniuk R J, Wade J G et al 1984 The effect of subarachnoid epinephrine and phenylephrine on spinal cord blood flow. Canadian Anaesthesia Society Journal 31:503–508

Krames E S 2001 Spinal administration of opioids and other analgesic compounds. In: Waldman S D (ed) Interventional pain management, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, p 593–603

Lawson A, Siemaszko A 2003 Long-term epidural treatment of refractory malignant and nonmalignant pain using internal and external pumps. In: Breivik H, Campbell W, Eccleston C (eds) Clinical pain management: practical applications and procedures. Arnold, London, p 307–317

Liu S S, Block B M, Wu C L 2004 Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis. Anesthesiology 101:153–161

McKay W R, McKay R E 2003 Neurolytic celiac plexus block for benign pain: still a question? Regional Anesthesia and Pain Medicine 28:495–497

Merill D G 2003 Hoffman's glasses: evidence-based medicine and the search for quality in the literature of interventional pain medicine. Regional Anesthesia and Pain Medicine 28:547–560

Niemi G 2004 Optimizing postoperative epidural analgesia. Thesis for the Degree of Doctor of Medical Sciences. Faculty of Medicine, University of Oslo

Niemi G, Breivik H 1998 Adrenaline markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a low-dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 42:897–909

Niemi G, Breivik H 2001 Epidural fentanyl markedly improves thoracic epidural analgesia in a low-dose infusion of bupivacaine, adrenaline and fentanyl. A randomized, double-blind crossover study with and without fentanyl. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 45:221–232

Niemi G, Breivik H 2002 Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double blind cross-over study with and without epinephrine. Anesthesia and Analgesia 94:1598–1605

Niemi G, Breivik H 2003 Minimally effective concentration of epinephrine in a low-concentration thoracic epidural analgesic infusion of bupivacaine, fentanyl, and epinephrine after major surgery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 47:1–12

Nitescu P V, Appelgren L K, Curelaru I 2003 Long-term intrathecal and intracisternal treatment of malignant- and nonmalignant-related pain using external pumps. In: Breivik H, Campbell W, Eccleston C (eds) Clinical pain management: practical applications and procedures. Arnold, London, p 285–305

Paech M J, Pavy T J, Orlaikowski C E et al 1997 Postoperative epidural infusion: a randomized,

double-blind, dose-finding trial of clonidine in combination with bupivacaine and fentanyl. Anesthesia and Analgesia 84:1323–1328
Platt R B, Plancarte R 2001 Superior hypogastric plexus block: a new therapeutic approach for pelvic pain. In: Waldman S D (ed) Interventional pain management, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, p 528–539
Porter S S, Albin M S, Watson W A et al 1985 Spinal cord and cerebral blood flow responses to subarachnoid injection of local anesthetics with and without epinephrine. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 29:330–338
Raja S, Grabow T S 2002 Complex regional pain syndrome I (reflex sympathetic dystrophy). Anesthesiology 96:1254–1260
Rawal N 1999 10 years of acute pain services – achievements and challenges. Regional Anesthesia and Pain Medicine 24:68–73
Rawal N, Berggren L 1994 Organization of acute pain services – a low cost model. Pain 57:117–123
Ready L B 2001 Regional analgesia with intraspinal opioids. In: Loeser J D, Butler S H, Chapman C R et al (eds) Bonica's management of pain, 3rd edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, p 1953–1966
Renck H 1994 Wound infiltration with local anaesthetics. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 38:2–6
Richardson J 2004 A (pain free) step in the right direction. British Journal of Anaesthesia 93:173–174
Rigg J R A, Jamrozik K, Myles P S et al 2002 Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. Lancet 359:1276–1282
Rodgers A, Walker W S, McKee A et al 2000 Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. British Medical Journal 321:1493–1497
Romundstad L, Breivik H, Niemi G et al 2004 Methylprednisolone intravenously one day after surgery has sustained analgesic and opioid-sparing effects. Acta Anaesthesiologica Scandinavica (in press)
Samanta A, Samanta J 2004 Is epidural injection of steroids effective for low back pain? British Medical Journal 328:1509–1510
Scott N B, Turfrey D J, Ray D A A et al 2001 A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Anesthesia and Analgesia 93:528–535
Snoek W, Weber H, Jorgenson B 1977 Double-blind evaluation of extradural methyl prednisolone for herniated lumbar discs. Acta Orthopaedica Scandinavica 48:635–641
Stanton-Hicks M 2001 Lumbar sympathetic nerve block and neurolysis. In: Waldman S D (ed) Interventional pain management, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, p 485–492
Steinbrook R A 1998 Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. Anesthesia and Analgesia 86:837–844
Takeda K, Sawanmura S, Sekiyama H et al 2004 Effect of methylprednisolone on neuropathic pain and spinal glial activation in rats. Anesthesiology 100:1249–1257
Tenicela R, Lovasik D, Eaglestein W 1985 Treatment of herpes zoster with sympathetic blocks. Clinical Journal of Pain 1:63–67
Turk D C 2003 Cognitive–behavioural approach to the treatment of chronic pain patients. Regional Anesthesia and Pain Medicine 28:573–579
Vad V, Bhat A L, Lutz G E et al 2002 Transforaminal epidural steroid injections in lumbosacral radiculopathy: a prospective randomized study. Spine 27:11–15
Van Aken H, Gogarten W, Rolf N 1999 Epidural anesthesia in cardiac risk patients. Anesthesia and Analgesia 89(Review Course Suppl):104–110
Waldman S D, Platt R B 2001 Celiac plexus and splanchnic nerve block. In: Waldman S D (ed) Interventional pain management, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, p 493–507
Walsh E 2003 Epidural steroid injections for back pain and sciatica. In: Breivik H, Campbell W, Eccleston C (eds) Clinical pain management: practical applications and procedures. Arnold, London, p 416–427
Warncke T 2001 Neurophysiological studies of peripheral and central mechanisms of primary and secondary hyperalgesia. Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences. The Faculty of Medicine, University of Oslo, p 24–27
Wattwill M, Thoren T, Hennerdal S et al 1989 Epidural analgesia with bupivacaine reduces postoperative paralytic ileus after hysterectomy. Anesthesia and Analgesia 68:353–358
Wheatley R G, Schug S A, Watson D 2001 Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. British Journal of Anaesthesia 87:47–61
Winnie A P, Candido K D 2001 Differential neural blockade for the diagnosis of pain. In: Waldman S D (ed) Interventional pain management, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, p 162–173

CAPÍTULO 34

Canabinoides

Andrew S. C. Rice

Resumen

Aunque los efectos psicotrópicos y terapéuticos de *Cannabis sativa* se conocen desde hace milenios, en tiempos recientes se ha esclarecido la farmacología de sus componentes. En los últimos 15 años se han identificado los receptores a través de los cuales los canabinoides (compuestos naturales y sintéticos que interactúan con el receptor canabinoide) llevan a cabo sus efectos, junto con su biosíntesis, degradación y sus ligandos endógenos. El conjunto de todos estos elementos constituye el sistema endocanabinoide, cuyos múltiples papeles fisiológicos se están empezando a descubrir. El potencial clínico de los canabinoides es menos claro, el desarrollo de una evidencia sólida está dificultado por la escasez de datos clínicos de calidad y la ausencia de compuestos con un índice terapéutico apropiado para su uso en humanos.

Este trabajo resume el estado actual del conocimiento en el campo en permanente avance de los canabinoides. El capítulo se enfoca en la analgesia, y se discuten los potenciales mecanismos responsables de los efectos analgésicos de los canabinoides en el cerebro, la médula espinal y la periferia, seguido de una discusión acerca de la evidencia de los efectos analgésicos de los canabinoides en modelos animales. Finalmente, una discusión sobre las posibilidades de sortear los dos obstáculos de estos compuestos (la biodisponibilidad y el índice terapéutico) para desarrollar fármacos analgésicos de utilidad terapéutica precederá a los datos de evidencia clínica sobre analgesia y efectos adversos de los canabinoides.

EL SISTEMA ENDOCANABINOIDE

Receptores canabinoides

Hasta ahora sólo se conocen dos receptores canabinoides (CB_1 y CB_2), aunque hay evidencia circunstancial de la existencia de otros receptores o subtipos (Howlett et al 2002).

En las etapas iniciales de la farmacología de los canabinoides se había propuesto que los canabinoides lipofílicos ejercían sus efectos mediante la alteración de las membranas neuronales, de manera similar a la teoría, posteriormente prevalente, de los mecanismos de acción de los anestésicos generales (Hillard et al 1985). Sin embargo, en 1988, Devane y colaboradores demostraron la presencia de sitios de unión de canabinoides ([^{3}H]-CP 55.940), con características de receptor asociado a una proteína G. (Devane et al 1988). Este descubrimiento fue seguido por el clonaje del receptor CB_1 en una biblioteca de ADNc de rata (Matsuda et al 1990). El receptor CB_1 de las ratas presenta, al igual que varios receptores asociados con la proteína G, siete α helices transmembrana, un C terminal que se une a la proteína G, un N terminal y tres sitios potenciales de glucosilación. La longitud del receptor es de 473 aminoácidos, y el peso molecular es de 53 kDa, aunque existen variantes de 59 y 64 kDa. Además, se han clonado los GB_1 homólogos humano (hCB_1, 472 aminoácidos) (Gerard et al 1991) y del ratón (473 aminoácidos) (Chakrabarti et al 1995), que comparten una secuencia homóloga (> 97%) con el receptor CB_1 de la rata. Se ha descrito una variante que constituye un fragmento del hCB_1 (CB_{1A}) con un peso molecular de 46 kDa, resultante de la separación de 61 aminoácidos del N terminal. No obstante, la publicación de la rata ha sido rectificada (Shire et al 1995).

Posteriormente, se identificó, en células inmunes de una línea celular de leucemia promielocítica humana, un receptor canabinoide (hCB_2) que presenta una secuencia con una homología del 44% con el hCB_1 (68% en las regiones transmembrana) (Munro et al 1993). El receptor hCB_2 también es un receptor acoplado a la proteína G, y tiene una longitud menor que el CB_1 (360 aminoácidos, 40 kDa). Después, se clonaron los homólogos de la rata y murinos de CB_2, que presentaban una secuencia con una homología del 82% (Shire et al 1996) y 81% (Brown et al 2002, Griffin et al 2000), respectivamente con el hCB_2, y con una homología del 90% entre ellos.

Posteriormente, se crearon ratones transgénicos, en los que faltaban los genes que codifican para CB_1 (Ledent et al 1999, Zimmer et al 1999) o CB_2 (Buckley et al 2000). Recientemente se ha realizado una revisión acerca de los datos relacionados con los genes que codifican para los receptores canabinoides (Onaivi et al 2002).

Una evidencia circunstancial sugiere la existencia de más receptores canabinoides, hitherto sin caracterizar, predominantemente basados en la actividad farmacológica residual en un ratón carente de receptor canabinoide o en forma posterior a la administración de antagonistas de los receptores en roedores naive (Breivogel et al 2001, Brooks et al 2002, Di Marzo et al 2000, Jarai et al 1999, Wiley & Martin 2002). Se ha sugerido la existencia de un receptor acoplado a proteína G en el cerebro, frente al cual la anandamida y el canabinoide sintético WIN 55.212-2 son agonistas y SR 141716A (antagonista del receptor CB_1) es antagonista (Breivogel et al 2001, Di Marzo et al 2000), pero frente al cual los ingredientes psicoactivos principales de la hierba cannabis, ^{9}-tetrahidrocanabinol (THC) son inactivos. Una estrategia obvia para identificar estos receptores incluye la búsqueda en bases de datos de una homología estructural a CB_1 o CB_2. Sin embargo, este enfoque aún no ha mostrado resultados positivos, lo cual no sorprende, dado que CB_1 y CB_2 comparten sólo el 44% de secuencias homólogas.

Consecuencias celulares y moleculares de la activación del receptor canabinoide

Los receptores CB_1, vía proteínas $G_{i/o}$, influencian varias vías de transducción de señal, incluyendo una unión negativa al adenilato ciclasa. También se produce la iniciación de la proteína cinasa activada por mitógenos y la activacion de vías de señalización genética inmediatamente tempranas, como Krox-24 (véase Howlett et al 2002). De forma adicional, los receptores CB_1 modulan la actividad de varios canales iónicos, a través de un mecanismo asociado a la proteína $G_{i/o}$, incluyendo una unión negativa a los canales presinápticos de Ca^{2+} dependiente del voltaje (en particular, de tipo L, N y P/Q) (Mackie et al 1993), y una unión positiva a los canales del K+ (Mackie et al 1995). Por tanto, la consecuencia neta de la activación del receptor CB_1 consiste en el aumento de la hiperpolarización de la membrana y la inhibición de la liberación de neurotransmisor.

El CB_1 existe en varios estados conformacionales que pueden determinar el mecanismo de transducción en el que este receptor participa (Howlett 1998). En el ligando-unión, el complejo ligando-receptor CB_1 se internaliza rápidamente, proceso que puede ser la causa del desarrollo de tolerancia a los canabinoides (Coutts et al 2001, Hsieh et al 2000, Kouznetsova et al 2002).

El receptor CB_2 se une también negativamente a la adenilato ciclasa, vía proteínas $G_{i/o}$ (Bayewitch et al 1995, Schatz et al 1997).

Expresión tisular de los receptores canabinoides

La expresión del receptor CB_1 está restringida de forma casi exclusiva a las neuronas y, al igual que los receptores opioides, es alta en varias zonas importantes para el procesamiento nociceptivo en el cerebro, médula espinal y sistema nervioso periférico (Egertova y Elphick 2000, Herkenham et al 1991, Matsuda et al 1993, Tsou et al 1998). La expresión del CB_2 está restringida casi exclusivamente a las células del sistema inmunitario, incluyendo la glía.

CB_1 y cerebro

En el cerebro, la existencia de CB_1 fue sugerida inicialmente por los resultados de los estudios in vitro de tipo ligando-unión (Devane et al 1988). Después se consiguió localizar su distribución mediante autorradiografía (Herkenham et al 1991, Mailleux y Vanderhaeghen 1992) y por hibridación in situ (Mailleuz et al 1992, Matsuda et al 1993). Posteriormente, se aplicó la inmunocitoquímica para mapear en forma completa la expresión de proteínas CB_1 en el cerebro de ratas (Egertova et al 2000, Pettit et al 1998, Tsou et al 1998). Estos estudios demostraron una amplia distribución del receptor CB_1, con una concentración particular en la corteza cerebral, hipocampo, bulbo olfatorio, ganglios basales y cerebelo. Esta distribución se correlaciona con varios de los efectos farmacológicos reconocidos de los canabinoides. La expresión en la sustancia gris periacueductal, médula rostroventromedial y tálamo es particularmente importante en el contexto de la analgesia.

A nivel neuronal, CB_1 se expresa en los cuerpos celulares y las fibras neuronales, especialmente a nivel de sus terminales. Los datos disponibles sugieren que en el hipocampo de ratas y humanos, el CB_1 se expresa en las terminales presinápticas de las interneuronas que contienen colecistocinina en las sinapsis GABAérgicas (Hajos et al 2000). En los cuerpos neuronales y dendritas se observa inmunorreactividad para la hidrolasa amida de los ácidos grasos (FAAH) que hidroliza el endocanabinoide anandamina, y que están rodeados por fibras que expresan CB_1 (Egertova et al 1998, 2003). Esto sugiere que la FAAH se localiza predominantemente en las células postsinápticas donde CB_1 se expresa en el botón presináptico. Esto es consistente con la hipótesis de que los endocanabinoides actúan como moduladores retrógrados de corto rango de liberación de neurotransmisores (Egertova et al 1998, Kreitzer & Regehr 2001, Ohno-Shosaku et al 2001, Wilson et al 2001a,b). Sin embargo, hay algunas áreas del cerebro en los que el CB_1 y FAAH no se localizan de forma consistente.

CB_1 en la médula espinal

Después de los estudios iniciales de localización del CB_1 en la médula espinal de roedores y primates (Fig. 34.1) (Hohmann et al 1999a, Ong & Mackie 1999, Sanudo-Pena et al 1999), se realizó un mapeo inmunohistoquímico detallado de CB_1 en la médula espinal de rata (Farquhar-Smith et al 2000). Esto demostró la expresión de CB_1 en áreas importantes del procesamiento nociceptivo, particularmente a nivel del funiculus dorsolateral, el asta dorsal superficial y la lámina X. En el asta dorsal, la expresión de CB_1 se evidencia como una bicapa en la lámina I y II_1, superponiéndose con las terminales centrales del nociceptor aferente primario de clase peptidérgica dependiente del factor de crecimiento nervioso (NGF). Los estudios de microplaca revelan una abundancia 2,9 veces mayor de genes que codifican para CB_1 en el asta dorsal de la médula, en comparación con la ventral (Sun et al 2002).

La localización celular exacta de los receptores CB_1 medulares requiere un mayor estudio, pero la evidencia disponible de lesiones y estudios electrofisiológicos sugiere la existencia de poblaciones de CB_1 en el asta dorsal de la médula espinal, tanto en las terminales centrales de las neuronas aferentes primarias (Morisset & Urban 2001, Morisset et al 2001) como en las neuronas intrínsecas del sistema nervioso central (Farquhar-Smith et al 2000, Hohmann et al 1999a, Jennings et al 2001, Salio et al 2001, 2002), incluyendo las interneuronas que contienen proteína cinasa C, GABA y óxido nítrico sintetasa. La evidencia que apoya la hipótesis de que las neuronas espinales intrínsecas representan la principal población de células CB_1 que se expresan en la médula espinal está apoyada por experimentos que demuestran mínimos cambios en los radioligandos de unión a CB_1 después de la destrucción de los nociceptores aferentes primarios con el tratamiento neonatal con capsaicina (Hohmann et al 1998) o la imnunorreactividad después de la rizotomía dorsal (Farquhar-Smith et al 2000). En contraposición, los estudios de unión a radioligandos en la médula espinal cervical realizados en animales a quienes se les realizó una rizotomía extensa sugieren que alrededor del 50% de la expresión espinal de CB_1 se encuentra en las neuronas aferentes primarias, aunque los cambios postsinápticos en respuesta a esta rizotomía extensa pueden haber complicado esta presentación (Hohmann et al 1999a). La naturaleza precisa de las neuronas que expresan CB_1 en el funiculus dorsolateral requiere una mayor investigación, pero está claro que esta expresión en las fibras de la vía rostrocaudal, afectan posiblemente a los sistemas de control descendentes o a las redes locales inhibitorias (Farquhar-Smith et al 2000).

CB_1 en el sistema nervioso periférico

El receptor CB_1 se expresa en las neuronas aferentes primarias (Fig. 34.2, Tabla 34.1): los sitios de unión a canabinoides experimentan un transporte axonal en los nervios periféricos (Hohmann & Herkenham 1999a), y la inmunoquímica y la citometría de flujo han revelado la presencia de CB_1 en cultivo de células ganglionares de las raíces dorsales neonatales y en la línea celular F-11 (Ross et al 2001). La hibridización in situ (Bridges et al 2003, Hohmann y Herkenman 1999b) y la inmunohistoquímica (Bridges et al 2003) de los ganglios de las raíces dorsolumbares de rata sugieren que cerca del 25% de las células de las raíces ganglionares dorsales expresan CB_1, y que la mayoría de estas células presentan un área somática media o grande (media, 1.081 μm^2).

Aproximadamente, el 75% de las células de las raíces ganglionares dorsales que expresan CB_1 muestran una inmunorreactividad frente al neurofilamento 200 (NF200, un marcador de neuronas mielínicas) y tienen un área corporal celular entre mediana y grande (> 600 μm^2). Esto sugiere que la mayoría de las células de los ganglios de las raíces dorsales que expresan CB_1 no son nociceptores amielínicos, aunque algunas células que expresan CB_1 en la categoría de coexpresión en NF200 podrían ser probablemente nociceptores Aδ o Aβ (Lawson 2002). Una pequeña población de células de la raíz del ganglio dorsal, de pequeño diámetro (< 30%), que expresan CB_1 mostraban marcadores de neuronas nociceptivas, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la isolectina B4, el receptor A de la tirosina cinasa (TrkA) y el receptor 1 vaniloide (TRPV1).

Un patrón muy similar de distribución de CB_1 se ha observado mediante hibridización in situ en el ganglio trigeminal (Price et al 2003). Otro patrón ampliamente similar de expresión de CB_1 se ha descrito en células ganglionares de la raíz dorsal disociadas de rata, dentro de un amplio rango de áreas de cuerpos celulares (media, 1.044 μm^2). Los estudios de colocalización revelaron que el 48% de las células positivas para CB_1 se marcaban para RT-97 (marcador NF200) y el 45% para CGRP (un marcador de un subgrupo de nociceptores peptidérgicos dependientes del NGF). Además,

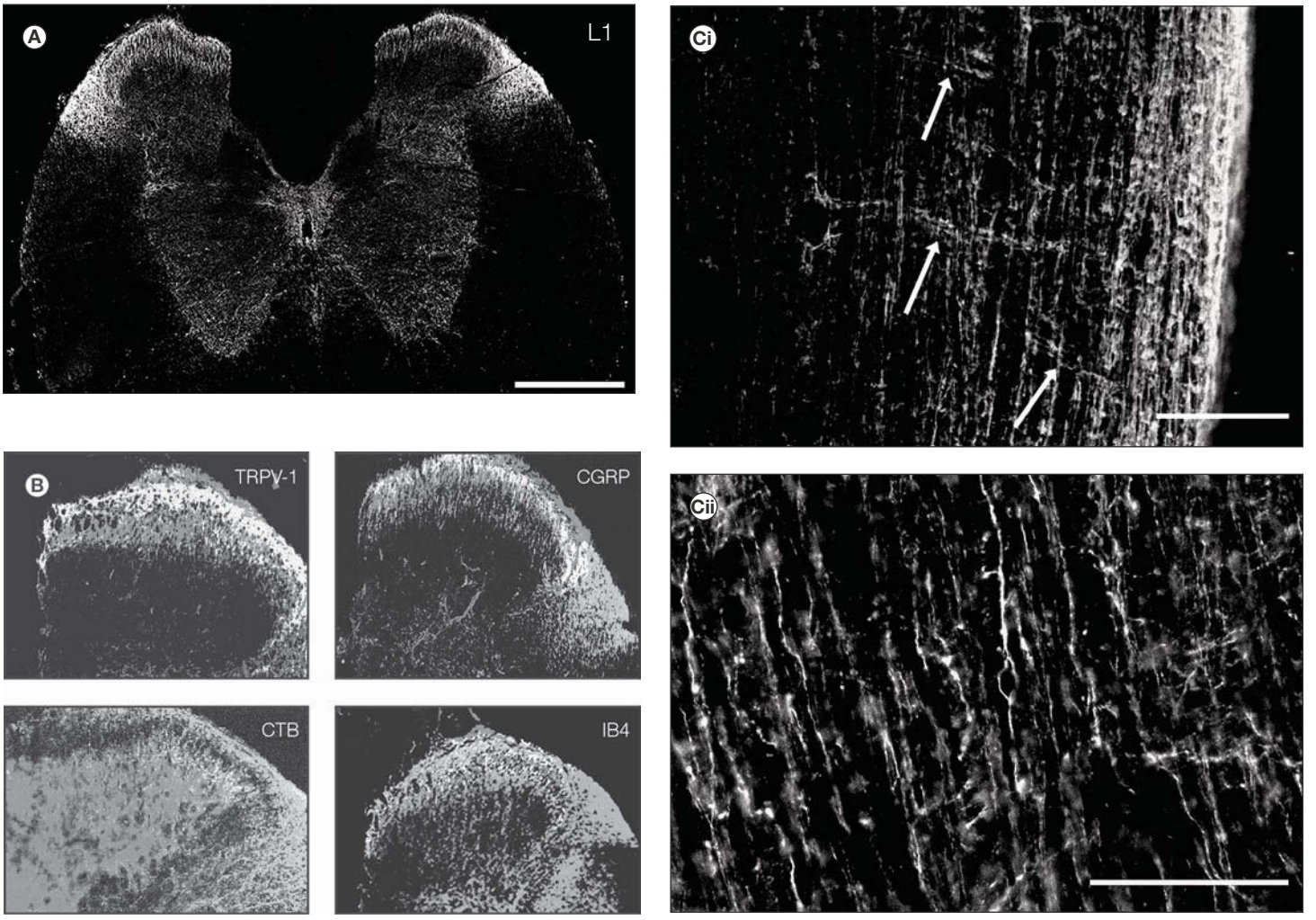


Fig. 34.1 Expresión de CB_1 en la médula espinal. **A** Corte transversal de médula espinal de rata (L1). Se observa una intensa inmunorreactividad CB_1 como una zona blanca en el funiculus dorsolateral en la parte lateral del asta dorsal y en la superficie del asta dorsal, que se observa como una bicapa en la parte interna de las láminas I y II. La inmunorreactividad CB_1 también se observa alrededor del canal central, y en forma modesta en la zona profunda del asta dorsal. Escala de la barra: 500 µm. **B** Estudios de colocalización con doble marcación en la zona superficial del asta dorsal lumbar en la rata. La inmunorreactividad CB_1, verde, comarcador rojo, áreas de colocalización amarillas. En el asta dorsal superficial existe una extensa colocalización laminar de CB_1 y un receptor vaniloide 1, potencial receptor transitorio, predominantemente con el nociceptor aferente primario de clase peptidérgico (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), en contraposición a las neuronas de unión isolectinas B4. Hay una colocalización insignificante con las neuronas aferentes primarias mielinizadas transganglionarmente, marcadas con toxina de cólera subunidad β (CTB). **C** Los cortes longitudinales a través de los funiculus dorsolaterales (i) y de la lamina II (ii) muestran la orientación rostrocaudal de las fibras inmunorreactivas a CB_1, a la vez que otras fibras se proyectan intermitentemente en forma perpendicular a la zona profunda de la médula espinal (flechas, a). Escala de las barras: 100 µm. (Tomado de Farquhar-Simth et al 2000, con la autorización de Elsevier.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

los efectos funcionales del canabinoide sintético 55.940 (mediante la medición de la despolarización inducida por el aumento del Ca^{2+}) se han mostrado, principalmente, en las células ganglionares de la raíz dorsal con un área somática de más de 800 μm^2 (Khasabova et al 2002, 2004).

Por el contrario, se ha descrito un patrón diferente de inmunorreactividad a CB_1 en cultivos de células ganglionares de la raíz dorsal que muestran una colocalización exclusiva de CB_1 con marcadores neuronales nociceptivos, en particular TRPV1 (Ahluwalia et al 2000, 2002).

CB_2 en las células inmunes y la glía

El receptor CB_2 en las células inmunes y de la glía se identificó originalmente en macrófagos del bazo (Munro et al 1993) y, posteriormente, en amígdalas (Galiegue et al 1995). Entre las células circulantes inmunes humanas, los linfocitos B y las células *natural killer* son particularmente ricas en ARNm CB_2, con una expresión moderada en monocitos y mínima en leucocitos polimorfonucleares (Galiegue et al 1995). También existe evidencia de que CB_2 se expresa en líneas celulares T (Schatz et al 1997). La expresión del receptor en las células inmunes parece ser dependiente de su estado de activación (Lee et al 2001). El CB_2 funcional (y, de forma curiosa, el CB_1) han sido identificados en líneas celulares de mastocitos. Finalmente, la microglia también ha mostrado que puede expresar receptores funcionales CB_2 (Walter et al 2003).

Endocanabinoides

Se han identificado varios ligandos endógenos de los receptores canabinoides (endocanabinoides), de los cuales la anandamida es el prototipo (Devane et al 1992). Actualmente, se han informado otros endocanabinoides, entre los que se incluyen el 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Sugiura et al 1995) noladin éter (Hanus et al 2001) y virodamina (Porter et al 2002). Mientras que la mayoría de los datos de la síntesis de endocanabinoides se relaciona con las neuronas, existe evidencia de que los endocanabinoides pueden ser sintetizados por células inmunes, en especial basófilos, microglia y macrófagos (Bisogno et al 1997, De Petrocellis et al 2000, Walter et al 2003).

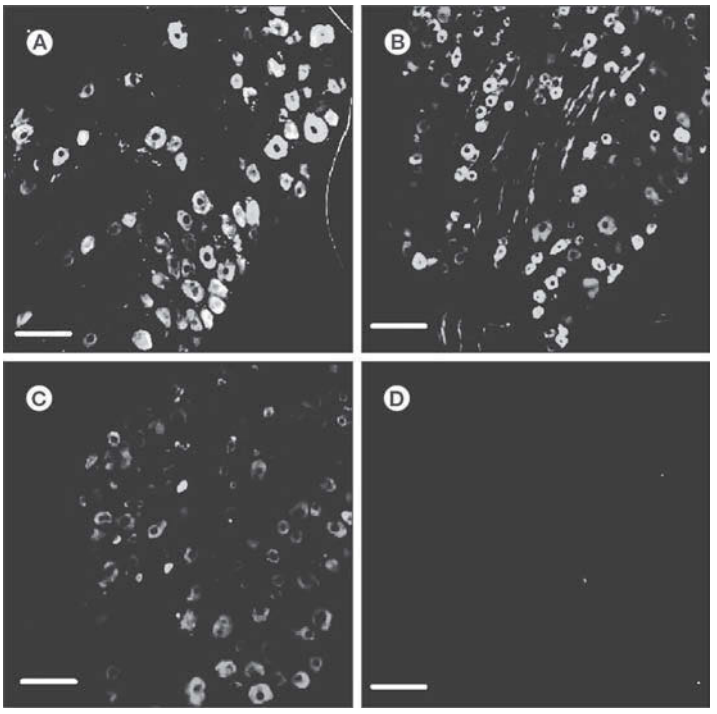
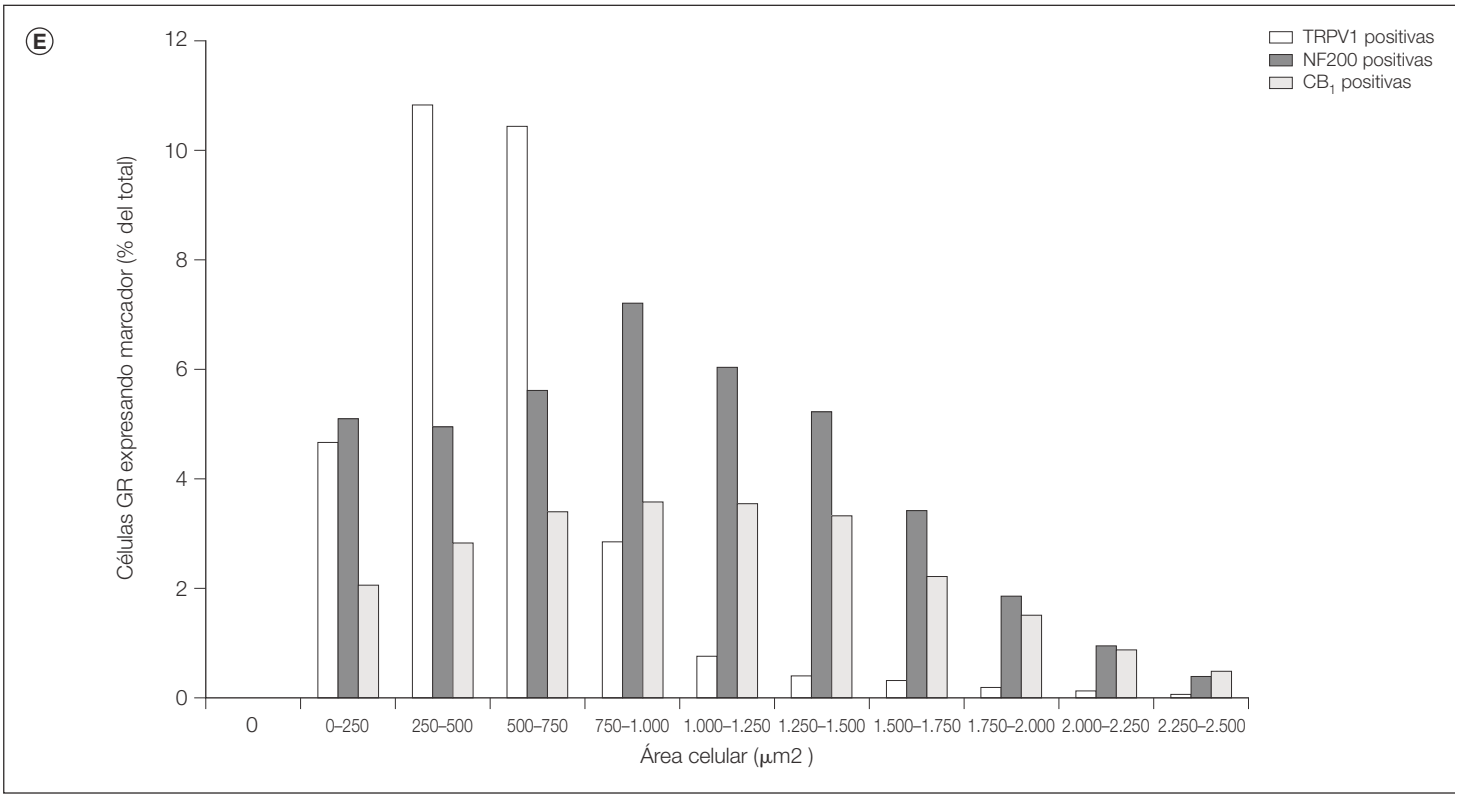


Fig. 34.2 Expresión de CB_1 en el ganglio de la raíz dorsal (GRD)
A-D Representación de la inmunorreactividad CB_1 en el ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal de la rata (rojo, todos los paneles), inmunorreactividad neurofilamento 200 (NF200) (A, verde), isolectina B4 (B, verde) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (C, verde). Los perfiles de inmunorreactividad celular colocalizada CB_1 (amarillo) pueden verse en gran número cuando se marca adicionalmente con NF200, un marcador de las fibras A, pero son menos frecuentes con los marcadores de las fibras C. El panel D muestra la expresión de CB_1 después de la preincubación del anticuerpo con el péptido inmunógeno. Escalas de la barra: 100 µm.
E Distribución del tamaño de las células expresando CB_1–, NF200 y potencial receptor transitorio vaniloide 1 (TRPV1) en el GRD (área celular, μm^2). Mientras que la inmunorreactividad TPRV1 se observa característicamente en forma casi exclusiva en células de pequeño diámetro, la inmunorreactividad CB_1 y NF200 tiene una distribución mucho más amplia. CB_1 se observa especialmente en las células de tamaño mediano a grande. (Tomado de Bridges et al 2003. Copyright, 2003, con permiso de Elsevier.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)



Anandamida

El ácido graso anandamida se aisló por primera vez en el cerebro de cerdo (Devane et al 1992) y, posteriormente, se ha demostrado que es sintetizada por muchos tejidos (Felder et al 1996). La anandamida se une a ambos receptores canabinoides. Presenta una afinidad más alta, aunque relativamente débil afinidad a CB_1 (K_i 89 nM) que a CB_2 (K_i 371 nM) (Tabla 34.2) y no provoca los efectos mediados por CB_2 de forma significativa desde el punto de vista biológico.

La anandamida provoca la clásica tétrada –antinocicepción, catalepsia, hiportermia e hipolocomoción (Di Marzo & Deutsch 1998, Felder et al 1993, Martin et al 1991)– de los efectos canabinoides (Calignano et al 1998, Crawley et al 1993, Jaggar et al 1998). Induce la estimulación de [^{35}S]GTPγS unido a proteína G, lo que indica que ejerce sus efectos mediante un aparato acoplado a la proteína G (Breivogel et al 1998, Kearn et al 1999), y también provoca las consecuencias celulares y moleculares de la activación del receptor canabinoide como la inhibición del adenilato ciclasa (Bayewitch et al 1995, Felder et al 1993); la inhibición de los canales N-, P/Q- y los canales Ca^{2+} tipo L controlados por voltaje (Felder et al 1993, Gebremedhin et al 1999, Mackie et al 1993, 1995); la activación de los canales del K^+ (Mackie et al 1995,

Tabla 34.1 Colocalización de la inmunorreactividad y el ARNm de CB_1 en el ganglio de la raíz dorsal de la médula lumbar, con los marcadores de fenotipo de neurona aferente primaria, utilizando inmunohistoquímica (IHC) e hibridización in situ (ISH)

Marcador	Comentarios	Células CB_1 con marcadores (IHC) (%)	Células CB_1 con marcadores (ISH) (%)	Células marcadas con CB_1 (IHC) (%)	Células marcadas con CB_1 (ISH) (%)
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina	Marcador de nociceptores de clase peptidérgicos dependiente de NGF	9,8	9,0	11,5	5,4
Isolectina B4	Se une a nociceptores de clase purinérgicos, dependiente de GDNF	17,4	26,3	21,9	11,4
Neurofilamento 200	Marcador de neuronas aferentes primarias mielinizadas	68,8	82,4	44,8	39,2
TrkA	Receptor NGF de alta afinidad, marcador de nociceptores de clase peptidérgicos dependiente de NGF	10,2	NT	8,8	NT
RET	Expresado por fibras C no peptidérgicas y alrededor del 33% de los cuerpos celulares de gran diámetro de los ganglios de la raíz posterior	NT	45,7	NT	17,4
Sustancia P	NT	NT	6,4	NT	8,2
TRPV1 (VR1)	Marcador general de nociceptores de fibra C	10,9	19,9	7,2	7,2
TRPV2 (VRL1)	Transductor de noxas térmicas de alta intensidad	11,1	12,8	15,3	32,0

NGF, factor de crecimiento nervioso; GNDF, factor neurotrófico derivado de la glía; TrkA, tirosina cinasa A; RET, tirosina cinasa rearranged después de la transfección; TPRV1, potencial receptor transitorio vaniloide 1; TRPV2, potencial receptor transitorio vaniloide 2; NT, no probado. (De Bridges et al 2003.)

McAllister et al 1999), y la inhibición de la liberación del neurotransmisor (Shen et al 1996, Vaughan et al 2000). Sin embargo, en bajas dosis la anandamida parece asociarse con efectos en la dirección opuesta a la clásica dirección de los canabinoides, y antagoniza las acciones de ^{9}-THC, probablemente actuando como agonista parcial o mediante sus efectos en otros tipos de receptores como el TRPV1 (Smart et al 2000, Zygmunt et al 1999).

La anandamida, a diferencia de otros canabinoides, activa a miembros de la familia de los canales iónicos del potencial de receptor transitorio (TRP), lo que incluye a los canales iónicos sensores de calor. La anandanida tiene una débil afinidad (K_i 10 μM) para, y muestra actividad agonista a nivel del canal iónico activado por calor vaniloide TRPV1 (Smart et al 2000, Zygmunt et al 1999). Se ha sugerido que CB_1 representa el receptor metabotrófico para anandamida, mientras que TRPV1 representa el receptor ionotrófico de la anandamida. Consistente con esta hipótesis, se ha demostrado que la anandamida presenta efectos duales en las células ganglionares de la raíz dorsal (Ahluwalia et al 2003a). A concentraciones menores de 1 μM, la anandamida provoca una atenuación mediada por CB_1 de la liberación basal de CGRP, mientras que a mayores concentraciones induce la liberación de CGRP mediada por TRPV1. También hay evidencia de que indica que la anandamida, por lo menos indirectamente por la formación de ácidos epoxieicosatrienoicos activan otro miembro de la familia TRP, el TRPV4, responsable de sensar el calor inocuo (Watanabe et al 2003).

Síntesis de la anandamida. Inicialmente, se pensó que la principal vía de biosíntesis de la anandamida era la condensación de ácido araquidónico y etanolamina, posiblemente mediante la reversión de la degradación de anandamida por la catalización de FAAH. (Deustch & Chin 1993, Kurahashi et al 1997). Sin embargo, no se sabe si esta vía es capaz de sintetizar anandamida a una concentración clínicamente relevante (Bisogno et al 1997, De Petrocellis et al 2000, Di Marzo & Deutsch 1998). Más recientemente, el balance de la evidencia favorece el modelo de despolarización de membrana en el que el consiguiente influjo de Ca^{2+} activa la separación intracelular de *N* araquidonilfosfatidiletanolamina (NAPE) por la fosfolipasa D (Childers & Breivogel 1998, Piomelli et al 1998), siendo la anandamida rápidamente sintetizada a demanda, más que almacenada en vesículas presinápticas (Piomelli et al 1998). La anandamida se libera de las células ganglionares de las raíces dorsales después de la estimulación con capsaicina o KCl (Ahluwalia et al 2003b).

Degradación de la anandamida. La principal vía de degradación para la anandamida es la difusión facilitada a células postsinápticas (posiblemente, por un transportador activo putativo), y la posterior hidrólisis por una enzima intracelular hidrolasa amida de los ácidos grasos (FAAH) (también conocida como amidasa anandamida y amidohidrolasa anandamida) a ácido araquidónico y etanolamina (Fowler et al 2001).

Recaptación. La recaptación de anandamida por las neuronas es rápida ($T_{1/2}$ 2,5 min) dependiente de la temperatura, saturable y selectiva, lo que sugiere la presencia de un transportador específico, que todavía no ha podido ser clonado (Beltramo et al 1997, Di Marzo et al 1994; para una revisión véase Fowler & Jacobsson 2002). Sin embargo, la existencia de este transportador está controvertida (Glaser et al 2003), y una explicación alternativa para la observación de la recaptación de anandamida es que la difusión facilitada de ésta es dirigida por la actividad FAAH, manteniendo un gradiente de concentración (Day et al 2001).

Hidrólisis. Inicialmente, Deutsch & Chin (1993) describieron que FAAH tenía la capacidad de hidrolizar la anandamida, y Cravatt y

Tabla 34.2 Rango de afinidades publicadas (K_i) de los ligandos canabinoides para CB_1 y CB_2, medidos por estudios de desplazamiento in vitro[a]

Ligando	$K_i CB_1$ (nM)	$K_i CB_2$ (nM)
Ligandos sin selectividad CB_1 o CB_2		
Anandamida	61-543	279-1.940
2- Araquidonilglicerol	58,3-472	145-1.400
Palmitoiletanolamida	> 1.000	> 1.000
HU 210	0,061-0,82	0,17-0,524
CP 55.940	0,5-5,16	0,69-19,8
•^{9}-tetrahidrocanabinol	35,3-80,3	3,9-75,3
WIN 55.212-2	1,89-123	0,28-16,2
O- 1057	8,36	7,95
Ligandos selectivos CB_1		
Metanandamida	17,9-20	815-868
LY 320135	141	14.900
AM 281	12	4.200
SR 141716A	1,98-12,3	702-13.200
O-1812	3,4	3.870
ACEA	1,4	>2.000
Ligandos selectivos CB_2		
SR 144528	305-10.000+	0,3-5,6
HU 308	> 10.000	22,7
JWH-133	677	3,4
AM 1241	280	3,4
L 759.656	4.888-20.000+	11,8-19,4
L 759.633	1.043-15.850	6,4-20
AM 630	5.152	31,2
JWH-139	2.290	14
L768.242	1.917	12
JWH-051	1,2	0,032
JWH-015	383	13,8

[a]Datos tomados de Howett et al 2002, Ibrahim et al 2003 y Pertwee et al 2000.

colaboradores lo caracterizaron y clonaron (Cravatt et al 1996, Giang & Cravatt 1997). La actividad FAAH integrada a la membrana (Bracey et al 2002) se ha observado en localizaciones intracelulares (p. ej., microsomas y mitocondrias) en varios tejidos, principalmente en el hígado, pero también en cerebro, riñón, intestino, testículos y células inmunes (Beltramo et al 1997, Bisogno et al 1997, Di Marzo et al 1994, Jatayama et al 1997, Thomas et al 1997). La expresión de FAAH se ha caracterizado mejor en neuronas y células gliales (Di Marzo & Deustch 1998) con la expresión de ARNm y proteínas, lo cual demuestra que se presenta en forma diseminada en el cerebro, particularmente en el cerebelo, plexo coroideo, hipocampo y globo pálido. En general, su patrón de expresión es complementario, pero no en forma exclusiva, al receptor CB_1 (Egertova et al 1998, Egertova & Elphick 2000, Romero et al 2002, Thomas et al 1997).

Se han desarrollado ratones deficientes en hidrolasa amida de ácidos grasos, que presentan una cantidad negligible de actividad hidrolítica anandamida, y que muestran una concentración de anandamida en el cerebro 15 veces más altas que los ratones *wild-type* (Cravatt et al 2001). Estos ratones muestran una analgesia tónica dependiente del receptor de canabinoide a los estímulos nociceptivo agudo e inflamatorio, pero que está ausente en el modelo de dolor neuropático, probablemente un fenómeno relacionado con el aumento de la concentración de anandamida, y un aumento significativo en la respuesta analgésica mediada por CB_1 a la anandamida exógena (Cravatt et al 2001, Lichtman et al 2004).

Potencial terapéutico de los inhibidores de la degradación de endocanabinoides. Los inhibidores de la degradación de endocanabinoides son un enfoque alternativo a los receptores agonistas en el camino para desarrollar fármacos basados en canabinoides terapéuticamente útiles (Deustch et al 2002, Fowler & Jacobson 2002, Fowler et al 2001). Este enfoque recibió un ímpetu adicional cuando se descubrió que en un modelo murino de esclerosis múltiple las concentraciones de 2-AG y anandamida estaban aumentadas selectivamente en las áreas de lesión neuronal (Baker et al 2001).

Se han descrito varios inhibidores de la FAAH, entre los que se incluye la fenilmetilsulfonil fluorida, pero la mayoría han sido limitados por su ausencia de selectividad frente a FAAH y/o su perfil de toxicidad desfavorable (Deustch et al 2002, Di Marzo & Deustch 1998, Fowler et al 2001). El AM 374 ha sido descrito como un inhibidor selectivo de FAAH (Deustch et al 1997), demostrándose que mejora la espasticidad en un modelo murino de esclerosis múltiple (Baker et al 2001).

Es interesante destacar que ciertos analgésicos no esteroideos, como el ibuprofeno y el ketorolaco, se comportan como inhibidores de FAAH, además de sus efectos inhibitorios sobre la ciclooxigenasa, en concentraciones que se obtienen después de la administración oral (Fowler et al 1999, 2001). Además, la acción analgésica de la indometacina y el flurbiprofeno, cuando se administran por vía intratecal, se antagoniza con un antagonista del receptor CB_1, y la indometacina es ineficaz como analgésico si se administra en la misma vía a un ratón CB_1–/– (Ates et al 2003, Guhring et al 2002). El flurbiprofeno también inhibe la liberación de CGRP en la médula espinal mediante un mecanismo mediado por CB_1 (Seidel et al 2003). Estos datos en conjunto podrían explicar el componente de analgesia a nivel del sistema nervioso central no asociado a la ciclooxigenasa de los antiinflamatorios no esteroideos.

Otro enfoque es la exploración de inhibidores de los putativos transportadores de la anandamida, por ejemplo, AM 404, que ha demostrado aumentar los efectos antinociceptivo e hipotensivos de la anandamida in vivo (Beltramo et al 1997, Calignano et al 1997) y aliviar los signos de espasticidad en los modelos de esclerosis múltiple (Baker et al 2001).

2-Araquidonilglicerol

El monoacilglicerol 2-AG se aisló inicialmente del intestino canino, y después del cerebro, donde se encuentra en concentraciones 170 veces mayores que las de la anandamida. Se une a los receptores canabinoides, y presenta efectos canabimiméticos (Mechoulam et al 1995, Stella et al 1997, Sugiura et al 1995). Se han encontrado concentraciones apreciables de 2-AG en la médula espinal y en el ganglio de la raíz dorsal (Huang et al 1999). El 2-AG es un agonista completo del receptor CB_1, y se ha sugerido que es un candidato conocido óptimo para ser el ligando natural del receptor CB_2 (Sugiura et al 2000). Se ha identificado un posible papel fisiológico para 2-AG en el proceso de control del crecimiento axonal en los mamíferos en desarrollo y en la plasticidad sináptica en los animales desarrollados (Williams et al 2003). El 2-AG, y posiblemente otros canabinoides participan en las respuestas de crecimiento axonal del componente, mediados por el factor de crecimiento fundamental de fibroblastos en los axones cerebelosos granulares, lo que termina con el influjo de Ca^{2+} mediante los canales tipo N y L.

Existe un área de incerteza alrededor de la síntesis de 2-AG, pero el modelo más probable sugiere la hidrólisis de fosfolípidos de membrana enriquecidos con araquidónico mediante una acción combinada de la lipasa diacilglicerol y de la fosfolipasa C (Sugiura et al 2002). También existen explicaciones alternativas, como la hidrólisis del fosfatidilinositol por la fosfolipasa A y la hidrólisis posterior por fosfolipasa C. Sin embargo, la naturaleza precisa de la biosíntesis de 2-AG necesita ser esclarecida (Di Marzo & Deustch 1998, Piomelli et al 1998, Sugiura et al 2002).

En contraste con la anandamida, parece que la degradación de 2-AG in vivo no involucra al FAAH (Lichtman et al 2002) sino que se desarrolla por una lipasa monoglicérida localizada presinápticamente (Dinh et al 2002).

Función fisiológica de los endocanabinoides

El papel fisiológico del sistema endocanabinoide (Fig. 34.3) está comenzando a conocerse, pero el hecho de que los ratones sin receptor endocanabinoide (Buckley et al 2000, Ledent et al 1999, Zimmer et al 1999) muestran sólo ligeras desviaciones fisiológicas con respecto a los ratones sanos sugieren que los endocanabinoides desempeñan un papel, aunque importante, más modulador que primario, en las funciones fisiológicas, una situación que también ha sido evidente en ciertos ratones sin receptor opioide. Los endocanabinoides parecen influir los procesos cognitivos, la memoria, la coordinación motora, la homeostasis térmica, el sueño, la respuesta inflamatoria y el apetito. Estos efectos no analgésicos, particularmente en la función cognitiva, son importantes y presentan un impedimento para el desarrollo de analgésicos terapéuticamente útiles basados en los canabinoides.

A nivel celular, un paso fundamental en el entendimiento del papel fisiológico que los endocanabinoides desempeñan en el cerebro fue la revelación de que los endocanabinoides, por lo menos en el hipocampo y en el cerebelo, se sintetizan a demanda por la neurona postsináptica como respuesta a la despolarización de la membrana, y posteriormente se liberan en la hendidura sináptica. Además de a la despolarización, parece que los receptores metabotróficos postsinápticos glutamato tipo 1 también pueden desencadenar la síntesis rápida de endocanabinoides necesaria para estos procesos en el hipocampo (Varma et al 2001) y en el cerebelo (Maejima et al 2001).

Una vez que se liberan en el espacio extracelular, los endocanabinoides actúan como un modulador retrógrado con un rango de acción corto (~20 μm), mediante la inhibición de canales del Ca^{2+} por los receptores CB_1 presináptico, antes de ser removidos por una recaptación en las neuronas postsinápticas y quizás en la glía, y la hidrólisis posterior por FAAH (Kreitzer & Regehr 2001, Ohno-Shosaku et al 2001, Wilson et al 2001a,b). Este mecanismo opera tanto a nivel de las sinapsis GABAérgicas del hipocampo (esencialmente inhibidoras) (Ohno-Shosaku et al 2001, Wilson et al 2001b) como a las glutaminérgicas cerebelosas (esencialmente excitatorias) (Kreitzer & Regehr 2001, Ohno-Shosaku et al 2001).

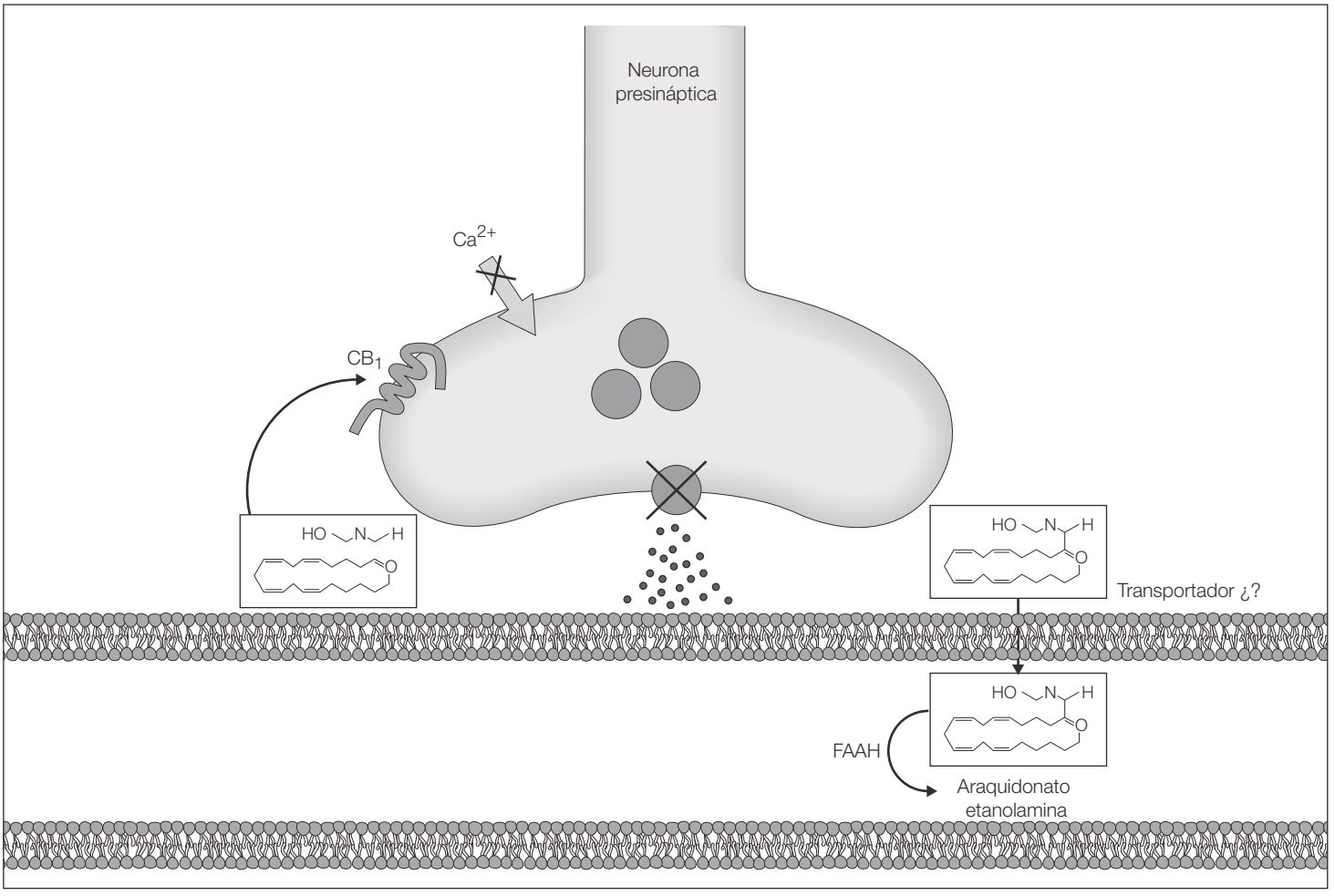


Fig. 34.3 Esquema de los endocanabinoides actuando como moduladores de corto rango de la liberación de neurotransmisores. En la despolarización de la neurona postsináptica, la anandamida se sintetiza rápidamente en un proceso dependiente del calcio. La anandamida sale rápidamente de las células postsinápticas para ganar acceso a la hendidura sináptica, debido a que, probablemente, se sintetiza en un sitio cercano a la membrana celular, donde se localizan sus precursores (véase Freund et al 2003). Posteriormente, la anandamida interactúa con los receptores presinápticos CB_1, induciendo un bloqueo de los canales del calcio y la consecuente inhibición de la liberación de neurotransmisores. Se ha demostrado que este efecto se produce tanto a nivel de sinapsis glutaminérgicos como GABAérgicos. La anandamida se inactiva por difusión facilitada en la neurona postináptica (y, probablemente, también en la microglía), posiblemente involucrando a un transportador específico de membrana, donde es hidrolizada por la hidrolasa amida de los ácidos grasos (FAAH). (Reproducido de Rice et al 2003, con permiso de la International Association for the Study of Pain.)

El hecho de que los endocanabinoides regulen la actividad tanto en microsistemas excitatorios como inhibitorios puede explicar las observaciones aparentemente contradictorias que se han hecho posteriormente a la administración de los canabinoides exógenos a modelos animales. Se supone que los endocanabinoides son fuertes candidatos de mediadores moleculares de inhibición de la supresión inducida por la despolarización en el hipocampo (Ohno-Shosaku et al 2001, Wilson et al 2001b) y en el cerebelo (Yoshida et al 2002), y de un proceso similar en las sinapsis excitatorias en el cerebelo (supresión de la excitación inducida por la despolarización) (Kreitzer & Regher 2001, Maejima et al 2001; para una revisión, véase Diana & Marty 2004). Una extensión lógica de esta línea de investigación fue la revelación posterior de que los endocanabinoides facilitan el proceso fisiológico de la potenciación a largo término en el hipocampo (Carlson et al 2002) y a la depresión a largo plazo en el estriado (Gerdeman et al 2002). Un papel similar se ha descrito para la extinción de la memoria aversiva en las sinapsis GABAérgicas en la amigdala (Kouznetsova et al 2002). Todavía debe confirmarse si estas descripciones son relevantes a la regulación de la señal nociceptiva, particularmente a nivel de la médula espinal. Sin embargo, se sabe que los endocanabinoides suprimen la actividad en los sistemas que están asociados fundamentalmente con la disminución de la actividad nociceptiva en el tronco cerebral, a saber, la supresión de la actividad GABAérgica en la médula rostroventromedial (Vaughan et al 1999) y la transmisión GABAérgica y glutaminérgica en la sustancia gris periacueductal (Vaughan et al 2000).

Mientras que la importancia fisiológica de un tono analgésico mediado por endocanabinoide es controvertido (para una discusión, véase Rice et al 2001a), Hohmann y colaboradores han dado evidencia preliminar para un papel fisiológico de los endocanabinoides en la analgesia (Hohmann et al 2002). Los autores han demostrado que los componentes mediados por no opioides de la analgesia inducida por estrés está mediada por los endocanabinoides. Utilizando un paradigma de golpe con pie eléctrico para inducir analgesia y la prueba de *tail flick* (exponer la cola de la rata al calor) para medir la nocicepción, pudieron demostrar que el receptor antagonista CB_1 SR 141716A bloqueaba la analgesia inducida por el estrés. Un antagonista del receptor opioide o un antagonista del receptor CB_2 no presentaron este efecto, lo cual indica un mecanismo mediado por CB_1. En contraposición, ^{9}-THC y el inhibidor de la recaptación de anandamida AM 404 aumentan la analgesia inducida por estrés.

CANABINOIDES SINTÉTICOS Y DERIVADOS DE PLANTAS

Canabinoides derivados de plantas

El cannabis contiene una mezcla variable y compleja de canabinoides, siendo las principales moléculas farmacológicamente activas el ^{9}-THC, ^{8}-THC, canabindiol y el canabinol (Gaoni & Mechoulam 1964). Existe una extensa bibliografía relacionada con la farmacología de ^{9}-THC y de su particular característica, la lipofilia, lo que establece que la absorción gastrointestinal limitada y su biodisponibilidad son barreras importantes a su desarrollo como un agente terapéutico (Gaoni & Mechoulam 1964). La inhalación proporciona la vía más predecible y más fácil de titular. Sin embargo, es difícil intentar considerar la inhalación de cannabis como una ruta de desarrollo terapéutico dado los potenciales riesgos para la salud. La absorción oral y rectal de ^{9}-THC y de otros canabinoides derivados de plantas suele ser impredecible y de limitada biodisponibilidad, aunque la ruta rectal parece presentar alguna ventaja sobre la vía oral, por lo menos para la prodroga de ^{9}-THC, el THC hemisuccinato (Walter et al 1999b). La solubilidad lipídica de estos compuestos predice que éstos son rápidamente secuestrados en el tejido graso, y su vida media de eliminación es considerable, siendo de días a semanas.

El ^{9}-tetrahidrocanabinol es un sustrato de las oxidasas de función mixta P450, se biotransforma en el hígado y sus metabolitos se excretan en heces y orina como un conjugado glucurónido.

Canabinoides sintéticos

Los recientes avances en la química médica han dado lugar a varios canabinoides sintéticos de diferentes tipos químicos, que pueden clasificarse ampliamente como clásicos, no clásicos, aminoalquindoles, análogos de los endocanabinoides y antagonistas del receptor canabinoide (agonista inverso).

Canabinoides clásicos

Los canabinoides clásicos son compuestos estructuralmente relacionados con los canabinoides derivados de plantas y su estructura se basa en el anillo tricíclico dibenzopirano, siendo ejemplo de ellos el HU 210 (un análogo sintético del ^{8}-THC) y HU 243. Se ha descrito que algunos canabinoides clásicos presentan cierta selectividad para CB_2 por encima de CB_1, por ejemplo, L759.633, L759.656 y 1-desoxi-HU 210 (JWH-051) (Huffman 2000, Ross et al 1999). Un importante avance en la biodisponibilidad de los canabinoides fue la caracterización de un potente análogo del ^{9}-THC (O-1057) que se comporta como un agonista de ambos receptores canabinoides, y que posee propiedades canabimiméticas, como la antinocicepción, cuando es administrado por vía oral, intravenosa o intratecal (Pertwee et al 2000).

Canabinoides no clásicos

El término «canabinoides no clásicos» hace referencia a los análogos del ^{9}-THC bicíclicos o tricíclicos, que carecen de un anillo pirano, como, por ejemplo, el CP 55.940 y el levanantradol. El CP 55.940 radiomarcado se ha utilizado ampliamente en los estudios de unión de radioligandos (p. ej., Hohmann et al 1999a). El levonantradol se administró a humanos en los primeros estudios clínicos de analgesia, pero se asoció con un rango inaceptable de efectos adversos (Jain et al 1981). Se ha descrito que los derivados del levonantradol poseen un grado de selectividad tipo CB_2 (véase Barth 1998), y que HU 308 es un agonista del receptor CB_2, a pesar de los efectos mediados por CB_1, responsable de las propiedades analgésicas (Hanus et al 1999).

Aminoalquindoles

Estos compuestos se han descubierto en forma serpiginosa durante la búsqueda de nuevos inhibidores de la ciclooxigenasa, siendo el ejemplo mejor conocido WIN 55.212-2, que tiene una afinidad tanto para los receptores CB_1 como CB_2, con una modesta selectividad CB_2 y propiedades canabinomiméticas (Barth 1998). Posteriormente a la investigación de la estructura de WIN 55.212-2 se han descrito varios ligandos selectivos de CB_2 que incluyen la morfolinilamida indometacina, AM 1241, JWH 015, L768.242 y L759.787 (Gallant et al 1996).

Análogos de los endocanabinoides

Se han sintetizado varios análogos de endocanabinoides con una mejor potencia y estabilidad metabólica, como, por ejemplo, la metandamida (Abadji et al 1994, Khanolkar et al 1996). El arvanil es un análogo de la anandamida que se comporta como un ligando híbrido tanto a CB_1 y TRPV1, y que inhibe el transportador de anandamida (Melck et al 1999) y que, in vivo, presenta actividad analgésica y antiespasticidad (Brooks et al 2002).

Antagonistas del receptor canabinoide

Sanofi desarrolló el primer antagonista competitivo de los receptores canabinoides ampliamente disponible, el SR 141716A (Compton et al 1996, Rinaldi Carmona et al 1995) y SR 144528 (Rinaldi Carmona et al 1998) representan diarilpirazoles que son antagonistas competitivos de los receptores CB_1 y CB_2, respectivamente. Sin embargo, actualmente se piensa que estos compuestos se comportan como un agonista inverso, ya que pueden provocar una señal de transducción en ausencia de agonistas y, por tanto, son potencialmente capaces de ejercer los efectos biológicos mediante la supresión constitutiva de la actividad en los receptores canabinoides (Bouaboula et al 1999, Landsman et al 1997).

Además de su utilidad como una herramienta farmacológica para describir las acciones de los endocanabinoides mediadas por el receptor CB_1, el SR 141716A se encuentra en fase 1 de estudio clínico para varias alteraciones (Barth 1998), entre las que se incluyen la supresión del apetito en el manejo de la obesidad, además de ser utilizado como un radioligando en estudios por imágenes en primates (Gatley et al 1998). Se han descrito otros antagonistas de los receptores CB_1, por ejemplo AM 251 y AM 281, que son análogos de SR 14716A y LY 320135 respectivamente, y actúan a nivel de CB_1 y AM 630 (Pertwee et al 1995), que actúa como CB_2 (véase Barth 1998, Howlett et al 2002).

MECANISMOS DE ANALGESIA

En un llamativo paralelismo con los opioides, para los canabinoides se ha reconocido un marco para la inducción de analgesia, con componentes a nivel de cerebro, médula espinal y sitios periféricos, involucrando tanto a receptores CB_1 como CB_2. Estos sitios de acción no son independientes unos de otros, existiendo un grado considerable de interacción; por ejemplo, los sitios del tallo cerebral influencian la actividad nociceptiva en el asta dorsal a través del control descendente (Hohmann et al 1999, Meng et al 1998).

Cerebro

El receptor CB_1 está ampliamente distribuido en el cerebro (Egertova et al 2000, Tsou et al 1998), y aunque muchas de las regiones en las cuales se expresa están comprometidas potencialmente con el dolor y su modulación, la mayoría de la evidencia directa que apoya a la analgesia se relaciona con la sustancia gris periacueductal, la médula rostroventromedial, la amígdala, el tálamo y el núcleo noradrenérgico A5.

Los trabajos iniciales que estudiaron las acciones analgésicas mediadas por los canabinoides en el cerebro mostraron que la administración de canabinoides sintéticos producía un aumento de la latencia *tail flick* (Martin et al 1993). Los experimentos posteriores de microinyección identificaron receptores canabinoides en la sustancia gris periacueductal y en el rafe dorsal, como las principales estructuras periventriculares comprometidas en la antinocicepción mediada por canabinoides (Finn et al 2003, Lichtman et al 1996, Martin et al 1995). Los hallazgos de los experimentos de microdiálisis que revelaron que las concentraciones de anandamida estaban elevadas en la sustancia gris periacueductal después de la estimulación eléctrica local o de la inyección subcutánea de formalina apoyan el papel de la sustancia gris periacueductal en la analgesia mediada por canabinoides (Walker et al 1999a). Esta elevación se observa en concierto con signos de analgesia dependiente del receptor CB_1, y es consistente con las proyecciones de las neuronas de la lámina 1 en esta región.

Los estudios electrofisiológicos in vitro han demostrado una modulación de las corrientes excitatorias postsinápticas dependiente de CB_1 en la sustancia gris periacueductal (Vaughan et al 2000). La modulación se realiza por una probabilidad decreciente de liberación de neurotransmisores desde la terminal presináptica, más que por un efecto directo en la membrana postsináptica, como es el caso de los opioides (Vaughan et al 2000). Finalmente, la expresión de la proteína Fos en la sustancia gris periacueductal asociada con la administración intraplantar de formalina en la pata trasera se atenuó con la microinyección de HU 210 en la sustancia gris periacueductal (Finn et al 2003).

Un efecto similar mediado por CB_1 se ha demostrado en la médula rostroventromedial, donde los canabinoides inducen una inhibición presináptica de la transmisión GABAérgica (Vaughan et al 1999). La evidencia adicional que apoya el papel de la analgesia inducida por canabinoides en la médula rostroventromedial se dedujo de experimentos en los cuales el efecto de la administración sistémica de WIN 55.212-2 en el aumento de la latencia *tail flick* fue abolido después de administrar la inactivacion farmacológica de las neuronas medulares rostroventromediales mediante la microinyección del agonista $GABA_A$ muscimol (Meng et al 1998). Los registros electrofisiológicos confirmaron que estos efectos se producían por modulación tanto de la actividad «on» como de la «off». Las evidencias adicionales que apoya el efecto en el control descendente incluyen los hallazgos de que la transección espinal reduce los efectos nociceptivos del ^{9}-THC y CP 55.940 administrados por vía sistémica, medido por un aumento de la latencia *tail flick* (Lichtman et al 1991b) y la actividad provocada al daño por calor en un amplio rango de neuronas espinales (Hohmann et al 1999b). La microinyección de canabinoides en el núcleo reticularis gigantocelularis de la parte alfa de la médula rostromedial se asoció con la antinocicepción y la analgesia en la prueba de formalina, de manera dependiente del receptor CB_1 (Mohemius et al 2001).

La modulación mediada por canabinoides de la actividad provocada por noxas en las neuronas del núcleo ventroposterolateral del tálamo (Martin et al 1996) se confirmó posteriormente por los estudios de microinyección, que también destacaron la importancia que tienen las regiones posterior y submedia del tálamo, el colliculus superior y la región noradrenérgica A5 en la supresión mediada por canabinoides de la *tail flick* provocada por noxas (Martin et al 1999b).

Las regiones rostrales del tallo cerebral también están comprometidas en la mediación de los efectos analgésicos de los canabinoides. Por ejemplo, la microinyección de WIN 55.212-2 en la amígdala de rata se asoció con un aumento de la latencia *tail flick* (Martin et al 1999b). Además, las lesiones bilaterales de la región de la amígdala en el lóbulo temporal de los primates han destacado el papel que tiene esta región en las acciones de los opioides y de los canabinoides (Manning et al 2001). Además de estas lesiones, se redujo el efecto antinociceptivo de WIN 55.212-2 administrado sistemáticamente en un paradigma de *tail flick*. Resultados similares se han descrito en ratas sujetas a lesiones farmacológicas (muscimol) bilaterales a nivel del núcleo central de la amígdala, en las que se ha observado una reducción de la eficacia de WIN 55.212-2 en la atenuación de la latencia *tail flick* cuando se administra por vía sistémica, en la conducta relacionada al dolor posterior a la inyección de formalina en la pata trasera, y en la aparición acompañante en la proteína Fos en la superficie del asta dorsal (Manning et al 2003).

Médula espinal

Los estudios electrofisiológicos indican que los receptores CB_1 en la médula espinal modulan el pasaje del tráfico nociceptivo. La actividad provocada por noxas térmicas y mecánicas en un amplio rango dinámico de neuronas medulares es atenuada por la administración sistémica e intratecal de WIN 55.212-2 (Hohmann et al 1995, 1998, 1999b). La administración sistémica de WIN 55.212-2 reduce el aumento de actividad (*wind-up*) en las neuronas del asta dorsal provocadas por la aferencia de una noxa (Strangman & Walter 1999).

Los estudios de administración intratecal aportaron evidencia adicional de la acción analgésica espinal de los canabinoides. Por ejemplo, la administración intratecal de anandamina bloqueó la hiperalgesia térmica asociada con la inyección de *carrageenan* (carrageninas) en la piel de

la pata trasera en dosis que no alteran los umbrales sensoriales a las noxas térmicas en ausencia de inflamación (Richardson et al 1998a). Además, la administración intratecal del potente canabinoide sintético HU 210 fue más efectiva que la morfina en atenuar las conductas características del dolor asociadas con la inyección subcutánea de formalina, en dosis que no se asociaban con efectos adversos motores (Guhring et al 2001). La administración intratecal de WIN 55.212-2 revirtió la hiperalgesia mecánica en el modelo de dolor neuropático de ligadura parcial del nervio ciático (Fox et al 2001). De forma similar, la administración intratecal espinal del canabinoide hidrosoluble 0-1057 se ha asociado con antinocicepción en el paradigma murino *tail flick* (Pertwee et al 2000).

La administración sistémica de ^{9}-THC, junto con la administración intratecal de un antagonista α_2 noradrenérgico permitió sugerir que los efectos antinociceptivos de los canabinoides son mediados, por lo menos en parte, por un mecanismo noradrenérgico descendente (Lichtman et al 1991a). Los estudios de biodisposición revelan que los canabinoides administrados intratecalmente tienden a permanecer en el sitio de acción, y no se redistribuyen de forma rápida en el cerebro (Martin & Lichtman 1998).

Además existe evidencia de varios estudios de liberación de péptidos que apoya de forma adicional la localización espinal de la analgesia por canabinoides. Los estudios in vitro utilizando tejido de médula espinal de ratas revelaron que la anandamida impide la liberación de CGRP provocada por capsaicina o K^+ (Richardson et al 1998a). Otro experimento que utilizó una preparación in vitro de médula espinal de ratón seccionada por la mitad, brindó apoyo adicional a esta observación al demostrar que la aplicación del fármaco antagonista del CB_1, denominado SR 141716A, aumentó la liberación de sustancia P provocada por capsaicina, lo que sugiere que la liberación de este neuropéptido se modula tónicamente por los endocanabinoides endógenos (Lever & Malcangio 2002). Sin embargo, las propiedades agonistas inversas de SR 141716A pueden haber complicado la interpretación de estos datos.

También pueden utilizarse marcadores bioquímicos para detectar la actividad espinal celular asociada con la sensibilización central. Por ejemplo, la expresión de los productos de proteína de los genes tempranos o inmediatos *c-fos* puede utilizarse como un marcador de la activación persistente de las neuronas del asta dorsal por un estímulo de una noxa (Chapman & Besson 1997). La administración intratecal de WIN 55.212-2, que revierte la alodinia mecánica después de la inyección subcutánea del adyuvante completo de Freund en la pata trasera, y también impide la aparición asociada de inmunorreactividad Fos-like en las neuronas de la médula espinal (Martín et al 1999a). Asimismo, se ha demostrado una reducción en la inmunorreactividad Fos-like en el asta dorsal después de la aplicación intravesical de turpentina (W.P. Farquhar-Smith, S.I. Jaggar y A.S.C. Rice, observaciones no publicadas), de la inyección de NGF (Farquhar-Smith et al 2000), la administración intraplantar de carrageninas (Nackley et al 2003b), o la inyección subcutánea de formalina (Tsou et al 1996) por la administración sistémica de WIN 55.212-2 y anandamida. El agonista selectivo CB_2 AM 1241 también reduce la inmunorreactividad Fos-like después de la inflamación inducida por carragenina (Nackley et al 2003a).

Recientemente, ha quedado más claro que no sólo las neuronas espinales sino también la microglía desempeñan un papel en las repuestas del sistema nervioso central a la inflamación y a la lesión de nervios periféricos que subyacen al dolor persistente (Watkins et al 2003). Existe una emergente evidencia que sugiere que la microglía expresa receptores funcionales CB_2, sintetiza endocanabinoides e influencia la migración de la microglía (Walter et al 2003), y que hay un aumento en la expresión espinal de CB_2 después de la lesión del nervio periférico, pero no después de una agresión inflamatoria (Zhang et al 2003). Esta influencia de los endocanabinoides en la actividad de las células de la microglía parece estar limitada al proceso de migración, ya que, por ejemplo, no se afecta la proliferación microglial, la producción de óxido nítrico ni la fagocitosis. Además, los canabinoides bloquean la expresión de ARNm por citocinas en cultivos de células de la microglia, aunque este efecto no está mediado por ningún receptor canabinoide conocido (Puffenbarger et al 2000). También es probable que alguno de los efectos antiinflamatorios y neuroprotectivos de los canabinoides sean mediados por la liberación de los antagonistas del receptor de interleucina 1, lo cual apoya el efecto de la citocina inflamatoria clave interleucina 1, liberada tanto de la glía como de las neuronas, un efecto mediado por mecanismos dependientes de los receptores CB_1 y CB_2 (Molina-Holgado et al 2003). Sin embargo, el significado exacto de estos hallazgos en el contexto de la analgesia espinal aún debe ser elucidado, ya que la evidencia sugiere que la mayor parte de la analgesia provocada en la médula espinal no parece ser mediada por CB_1.

Efectos analgésicos periféricos

Hay una creciente evidencia que apoya la hipótesis de una acción analgésica diferente de los canabinoides a nivel periférico. La principal línea de evidencia procede de experimentos que demostraron los efectos analgésicos de la administración local de canabinoides en dosis que no fueron efectivas por vía sistémica. Por ejemplo, la administración local de anandamida atenúa la hiperalgésica térmica inducida por carrageninas, de forma dependiente a CB_1, aunque no se pudo excluir un componente CB_2 (Richardson et al 1998b). Posteriormente, otros autores han demostrado un efecto mediado por CB_2 a nivel periférico en el modelo de hiperalgesia térmica provocada por carragenina (Quartilho et al 2003).

En otros experimentos, utilizando el modelo de formalina de hiperalgesia cutánea inflamatoria, la administración local de varios canabinoides atenuaron tanto la fase de conductas en respuesta a la inyección subcutánea de formalina mediada por CB_1, pero no las mediadas por mecanismos CB_2 o de receptores opioides (Caligano et al 1998). En el modelo de dolor neuropático de ligadura parcial del nervio ciático, el WIN 55.212-2 (30 μg) fue más efectivo en revertir la hiperalgesia mecánica cuando se administra en la pata ipsolateral al sitio de la lesión del nervio, que cuando se administra en la pata contralateral. Sin embargo, mientras el efecto local de WIN 55.212-2 es antagonizado por SR 141716A, no se pudo excluir un efecto mediado por el receptor CB_2.

Los experimentos que evaluaron el modelo carragenina de hiperalgesia cutánea inflamatoria proveen evidencia adicional de los efectos analgésicos periféricos de los canabinoides (Nackely et al 2003b). La administración local de WIN 55.212-2 atenuó los signos conductuales de la hiperalgesia inflamatoria y la expresión Fos espinal asociada de manera mediada por receptores CB_1 y CB_2. Una dosis similar de WIN 55.212-2 administrada por vía sistémica o en la pata contralateral no fue eficaz.

La evidencia de receptores CB_1 funcionalmente activos en el sistema nervioso periférico proviene de la demostración de un efecto inhibitorio de WIN 55.212-2 en las corrientes de Ca^{2+} activada por voltaje, y del antagonismo de este efecto por el antagonista CB_1 SR 141716A (Ross et al 2001). Los canabinoides también inhiben el influjo de Ca^{2+} provocado por capsaicina en los cultivos de células ganglionares de la raíz dorsal (Millns et al 2001). Otros autores han proporcionado datos de que la atenuación del influjo de Ca^{2+} provocado por K^+ en células disociadas ganglionares de la raíz dorsal de ratas por los canabinoides (en forma dependiente al CB_1) se produce predominantemente en células de tamaño intermedio (área somática de 800-1.500 μm^2) (Khasabova et al 2002). Este hallazgo concuerda con la evidencia relacionada con la expresión de CB_1 en células de tamaño medio a grande, como las células ganglionares trigeminales y de la raíz dorsal

(Bridges et al 2003, Hohmann & Herkenman 1999b, Price et al 2003). La evidencia adicional de un efecto canabinoide mediado periféricamente procede de estudios in vitro en los cuales el canabinoide sintético CP 55.940 atenúa, de manera dependiente al CB_1, la liberación de CRGP provocada por la capsaicina desde la piel de ratas sanas y diabéticas (tratadas con estreptozocina) (Ellington et al 2002).

Aunque la mayoría de los experimentos descritos hasta la fecha han investigado el efecto analgésico de los canabinoides mediados por CB_1, existe un número emergente de estudios que apoyan un efecto adicional mediado por CB_2 (Malan et al 2003, Quartilho et al 2003). Debido a que la mayor parte de la expresión CB_2 se observa en células de origen inmune, la periferia constituye un sitio obvio para investigar estos efectos. La actividad agonista en CB_2, en general, regula en menos la actividad de las células inmunes, y este efecto contribuye al efecto antihiperalgésico local de los canabinoides, observado en la inflamación y posterior lesión del nervio periférico. Por ejemplo, existen datos que sugieren que el efecto de administrar anandamida de forma periférica en las respuestas provocadas mecánicamente observadas en las neuronas del asta dorsal de la médula de roedores con una inflamación en la pata trasera por carrageninas está mediado por receptores periféricos CB_2 (Sokal et al 2003), así como la acción analgésica de AM 1241 en el dolor inflamatorio (Malan et al 2001, Nackley et al 2003a, Quartilho et al 2003) y neuropático (Ibrahim et al 2003). Aunque varios de los mecanismos celulares podrían contribuir potencialmente en forma individual a este efecto mediado por CB_2, la mayoría de la evidencia disponible apoya este fenómeno en mastocitos, neutrófilos y macrófagos.

Está claro que NGF es un componente pivote en la generación y mantenimiento de la hiperalgesia inflamatoria, que la actividad de mastocitos (Zuo et al 2003) es necesaria para el desarrollo completo de los efectos mediados por NGF, predominantemente por medio de una degranulación mastocitaria inducida por NGF que amplifica en forma efectiva la señal NGF, y que los canabinoides pueden atenuar estos efectos (Rice 2001b). La migración de los neutrófilos también es un componente clave de la hiperalgesia inflamatoria mediada por NGF (Bennett et al 1998), y que palmitoyletanolamida (que no es un canabinoide, pero que está relacionado estructuralmente con la anandamida) disminuye la hiperalgesia térmica cutánea provocada por NGF y la acumulación de neutrófilos (medida por un estudio de mieloperoxidasa) mediante un mecanismo SR 144528 (Farquhar-Smith & Rice 2003).

Otros autores han mostrado, in vitro, que un canabinoide sintético atenúa la migración tanto inducida como espontánea de macrófagos peritoneales de rata, mediante un mecanismo predominantemente CB_2, aunque los efectos mediados por CB_1 no pudieron ser excluidos (Sacerdote et al 2000). En la línea celular de macrófagos RAW264.7 (que expresa transcriptos para CB_2, pero no para CB_1), el ^{9}-THC inhibe la transcripción de sintasa de óxido nítrico inducible y la formación de óxido nítrico asociada con la estimulación con lipopolisacáridos (Jeon et al 1996). En la misma línea celular, tanto WIN 55.212-2 como palmitoyletanolamida redujeron la producción de óxido nítrico inducida por lipopolisacárido (Ross et al 2000).

ESTUDIOS EN MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDADES DOLOROSAS HUMANAS

Existe una amplia evidencia de la actividad antinociceptiva inducida por canabinoides en modelos animales, en los cuales se modula una respuesta fisiológica a un estímulo efímero por una noxa. Sin embargo, estos modelos representan un mal reflejo del estado clínico, cuando la excitabilidad de un sistema nervioso dinámico está considerablemente alterada por las consecuencias de la inflamación tisular o la lesión nerviosa periférica. Para obtener una predicción más cercana de la utilidad clínica es necesario examinar el efecto analgésico de los canabinoides en modelos animales que presenten una inflamación significativa persistente o un componente de lesión nerviosa periférica. Estos datos se resumen en la Tabla 34.3.

La base racional para el uso potencial de canabinoides en el dolor neuropático requiere una evaluación. Aunque controvertido, está generalmente aceptado que los analgésicos opioides son algo menos efectivos en el tratamiento del dolor neuropático en comparación con el dolor inflamatorio. El Δ^9-THC mantiene su potencia en ratas neuropáticas mientras que la curva de dosis respuesta de la morfina sufre una desviación hacia la derecha (Mao et al 2000). Una explicación para este fenómeno es que después de la lesión del nervio periférico existe una depleción de la expresión de receptores opioides en el asta dorsal de la médula (Besse et al 1992, Hohmann & Herkenham 1998). La eliminación de las aferencias al asta dorsal mediante una rizotomía dorsal (Farquhar-Smith et al 2000), el tratamiento neonatal con capsaicina (Hohmann & Herkenam 1998), o la axiotomía ciática (Bridges et al 2002) revelan que no hay depleción de inmunorreactividad CB_1 receptor-like o unión a ligandos, lo que otorga a los canabinoides una potencial ventaja terapéutica sobre los opioides en el dolor neuropático. Además, se ha observado una regulación positiva tiempo dependiente de CB_1, ARNm y proteínas en la región ipsolateral del asta dorsal después de una lesión por constricción crónica del nervio ciático, lo que se asoció con un aumento en la potencia analgésica de WIN 55.212-2 (Linn et al 2003). Es interesante destacar que estos autores también han proporcionado evidencia de que los receptores Trk de la médula espinal están implicados en la regulación positiva CB_1, debido a que eran inhibidos por el inhibidor Tkr K252A. Hallazgos similares se han descrito en tálamos de ratas, donde se demostró una regulación positiva contralateral de ARNm de CB_1 un día después de una axotomía tibial (Siegling et al 2001).

Por el contrario, en la periferia, un informe preliminar sugiere que, en el ganglio de la raíz dorsal, la axotomía ciática resulta en una reducción del 70% del número de cuerpos celulares de neuronas que presentan inmunomarcación para CB_1 del mismo lado de la lesión, acompañado por una tendencia no significativa hacia una pérdida de CB_1 contralateral (Bridges et al 2002). Esto sugiere que los receptores periféricos CB_1 no son vitales para el efecto analgésico periférico de los canabinoides en el dolor neuropático. Este hallazgo está corroborado por un estudio de micromatrices de la expresión genética en las células ganglionares de la raíz dorsal, realizado 3 días después de realizar una axiotomía ciática, lo que mostró una regulación a la baja menor, de unas 1,5 veces, de la expresión genética del CB_1, verificada por un Nothern blotting (disminución de 1,2 veces), lo que justamente representa el umbral de la significancia clínica (Costigan et al 2002). Finalmente, se realizó una interesante observación en las células cerebelosas granulares que podría probar tener relevancia para el mecanismo de dolor neuropático. Los endocanabinoides, en particular 2 A-G, promueven el crecimiento de células fibroblásticas estimuladas por el factor de crecimiento, aunque la total relevancia de este hallazgo para la respuesta regenerativa de neuronas sensoriales primarias, la lesión de nervios periféricos y la plasticidad sináptica espinal aún debe ser comprendida (Williams et al 2003).

ANALGESIA MEDIADA POR CANABINOIDES EN HUMANOS

Aunque existen importantes datos que apoyan los efectos analgésicos de los canabinoides en los animales, los estudios en humanos (voluntarios y pacientes) se encuentran en un estado inicial, y la evidencia que lo apoya en el momento actual es débil. Sin embargo, el 15% de 209 pacientes con dolor crónico no neoplásico en Canadá describieron que utilizaron canabis por lo menos una vez para controlar el dolor, de los que el 38% lo utilizaban por lo menos diariamente (Ware et al 2003). En una encuesta prospectiva de 523 pacientes infectados por VIH de un solo centro, el 27% informó que había utilizado canabis en forma diaria para mejorar sus síntomas (Woolridge et al 2004).

Estudios en voluntarios humanos

Existen relativamente pocos datos en la literatura referidos a los efectos de los canabinoides en modelos voluntarios humanos de dolor.

Se ha descrito que la marihuana inhalada tiene propiedades antinociceptivas en un paradigma de suspensión de un estímulo térmico (Greenwald et al 2000). También se describió una modesta reducción en la tasa

Tabla 34.3 Ejemplos de estudios en los que la administración exógena de canabinoides se ha asociado con un efecto analgésico en modelos clínicamente relevantes de dolor persistente

Modelo	Referencia	Especie	Fármaco, rango de dosis estudiado, ruta de administración	Efecto mediado por CB_1	Efecto mediado por CB_2
Inflamación persistente (somática)					
Dolor inducido por formalina	Jaggar et al 1998	Rata	Anandamida 5-25 mg/kg i.p.	NT	NT
Dolor inducido por formalina	Calignano et al 1998	Ratón	Anandamida 0,001-5 mg/kg i.pl., 1-100 mg/kg i.v., 1-100 mg/kg i.p, WIN 55.212-2 500 μg i.pl., methanandamida 50 μg i.pl.	+	–
Dolor inducido por formalina	Hanus et al 1999	Ratón	HU 308 50 mg/kg i.p.	–	+
Dolor inducido por formalina	Tsou et al 1996	Rata	WIN 55.212-2 5-10-mg/kg i.p.	NT	NT
Dolor inducido por formalina	Burstein et al 1998	Ratón	CT-3 4.64 mg/kg i.v.	NT	NT
Hiperalgesia inducida por carrageninas	Nackley et al 2003a	Rata	AM 1241 33-330 μg/kg i.p.	–	+
Hiperalgesia inducida por carrageninas	Richardson et al 1998b	Rata	Anandamida 0,01 ng i.p., 0,01 ng i.pl.	+	NT
Hiperalgesia inducida por carrageninas	Richardson et al 1998a	Ratón	Anandamida 0,0007-0,7 fmol i.t. (espinal)	NT	NT
Hiperalgesia inducida por carrageninas	Quartihlo et al 2003	Rata	AM 1241 0,1-1,0 mg/kg i.p., 1,0-4,0 mg/kg i.pl.	–	+
Hiperalgesia inducida por carrageninas	Clayton et al 2002	Rata	HU 210 1-30 μg/kg i.p. GW 405833 0,3-10 mg/kg i.p.	HU 210 + GW 405833 NT	HU 210- (para antihiperalgesia) GW405833+
Hiperalgesia inducida por carrageninas	Nackley et al 2003b	Rata	WIN 55.212-2 30 μg/kg i.p.	+	+
Hiperalgesia inducida por capsaicina	Quartihlo et al 2003	Rata	AM 1241 0,03-3 mg/kg i.p.	–	+
Hiperalgesia inducida por capsaicina	Ko & Woods 1999	Mono rhesus	$\bullet^9$-tetrahidrocanabinol 10-320 μg s.c	+	NT
Hiperalgesia inducida por capsaicina	Li et al 1999	Rata	WIN 55.212-2 1-200 μg i.v.	NT	NT
Hiperalgesia inducida por adyuvante completo de Freund	Martin et al 1999a	Rata	WIN 55.212-2 10-100 μg i.t. (espinal)	+	NT
Hiperalgesia inducida por adyuvante completo de Freund e hiperalgesia inducida por carrageninas	De Vry et al 2004	Rata	BAY 59-3074 1-3 mg/kg p.o.	Sugestivo, pero no se evaluó en forma directa este modelo	NT
Hiperalgesia inducida por el factor de crecimiento nervioso	Farquhar-Smith & Rice 2003	Rata	Anandamida 10-25 mg/kg i.p.	+	–
Hiperalgesia inducida por calor	Johanek & Simone 2004	Rata	WIN 55.212-2 10-30 μg i.pl.	+	+/–

Tabla 34.3 Ejemplos de estudios en los que la administración exógena de canabinoides se ha asociado con un efecto analgésico en modelos clínicamente relevantes de dolor persistente (*Cont.*)

Modelo	Referencia	Especie	Fármaco, rango de dosis estudiado, ruta de administración	Efecto mediado por CB_1	Efecto mediado por CB_2
Inflamación persistente (visceral)					
Cistitis inducida por turpentina	Jaggar et al 1998, Farqhuar-Smith & Rice 2001	Rata	Anandamida 5-25 mg/kg i.a.	NT	NT
Contracción inducida por fenilquinona	Burstein et al 1998	Ratón	CT-3 ID_{50} 1,24 mg/kg i.v.	NT	NT
Cistitis inducida por factor de crecimiento nervioso	Farqhuar-Smith et al 2002	Rata	Anandamida 2,5-25 mg/kg i.a.	+	+
Artritis inducida por colágeno	Malfait et al 2000	Ratón	Cannabinol 2,5-20 mg/kg i.p. 10-50 mg/kg p.o.	NT	NT
Artritis inducida por adyuvante completo de Freund	Smith et al 1998	Rata	•^{9}-tetrahidrocanabinol 5 mg/kg i.p., Anandamida 10-40 mg/kg i.p.	•^{9}-tetrahidrocanabinol + anandamida –	NT
Hiperalgesia muscular inducida por carrageninas	Kehl et al 2003	Ratón	WIN 55.212-2 3-30 mg/kg i.p.	+	+
Dolor neoplásico					
Dolor óseo por fibrosarcoma osteolítico	Kehl et al 2003	Ratón	WIN 55.212-2 3-30 mg/kg i.p.	+	–
Dolor neuropático					
Lesión crónica por constricción	Herzberg et al 1997	Rata	WIN 55.212-0,43-43 mg/kg i.p.	+	NT
Lesión crónica por constricción	Costa et al 2004	Rata	WIN 55.212-2 0,1 mg/kg s.c.	NT	NT
Ligadura del nervio espinal	Bridges et al 2001	Rata	WIN 55.212-2 0,1-5 mg/kg i.p.	+	–
Ligadura del nervio espinal	Ibrahim et al 2003	Rata, ratón	Rata: AM 1241 100-3000 μg /kg i.p. Ratón: AM 1241 1 mg/kg i.p.	–	+
Ligadura del nervio espinal	Scott et al 2004	Rata	CP 55.940 0,01-0,3 mg/kg i.t, 0,1-0,3 mg/kg i.p.	+	+
Lesión parcial del nervio ciático	Fox et al 2001	Rata	WIN 55.212-2 0,3-3 mg/kg s.c, 10-100 μg/kg i.t. (spinal), 30-100 μg i.pl., CP 55.940 0,03-0,3 mg/kg s.c., HU 210 0,001-0,03 mg/kg s.c.	+	NT
Lesión crónica por constricción, lesión nervio intacto, ligadura del nervio espinal	De Vry et al 2004	Rata	BAY 59-3074 0,3-3 mg/kg p.o.	Sugestivo, pero no se evaluó de forma directa en este modelo	NT
Dolor asociado con desmielinización	Wallace et al 2003	Ratón	WIN 55.212-2 60 pmol i.t.	+	NT

NT, no evaluado; i.a., intraarterial; i.p., intraperitoneal; i.pl., intraplantar; i.t., intratecal; i.v., intravenoso; p.o., oral; s.c., subcutáneo.

de aumento de la intensidad del dolor asociado con el dolor espontáneo provocado por capsaicina mediante la aplicación tópica de HU 210 (Rukwied et al 2003). Además, se ha observado un retardo temporal en la aparición de la hiperalgesia térmica asociada a la capsaicina y alodinia mecánica, pero no en la hiperalgesia mecánica (pinchazo).

Por el contrario, en un estudio con voluntarios humanos, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, una dosis oral de THC (20 mg) no tuvo un efecto antinociceptivo en el umbral doloroso al estímulo doloroso, eléctrico o mecánico, pero se asoció con una alta incidencia de efectos adversos leves (Naef et al 2003). Se utilizó un control interno de morfina 30 mg, que fue inefectivo en la mayoría de los paradigmas de dolor. Sin embargo, deben tenerse presentes las limitaciones de un estudio de dosis única.

Aspectos históricos del uso terapéutico del canabis

Cannabis sativa ha sido una valiosa fuente de la fuerte fibra del cáñamo durante miles de años, y el abuso de sus componentes psicoactivos también ha sido evidente en muchas culturas durante un tiempo considerable. Una de las primeras referencias del uso terapéutico del canabis se puede encontrar en los elementos de la farmacopea china *Pen ts'ao* que datan de antes de 2.800 años a.C., donde se describen sus efectos analgésicos. Los escritos indios *Athera Veda*, que datan del año 2.000 a.C. están basados en la tradición de la transmisión oral, también mencionan los efectos terapéuticos del canabis. Además, existe evidencia arqueológica del Medio Este que muestra que el canabis se utilizaba terapéuticamente durante los partos obstruidos, posiblemente como analgésico (Zias et al 1993). En las eras griega y romana, los efectos terapéuticos del canabis se mencionan en el herbolario de Dioscorides y en los escritos de Galeno. Sin embargo, en el herbolario medieval de Culpepper no se hace referencia a ella, y no fue sino hasta mucho tiempo después cuando se introdujo en la medicina occidental.

William O'Shaughnessy se ha reconocido como el que introdujo el canabis en Occidente después de observar su uso terapéutico en India. William O'Shaughnessy, que fue elegido *Fellow* de la *Royal Society* en 1843, fue un pionero en el uso de la rehidratación intravenosa para el cólera, y después fue nombrado director de Telégrafos de la India (Bridge 1988). En su trabajo publicado en 1839 describe cómo investigó inicialmente los efectos adversos del canabis en los animales, y los efectos que posteriormente observó en un amplio rango de enfermedades en humanos, siendo la analgesia el efecto descrito con mayor frecuencia (O'Shaughnessy 1939). Los victorianos utilizaron posteriormente tintura de canabis para un extenso grupo de condiciones, entre las que se incluía la analgesia, habiéndose sugerido que incluso había sido prescripta a la reina Victoria como tratamiento del dolor pélvico.

El uso medicinal del canabis decayó con la aparición de medicaciones alternativas superiores y con la legítima preocupación acerca de sus efectos adversos y el potencial de abuso. En 1942, el canabis fue sacado de la farmacopea de EE.UU., pero continuó en la farmacopea británica hasta 1976, cuando fue reclasificado como un fármaco 1 (sin beneficio terapéutico). En la década pasada, se realizaron presiones que llevaron a revaluar el potencial terapéutico de los canabinoides. Varias entidades influyentes han considerado este tema y han llegado a conclusiones similares, estableciendo que los fuertes datos científicos y los artículos de débil eficacia clínica del uso terapéutico del canabis justifican más investigación y refinamiento (Lachmann et al 1998, Select Committee on Science and Technology et al 1998).

Estudios controlados y aleatorios en enfermedades humanas

Los datos disponibles de estudios clínicos indican que la eficacia de los canabinoides disponibles es modesta, y que su efectividad está limitada por un índice terapéutico desfavorable.

Una revisión sistemática cualitativa de estudios publicados hasta 1999 identificó nueve estudios clínicos de canabinoides, de suficiente calidad para ser incluidos en el análisis (Campbell et al 2001). Cinco de estos estudios utilizaron como modelo el dolor neoplásico, dos utilizaron el dolor crónico no neoplásico y otros dos el dolor agudo. La mayoría de los estudios examinaron los efectos del Δ^9-THC o del levonantradol. El efecto analgésico de estos canabinoides se estimó que era, aproximadamente, similar al de una dosis de codeína de 50-120 mg, pero los efectos adversos eran frecuentes, reportándose en todos los estudios. Un estudio demostró que los efectos adversos se relacionaban con la dosis, y es posible que esto haya oscurecido los grandes efectos analgésicos que se habían encontrado con altas dosis del Δ^9-THC (Noyes et al 1975).

Desde 1999, sólo se ha publicado un estudio doble ciego, aleatorio, controlado con placebo, de diseño cruzado, que examina la eficacia de los canabinoides en la mejoría de los síntomas neuropáticos en la esclerosis múltiple (Wade et al 2003). En este estudio se administraba una dosis controlada por el paciente del derivado del Δ^9-THC, el canabinol, una mezcla en proporción 1 a 1 de Δ^9-THC y canabinol o placebo en forma de aerosol sublingual. Se recogieron los datos de un rango de síntomas, observándose que cuando se comparaban con el placebo los efectos analgésicos del Δ^9-THC (23,5 mg/día) y el canabinol (22 mg/día) eran evidentes, y se asociaron con una reducción significativa en las puntuaciones de intensidad del dolor basal, mientras que la forma de preparación fija (dosis media de 22 mg/día) no lo era. Desafortunadamente, la tasa de respondedor no se informó en términos de reducción del 50 o del 30% en las puntuaciones de intensidad del dolor (Farrar et al 2001), pero la reducción media de dolor para la población estudiada puede ser calculada de los datos, y se adecúa al 35% para Δ^9-THC, 35% para canabinoides, 30% para las preparaciones de combinaciones fijas y 21% para el placebo. Los efectos adversos fueron frecuentes, el 30-67% de los individuos informaron de más de un efecto adverso, y el 17% de los pacientes se retiraron del estudio debido a los efectos adversos.

De forma similar, en un estudio preliminar, de corta duración, aleatorio, controlado con placebo, y diseño cruzado, de 21 pacientes de varias causas (predominantemente, traumático), los efectos analgésicos de un análogo sintético del ácido THC-11-oico (CT-3) fueron modestos, y aproximadamente el 60% de los sujetos referían efectos adversos menores en la fase de tratamiento CT-3 (Karst et al 2003). No se pudo establecer una relación dosis respuesta.

En otro estudio controlado y aleatorio, que comparó la eficacia de administrar en forma oral un extracto de canabis, THC y placebo durante 13 semanas de tratamiento en 611 pacientes con esclerosis múltiples (Zajicek et al 2003), midiendo la eficacia primaria (espasticidad medida por la escala de Ashworth) no se observó una superioridad sobre el placebo en las dos comparaciones que contenían canabis; sin embargo, se demostró un modesto efecto en el dolor medido por una escala categórica de tres puntos, con la que el 46% de los pacientes tratados con extracto de canabis y el 50% de los que recibieron THC presentaron «mejoría del dolor», frente al 30% de los que recibieron placebo. El dronabinol oral (hasta 10 mg por día) ha demostrado ser superior al placebo para tratar el dolor asociado con esclerosis múltiple en un estudio cruzado que incluyó 24 pacientes (Svendsen et al 2004). Un estudio cruzado de tres ramas comparó la administración oromucosa de un aerosol de dos diferentes extractos de planta de canabis y placebo en 48 pacientes que presentaban dolor neuropático como consecuencia de una lesión por avulsión del plexo braquial (Berman et al 2004). Ninguna de las dos preparaciones fue superior al placebo al evaluar la variable primaria de reducción de la intensidad de dolor.

Además de la eficacia, los efectos adversos son importantes para determinar la efectividad clínica de cualquier nuevo tratamiento, y, por tanto, debe demostrarse un índice terapéutico aceptable para efectos

adversos a corto plazo en la forma habitual. Además, las preocupaciones acerca del riesgo a largo plazo del uso regular del canabis y los riesgos para desarrollar enfermedad mental son especialmente relevantes para los pacientes que eligen tomar durante largo tiempo los canabinoides en situaciones como el dolor crónico (Arseneault et al 2004). En un estudio de cohorte de 27 años en 50.000 militares conscriptos se encontró un aumento del riesgo de esquizofrenia dosis dependiente entre los usuarios regulares de canabis (después de excluir factores confundidores como el uso de canabis en los prodromos de esquizofrenia o el abuso de drogas en forma concomitante) (Zammit et al 2002). En pequeños estudios de cohortes se han descrito hallazgos similares para depresión, ansiedad (Patton et al 2002), y para psicosis (Arseneault et al 2002). Existen datos que indican déficits acumulativos, dosis dependiente en la función cognitiva en los usuarios regulares de canabis, que pueden distinguirse de otros efectos agudos producidos por la intoxicación por canabis (Solowij et al 2002). Además, una población de estudio prospectiva de 14 a 24 años de edad encontró que el uso al inicio del estudio de canabis aumentaba la incidencia acumulada de síntomas psicóticos en un período de 4 años en forma dosis dependientes (Henquet et al 2005). Había un riesgo significativamente aumentado en los pacientes con predisposición a la psicosis en el momento basal.

CONCLUSIONES FINALES

Aunque la evidencia de laboratorio es fuerte y apoya el uso de los canabinoides como fármaco analgésico, antes de poder utilizar terapéuticamente fármacos basados en estos compuestos en humanos debe demostrarse que son eficaces y seguros durante su utilización a corto y largo plazo. Por tanto, se requieren estudios clínicos bien diseñados, pero quizás son prematuros hasta conseguir canabinoides potencialmente situables con un índice terapéutico satisfactorio para analgesia, con una vía de administración práctica y una biodisponibilidad comprobable que puedan utilizarse en estudios en humanos. Las estrategias potenciales en desarrollo para lograr un índice terapéutico aceptable, evitando los efectos adversos a nivel cerebral (probablemente mediados por CB_1) se muestran en el Cuadro 34.1.

Además, los estudios clínicos deberían desarrollarse en las áreas de necesidades terapéuticas, como el dolor neuropático, o en situaciones en las que los efectos adversos de los canabinoides puedan conferir un beneficio adicional por encima de las terapias existentes, por ejemplo, mediante el aprovechamiento de sus propiedades antiinflamatorias o antieméticas. Una posibilidad interesante ha comenzado a emerger para utilizar los canabinoides en pacientes con dolor crónico en los que el miedo contribuye a una conducta anormal al dolor, basándose en la evidencia de que estos fármacos pueden estar involucrados en la extinción de los recuerdos aversivos y relacionados al miedo (Marsicano et al 2002).

Cuadro 34.1 Posibles estrategias para mejorar la eficacia clínica de los canabinoides mediante el aumento del índice terapéutico y mejorando la biodisponibilidad cuando se administra por rutas prácticas

Las estrategias para mejorar el índice terapéutico de los canabinoides, al separar las acciones analgésicas de las psicotrópicas incluyen las siguientes:

- Apuntar a sitios espinales y periféricos de analgesia mediada por CB_1.
- Apuntar a receptores canabinoides microgliales (Walter et al 2003).
- Apuntar a CB_2 (Malan et al 2003).
- La hidrolasa amida de los ácidos grasos (FAAH) o inhibidores del transporte para aumentar los efectos de los endocanabinoides (Deutsch et al 2002, Fowler & Jacobsson 2002, Fowler et al 2001). La posibilidad de este escenario se ha demostrado por las propiedades ansiolíticas de los inhibidores de la FAAH, que también presentan propiedades leves antinociceptivas (Kathuria et al 2003).
- Apuntar o caracterizar los nuevos receptores canabinoides para los cuales existe una fuerte evidencia circunstancial. Aquí hay datos que sugieren que los canabinoides sin acciones psicotrópicas pueden ser activos frente a estos receptores putativos (Jarai et al 1999).
- Investigaciones acerca del potencial de la palmitoiletanolamida y sus análogos, que incluye su papel como inhibidores de la FAAH (Lambert et al 2002).

El problema de la limitada biodisponibilidad puede solucionarse mediante el futuro desarrollo de:

- Aerosoles administrados por vía sublingual, intranasal o inhalados (Wade et al 2003, Wilson et al 2002).
- Administración parenteral o enteral de canabinoides hidrosolubles con propiedades antinociceptivas (Pertwee et al 2000).

Bibliografía

Abadji V, Lin S, Taha G et al 1994 (*R*)-methanandamide: a chiral novel anandamide possessing higher potency and metabolic stability. Journal of Medicinal Chemistry 37:1889–1893

Ahluwalia J, Urban L, Capogna M et al 2000 Cannabinoid 1 receptors are expressed in nociceptive primary sensory neurones. Neuroscience 100:685–688

Ahluwalia J, Urban L, Bevan S et al 2002 Cannabinoid 1 receptors are expressed by nerve growth factor- and glial cell-derived neurotrophic factor–responsive primary sensory neurones. Neuroscience 110:747–753

Ahluwalia J, Urban L, Bevan S et al 2003a Anandamide regulates neuropeptide release from capsaicin-sensitive primary sensory neurones by activating both the cannabinoid 1 receptor and the vannilloid receptor 1 in vitro. European Journal of Neuroscience 17:2611–1618

Ahluwalia J, Yacoob M, Urban L et al 2003b Activation of capsaicin-sensitive primary sensory neurones induces anandamide production and release. Journal of Neurochemistry 84:585–591

Arseneault L, Cannon M, Poulton R et al 2002 Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. British Medical Journal 325:1212–1213

Arseneault L, Cannon M, Witton J et al 2004 Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. British Journal of Psychiatry 184:110–117

Ates M, Hamza M, Seidel K et al 2003 Intrathecally applied flurbiprofen produces an endocannabinoid-dependent antinociception in the rat formalin test. European Journal of Neuroscience 17:597–604

Baker D, Pryce G, Croxford J L et al 2001 Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. FASEB Journal 2001:300–302

Barth F 1998 Cannabinoid receptor agonists and antagonists. Expert Opinion on Therapeutic Patents 8:301–313

Bayewitch M, Avidor Reiss T, Levy R et al 1995 The peripheral cannabinoid receptor: adenylate cyclase inhibition and G protein coupling. FEBS Letters 375:143–147

Beltramo M, Stella N, Calignano A et al 1997 Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. Science 277:1094–1097

Bennett G, al Rashed S, Hoult J R et al 1998 Nerve growth factor induced hyperalgesia in the rat hind paw is dependent on circulating neutrophils. Pain 77:315–322

Berman J S, Symonds C, Birch R 2004 Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from branchial plexus avulsion: results of a randomized controlled trial. Pain 112:299–306

Besse D, Lombard M C, Perrot S et al 1992 Regulation of opioid binding sites in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord following loose ligation of the sciatic nerve: comparison with sciatic nerve section and lumbar dorsal rhizotomy. Neuroscience 50:921–933

Bisogno T, Maurelli S, Melck D et al 1997 Biosynthesis, uptake, and degradation of anandamide and palmitoylethanolamide in leukocytes. Journal of Biological Chemistry 272:3315–3323

Bouaboula M, Desnoyer N, Carayon P et al 1999 G_i protein modulation induced by a selective inverse agonist for the peripheral cannabinoid receptor CB_2: implication for intracellular signalization cross-regulation. Molecular Pharmacology 55:473–480

Bracey M H, Hanson M A, Masuda K R et al 2002 Structural adaptations in a membrane enzyme that terminates endocannabinoid signaling. Science 298:1793–1796

Breivogel C S, Selley D E, Childers S R 1998 Cannabinoid receptor agonist efficacy for stimulating [^{35}S]GTPγS binding to rat cerebellar membranes correlates with agonist-induced decreases in GDP affinity. Journal of Biological Chemistry 273:16865–16873

Breivogel C S, Griffin G, Di Marzo V et al 2001 Evidence for a new G-protein coupled cannabinoid

receptor in mouse brain. Molecular Pharmacology 60:155–163
Bridge J A 1988 Sir William Brooke O'Shaugnessy, MD, FRS, FRCS, FSA: a biographical appreciation by an electrical engineer. Notes and Records of the Royal Society of London 52:103–120
Bridges D, Ahmad K S, Rice A S C 2001 The synthetic cannabinoid WIN 55,212-2 attenuates hyperalgesia and allodynia in a rat model of neuropathic pain. British Journal of Pharmacology 133:586–594
Bridges D, Rice A S C, Egertova M et al 2002 The distribution of cannabinoid CB_1 receptor within the dorsal root ganglion following peripheral nerve injury. 10th World Congress of Pain Abstracts 371-P5
Bridges D, Rice A S C, Egertova M et al 2003 Localisation of cannabinoid receptor 1 in rat dorsal root ganglion using in situ hybridization and immunohistochemistry. Neuroscience 119:803–812
Brooks J W, Pryce G, Bisogno T et al 2002 Arvanil-induced inhibition of spasticity and persistent pain: evidence for therapeutic sites of action different from the vanilloid VR1 receptor and cannabinoid CB_1/CB_2 receptors. European Journal of Pharmacology 439:83–92
Brown S M, Wager-Miller J, Mackie K 2002 Cloning and molecular characterization of the rat CB_2 cannabinoid receptor. Biochimica et Biophysica Acta—Gene Structure and Expression 1576(3):255–264
Buckley N E, McCoy K L, Mezey E et al 2000 Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB_2 receptor. European Journal of Pharmacology 396:141–149
Burstein S H, Friderichs E, Kogel B et al 1998 Analgesic effects of 1′,1′ dimethylheptyl-Δ^8-THC-11-oic acid (CT3) in mice. Life Sciences 63:161–168
Calignano A, La Rana G, Beltramo M et al 1997 Potentiation of anandamide hypotension by the transport inhibitor, AM 404. European Journal of Pharmacology 337:R1–R2
Calignano A, La Rana G, Giuffrida A et al 1998 Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. Nature 394:277–281
Campbell F, Tramèr M, Carroll D et al 2001 Are cannabinoids an effective and safe option in the management of pain? A qualitative systematic review. British Medical Journal 323:13–16
Carlson G, Wang Y, Ali Z 2002 Endocannabinoids facilitate the induction of LTP in the hippocampus. Nature Neuroscience 5:723–724
Chakrabarti A, Onaivi E S, Chaudhuri G 1995 Cloning and sequencing of a cDNA encoding the mouse brain-type cannabinoid receptor protein. DNA Sequence 5:385–388
Chapman V, Besson J M 1997 Pharmacological studies of nociceptive systems using the C-Fos immunohistochemical technique: an indicator of noxiously activated spinal neurones. Springer, Berlin, p 235–280
Childers S R, Breivogel C S 1998 Cannabis and endogenous cannabinoid systems. Drug and Alcohol Dependence 51:173–187
Clayton N, Marshall F H, Bountra C et al 2002 CB_1 and CB_2 cannabinoid receptors are implicated in inflammatory pain. Pain 96:253–260
Compton D R, Aceto M D, Lowe J et al 1996 In vivo characterization of a specific cannabinoid receptor antagonist (SR 141716A): inhibition of Δ9-tetrahydrocannabinol-induced responses and apparent agonist activity. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 277:586–594
Costa B, Colleoni M, Conti S et al 2004 Repeated treatment with the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2 reduces both hyperalgesia and production of pronociceptive mediators in a rat model of neuropathic pain. British Journal of Pharmacology 141:4–8
Costigan M, Befort K, Karchewski L et al 2002 Replicate high-density rat genome oligonucleotide microarrays reveal hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. BMC Neuroscience 3:16
Coutts A A, Anavi-Goffer S, Ross R A et al 2001 Agonist-induced internalisation and trafficking of cannabinoid CB_1 receptors in hippocampal neurons. Journal of Neuroscience 21:2425–2433
Cravatt B F, Giang D K, Mayfield S P et al 1996 Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. Nature 384:83–87
Cravatt B F, Demarest K, Patricelli M P et al 2001 Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 98:9371–9376
Crawley J N, Corwin R L, Robinson J K et al 1993 Anandamide, an endogenous ligand of the cannabinoid receptor, induces hypomotility and hypothermia in vivo in rodents. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior 46:967–972
Day T A, Rakhshan F, Deutsch D G et al 2001 Role of fatty acid amide hydrolase in the transport of the endogenous cannabinoid anandamide. Molecular Pharmacology 59:1369–1375
De Petrocellis L, Melck D, Bisogno T et al 2000 Endocannabinoids and fatty acid amides in cancer, inflammation and related disorders. Chemistry and Physics of Lipids 108:191–209
De Vry J M V, Denzer D, Reissmueller E et al 2004 3-[2-Cyano-3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl 4,4,4-trifluoro-1-butanesulfonate (BAY 59-3074): a novel cannabinoid CB_1/CB_2 receptor partial agonist with antihyperalgesic and antiallodynic effects. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 310(2):620–632
Deutsch D G, Chin S A 1993 Enzymatic synthesis and degradation of anandamide, a cannabinoid receptor agonist. Biochemical Pharmacology 46:791–796
Deutsch D G, Lin S, Hill W A et al 1997 Fatty acid sulfonyl fluorides inhibit anandamide metabolism and bind to the cannabinoid receptor. Biochemical and Biophysical Research Communications 231:217–221
Deutsch D G, Ueda N, Yamamoto S 2002 The fatty acid amide hydrolase (FAAH). Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids 66:201–210
Devane W A, Dysarz F A, Johnson M R et al 1988 Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Molecular Pharmacology 34:605–613
Devane W A, Hanus L, Breuer A et al 1992 Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 258:1946–1949
Di Marzo V, Deutsch D G 1998 Biochemistry of the endogenous ligands of cannabinoid receptors. Neurobiology of Disease 5:386–404
Di Marzo V, Fontana A, Cadas H et al 1994 Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. Nature 372:686–691
Di Marzo V, Breivogel C S, Tao Q et al 2000 Levels, metabolism, and pharmacological activity in CB_1 cannabinoid receptor knock out mice. Journal of Neurochemistry 75:2343–2444
Diana M A, Marty A 2004 Endocannabinoid-mediated short-term synaptic plasticity: depolarization-induced suppression of inhibition (DSI) and depolarization-induced suppression of excitation (DSE). British Journal of Pharmacology 142:9–19
Dinh T P, Carpenter D, Leslie F M et al 2002 Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 99:10819–10824
Egertova M, Elphick M R 2000 Localisation of cannabinoid receptors in the rat brain using antibodies to the intracellular C-terminal of CB_1. Journal of Comparative Neurology 422:159–171
Egertova M, Giang D K, Cravatt B F et al 1998 A new perspective on cannabinoid signalling: complementary localization of fatty acid amide hydrolase and CB_1 receptor in brain. Proceedings of the Royal Society of London 265:2081–2085
Egertova M, Cravatt B F, Elphick M R 2000 Fatty acid amide hydrolase expression in rat choroid plexus: possible role in regulation of the sleep-inducing action of oleamide. Neuroscience Letters 282:13–16
Egertova M, Cravatt B F, Elphick M R 2003 Comparative analysis of fatty acid amide hydrolase and CB_1 cannabinoid receptor expression in the mouse brain: evidence of a widespread role for fatty acid amide hydrolase in regulation of endocannabinoid signaling. Neuroscience 119:481–496
Ellington H C, Cotter M A, Cameron N E et al 2002 The effect of cannabinoids on capsaicin-evoked calcitonin gene-related peptide (CGRP) release from the isolated paw skin of diabetic and non-diabetic rats. Neuropharmacology 42:966–975
Farquhar-Smith W P, Rice A S C 2001 Administration of endocannabinoids prevents a referred hyperalgesia associated with inflammation of the urinary bladder. Anesthesiology 94:507–513
Farquhar-Smith W P, Rice A S C 2003 A novel neuroimmune mechanism of cannabinoid-mediated attenuation of nerve growth factor-induced hyperalgesia. Anesthesiology 99:1391–1401
Farquhar-Smith W P, Egertova M, Bradbury E J et al 2000 Cannabinoid CB_1 receptor expression in rat spinal cord. Molecular and Cellular Neurosciences 15:510–521
Farquhar-Smith W P, Jaggar S I, Rice A S C 2002 Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB_1- and CB_2-like receptors. Pain 97:11–21
Farrar J T, Young J P, LaMoreaux L et al 2001 Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 94:149–158
Felder C C, Briley E M, Axelrod J et al 1993 Anandamide, an endogenous cannabimimetic eicosanoid, binds to the cloned human cannabinoid receptor and stimulates receptor-mediated signal transduction. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 90:7656–7660
Felder C C, Nielsen A, Briley E M et al 1996 Isolation and measurement of the endogenous cannabinoid receptor agonist, anandamide, in brain and peripheral tissues of human and rat. FEBS Letters 393:231–235
Finn D P, Jhaveri M D, Beckett S R G et al 2003 Effects of direct periaqueductal grey administration of a cannabinoid receptor agonist on nociceptive and aversive responses in rats. Neuropharmacology 45:594–604
Fowler C J, Jacobsson S O P 2002 Cellular transport of anandamide, 2-arachidonoylglycerol and palmitoylethanolamide—target for drug development? Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids 66:193–200
Fowler C J, Janson U, Johnson R M et al 1999 Inhibition of anandamide hydrolysis by the enantiomers of ibuprofen, ketorolac and flurbiprofen. Archives of Biochemistry and Biophysics 362:191–196
Fowler C J, Jonsson K-O, Tiger G 2001 Fatty acid amide hydrolase: biochemistry, pharmacology and therapeutic possibilities for an enzyme hydrolysing anandamide, 2-arachidonylglycerol, palmitoylethanolamide and oleamide. Biochemical Pharmacology 62:517–526
Fox A, Kesingland A, Gentry C et al 2001 The role of central and peripheral cannabinoid 1 receptors in the antihyperalgesic activity of cannabinoids in a model of neuropathic pain. Pain 92:91–100
Freund T F, Katona I, Piomelli D 2003 Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. Physiological Reviews 83:1017–1066
Galiegue S, Mary S, Marchand J et al 1995 Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. European Journal of Biochemistry 232:54–61
Gallant M, Dufresne C, Gareau Y et al 1996 New class of potent ligands for the human peripheral cannabinoid receptor. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 6:2263–2268
Gaoni Y, Mechoulam R 1964 Isolation, structure and partial synthesis of an active consituent of hashish. Journal of the American Chemical Society 86:1646–1647
Gatley S J, Lan R, Volkow N D et al 1998 Imaging the brain marijuana receptor: development of a radioligand that binds to cannabinoid CB_1 receptors in vivo. Journal of Neurochemistry 70:417–423
Gebremedhin D, Lange A R, Campbell W B et al 1999 Cannabinoid CB_1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca^{2+} channel current. American Journal of Physiology 276:H2085–H2093
Gerard C M, Mollereau C, Vassart G et al 1991 Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. Biochemical Journal 279:129–134
Gerdeman G L, Ronesi J, Lovinger D M et al 2002 Postsynaptic endocannabinoid release is critical to long-term depression in the striatum. Nature Neuroscience 5:446–450
Giang D K, Cravatt B F 1997 Molecular characterization of human and mouse fatty acid amide hydrolases. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 94:2238–2242

Glaser S T, Abumrad N A, Fatade F et al 2003 Evidence against the presence of an anandamide transporter. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 100:4269–4274

Greenwald M K, Stitzer M L 2000 Antinociceptive, subjective and behavioral effects of smoked marijuana in humans. Drug and Alcohol Dependence 59:261–275

Griffin G, Tao Q, Abood M E 2000 Cloning and pharmacological characterization of the rat CB_2 cannabinoid receptor. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 292:886–894

Guhring H, Schuster J, Hamza M et al 2001 HU 210 shows higher efficacy and potency than morphine after intrathecal administration in the mouse formalin test. European Journal of Pharmacology 429:127–134

Guhring H, Hamza M, Sergejeva M et al 2002 A role for endocannabinoids in indomethacin-induced spinal antinociception. European Journal of Pharmacology 454:153–163

Hajos N, Katona I, Naiem S S et al 2000 Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. European Journal of Neuroscience 12:3239–3249

Hanus L, Breuer A, Tchilibon S et al 1999 HU 308: a specific agonist for CB_2, a peripheral cannabinoid receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences 96:14228–14233

Hanus L, Abu-lafi S, Fride E et al 2001 2-Arachidonyl glycerol ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB_1 receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences 98:3662–3665

Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J et al 2005. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. BMJ 330:11.

Herkenham M, Lynn A B, Johnson M R et al 1991 Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. Journal of Neuroscience 11:563–583

Herzberg U, Eliav E, Bennett G J et al 1997 The analgesic effects of R(+)-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. Neuroscience Letters 221:157–160

Hillard C J, Harris R A, Bloom A S 1985 Effects of the cannabinoids on physical properties of brain membranes and phospholipid vesicles: fluorescence studies. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 232:579–588

Hohmann A G, Herkenham M 1998 Regulation of cannabinoid and μ opioid receptors in rat lumbar spinal cord following neonatal capsaicin treatment. Neuroscience Letters 252:13–16

Hohmann A G, Herkenham M 1999a Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. Neuroscience 92:1171–1175

Hohmann A G, Herkenham M 1999b Localization of central cannabinoid CB_1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia: a double-label in situ hybridization study. Neuroscience 90:923–931

Hohmann A G, Martin W J, Tsou K et al 1995 Inhibition of noxious stimulus-evoked activity of spinal cord dorsal horn neurons by the cannabinoid WIN 55,212-2. Life Sciences 56:2111–2118

Hohmann A G, Tsou K, Walker J M 1998 Cannabinoid modulation of wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat by spinally administered WIN 55,212. Neuroscience Letters 257:119–122

Hohmann A G, Briley E M, Herkenham M 1999a Pre- and postsynaptic distribution of cannabinoid and μ opioid receptors in rat spinal cord. Brain Research 822:17–25

Hohmann A G, Tsou K, Walker J M 1999b Cannabinoid suppression of noxious heat-evoked activity in wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat. Journal of Neurophysiology 81:575–583

Hohmann A G, Neely M H, Suplita R L et al 2002 Endocannabinoid mechanisms of stress-induced analgesia. 2002 Symposium on the Cannabinoids, International Cannabinoid Research Society, p 30

Howlett A C 1998 The CB_1 cannabinoid receptor in the brain. Neurobiology of Disease 5:405–416

Howlett A C, Barth F, Bonner T I et al 2002 International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacological Reviews 54:161–202

Hsieh C, Brown S, Derleth C et al 2000 Internalisation and recycling of the CB_1 cannabinoid receptor. Journal of Neurochemistry 732:501

Huang S M, Strangman N M, Walker J M 1999 Liquid chromatographic–mass spectrometric measurement of the endogenous cannabinoid 2-arachidonylglycerol in the spinal cord and peripheral nervous system. Acta Pharmacologica Sinica 20:1098–1102

Huffman J W 2000 The search for selective ligands for the CB_2 receptor. Current Pharmaceutical Design 6:1323–1337

Ibrahim M M, Deng H, Zvonok A et al 2003 Activation of CB_2 cannabinoid receptors by AM 1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 100:10529–10533

Jaggar S I, Hasnie F S, Sellaturay S et al 1998 The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB_2 agonist palmitoylethanolamide investigated in models of visceral and somatic inflammatory pain. Pain 76:189–199

Jain A K, Ryan J R, McMahon F G et al 1981 Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain. Journal of Clinical Pharmacology 21:320S–326S

Jarai Z, Wagner J A, Varga K et al 1999 Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB_1 or CB_2 receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96:14136–14141

Jennings E A, Vaughan C W, Christie M J 2001 Cannabinoid actions on rat superficial medullary dorsal horn neurons *in vitro*. Journal of Physiology 534:805–812

Jeon Y J, Yang K H, Pulaski J T et al 1996 Attenuation of inducible nitric oxide synthase gene expression by Δ^9-tetrahydrocannabinol is mediated through the inhibition of nuclear factor-κ B/Rel activation. Molecular Pharmacology 50:334–341

Johanek L M, Simone D A 2004 Activation of peripheral cannabinoid receptors attenuates cutaneous hyperalgesia produced by a heat injury. Pain 109:432–442

Karst M, Salim K, Burstein S et al 2003 Analgesia effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain. Journal of the American Medical Association 290:1757–1762

Katayama K, Ueda N, Kurahashi Y et al 1997 Distribution of anandamide amidohydrolase in rat tissues with special reference to small intestine. Biochimica et Biophysica Acta 1347:212–218

Kathuria S et al 2003 Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. Nature Medicine 9(1):76–81

Kearn C S, Greenberg M J, DiCamelli R et al 1999 Relationships between ligand affinities for the cerebellar cannabinoid receptor CB_1 and the induction of GDP/GTP exchange. Journal of Neurochemistry 72:2379–2387

Kehl L J, Hamamoto D T, Wacnik P W et al 2003 A cannabinoid agonist differentially attenuates deep tissue hyperalgesia in animal models of cancer and inflammatory muscle pain. Pain 103:175–186

Khanolkar A D, Abadji V, Lin S et al 1996 Head group analogs of arachidonylethanolamide, the endogenous cannabinoid ligand. Journal of Medicinal Chemistry 39:4515–4519

Khasabova I A, Simone D A, Seybold V S 2002 Cannabinoids attenuate depolarization-dependent Ca^{2+} influx in intermediate-size primary afferent neurons of adult rats. Neuroscience 115:613–625

Khasabova I A, Harding-Rose C, Simone D A et al 2004 Differential effects of CB_1 and opioid agonists on two populations of adult rat dorsal root ganglion neurons. Journal of Neuroscience 24:1744–1753

Ko M C, Woods J H 1999 Local administration of Δ9-tetrahydrocannabinol attenuates capsaicin-induced thermal nociception in rhesus monkeys: a peripheral cannabinoid action. Psychopharmacology (Berlin) 143:322–326

Kouznetsova M, Kelley B, Shen M et al 2002 Desensitization of cannabinoid-mediated presynaptic inhibition of neurotransmission between rat hippocampal neurons in culture. Molecular Pharmacology 61:477–485

Kreitzer A C, Regehr W G 2001 Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. Neuron 29:717–727

Kurahashi Y, Ueda N, Suzuki H et al 1997 Reversible hydrolysis and synthesis of anandamide demonstrated by recombinant rat fatty-acid amide hydrolase. Biochemical and Biophysical Research Communications 237:512–515

Lachmann P J, Edwards J G, Pertwee R G et al 1998 The use of cannabis and its derivatives for medical and recreational purposes. Royal Society/Academy of Medical Sciences, London

Lambert D M, Vandevoorde S, Jonsson K-O et al 2002 The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents. Current Medicinal Chemistry 9(6):663–674

Landsman R S, Burkey T H, Consroe P et al 1997 SR 141716A is an inverse agonist at the human cannabinoid CB_1 receptor. European Journal of Pharmacology 334:R1–R2

Lawson S N 2002 Phenotype and function of somatic primary afferent nociptive neurones with C-, Aδ or Aα/β fibres. Experimental Physiology 87:239–244

Ledent C, Valverde O, Cossu G et al 1999 Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB_1 receptor knockout mice. Science 283:401–404

Lee S F, Newton C, Widen R et al 2001 Differential expression of cannabinoid CB_2 receptor mRNA in mouse immune cell subpopulations and following B cell stimulation. European Journal of Pharmacology 423:235–241

Lever I J, Malcangio M 2002 CB_1 receptor antagonist SR 141716A increases capsaicin-evoked release of substance P from the adult mouse spinal cord. British Journal of Pharmacology 135:21–24

Li J, Daughters R S, Bullis C et al 1999 The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 blocks the development of hyperalgesia produced by capsaicin in rats. Pain 81:25–34

Lichtman A H, Martin B R 1991a Cannabinoid-induced antinociception is mediated by a spinal α_2-noradrenergic mechanism. Brain Research 559:309–314

Lichtman A H, Martin B R 1991b Spinal and supraspinal components of cannabinoid-induced antinociception. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 258:517–523

Lichtman A H, Cook S A, Martin B R 1996 Investigation of brain sites mediating cannabinoid-induced antinociception in rats: evidence supporting periaqueductal gray involvement. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 276:585–593

Lichtman A H, Hawkins E G, Griffin G et al 2002 Pharmacological activity of fatty acid amides is regulated, but not mediated, by fatty acid amide hydrolase in vivo. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 302:73–79

Lichtman A H, Shelton C C, Advani T et al 2004 Mice lacking fatty acid amide hydrolase exhibit a cannabinoid receptor-mediated phenotypic hypoalgesia. Pain 109:319–327

Lim G, Sung B, Ji R R et al 2003 Upregulation of spinal cannabinoid-1-receptors following nerve injury enhances the effects of Win 55,212-2 on neuropathic pain behaviors in rats. Pain 105:27–283

McAllister S D, Griffin G, Satin L S et al 1999 Cannabinoid receptors can activate and inhibit G protein-coupled inwardly rectifying potassium channels in a *Xenopus* oocyte expression system. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 291:618–626

Mackie K, Devane W A, Hille B 1993 Anandamide, an endogenous cannabinoid, inhibits calcium currents as a partial agonist in N18 neuroblastoma cells. Molecular Pharmacology 44:498–503

Mackie K, Lai Y, Westenbroek R et al 1995 Cannabinoids activate an inwardly rectifying potassium conductance and inhibit Q-type calcium currents in AtT20 cells transfected with rat brain cannabinoid receptor. Journal of Neuroscience 15:6552–6561

Maejima T, Hashimoto K, Yoshida T et al 2001 Presynaptic inhibition caused by retrograde signal from metabotropic glutamate to cannabinoid receptors. Neuron 31:463–475

Mailleux P, Vanderhaeghen J J 1992 Distribution of neuronal cannabinoid receptor in the adult rat brain: a comparative receptor binding radioautography and in situ hybridization histochemistry. Neuroscience 48:655–668

Malan T P, Ibrahim M M, Deng H et al 2001 CB_2 cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception. Pain 93:239–245

Malan T P, Ibrahim M M, Lai J et al 2003 CB_2 cannabinoid receptor agonists: pain relief without the psychoactive effects? Current Opinion in Pharmacology 3:62–67

Malfait A M, Gallily R, Sumariwalla P F et al 2000 The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 97:9561–9566

Manning B H, Merin N M, Meng I D et al 2001 Reduction in opioid- and cannabinoid-induced antinociception in rhesus monkeys after bilateral lesions of the amygdaloid complex. Journal of Neuroscience 21:8238–8246

Manning B H, Martin W J, Meng I D 2003 The rodent amygdala contributes to the production of cannabinoid-induced antinociception. Neuroscience 120:1157–1170

Mao J, Price D D, Lu J et al 2000 Two distinctive antinociceptive systems in rats with pathological pain. Neuroscience Letters 280:13–16

Marsicano G et al 2002 The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. Nature 418:530–534

Martin B R, Lichtman A H 1998 Cannabinoid transmission and pain perception. Neurobiology of Disease 5:447–461

Martin B R, Compton D R, Thomas B F et al 1991 Behavioral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior 40:471–478

Martin W J, Lai N K, Patrick S L et al 1993 Antinociceptive actions of cannabinoids following intraventricular administration in rats. Brain Research 629:300–304

Martin W J, Patrick S L, Coffin P O et al 1995 An examination of the central sites of action of cannabinoid-induced antinociception in the rat. Life Sciences 56:2103–2109

Martin W J, Hohmann A G, Walker J M 1996 Suppression of noxious stimulus-evoked activity in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus by a cannabinoid agonist: correlation between electrophysiological and antinociceptive effects. Journal of Neuroscience 16:6601–6611

Martin W J, Loo C M, Basbaum A I 1999a Spinal cannabinoids are anti-allodynic in rats with persistent inflammation. Pain 82:199–205

Martin W J, Coffin P O, Attias E et al 1999b Anatomical basis for cannabinoid-induced antinociception as revealed by intracerebral microinjections. Brain Research 822:237–242

Matsuda L A, Lolait S J, Brownstein M J et al 1990 Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature 346:561–564

Matsuda L A, Bonner T I, Lolait S J 1993 Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. Journal of Comparative Neurology 327:535–550

Mechoulam R et al 1995 Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. Biochemical Pharmacology 50:83–90

Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L et al 1999 Unsaturated long chain *N*-acyl-vanillyl-amides (N-AVAMs): vanillioid receptor ligands that inhibit anandamide-facilitated transport and bind to CB_1 cannabinoid receptors. Biochemical and Biophysical Research Communications 262:275–284

Meng I D, Manning B H, Martin W J et al 1998 An analgesic circuit activated by cannabinoids. Nature 395:381–383

Millns P J, Chapman V, Kendall D A 2001 Cannabinoid inhibition of the capsaicin-induced calcium response in rat dorsal root ganglion neurones. British Journal of Pharmacology 132:969–971

Mohemius R, Azami J, Green D L et al 2001 CB_1 receptor-mediated analgesia from the nucleus reticularis gigantocellularis pars alpha is activated in an animal model of neuropathic pain. Brain Research 908:67–74

Molina-Holgado F, Pinteaux E, Moore J D et al 2003 Endogenous interleukin-1 receptor antagonist mediates anti-inflammatory and neuroprotective actions of cannabinoids in neurons and glia. Journal of Neuroscience 23:6470–6474

Morisset V, Urban L 2001 Cannabinoid-induced presynaptic inhibition of glutamatinergic EPSCs in sustantia gelatinosa neurons of the rat spinal cord. Journal of Neurophysiology 86:40–48

Morisset V, Ahluwalia J, Nagy I et al 2001 Possible mechanisms of cannabinoid-induced antinociception in the spinal cord. European Journal of Pharmacology 429:93–100

Munro S, Thomas K L, Abu Shaar M 1993 Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature 365:61–65

Nackley A G, Makriyannis A, Hohmann A G 2003a Selective activation of cannabinoid CB_2 receptors suppresses spinal fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation. Neuroscience 119:747–757

Nackley A G, Suplita I I, Hohmann A G 2003b A peripheral cannabinoid mechanism suppresses spinal fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation. Neuroscience 117:659–670

Naef M, Curatolo M, Petersen-Felix S et al 2003 The analgesic effect of oral Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions Pain 105:79–88

Noyes R, Brunk S F, Baram D A et al 1975 The analgesic properties of Δ-9-THC and codeine. Clinical Pharmacology and Therapeutics 18:84–89

Ohno-Shosaku T, Maejima T, Kano M 2001 Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. Neuron 29:729–738

Onaivi E S, Leonard C M, Ishiguro H et al 2002 Endocannabinoids and cannabinoid receptor genetics. Progress in Neurobiology 66:307–344

Ong W Y, Mackie K 1999 A light and electron microscopic study of the CB_1 cannabinoid receptor in the primate spinal cord. Journal of Neurocytology 28:39–45

O'Shaugnessy W B 1839 On the preparations of the Indian Hemp or Gunjah (*Cannabis indica*): their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. Transactions of the Medical and Physical Society of Bengal 1838–1840:421–461

Patton G C, Coffey C, Carlin J B et al 2002 Cannabis use and mental health in young people: cohort study. British Medical Journal 325:1195–1198

Pertwee R, Griffin G, Fernando S et al 1995 AM 630, a competitive cannabinoid receptor antagonist. Life Sciences 56:1949–1955

Pertwee R G, Gibson T M, Stevenson L A et al 2000 0-1057, a potent water-soluble cannabinoid receptor agonist with antinociceptive properties. British Journal of Pharmacology 129:1577–1584

Pettit D A, Harrison M P, Olson J M et al 1998 Immunohistochemical localization of the neural cannabinoid receptor in rat brain. Journal of Neuroscience Research 51:391–402

Piomelli D, Beltramo M, Giuffrida A et al 1998 Endogenous cannabinoid signaling. Neurobiology of Disease 5:462–473

Porter A C, Sauer J M, Knierman M D et al 2002 Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB_1 receptor. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 301:1020–1024

Price T J, Helesic G, Parghi D et al 2003 The neuronal distribution of cannabinoid receptor type 1 in the trigeminal ganglion of the rat. Neuroscience 120:155–162

Puffenbarger R, Boothe A C, Cabral G A 2000 Cannabinoids inhibit LPS-inducible cytokine mRNA expression in rat microglial cells. Glia 29:58–69

Quartilho A, Mata H P, Ibrahim M M et al 2003 Inhibition of inflammatory hyperalgesia by activation of peripheral CB_2 cannabinoid receptors. Anesthesiology 99:955–960

Rice A S C 2001a Cannabinoids and pain. Current Opinion in Investigational Drugs 2:399–414

Rice A S C 2001b Mechanisms of inflammatory pain: role of neurotrophins and cannabinoids. Royal Society of Medicine Press, London, p 35–45

Rice A S C, Farquhar-Smith W P, Bridges D et al 2003 Cannabinoids and pain. Proceedings of the 10th World Congress on Pain. Progress in Pain Research and Management 24. IASP Press, Seattle, p 437–468

Richardson J D, Aanonsen L, Hargreaves K M 1998a Antihyperalgesic effects of spinal cannabinoids. European Journal of Pharmacology 345:145–153

Richardson J D, Kilo S, Hargreaves K M 1998b Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB_1 receptors. Pain 75:111–119

Rinaldi Carmona M, Barth F, Heaulme M et al 1995 Biochemical and pharmacological characterisation of SR 141716A, the first potent and selective brain cannabinoid receptor antagonist. Life Sciences 56:1941–1947

Rinaldi Carmona M, Barth F et al 1998 SR 144528, the first potent and selective antagonist of the CB_2 cannabinoid receptor. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 284:644–650

Romero J, Hillard C J, Calero M et al 2002 Fatty acid amide hydrolase localization in the human central nervous system: an immunohistochemical study. Molecular Brain Research 100:85–93

Ross R A, Brockie H C, Stevenson L A et al 1999 Agonist–inverse agonist characterization at CB_1 and CB_2 cannabinoid receptors of L759633, L759656, and AM 630. British Journal of Pharmacology 126:665–672

Ross R A, Brockie H C, Pertwee R G 2000 Inhibition of nitric oxide production in RAW264.7 macrophages by cannabinoids and palmitoylethanolamide. European Journal of Pharmacology 401:121–130

Ross R A, Coutts A A, McFarlane S M et al 2001 Actions of cannabinoid receptor ligands on rat cultured sensory neurones: implications for antinociception. Neuropharmacology 40:221–232

Rukwied R, Watkinson A, McGlone F et al 2003 Cannabinoid agonists attenuate capsaicin-induced responses in human skin. Pain 102:283–288

Sacerdote P, Massi P, Panerai A E et al 2000 In vivo and in vitro treatment with the synthetic cannabinoid CP 55,940 decreases the in vitro migration of macrophages in the rat: involvement of both CB_1 and CB_2 receptors. Journal of Neuroimmunology 109:155–163

Salio C, Fischer J, Franzoni M F et al 2001 CB_1 cannabinoid and μ opioid receptor co-localization on postsynaptic targets in the rat dorsal horn. NeuroReport 12:3689–3692

Salio C, Fischer J, Franzoni M F et al 2002 Pre- and postsynaptic localizations of the CB_1 cannabinoid receptor in the dorsal horn of the rat spinal cord. Neuroscience 110:755–764

Samson M T, Small-Howard A, Shimoda L M N et al 2003 Differential roles of CB_1 and CB_2 cannabinoid receptors in mast cells. Journal of Immunology 170:4953–4962

Sanudo-Pena M C, Strangman N M, Mackie K et al 1999 CB_1 receptor localization in rat spinal cord and roots, dorsal root ganglion and peripheral nerve. Acta Pharmacologica Sinica 20:1115–1120

Schatz A R, Lee M, Condie R B et al 1997 Cannabinoid receptors CB_1 and CB_2: a characterization of expression and adenylate cyclase modulation within the immune system. Toxicology and Applied Pharmacology 142:278–287

Scott D A, Wright C E, Angus J A 2004 Evidence that CB-1 and CB-2 cannabinoid receptors mediate antinociception in neuropathic pain in the rat. Pain 109:124–131

Seidel K, Hamza M, Ates M et al 2003 Flurbiprofen inhibits capsaicin induced calcitonin gene related peptide release from rat spinal cord via an endocannabinoid dependent mechanism. Neuroscience Letters 338:99–102

Select Committee on Science and Technology, House of Lords 1998 Cannabis. The scientific and medical evidence. Stationery Office, London

Shen M, Piser T M, Seybold V S et al 1996 Cannabinoid receptor agonists inhibit glutamatergic synaptic transmission in rat hippocampal cultures. Journal of Neuroscience 16:4322–4334

Shire D, Carillon C, Kaghad M et al 1995 An amino-terminal variant of the central cannabinoid receptor resulting from alternative splicing. Journal of Biological Chemistry 270:3726–3731 [Erratum in Journal of Biological Chemistry 1996;271:33706]

Shire D, Calandra B, Rinaldi-Carmona M et al 1996 Molecular cloning, expression and function of the murine CB_2 peripheral cannabinoid receptor. Biochimica et Biophysica Acta—Gene Structure and Expression 1307:132–136

Siegling A, Hofmann H A, Denzer D et al 2001 Cannabinoid CB_1 receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain. European Journal of Pharmacology 415:R5–R7

Smart D, Gunthorpe M J, Jerman J C et al 2000 The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the

human vanilloid receptor (hVR1). British Journal of Pharmacology 129:227–230
Smith F L, Fujimore K, Lowe J et al 1998 Characterisation of Δ9 tetrahydrocannabinol and anandamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior 60:183–191
Sokal D M, Elmes S J R, Kendall D A et al 2003 Intraplantar injection of anandamide inhibits mechanically evoked responses of spinal neurones via activation of CB_2 receptors in anaesthetised rats. Neuropharmacology 45:404–411
Solowij N, Stephens R S et al 2002 Cognitive functioning of long-term cannabis users seeking treatment. Journal of the American Medical Association 287:1123–1131
Stella N, Schweitzer P, Piomelli D 1997 A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. Nature 388:773–778
Strangman N M, Walker J M 1999 Cannabinoid WIN 55,212-2 inhibits the activity-dependent facilitation of spinal nociceptive responses. Journal of Neurophysiology 82:472–477
Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A et al 1995 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. Biochemical and Biophysical Research Communications 215:89–97
Sugiura T, Kondo S, Kishimoto S et al 2000 Evidence that 2-arachidonoylglycerol but not *N*-palmitoylethanolamine or anandamide is the physiological ligand for the cannabinoid CB_2 receptor. Comparison of the agonistic activities of various cannabinoid receptor ligands in HL-60 cells. Journal of Biological Chemistry 275:605–612
Sugiura T, Kobayashi S, Oka S et al 2002 Biosynthesis and degradation of anandamide and 2-arachidonylglycerol and their possible physiological significance. Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids 66:173–192
Sun H et al 2002 Dorsal horn-enriched genes identified by DNA microarray, in situ hybridization and immunohistochemistry. BMC Neuroscience 3:11
Svendsen K B, Jensen T S, Bach F W 2004 Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. BMJ 329:253–257
Thomas E A, Cravatt B F, Danielson P E et al 1997 Fatty acid amide hydrolase, the degradative enzyme for anandamide and oleamide, has selective distribution in neurons within the rat central nervous system. Journal of Neuroscience Research 50:1047–1052
Tsou K, Brown S, Mackie K et al 1998 Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB_1 receptors in the rat central nervous system. Neuroscience 83:393–411
Tsou K, Lowitz K A, Hohmann A G et al 1996 Suppression of noxious stimulus-evoked expression of FOS protein-like immunoreactivity in rat spinal cord by a selective cannabinoid agonist. Neuroscience 70:791–798
Varma N, Carlson G C, Ledent C et al 2001 Metabotropic glutamate receptors drive the endocannabinoid system in hippocampus. Journal of Neuroscience 21:188RC
Vaughan C W, McGregor I S, Christie M J 1999 Cannabinoid receptor activation inhibits GABAergic neurotransmission in rostral ventromedial medulla neurons in vitro. British Journal of Pharmacology 127:935–940
Vaughan C W, Connor M, Bagley E E et al 2000 Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. Molecular Pharmacology 57:288–295
Wade D T, Robson P, House H et al 2003 A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. Clinical Rehabilitation 17:18–26
Walker J M, Huang S M, Strangman N M et al 1999a Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96:12198–12203
Walker L A, Harland E C, Best A M et al 1999b Δ^9-THC hemisuccinate in suppository form is an alternative to oral and smoked THC. Humana Press, Totowa, p 123–135
Wallace V C J, Cottrell D F, Brophy P J et al 2003 Focal lysolecithin-induced demyelination of peripheral afferents results in neuropathic pain behavior that is attenuated by cannabinoids. Journal of Neuroscience 23:3221–3233
Walter L, Franklin A, Witting A et al 2003 Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. Journal of Neuroscience 23:1398–1405
Ware M A, Doyle C R, Woods R et al 2003 Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey. Pain 102:211–216
Watanabe H, Vriens J, Prenen J et al 2003 Anandamide and arachidonic acid use epoxyeicosatrienoic acids to activate TRPV4 channels. Nature 424:434–438
Watkins L R, Milligan E D, Maier S F 2003 Immune and glial involvement in physiological and pathological exaggerated pain states. Proceedings of the 10th World Congress on Pain. Progress in Pain Research and Management 24. IASP Press, Seattle, p 369–385
Wiley J L, Martin B R 2002 Cannabinoid pharmacology: implications for additional cannabinoid receptor subtypes. Chemistry and Physics of Lipids 121:57–63
Williams E J, Walsh F S, Doherty P 2003 The FGF receptor uses the endocannabinoid signaling system to couple to an axonal growth response. Journal of Cell Biology 160:481–486
Wilson D M, Peart J, Martin B R et al 2002 Physiochemical and pharmacological characterization of a Δ9-THC aerosol generated by a metered dose inhaler. Drug and Alcohol Dependence 67:259–267
Wilson R I, Kunos G, Nicoll R A 2001a Presynaptic specificity of endocannabinoid signaling in the hippocampus. Neuron 31:453–462
Wilson R I, Nicoll R A 2001b Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. Nature 410:588–592
Woolridge E, Barton S, Samuel J et al 2005 Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. J. Pain Symptom. Manage. in press.
Yoshida T, Hashimoto K, Zimmer A et al 2002 The cannabinoid CB_1 receptor mediates retrograde signals for depolarisation-induced suppression of inhibition in cerebellar Purkinje cells. Journal of Neuroscience 22:1690–1697
Zajicek J, Fox P, Sanders H et al 2003 Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 362(9395):1517–1526
Zammit S, Allebeck P, Andreasson S et al 2002 Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. British Medical Journal 325:1199–1199
Zhang J, Hoffert C, Vu H K et al 2003 Induction of CB_2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. European Journal of Neuroscience 17:2750–2752
Zias J, Stark H, Sellgman J et al 1993 Early medical use of cannabis. Nature 363:215–215
Zimmer A, Zimmer A M, Hohmann A G et al 1999 Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB_1 receptor knockout mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96:5780–5785
Zuo Y, Perkins N M, Tracey D J et al 2003 Inflammation and hyperalgesia induced by nerve injury in the rat: a key role of mast cells. Pain 105:467–479
Zygmunt P M, Petersson J, Andersson D A et al 1999 Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. Nature 400:452–457

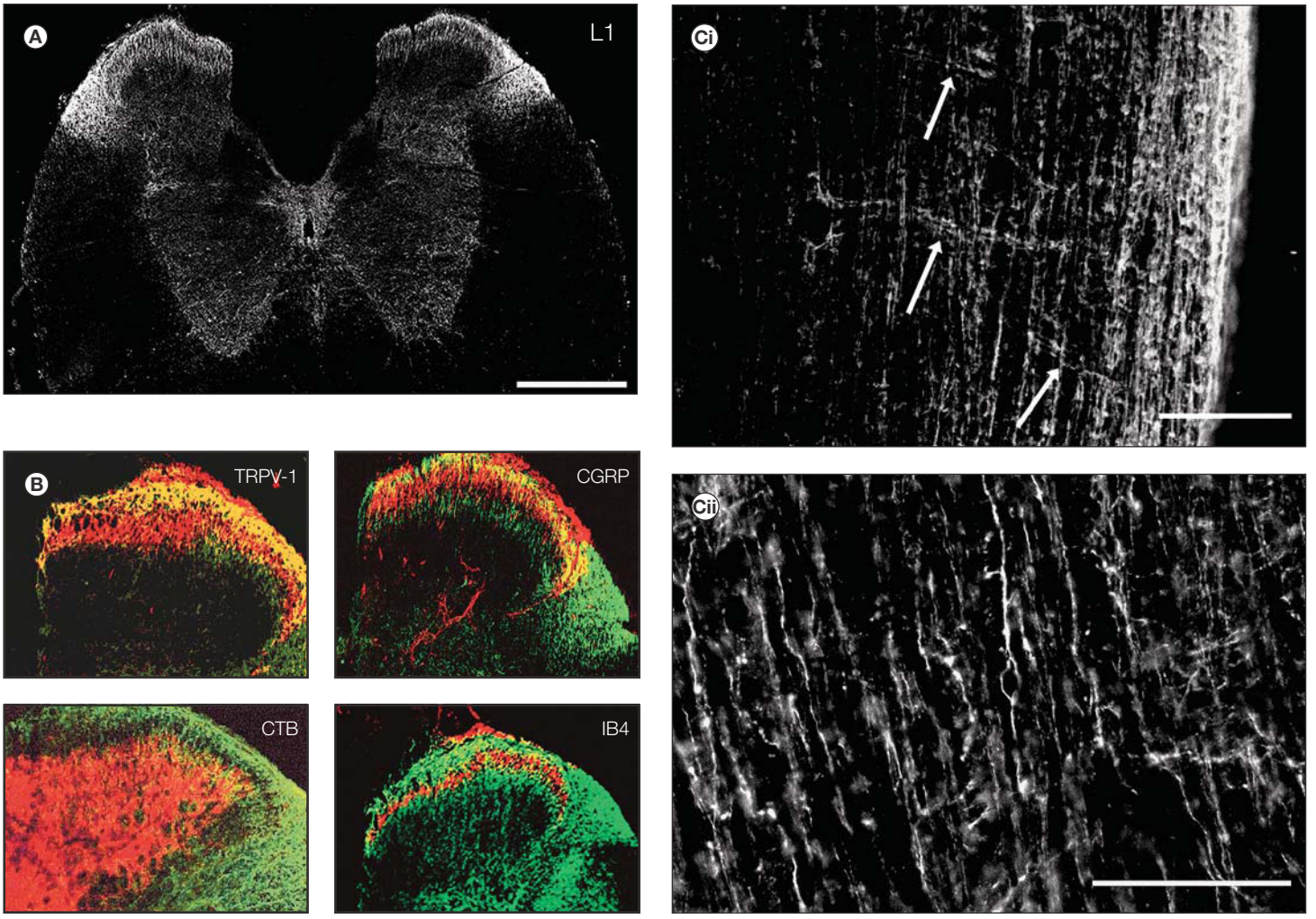


Fig. 34.1 Expresión de CB_1 en la médula espinal. **A** Corte transversal de médula espinal de rata (L1). Se observa una intensa inmunorreactividad CB_1 como una zona blanca en el funiculus dorsolateral en la parte lateral del asta dorsal y en la superficie del asta dorsal, que se observa como una bicapa en la parte interna de las láminas I y II. La inmunorreactividad CB_1 también se observa alrededor del canal central, y en forma modesta en la zona profunda del asta dorsal. Escala de la barra: 500 µm. **B** Estudios de colocalización con doble marcación en la zona superficial del asta dorsal lumbar en la rata. La inmunorreactividad CB_1, verde, comarcador rojo, áreas de colocalización amarillas. En el asta dorsal superficial existe una extensa colocalización laminar de CB_1 y un receptor vaniloide 1, potencial receptor transitorio, predominantemente con el nociceptor aferente primario de clase peptidérgico (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), en contraposición a las neuronas de unión isolectinas B4. Hay una colocalización insignificante con las neuronas aferentes primarias mielinizadas transganglionarmente, marcadas con toxina de cólera subunidad β (CTB). **C** Los cortes longitudinales a través de los funiculus dorsolaterales (i) y de la lamina II (ii) muestran la orientación rostrocaudal de las fibras inmunorreactivas a CB_1, a la vez que otras fibras se proyectan intermitentemente en forma perpendicular a la zona profunda de la médula espinal (flechas, a). Escala de las barras: 100 µm. (Tomado de Farquhar-Simth et al 2000, con la autorización de Elsevier.)

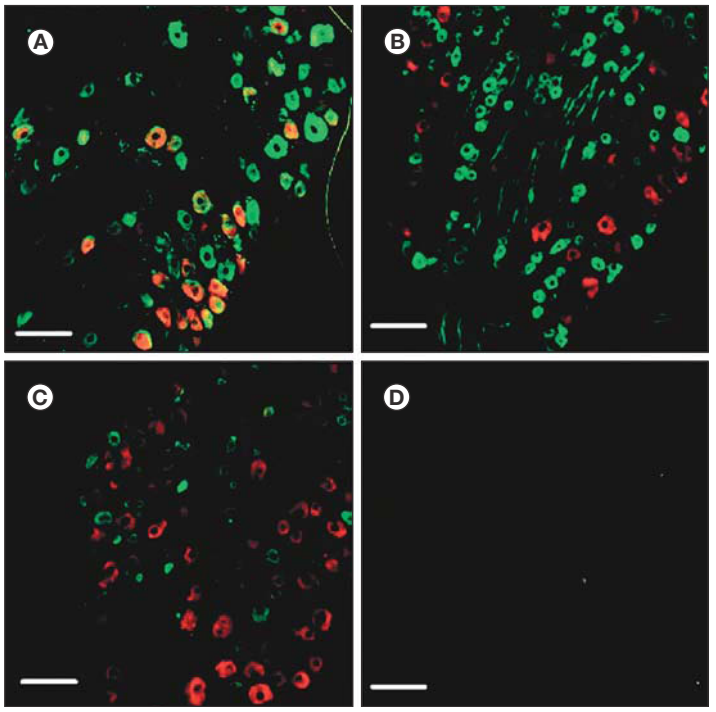
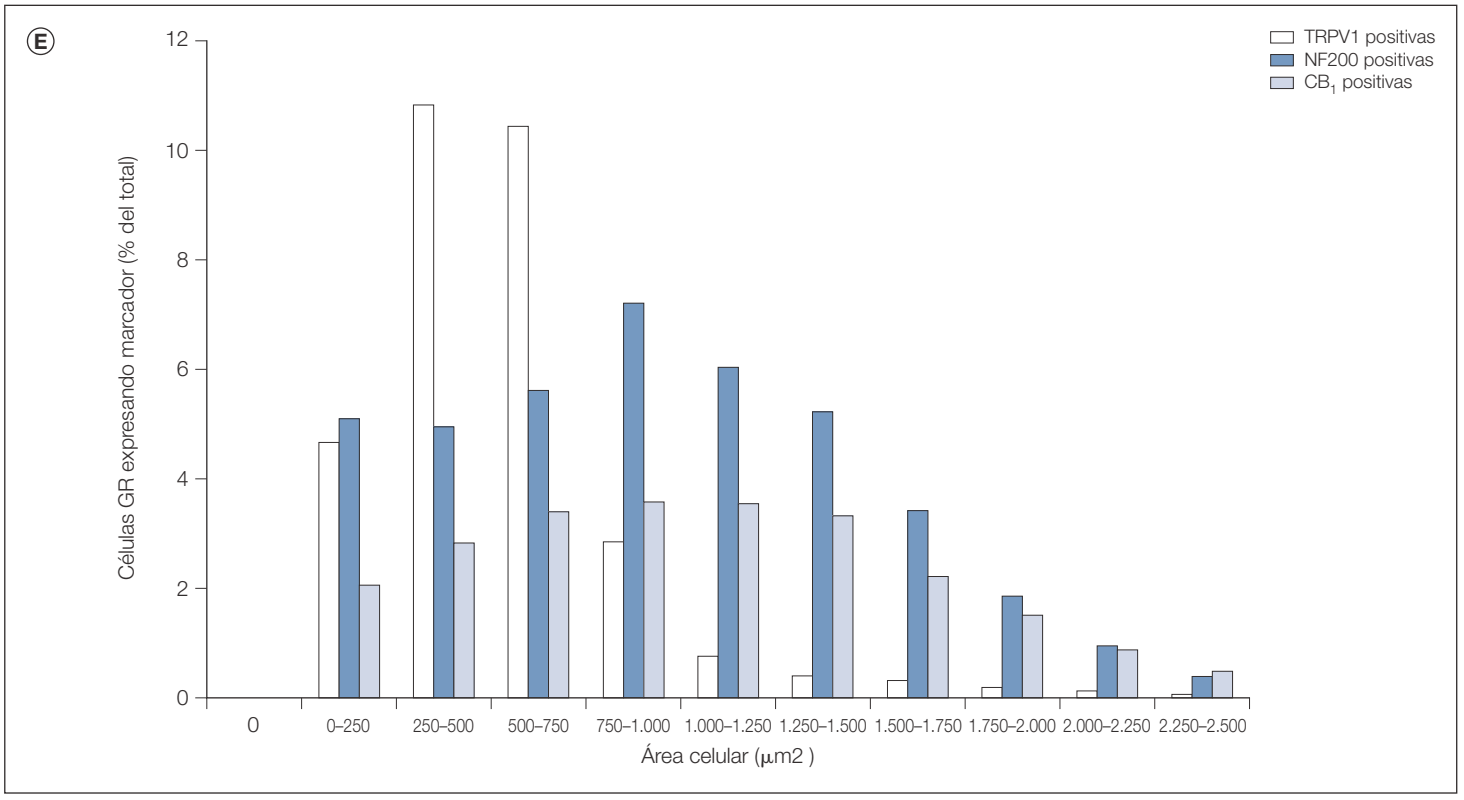


Fig. 34.2 Expresión de CB_1 en el ganglio de la raíz dorsal (GRD)
A-D Representación de la inmunorreactividad CB_1 en el ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal de la rata (rojo, todos los paneles), inmunorreactividad neurofilamento 200 (NF200) (A, verde), isolectina B4 (B, verde) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (C, verde). Los perfiles de inmunorreactividad celular colocalizada CB_1 (amarillo) pueden verse en gran número cuando se marca adicionalmente con NF200, un marcador de las fibras A, pero son menos frecuentes con los marcadores de las fibras C. El panel D muestra la expresión de CB_1 después de la preincubación del anticuerpo con el péptido inmunógeno. Escalas de la barra: 100 µm.
E Distribución del tamaño de las células expresando CB_1–, NF200 y potencial receptor transitorio vaniloide 1 (TRPV1) en el GRD (área celular, μm^2). Mientras que la inmunorreactividad TPRV1 se observa característicamente en forma casi exclusiva en células de pequeño diámetro, la inmunorreactividad CB_1 y NF200 tiene una distribución mucho más amplia. CB_1 se observa especialmente en las células de tamaño mediano a grande. (Tomado de Bridges et al 2003. Copyright, 2003, con permiso de Elsevier.)



CAPÍTULO 35

Fármacos analgésicos en desarrollo

Raymond G. Hill

Resumen

Este capítulo resume la situación de la investigación de nuevos fármacos en desarrollo para tratar el dolor, y describe los obstáculos que debe superar un nuevo fármaco antes de poder ser introducido como terapia. Incluye no sólo la descripción de los fármacos que se han descubierto intencionadamente como analgésicos sino también de los fármacos que se habían desarrollado inicialmente para otras indicaciones terapéuticas y que, posteriormente, han demostrado utilidad en el tratamiento del dolor. En esta revisión se diferenciará aquellas nuevas moléculas que se han desarrollado a partir de la optimización de productos ya utilizados clínicamente y de las moléculas completamente nuevas en términos de su mecanismo de acción. El capítulo se centra en los compuestos que se encuentran actualmente en desarrollo clínico o que están muy cerca de esta situación, ya que los fármacos en las fases más iniciales del ciclo de desarrollo tienen una probabilidad muy baja de llegar a ser comercializados.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento creciente de la fisiología y la farmacología del dolor permite una mayor accesibilidad a nuevas estrategias terapéuticas. Este capítulo trata sobre los avances recientes en el descubrimiento y la evaluación clínica de fármacos analgésicos, y también se ocupa de los mecanismos y de la utilidad de los fármacos que inicialmente se han desarrollado para otros objetivos terapéuticos, pero que han demostrado empíricamente que tienen un lugar en el tratamiento del dolor. Las revisiones recientes (Graul 2003, Nitu et al 2003) mencionan que, actualmente, hay alrededor de 100 productos en desarrollo para el tratamiento del dolor. Estos fármacos, en general, pertenecen a familias terapéuticas conocidas, como los analgésicos opioides, los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o los anestésicos locales, pero también se mencionan algunos fármacos nuevos (p. ej., bloqueadores de los receptores peptídicos relacionados con el gen de la calcitonina [CGRP]) que podrían constituir una franca innovación terapéutica. También existe un número importante de fármacos que se habían introducido anteriormente para otras indicaciones terapéuticas (p. ej., anticonvulsivos) y que, actualmente, están siendo desarrollados para una indicación adicional de tratamiento del dolor.

El desarrollo de un fármaco representa una disciplina imprecisa donde no se puede garantizar que un producto que ha demostrado actividad en la evaluación inicial sea clínicamente eficaz. En particular, el índice de analgesia/efectos adversos indeseados sólo se puede valorar en la práctica clínica. En la actualidad, la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento del dolor neuropático es una tarea complicada, ya que aún no disponemos de un conocimiento completo de sus mecanismos subyacentes (véase Scadding 2003 y los Capítulos 58 a 60). Incluso no todos los casos de dolor agudo reciben un tratamiento adecuado, y aunque algunos de los motivos para ello se atribuyen al uso inapropiado o insuficiente de terapias existentes (Bandolier 2003), es evidente que son necesarios nuevos analgésicos mejor tolerados.

Aunque la investigación de moléculas en etapas tempranas de desarrollo enfocadas a nuevas estrategias para producir fármacos analgésicos es muy activa (Hill 2003), pasará algún tiempo antes de que se puedan comprobar sus benficios en la atención de los pacientes. Este capítulo se centrará en estas nuevas moléculas que están en evaluación clínica o en fases cercanas a ella, sin intentar realizar una discusión extensa sobre todos los fármacos en proceso de investigación que pueden ser potencialmente utilizados en el tratamiento del dolor.

DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS Y PROCESO DE DESARROLLO

En los últimos 5 años se han descrito un gran número de dianas potenciales que permitirían el descubrimiento de nuevos fármacos analgésicos (Boyce et al 2001, Hill 2003) pero, debido a nuestro limitado conocimiento de la fisiopatología del dolor, sólo algunos de estos fármacos tienen una alta probabilidad de éxito de llegar a la prueba de concepto o estadio de fase II. Las dianas se clasifican en tres clases principales:

1. Mejoría de un mecanismo farmacológico ya existente.
2. Nuevo mecanismo selectivo que aparece como consecuencia de una mejor comprensión del mecanismo de un fármaco analgésico ya existente.
3. Un mecanismo completamente nuevo que aparece como consecuencia de estudios biológicos básicos o de estudios fisiopatológicos o genómicos humanos.

La primera diana tiene una mayor posibilidad de éxito, pero probablemente menos posibilidades de representar un avance terapéutico real. El análisis coste-beneficio para cada una de estas estrategias es diferente. Aunque la mejoría de los fármacos existentes proporciona una mayor posibilidad de éxito, en ocasiones la mejoría es tan pequeña que el fármaco no recuperará el coste de su desarrollo (véase más adelante).

El progreso en la neurobiología molecular ha dado lugar a una serie de dianas potenciales. Sin embargo, aún no se ha desarrollado un analgésico de utilidad clínica con este enfoque. Los ensayos sobre el fenotipo de los ratones transgénicos con dolor e inflamación pueden permitir una rápida validación de la diana, aunque la adopción de estas dianas es una estrategia de alto riesgo. La identificación de los receptores o dianas de canales iónicos que muestran cambios fenotípicos relacionados con la fisiopatología del dolor en los humanos podría proporcionar tratamientos para los síndromes de dolor que no responden a los analgésicos existentes. A nivel preclínico, se han identificado muchas dianas potenciales mediante estudios genómicos que incluyen el uso de métodos de sustracción genética para determinar cambios en la expresión genética en el tejido patológico después de una lesión o inflamación. El principal desafío consiste en predecir la importancia fisiológica/fisiopatológica de las nuevas dianas y la potencial eficacia en comparación con los posibles efectos adversos de los

compuestos que actúan en los productos proteicos finales de sus genes. No se debe subvalorar la importancia de esta estrategia, ya que la identificación juiciosa de dianas eficaces permitirá el desarrollo exitoso de nuevos analgésicos y la exploracion de más dianas mediante esta estrategia. Para conseguir esto, las dianas potenciales deben evaluarse cuidadosamente en el contexto de la evidencia tanto de los resultados de los estudios preclínicos como clínicos, incluyendo la utilización de la información obtenida en estudios con animales transgénicos y de los datos disponbiles de la farmacología de los compuestos analgésicos disponibles (Hill 2003).

La información obtenida de los estudios genómicos puede ayudar a la identificación y evaluación de subtipos y/o variantes de unión de dianas identificadas en estudios clínicos o preclínicos. Por ejemplo, uno de los tratamientos más efectivos para el dolor neuropático es con los compuestos con propiedades bloqueadoras del canal del sodio, como carbamazepina, fenitoína, mexiletina y amitriptilina. Sin embargo, la utilidad terapéutica de estos compuestos está limitada por un amplio espectro de acciones farmacológicas y, sobre todo, por su acción no selectiva sobre los subtipos del canal del sodio, lo que reduce de forma importante la ventana terapéutica (véase más adelante).

Una limitación importante de los modelos animales de dolor utilizados para evaluar los candidatos analgésicos es que estos modelos no siempre son indicativos de la actividad analgésica en los humanos con dolor (para más información sobre este tema, véase Hill 2004). Por tanto, los ensayos clínicos, en seres humanos son esenciales para la evaluación de un nuevo potencial analgésico, una vez que se evaluó la seguridad de la nueva molécula. También implica la realización de los estudios de forma preferencial en pacientes con dolor, más que en voluntarios para medicina experimental, ya que, aunque un enfoque experimental puede ser útil, este planteamiento no está exento de inconvenientes. Recientemente, Petersen et al (2003) describieron que la eficacia clínica de la lamotrigina en pacientes con dolor neuropático no se podía reproducir en un modelo de voluntarios humanos de dolor neuropático, aunque otros fármacos analgésicos se mostraron efectivos en este contexto. Los autores explicaron esta diferencia sugiriendo que los cambios fisiológicos y bioquímicos secundarios a la neuropatía eran los responsables de la sensibilidad de la lamotrigina observada en pacientes con dolor neuropático, pero no pudieron estimular cambios similares de sensibilidad en voluntarios sanos.

Actualmente, sólo el 21,5% de los fármacos que comienzan a ser evaluados clínicamente se comercializan posteriormente, y en el caso de los fármacos para el sistema nervioso central (la categoría a la que pertenecen muchos analgésicos) el índice de éxito desciende al 14,5% (Dickson & Gagnon 2004). La evaluación clínica es cara y requiere tiempo, puede llegar a costar 450 millones de dólares (Rawlins 2004) y se precisa una media de cinco años (Dickson & Gagnon 2004) para establecer la eficacia clínica requerida, la seguridad y el rango de dosis adecuada para su uso habitual (Rawlins 2004). El coste total del proceso completo de descubrimiento y desarrollo de un nuevo fármaco puede alcanzar los 802 millones de dólares y supone, aproximadamente, una media de 12,8 años llevarlo a cabo (Dickson & Gagnon 2004). Otras dificultades añadidas a este proceso son la introducción de más requisitos regulatorios y de seguridad, y el aumento de la competencia en la industria farmacéutica.

VARIACIONES EN EL TEMA DE LOS AINE Y LOS INHIBIDORES DE LA COX-2

Actualmente, hay un acuerdo general en que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los inhibidores de la COX-2 selectivos son útiles en el tratamiento del dolor. Este tema se trata en detalle en otras partes de este volumen (véanse los Capítulos 29 y 30). Cabe destacar que una reciente revisión sistemática concluyó que los inhibidores de la COX-2 selectivos, como el valdecoxib y el rofecoxib, son más efectivos en el tratamiento del dolor que los opioides débiles, como la oxicodona o la codeína combinados con paracetamol (Chen et al 2004). En conjunto, los inhibidores de la COX-2 poseen una eficacia analgésica y un techo similar a los AINE no selectivos, lo que sugiere que la propiedad más importante para lograr el alivio del dolor consiste en la inhibición de la COX-2 y no de la COX-1. El aumento de la evidencia científica sugiere que el lugar más importante de acción analgésica de los inhibidores de la COX-2 es el SNC (para más información, véase una reciente revisión de fármacos inhibidores de la COX de Warner & Mitchell 2004).

Existe mucho interés en desarrollar un AINE combinado con una molécula donante de óxido nítrico (NO), a fin de evitar los efectos irritantes de los AINE en el tracto gastrointestinal, a la vez que permita bloquear la COX-1 y la COX-2. En experimentos recientes realizados con voluntarios se demostró que cuando se administra el inhibidor de la COX-2 celecoxib junto con dosis bajas de aspirina, se pierden los efectos protectores sobre la mucosa gastrointestinal, pero si se administra junto con aspirina y NO la mucosa gástrica queda protegida en presencia del inhibidor de la COX-1 y de la COX-2 (Fiorucci et al 2003). También se ha sugerido que los fármacos que bloquean las enzimas COX y la 5-lipooxigenasa (5-lox) –y que, por tanto, reducen la producción de prostaglandinas y leucotrienos– constituirían otra clase válida de analgésicos antiinflamatorios que podrían tener mínimos efectos irritantes en el tracto gastrointestinal. La licofelona, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la COX/5-lox, es el fármaco en estadio más avanzado de desarrollo, y actualmente se encuentra en fase III de ensayos clínicos (Martel-Pelletier et al 2003).

ANALGÉSICOS OPIOIDES

El avance en el desarrollo de fármacos de liberación prolongada ha permitido introducir nuevas formulaciones de opioides tradicionales, como la morfina. Algunos permiten un mejor control de los niveles plasmáticos del fármaco durante un período de 24 horas después de la administración de una sola dosis (p. ej., el Avinza[r] introducido recientemente por Elan; para más información, véase Graul 2003). También se está desarrollando un metabolito de la morfina, la morfina-6-glucuronida (fase II de evaluación clínica), como analgésico inyectable (Graul 2003). Todavía se tiene que demostrar de forma concluyente que este compuesto posee ventajas clínicas significativas sobre el compuesto precursor o sobre otros opioides sintéticos ya comercializados, pero los resultados son prometedores ya que en estudios en fase II de pacientes con dolor posquirúrgico ha alcanzado una analgesia similar a la obtenida con la morfina, pero con menos efectos colaterales.

Con respecto a los agonistas de los opioides κ cabe destacar que aunque los primeros estudios han mostrado que el efecto colateral sobre el SNC y el índice de eficacia de estos compuestos no es favorable, aún están en evaluación clínica. Los fármacos en desarrollo Adolor-ADL 10-0101 (fase II) y ADL 10-0116 (fase I) apuntan hacia los receptores opioides κ periféricos, y poseen una penetración cerebral mínima con el fin de evitar efectos colaterales indeseados a nivel central, como sedación y disforia. En un pequeño estudio aleatorio, a doble ciego, Eisenach et al (2003) han demostrado recientemente que el ADL 10-0101 redujo el dolor en pacientes con pancreatitis crónica con dolor abdominal establecido resistente a la terapia concomitante con opioides μ. En la actualidad, se ha demostrado que el U-50488, un opioide κ con probables efectos antinociceptivos viscerales mediados periféricamente, es un bloqueador del canal del sodio (Su et al 2002). Este campo ha recibido mucha atención recientemente debido a la observación de que la respuesta analgésica a los

opioides κ es sexualmente dimórfica tanto en humanos como en ratas de laboratorio (Mogil et al 2003). Ello se ha vinculado con un polimorfismo en el gen *Mcr1r1* (Mogil et al 2003).

Se ha sugerido que la administración conjunta de naloxona, un antagonista opioide, con nalbufina, un agonista parcial opioide κ (ambas en dosis cuidadosamente definidas) puede optimizar el efecto analgésico opioide κ tanto en hombres como en mujeres (Gear et al 2003). Un pequeño ensayo abierto indica que este régimen podría ser útil en el tratamiento del dolor neuropático del trigémino (Schmidt et al 2003). Recientemente, se ha propuesto que los opioides que tienen un agonismo mixto sobre los receptores opioides μ y δ, como el DPI-3290 (Gengo et al 2003) pueden lograr un efecto analgésico similar a un agonista μ, pero con menos depresión respiratoria (evaluada por la presencia de hipercapnia) en experimentos animales. El SB-235863 es un nuevo agonista opioide δ selectivo que ha demostrado ser efectivo en modelos animales con dolor inflamatorio y neuropático, pero sin efecto en la nocicepción basal (Petrillo et al 2003). Todavía no se ha demostrado la utilidad de los agonistas opioides δ selectivos en seres humanos en ensayos clínicos.

CANNABINOIDES Y LIGANDOS DE LOS RECEPTORES DE LA ADENOSINA

El uso de cannabis o cannabinoides para el alivio del dolor es una práctica tradicional que hace algún tiempo había caído en desuso. Una nueva serie de ensayos clínicos en pacientes con dolor utilizando preparados de extractos estandarizados de hierba de cannabis con cantidades definidas de los principios químicos activos (Notcutt et al 2004) ha generado un resurgimiento del interés sobre este tipo de compuestos. Se han aportado algunos datos positivos (Notcutt et al 2004) aunque también existen estudios con resultados negativos en voluntarios con dolor experimental (Naef et al 2003) y en el dolor posquirúrgico (Buggy et al 2003). Recientemente, un análisis preliminar de un estudio de fase III con un preparado estandarizado de cannabis (Sativex) añadido a la medicación analgésica previamente establecida ha demostrado una reducción estadísticamente significativa del dolor, particularmente en pacientes con dolor neuropático (GW Pharmaceuticals, comunicado de prensa, junio 2004).

La investigación preclínica en la farmacología cannabinoide se encuentra en una fase activa, y ahora conocemos que existen dos receptores asociados a la proteína G (CB_1 y CB_2) sensibles al cannabis y a los cannabinoides endógenos (Sawynok 2003). La localización exclusiva periférica del receptor CB_2 aumenta la posibilidad de utilizar agonistas específicos para este receptor, como analgésicos carentes de los efectos indeseados psicotrópicos a nivel central propios del cannabis (Sawynok 2003). La automedicación con cannabis se utiliza habitualmente para aliviar el dolor y otros síntomas en la esclerosis múltiple (Clark et al 2004), pero todavía no está claro si esto dará lugar a una aplicación clínica correctamente validada. Existe una superposición interesante en la farmacología de los agentes que actúan en los receptores de cannabinoides con los que actúan en los VR1/TRPV1 (véase más adelante). Cabe destacar que la activación selectiva de los receptores de CB_2 suprime la hiperalgesia producida por la capsaicina intradérmica (Hohmann et al 2004), lo que refuerza la idea de que los agonistas de CB_2 pueden desempeñar un papel como fármacos analgésicos.

El efecto de la adenosina, una purina endógena, en la percepción del dolor en humanos es complejo, a altas dosis intravenosas provoca dolor, pero en dosis bajas alivia el dolor (Sawynok 2003, Sjolund et al 1999). En estudios llevados a cabo con voluntarios, se ha observado analgesia clínica en la hiperalgesia cutánea secundaria a dolor inflamatorio con la administración de adenosina intravenosa (Sjolund et al 1999) y en el dolor neuropático cuando se administró la adenosina por vía intratecal (Belfrage et al 1999). Los avances en este enfoque requerirán probablemente el uso de compuestos selectivos para un subtipo de receptor (Sawynok 2003), pero queda por establecer si un agonista de los receptores de adenosina puede conseguir analgesia sin los efectos colaterales autónomos indeseados. La observación de que altas dosis de adenosina pueden causar dolor por activación de los receptores A_{1A} (Sawynok 2003) y que la liberación de adenosina en los tejidos lesionados puede ser un factor contributivo en algunos dolores clínicos, ha llevado a la evaluación de los antagonistas A_{1A} como potenciales analgésicos. Uno de estos compuestos, el 493838, se halla en fase II de evaluación clínica para el dolor neuropático (website de la compañía GSK, junio 2004).

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

La clonidina, un agonista α_2-adrenérgico, posee propiedades analgésicas distintivas cuando se administra sistémicamente o por vía intrarraquídea, independientes de su otra farmacología. El uso de este fármaco como analgésico está limitado por las propiedades sedativas y vasodepresoras que se producen con dosis similares. La proporción de efectos indeseados sobre los efectos esperados puede mejorarse administrando la clonidina intratecalmente, y también cuando se administra por vía epidural. Se ha sugerido que es efectiva contra el dolor agudo y crónico, incluyendo el dolor por cáncer (Coombs et al 1985, Eisenach et al 1989, 1995) y puede ser efectiva en pacientes que han desarrollado tolerancia a los opioides o que padecen dolor neuropático. En un ensayo multicéntrico doble ciego, la clonidina administrada de forma concomitante con morfina por vía epidural mejoraba el dolor en pacientes con dolor intenso producido por cáncer (Eisenach et al 1995), pero sólo los pacientes con dolor neuropático se beneficiaron con este tratamiento. Tras la administración de clonidina epidural se observó un descenso importante de la presión sanguínea sistémica en sólo dos de los 38 pacientes estudiados, y la incidencia de boca seca y sedación fue similar a la observada con la morfina sola.

Se ha demostrado que la clonidina potencia la acción de los opioides y de los anestésicos locales. Los fármacos relacionados (p. ej., la xilacina, la dexmedetomidina y la tizanidina) poseen propiedades similares. La tizanidina, aunque se introdujo inicialmente para el tratamiento de la espasticidad (Gelber et al 2001), ha mostrado utilidad en el tratamiento de una serie de afecciones dolorosas que incluyen el dolor miofascial y neuropático (Gosy 2001). Arain et al (2004) descubrieron que la infusión intravenosa de dexmedetomidina antes de finalizar los procedimientos quirúrgicos mayores puede reducir la necesidad posquirúrgica temprana de morfina hasta en un 66%, y es bien tolerada.

El mecanismo analgésico de acción de los agonistas α_2 es similar al de la morfina, y se ejerce a través de la activación de los receptores postsinápticos, lo que va unido a un incremento de la conductancia externa de potasio que reduce la excitabilidad celular. Estudios recientes que han utilizado anticuerpos selectivos para identificar la localización de los subtipos A, B y C de los receptores α_2 en el asta dorsal de la médula espinal sugieren que la activación del receptor α_{2A} es la responsable de las propiedades analgésicas (Stone et al 1998). Esta conclusión está apoyada por la observación de que en los ratones con una mutación del gen del receptor α_{2A} en la que se sustituye el residuo aspartato en la posición 79 (que es necesario para que el receptor sea funcional) por arginina, la dexmedetomidina y la clonidina no producen analgesia, ahorro de anestésicos o hiperpolarización de las neuronas del *locus coeruleus* (Lakhlani et al 1997). Desafortunadamente, en estos ratones mutantes también se anula el deterioro de la actividad rotatoria y el efecto de la clonidina sobre el reflejo de estiramiento, lo que sugiere que el mismo receptor pro-

duce efectos analgésicos, sedativos y vasodepresores, y de este modo parece poco probable conseguir un mejor analgésico agonista α_2 como resultado de la introducción de otros subtipos de agonistas selectivos.

Se ha sugerido que los receptores no adrenérgicos de la imidazolina son responsables de algunos de los efectos farmacológicos de la clonidina y de sus análogos, pero estos receptores aún no han sido clonados y, por tanto, no pueden considerarse todavía como una diana para el desarrollo de fármacos viables. Además, el fenotipo de los ratones transgénicos mencionados anteriormente posibilita que el agonismo adrenorreceptor sea suficiente para explicar las acciones analgésicas de la clonidina y de las moléculas relacionadas. Millan (1997) ha realizado una extensa revisión del papel de las monoaminas y los ligandos de los receptores en el control de la nocicepción.

LIGANDOS DEL RECEPTOR DE SEROTONINA E INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) ha sido implicada en el control de la sensación de dolor mediante estudios fisiológicos en animales de laboratorio, en la nocicepción descendente inhibitoria del asta posterior por estimulación de las vías que contienen 5-HT originadas en la proximidad del núcleo del rafe del cerebro medio. El uso de agonistas de los receptores de la 5-TH como analgésicos ha sido limitado hasta la fecha debido a la carencia de fármacos selectivos para los diferentes subtipos de receptores (14 de los cuales han sido clonados hasta la fecha), pero esta situación está cambiando, y los ligandos que bloquean o estimulan la mayoría de estos receptores comienzan a estar disponibles (Jones & Blackburn 2002). En estudios en seres humanos en los que se han evaluado los agonistas 5-HT_{1A} se han observado efectos colaterales limitantes (náuseas, sedación, disminución de la presión arterial) en dosis en general no muy diferentes de las que producen analgesia. Sin embargo, recientemente, Colpaert et al (2002) describieron una alta eficacia del agonista del receptor 5-HT_{1A}, denominado F13640, que es efectivo en la reducción del comportamiento de tipo alodinia tanto en ratas con lesión en la médula espinal como en ratas con ligaduras del nervio infraorbitario. Queda por establecer si el F13640 será efectivo en humanos con dolor intenso con un *margen terapéutico aceptable de efectos adversos relacionados con el 5-HT_{1A}* (Jones & Blackburn 2002).

Los agonistas del 5-$HT_{1B/D}$ (como, por ejemplo, sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, elitriptán, frovatriptán y rizatriptán) son altamente efectivos en el tratamiento de la migraña, pero no parecen tener un efecto analgésico general. Esto, probablemente, se debe a una distribución funcional regional selectiva de estos receptores como, por ejemplo, la aferencia sensitiva en el asta dorsal de la médula espinal que se origina en la división occipital del nervio trigémino puede atenuarse con fármacos de esta clase, pero no así la de las raíces posteriores lumbares (Cumberbatch et al 1998). Algunos ensayos clínicos realizados con el agonista selectivo del 5-HT_{1D} denominado PNU 142633 (Gómez-Mancilla et al 2001) demostraron que el fármaco no es efectivo en el alivio de la migraña. Cabe destacar que este fármaco posee una menor efectividad en los receptores 5-HT_{1D} humanos que el sumatriptán y, por tanto, es posible que esta hipótesis aún no haya sido evaluada adecuadamente. Sin embargo en las cobayas (que poseen una distribución anatómica de los receptores de la 5-HT_{1D} similar a la de los humanos) el PNU-142633 fue efectivo en la reducción de la vasodilatación dural neurogénica (Williamson et al 2001). El potencial profiláctico de este mecanismo requerirá un mejor estudio cuando se disponga de agonistas totales del receptor 5-HT_{1D} humano.

Un agonista selectivo del receptor 5-HT_{1F}, el LY334370 (Lilly) no contrae las arterias cerebrales o coronarias, pero bloquea de forma efectiva la extravasación neurogénica y reduce la expresión *c-fos* en el nucleus caudalis trigeminal, después de un estímulo nocivo en la cabeza (Goldstein et al 2001, Shepheard et al 1999). En una detallada serie de experimentos, Shepheard et al demostraron que el LY334370 carece de efectos en la vasodilatación dural neurogénica y de propiedades analgésicas generales, y que es efectivo en la disminución de la activación de las neuronas del nucleo caudal del trigémino después de una estimulación eléctrica de la duramadre en ratas anestesiadas. Los datos clínicos extraídos de un estudio doble ciego controlado con placebo de LY334370 administrado oralmente en la migraña aguda demuestran que las dosis altas de 60 y 200 mg son efectivas frente a la migraña. Sin embargo, esto se asocia con una incidencia de efectos colaterales a nivel central, como vértigo y somnolencia mayor que la documentada con los triptanos (Goldstein et al 2001). Debido a las dosis altas que se necesitan para el tratamiento del dolor, es posible que los efectos antimigrañosos se deban, por lo menos en parte, al agonismo de 5-HT_{1B} y, por tanto, los efectos colaterales también podrían ser debidos en parte al agonismo del 5-HT_{1A} (Goldstein et al 2001).

La activación de los receptores meníngeos 5-HT_{2B} probablemente representa un estadio temprano en la generación de la migraña (Schmuck et al 1996). El bloqueo de los receptores del 5-HT_2 reducirá la expresión *c-fos* en el complejo trigeminal de las ratas después de estímulos periféricos nocivos (Ebersberger et al 1995).

Parece poco probable que las propiedades analgésicas de los antidepresivos tricíclicos se deban únicamente a los efectos en la 5-HT, ya que los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT, como la fluoxetina y la paroxetina, son menos útiles para el tratamiento del dolor que los fármacos no selectivos, como la amitriptilina (McQuay et al 1996). Sin embargo, recientemente se ha sugerido que el mecanismo de acción del nuevo analgésico DUP-631 es la inhibición de la recaptación de 5-HT y noradrenalina (Cook & Schmidt 1997), y una autoridad en el tema ha sugerido el mismo mecanismo como el elemento subyacente de las acciones analgésicas de los antidepresivos tricíclicos (Godfrey 1996). También se han sugerido otros mecanismos, como el bloqueo de los canales iónicos (véase más adelante).

La idea de que la inhibición combinada de la recaptación de 5-HT y la noradrenalina podría ser de utilidad en el tratamiento del dolor ganó credibilidad debido a los datos recientes de los antidepresivos venlafaxina, duloxetina y milnaciprán, que comparten este mecanismo (Briley 2003, Nitu et al 2003):

- La venlafaxina muestra eficacia a largo plazo frente al dolor crónico con un trastorno depresivo mayor asociado (Bradley et al 2003), y es efectiva en el tratamiento de la polineuropatía dolorosa (Sindrup et al 2003).
- La duloxetina se ha mostrado efectiva en el tratamiento de trastornos depresivos mayores, con un efecto significativo en los síntomas dolorosos físicos comunes en este grupo de pacientes (Detke et al 2002) y, recientemente, en un estudio a doble ciego de 52 semanas de duración en 200 pacientes con neuropatía diabética pero sin síntomas depresivos se ha demostrado que es efectiva en el alivio del dolor (American Pain Society Annual Meeting 2004, comunicación de Lilly, mayo 2004).
- Se ha sugerido que el milnaciprán es útil para el tratamiento de las afecciones dolorosas crónicas (Kamata et al 2003).

La bicidafina es un nuevo analgésico que bloquea la recaptación de noradrenalina y 5-HT, y modula las acciones del glutamato en sus receptores (base de datos de IDDB mayo 2004). Actualmente, se encuentra en fase III de ensayos clínicos, y el análisis de los datos iniciales indica que es bien tolerada y efectiva frente al dolor posquirúrgico dental (Scrip, No 2886, 19 de septiembre de 2003).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LOS AMINOÁCIDOS EXCITATORIOS

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio con una mayor distribución en el sistema nervioso central. El glutamato es liberado por todas las fibras aferentes primarias que hacen sinapsis con las neuronas sensitivas secundarias del asta dorsal de la médula espinal (para una revisión histórica, véase Salt & Hill 1983). Actualmente, se sabe que el glutamato puede actuar en dos familias de receptores ionotrópicos, denominados NMDA y no-NMDA, y en un grupo de receptores asociados con la proteína G, conocidos como receptores metabotrópicos de glutamato. En este capítulo no se considerarán los supuestos efectos analgésicos de los ligandos del receptor metabotrópico. La mayoría de estudios en humanos han utilizado fármacos que actúan en los receptores de NMDA, y la inhibición farmacológica de la activación de los receptores de NMDA como estrategia analgésica se ha revisado recientemente en un libro (Sirinathsinghji & Hill 2002).

Receptores de NMDA

Los anestésicos disociativos, como la fenciclidina y la ketamina, en dosis subanestésicas, poseen acciones analgésicas debido al bloqueo de la acción del glutamato en los receptores NMDA. Estos fármacos producen alucinaciones y ataxia en dosis sólo ligeramente superiores a las requeridas para producir analgesia, aunque han demostrado utilidad en el control del dolor que no responde a otros fármacos analgésicos, en particular la ketamina. En el posquirúrgico, la ketamina ha demostrado que suprime la sensibilización central que se expresa como hiperalgesia punzante alrededor de la incisión quirúrgica (Stubhaug et al 1997) y la analgesia secundaria debida a una quemadura experimental en humanos. Curiosamente, en este último estudio, el fenómeno de reclutamiento del dolor causado por la estimulación repetida con un pelo von Fair en la zona de analgesia secundaria fue suprimido por la ketamina, pero no por la morfina. En pacientes con dolor generalmente difícil de tratar de la neuralgia postherpética, la ketamina subcutánea fue eficaz (Eide et al 1995). La ketamina se administra habitualmente por vía inyectable en la práctica anestésica, pero también posee una razonable biodisponibilidad oral y por esta vía alivia el dolor de la neuralgia glosofaríngea (Eide & Stubhaug 1997) y el dolor en el muñón postamputación (Nikolajsen et al 1997). Recientemente, en un estudio doble ciego cruzado con alfentanilo y placebo, la ketamina por vía intravenosa redujo la hiperalgesia al frío en pacientes con dolor neuropático, sin alterar el umbral del dolor al calor (Jorum et al 2003). La ketamina intranasal ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con dolor crónico (Carr et al 2004).

Otros fármacos con el mismo mecanismo de acción que la ketamina (el bloqueo dependiente del uso del canal iónico del receptor NMDA) se han estudiado en ensayos clínicos:

- En un ensayo a doble ciego, la amantadina, un reconocido antiviral y ligando del receptor de la dopamina, fue efectiva en el alivio del dolor en pacientes con cáncer y dolor neuropático (Pud et al 1998).
- El CSN-5161 fue eficaz para reducir el dolor al frío en voluntarios, y actualmente se encuentra en ensayos de eficacia de fase II (Nitu et al 2003).
- Los pacientes diabéticos tratados con memantina presentaron una reducción del dolor nocturno del 30% y una reducción diurna del dolor del 18%, aunque en estudios posteriores en neuropatía diabética, dolor de miembro fantasma y dolor crónico por lesión del nervio, no han podido demostrar eficacia analgésica (Nitu et al 2003).
- El CHF3381 es otro fármaco de esta clase que ha mostrado una marcada actividad frente a modelos de dolor inflamatorio y neuropático en animales, y actualmente se halla bajo evaluación clínica (Villetti et al 2003).
- Diversos estudios con dextrometorfán indican que este compuesto tiene efectos analgésicos débiles, pero reproducibles, y se encuentra actualmente bajo evaluación como preparación combinada con morfina (comunicaciones de la compañía 1998, Nitu et al 2003).

En una revisión reciente (Sang 2002) se concluye que, en conjunto, los estudios clínicos actuales con estos fármacos no han conseguido demostrar un claro efecto analgésico clínico, aunque hay un consistente argumento teórico que sostiene que pueden hacerlo con menos efectos colaterales que la ketamina, ya que presentan un índice más rápido de bloqueo y desbloqueo del receptor.

En un estudio reciente se demostró que la amantadina por vía oral reduce el consumo de morfina en pacientes con prostatectomía radical cuando se administran de forma concomitante, y también mejoró el alivio del dolor (Snijdelaar et al 2004), lo que abre la posibilidad de utilizar estos fármacos de forma conjunta, incluso si no son eficaces cuando se utilizan en monoterapia.

Una revisión sistemática de los estudios clínicos publicados concluyó que más de la mitad de los estudios realizados con dextrometorfano y ketamina demostraron una reducción del dolor o del consumo de otros analgésicos, pero no se encontró evidencia de analgesia en los estudios en los que el Mg^{2+} se utilizó como un antagonista del receptor NMDA (McCartney et al 2004).

Existe evidencia de experimentos en animales que demuestra que los fármacos que actúan en el sitio del coagonista glicina en el complejo receptor del NMDA pueden ofrecer un mejor perfil de efectos colaterales que los fármacos inhibidores del canal iónico referidos anteriormente. Esto es más evidente cuando se utiliza un agonista parcial para el receptor (Laird et al 1996, Sirinathsinghji & Hill 2002). En un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la eficacia del antagonista de la glicina GV196771 en el dolor neuropático (Wallace et al 2002) se concluyó que este fármaco no presentaba un efecto significativo, aunque se observó una reducción de la alodinia en momentos puntuales, durante el período de 14 días de tratamiento. Quizás la mayor esperanza para los fármacos que actúan en el receptor de NMDA es el descubrimiento de fármacos que poseen selectividad de subtipo, en especial fármacos selectivos para los receptores que contienen la subunidad NR2B, que son abundantes en las vías sensitivas, pero no en otras partes del SNC, como el cerebelo (para una información más detallada, véase Sirinathsinghji & Hill 2002). En experimentos con animales, los fármacos de este tipo (p. ej., el CP101, 606) tienen un notable índice terapéutico y producen antinocicepción en dosis que no afectan la locomoción (Boyce et al 1999). Recientemente, se ha demostrado que el CP101, 606 es bien tolerado, y puede reducir el dolor en los pacientes con lesión en la médula espinal o monorradiculopatía (Sang et al 2003).

En la actualidad, se dispone de ratones mutantes que expresan una forma inactivada de guanilato cinasa, la PSD 95 anteriormente descrita como parte del complejo postsináptico del receptor de NMDA, y que presentan cambios en sus capacidades nociceptivas. Estos ratones carecen de la sensibilización mecanosensible esperada después de una lesión del nervio periférico observada en animales no mutados. Debido a que la PSD 95 se expresa en la superficie del asta dorsal de la médula espinal en franca proximidad con los receptores de NMDA que contienen la subunidad NR2B, es tentador establecer una asociación funcional que podría constituir una nueva diana para un nuevo fármaco (Garry & Fleetwood-Walker 2004).

Algunos fármacos opioides (ketobemidona, metadona, dextropropoxifeno y petidina) también pueden tener acciones en los receptores de NMDA que podrían contribuir a sus propiedades analgésicas, aunque no se han realizado estudios clínicos controlados para investigar esta posibilidad (Sang 2002).

Receptores no-NMDA

Hay un gran número de miembros en esta familia; sin embargo, basándose en experimentos en animales de laboratorio, el receptor involucrado más claramente en la nocicepción es el receptor Glu_{R5}, que es preferentemente sensible al agonista kainato (Simmons et al 1998). En la actualidad, se dispone de antagonistas selectivos para el receptor Glu_{R5} y, concretamente, el LY382884 demostró ser antinociceptivo en las ratas en la prueba de formalina en una dosis que no producía ataxia locomotora, mientras que otros fármacos que bloquean selectivamente los receptores de Glu_{R2} produjeron ataxia sin efectos antinociceptivos (Simmons et al 1998). Se ha evaluado en voluntarios la actividad analgésica del LY293558, un antagonista mixto de los receptores AMPA/kainato (activo frente a los receptores de Glu_{R2} y Glu_{R5}) (Sang et al 1998). Las máximas dosis intravenosas toleradas disminuyeron la hiperalgesia inducida por la capsaicina y la alodinia, pero no tenían efectos en la nocicepción basal. En la mayoría de los sujetos, la aparición de visión borrosa y la sedación en aproximadamente el 40% de los pacientes tratados, limitaron la dosis. Asimismo, se ha demostrado que este compuesto, también administrado por vía intravenosa, es eficaz en el tratamiento de la migraña, y los efectos colaterales en dosis eficaces han sido poco importantes (Sang et al 2004), en contraposición con informes de estudios anteriores de dolor experimental en voluntarios. Otros fármacos más selectivos, biodisponibles por vía oral, y apropiados para ser usados en humanos, pueden tener una mejor proporción de efectos clínicos/efectos indeseados, lo que permitiría la introducción de este enfoque en la práctica clínica.

Cabe destacar que la actual clasificación de los fármacos analgésicos de acuerdo con su mecanismo de acción es, de alguna manera, arbitraria, ya que varios fármacos presentan múltiples acciones. Por ejemplo, el fármaco anticonvulsivo topiramato, que en algunos estudios ha demostrado ser efectivo frente al dolor neuropático experimental en humanos y que se utiliza de forma profiláctica contra la migraña, no sólo bloquea el canal iónico dependiente del voltaje (véase más adelante) sino que, además, bloquea las respuestas neuronales provocadas por kainato (Sang 2002).

ANTAGONISTAS DE LA ACCIÓN DE LA SUSTANCIA P

Hay un creciente interés en el papel de la sustancia P (SP) en la nocicepción, desde que se postuló que este péptido se concentraba en las raíces dorsales (para mayor información, véase Salt & Hill 1983). Los ratones en los que el gen del receptor NK_1 había sido eliminado mostraron deficiencias en el fenómeno de *wind-up* espinal y en la intensidad de la codificación de los reflejos espinales, aunque la nocicepción basal no fue afectada (De Felipe et al 1998). En los ratones en los que el gen codificador del precursor de la SP, preprotachikinina, había sido eliminado, las respuestas a los estímulos dolorosos leves no se modificaron, pero la respuesta a estímulos más intensos se atenuó (Zimmer et al 1998). El descubrimiento de antagonistas no péptidos del receptor de NK_1 (SP) permitió comprobar la hipótesis de que el antagonismo de los efectos de la SP podía producir analgesia. En experimentos realizados con animales se obtuvo una evidencia convincente sobre los efectos antinociceptivos de estos compuestos, especialmente en la hiperalgesia inflamatoria (Rupniak et al 1995) o en la hipersensibilidad inducida por la diabetes experimental (Field et al 1998).

A pesar de la experiencia obtenida de los estudios con animales sobre los efectos antinociceptivos de los antagonistas NK_1, el aprepitán, el antagonista del receptor NK_1 de efecto prolongado y activo por vía oral, en la dosis establecida como antiemética en humanos (Navari et al 1999), no fue efectivo en el dolor dental posquirúrgico y tampoco en pacientes con dolor establecido asociado con neuralgia postherpética (Boyce & Hill 2004). El antagonista NK_1 activo por vía oral, Lanepitant (LY303870; 50, 100 o 200 mg por vía oral dos veces al día durante 8 semanas) no tuvo un efecto significativo en la intensidad del dolor (durante el día o la noche) en comparación con el placebo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa (Goldstein et al 1999). El lanepitant tampoco fue efectivo frente al dolor en pacientes con osteoartritis moderada o importante (Goldstein et al 1998).

Finalmente, los ensayos clínicos con los antagonistas del receptor de NK_1 para la migraña aguda y la profilaxis de la migraña tampoco han tenido éxito. El L-758,298, un profármaco intravenoso del aprepitant, no consiguió detener el dolor migrañoso medido tanto por el tiempo hasta un alivio significativo como por el número de pacientes que presentaron alivio del dolor dentro de las 4 horas (Boyce & Hill 2004). De igual modo, el GR205171 (Connar et al 1998) y el lanepitant (Goldstein et al 1997) tampoco fueron efectivos en la contención del dolor producido por migraña. Además, la administración profiláctica de lanepitant (200 mg/día vía oral) durante un mes no tuvo efecto en la frecuencia ni en la gravedad de la migraña en comparación con el placebo (Goldstein et al 1999).

La ausencia de eficacia clínica del aprepitant y del GR205171 en estudios de dolor o migraña no se debió a una dosis insuficiente o a falta de penetración cerebral. En la dosis utilizada en los ensayos sobre analgesia se observó que el aprepitant producía > 90% de ocupación del receptor de NK_1 medido mediante la tomografía por emisión de positrones (PET; Bergstrom et al 2004) y posee propiedades antieméticas en pacientes con cáncer, después del tratamiento quimioterápico (Navari et al 1999). De forma similar, la dosis de GR205171 utilizada en el ensayo de la migraña se basó en la ocupación adecuada del receptor de NK_1 calculada en estudios con PET (Connor et al 1998). Estos resultados negativos permiten concluir que los antagonistas del receptor de NK_1 no son eficaces como fármacos analgésicos en los humanos (para una revisión más detallada, véase Boyce & Hill 2004).

En conclusión, aunque la SP que actúa en los receptores de NK_1 parece desempeñar un papel en la transmisión del dolor en los animales, está claro que los antagonistas del receptor de NK_1 no podrán utilizarse como simples fármacos analgésicos en forma similar a los opioides o los AINE.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL PÉPTIDO RELACIONADOS CON EL GEN DE LA CALCITONINA, COLECISTOQUININA Y BRADIQUININA

Además de la SP, se han encontrado muchos péptidos en las fibras aferentes primarias y/o en el asta dorsal de la médula espinal, a las que se les ha atribuido un papel en la percepción o modulación del dolor. Sólo un pequeño número de éstos han sido estudiados hasta el punto de examinar compuestos que interactúan con sus receptores específicos o sus mecanismos de liberación que se han desarrollado hasta la fase preclínica o clínica.

El péptido más abundante en las fibras aferentes primarias de los mamíferos es el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), y hay mucha evidencia de su papel en la nocicepción. En particular, existe evidencia clínica convincente de que este péptido desempeña una función causal de la migraña (Edvinsson 2003). El BIBN4096BS, un potente antagonista del receptor de CGRP, ha demostrado ser un eficaz tratamiento para la contención de la migraña después de su administración intravenosa en un ensayo clínico en fase II (Olesen et al 2004). En este estudio, llevado a cabo en 126 pacientes, la eficacia fue similar a la de los triptanos, y no se produjeron efectos adversos importantes. Otros antagonistas de CGRP están en fase de investigación, y sus resultados comienzan a estar disponibles en la literatura (p. ej., el SB-273779; Aiyar et al 2001).

La cizolirtina, un nuevo compuesto con actividad antinociceptiva en diversos ensayos con animales, ha demostrado ser capaz de inhibir la liberación espinal de SP y CGRP en ratas (Ballet et al 2001). Si ésta es la causa de sus propiedades analgésicas, probablemente el mecanismo de acción sea la atenuación de la transmisión mediada por CGRP, ya que los antagonistas de SP no actúan como verdaderos analgésicos en los humanos (véase más arriba). La cizolirtina se encuentra actualmente en proceso de evaluación clínica, y los resultados obtenidos hasta la fecha sugieren que es capaz de atenuar la alodinia en pacientes con dolor neuropático (Shembalkar et al 2001). Sin embargo, en dosis de hasta 150 mg no fue efectiva frente al dolor posquirúrgico dental (Mattew et al 2000).

La colecistoquinina (CCK) es un péptido que se encuentra en la médula espinal, y los experimentos realizados con animales demostraron que está implicada en la modulación de sistemas endógenos opioides (para mayor información, véase McCleane 2003). En la actualidad, se encuentran disponibles antagonistas potentes y selectivos de los dos receptores (CCK_1 y CCK_2) de este péptido y que se han evaluado por su capacidad de aumentar los efectos de opioides como la morfina en pacientes con dolor. El L-365260, antagonista del receptor CCK_2, no aumenta los efectos analgésicos de la morfina en los humanos (McCleane 2003). Sin embargo, el MK-329 (devazepida), antagonista selectivo del CCK_1, aumenta los efectos de la morfina en pacientes con dolor, y se encuentra actualmente en fase II de ensayo clínico (Simpson et al 2002). La proglumida, un prototipo de los antagonistas del receptor de CCK, aumenta los efectos analgésicos de la morfina en pacientes con dolor crónico benigno (McCleane 1998) y la loxiglumida, que posee alguna selectividad CCK_1, mejora el dolor en el cólico biliar (Malesci et al 2003).

La bradiquinina y sus metabolitos des-Arg están implicados en el proceso nociceptivo, como lo sugieren los experimentos realizados con péptidos antagonistas de los receptores en los que actúan (B_2 y B_1), y más recientemente, en base a los fenotipos de ratones modificados genéticamente en los que los receptores B_2 o B_1 han sido eliminados (Ferreira et al 2002, Mason et al 2002). Estudios realizados con estos ratones han llevado a la conclusión de que hay un importante rol espinal para estas quininas en el proceso nociceptivo (Ferreira et al 2002). También se ha demostrado que la lesión nerviosa en el ratón (Rashid et al 2004) o la producción de inflamación de la pata en el conejo (Mason et al 2002) revelan un papel dominante del receptor B_1 en la nocicepción, lo que sugiere que los antagonistas B_1 podrían ser analgésicos con utilidad clínica con una eficacia similar a la de los opioides. En el conejo, el péptido antagonista B_1 B9858, atenuaría el reflejo espinal nociceptivo cuando hay inflamación, pero es poco efectivo en ausencia de sensibilización inflamatoria (Mason et al 2002). Actualmente, los antagonistas no péptidos de los receptores humanos B_1 comienzan a estar disponibles. Algunos de éstos pueden administrarse por vía oral, son compuestos de bajo peso molecular y tienen el potencial de ser evaluados frente al dolor clínico una vez se haya establecido su seguridad (Gougat et al 2004, Su et al 2003, Wood et al 2003).

BLOQUEADORES DE LOS CANALES IÓNICOS DEPENDIENTES DEL VOLTAJE

Desde la introducción de los anestésicos locales, en una práctica común la utilización médica de fármacos que bloquean los canales iónicos con el fin de producir analgesia. Este enfoque se ha extendido recientemente con el uso de fármacos anticonvulsivos estabilizantes de la membrana para tratar diversos tipos de dolor intratable. Actualmente, el conocimiento de la biología molecular de los canales iónicos permite diseñar de forma racional bloqueadores para un único subtipo de canal. Muchos fármacos comercializados, como la morfina, ejercen sus efectos influyendo en la actividad de los canales iónicos de forma indirecta, mediante la activación de receptores acoplados a canales iónicos por sistemas de segundos mensajeros. En esta sección no se tratará de estos fármacos sino más bien de los que influencian directamente la actividad de los canales iónicos dependientes del voltaje. Pueden encontrarse revisiones sobre este tema en Fields et al (1997) y en McClure and Wildsmith (1991).

Canales del sodio

Los canales del sodio (Na) están sobreexpresados en las biopsias tomadas de neuromas dolorosas (England et al 1996). Se ha sugerido que la corriente lenta de Na resistente a la tetrodotoxina (TTX) es la mejor diana para un fármaco para producir efectos analgésicos con efectos colaterales mínimos (Rizzo et al 1996). Estos canales están sobreexpresados en presencia de inflamación, y se hallan en las fibras aferentes nociceptivas amielínicas dependientes del factor de crecimiento (Acopian et al 1996). También se han localizado en las fibras amielínicas de la biopsia del nervio sural humano (Quasthoff et al 1995). En la actualidad, no existe ningún compuesto disponible para uso clínico que bloquee selectivamente la corriente de Na resistente a la TTX, pero la reciente clonación y expresión de los canales (Acopian et al 1996) y las nuevas publicaciones sobre compuestos experimentales selectivos suponen un objetivo alcanzable (para mayor información, véase Hill 2003).

Los fármacos actualmente disponibles son, a pesar de ser ampliamente utilizados, poco adecuados. Por ejemplo, la lidocaína no presenta selectividad frente a los canales del Na de las neuronas con respecto a los de otros tejidos, y en términos molares es un bloqueador bastante débil. Este fármaco posee una mayor afinidad para la corriente sensible a la TTX en fibras mielinizadas que para la corriente resistente a la TTX en nociceptores (Scholz et al 1998). Su mecanismo de acción dependiente del uso ha permitido su aplicación de forma segura como anestésico local (Murdoch Ritchie 1994) y ésta será, probablemente, una propiedad importante para cualquier nuevo bloqueador de los canales del Na. Cuando se administra de forma intravenosa, la lidocaína es efectiva en el tratamiento de diversos tipos de dolor neuropático, mientras que la eficacia frente a otros tipos de dolor está cuestionada, existiendo estudios con resultados positivos y negativos. Si la infusión se limita a 5 mg/kg/h (Fields et al 1997) los efectos colaterales son leves y los cambios cardiovasculares son mínimos. La duración de la analgesia después de una hora de infusión continúa durante varias horas y, en ocasiones, durante mucho más tiempo. La lidocaína también ha demostrado ser eficaz para la migraña cuando se administra por vía intranasal (Maizels et al 1996). Recientemente, los parches que contienen lidocaína al 5% han demostrado ser eficaces y seguros en el tratamiento del dolor de la neuralgia postherpética, y ahora se está evaluando su aplicabilidad en el tratamiento de otras afecciones dolorosas (Gammaitoni et al 2003).

Los anticonvulsivos como la fenitoína y la carbamazepina también inhiben las corrientes resistentes y sensibles a la TTX en las células ganglionares de las raíces dorsales de las ratas (Rush & Elliot 1997), lo que podría explicar la efectividad clínica de estos fármacos en el tratamiento del dolor (McQuay et al 1995). La lamotrigina también ha demostrando utilidad en el tratamiento del dolor neuropático (Simpson et al 2003), y la demostración reciente de que reduce el dolor inducido por el frío en sujetos voluntarios puede indicar una más amplia utilización en el tratamiento de otros dolores (Webb & Kamali 1998). La lamotrigina se encuentra actualmente en fase III de ensayos clínicos para el tratamiento del dolor neuropático (website de la compañía GSK, junio 2004). El topiramato, el anticonvulsivo de introducción más reciente, ha demostrado eficacia en experimentos

con animales, lo que sugiere que podría ser efectivo frente al dolor neuropático (Tremont-Lukats et al 2000), y algunos informes clínicos parecen sugerir que podría ser eficaz para la neuralgia del trigémino (p. ej., Zvartau-Hind et al 2000). La tetrodotoxina, la toxina de invertebrados bloqueadora del canal del Na^+ que se utiliza desde hace tiempo como herramienta experimental, se encuentra en desarrollo clínico como terapia inyectable para el dolor neuropático y de otro tipo (Wex company entry IDDB 2004).

El NW-1029 es un nuevo bloqueador de los canales del Na, tanto sensibles como resistentes a la TTX, y que posee propiedades antinociceptivas en modelos de ratas con inflamación e hiperalgesia por lesión del nervio (Veneroni et al 2003). Este compuesto es biodisponible por vía oral, es bien tolerado, no presenta efectos neurológicos ni cardiovasculares en dosis antinociceptivas, y se encuentra actualmente en fase II de evaluación clínica para el dolor neuropático (comunicación de la compañía Newron 2004). El E-2070 es otro nuevo bloqueador de los canales del Na que inició su evaluación clínica para el tratamiento del dolor en julio de 2003 (Ono company entry IDDB 2004). También cabe destacar que los antidepresivos tricíclicos han demostrado bloquear los canales neuronales del Na, y esta acción podría explicar parte de la actividad analgésica de esta clase de compuestos (Pancrazio et al 1998). El levetiracetam es un nuevo anticonvulsivo que está siendo evaluado como tratamiento para el dolor neuropático, pero la evidencia actual sugiere que no es un bloqueador de los canales iónicos dependientes del voltaje sino que posee un nuevo mecanismo de acción (véase más adelante).

Canales del calcio

Los canales neuronales del calcio dependientes del voltaje representan una familia grande y compleja compuesta por distintos tipos, L-, N-, P-, Q-, R- y T-, localizados en el cerebro y en otros tejidos neuronales. Esta diversidad, aunque potencialmente confusa, proporciona un número de dianas alternativas para el diseño de nuevos fármacos analgésicos. Los bloqueadores de las corrientes del calcio tipo L son los más accesibles, y durante muchos años se han utilizado para tratar afecciones cardiovasculares. Aunque los efectos cardiovasculares pueden limitar su utilidad, recientemente se ha demostrado que la nimodipina reduce la dosis diaria de morfina requerida para proporcionar alivio del dolor en un grupo de pacientes con cáncer (Santillan et al 1998), y que este efecto no se debe a una interacción farmacocinética de los fármacos. El verapamilo epidural reduce el consumo de analgésicos en pacientes después de cirugías menores abdominales (Choe et al 1998). En experimentos llevados a cabo con animales es fácilmente demostrable que los bloqueadores del canal L (p. ej., nimodipina, verapamilo y diltiazem) poseen propiedades antinociceptivas (Neugebauer et al 1996, Rupniak et al 1993), y es importante considerar la presencia de este tipo de actividad cuando se evalúa un nuevo fármaco como posible analgésico (Rupniak et al 1993).

Las corrientes de calcio tipo N-, P- y Q- se han relacionado con la percepción del dolor por su situación anatómica y por experimentos animales con toxinas invertebradas que mostraron alguna especificidad para canales individuales. El canal más estudiado es el N, que se ha localizado en las terminaciones de las fibras nerviosas sensitivas. Se ha demostrado que el bloqueo de este canal con la toxina C*onus* conotoxina-ω GV1A reduce la liberación de transmisores sensitivos y provoca antinocicepción en experimentos realizados con animales (Bowersox et al 1994). Debido a que estas toxinas son péptidos, es necesario aplicarlas intratecalmente (Malmberg & Yaksh 1995), pero producen efectos notables en dosis extremadamente bajas en una variedad de pruebas, incluyendo la de la formalina y la de la placa caliente, y la infusión continua durante 7 días produce una elevación sostenida del umbral nociceptivo. Esto no se observó en experimentos similares con bloqueadores de los canales tipo L o P (Miljanich & Ramachandran 1995, pero véase más adelante).

Los registros de las neuronas de la médula espinal en presencia y ausencia de estímulos inflamatorios sugieren que el canal N puede ser importante en el desarrollo de la hiperexcitabilidad e hiperalgesia de la médula espinal (Nebe et al 1998, Neugebauer et al 1996). Los estudios de isquemia cerebral, en los que la conotoxina SNX-111 (o ziconotida) se administró por vía intravenosa en humanos, muestran que estos fármacos pueden ser tolerados, aunque produjeron hipotensión ortostática secundaria a simpaticolisis (Miljanich & Ramachandran 1995). Algunos estudios bien controlados en humanos con administración intratecal de ziconotida indican que este fármaco produce analgesia en pacientes con dolor intenso refractario secundario a cáncer o sida (Staats et al 2004). Su uso paliativo fue aprobado en el año 2002, y actualmente se halla en fase de prerregistro para su desarrollo (Nelson 2004). Otras conotoxinas también se encuentran en proceso de desarrollo para el tratamiento del dolor, pero todavía no existen datos clínicos disponibles (Nelson 2004), y se ha conseguido un limitado progreso en la síntesis de pequeñas moléculas bloqueadoras selectivas de los canales tipo N (Schelkun et al 1999).

También se han estudiado en animales los efectos antinociceptivos de los bloqueadores peptídicos de los canales tipo P. Estos fármacos parecen ser más efectivos en presencia de inflamación (Nebe et al 1997), y poseen un efecto distinto del de los bloqueadores de los canales tipo N en los que atenúan la fase de respuesta a la formalina tardía pero no la temprana (Díaz & Dickenson 1997). Todavía no hay información disponible acerca de la acción de los bloqueadores de los canales tipo P en los humanos, pero es interesante comentar que la mutación de los canales del calcio tipo P/Q se ha asociado con la aparición de migraña hemipléjica familiar (Ophoff et al 1996), lo que sugiere una aplicación terapéutica lógica. Sin embargo, el fenotipo de los ratones mutados sugiere una dudosa aplicabilidad de los bloqueadores de este canal, debido a que pueden producir efectos colaterales graves e incluso la muerte.

La gabapentina es un nuevo fármaco anticonvulsivo de base química que ha demostrando ser útil en el tratamiento del dolor neuropático (Backonja & Glanzman 2003, Rosenberg et al 1997, Rosner et al 1996), en especial para la neuralgia postherpética (Rice et al 2001, Scheinfeld 2003) y que se está convirtiendo rápidamente en el fármaco de elección para dolores neuropáticos, debido a su mayor separación entre efectos farmacológicos y efectos secundarios, en comparación con otros fármacos anticonvulsivos y tricíclicos (Rice et al 2001, Tremont-Lukats et al 2000). También ha demostrado eficacia en el tratamiento del dolor de la esclerosis múltiple (Houtchens et al 1997) y del dolor asociado con el síndrome de Guillain-Barré (Pandey et al 2002), aumenta los efectos analgésicos de la morfina en voluntarios sanos (Eckhardt et al 2000), y se ha utilizado de forma satisfactoria como parte de un régimen analgésico postoperatorio después de cirugía por cáncer de mama (Fassoulaki et al 2002) y después de histerectomía total por vía abdominal (Turan et al 2004). Su mecanismo de acción aún permanece sin aclarar, pero probablemente se debe, en parte, al bloqueo de la acción de los canales presinápticos del calcio. Aunque, probablemente, no es el único mecanismo, la gabapentina se une con gran afinidad a la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal del calcio (Gee et al 1996), lo que reduce la liberación de los transmisores, probablemente por una disminución del flujo a través de los canales presinápticos de Ca^{2+}, y es activa en varios ensayos nociceptivos en animales (Rose & Kam 2002, Taylor 1998; para mayor información, véase Hill 2003). Paradójicamente, es capaz de aumentar la liberación de GABA en los humanos, pero no en los cortes del cerebro de las ratas (Errante et al 2002).

Un análogo más potente, la pregabalina o S-(+)-3-isobutilgaba, ha sido estudiado en el tratamiento del dolor (Field et al 1997). Este fármaco ha sido registrado recientemente en Estados Unidos y en el Reino Unido para el tratamiento del dolor neuropático (comunicación de Pfizer, abril 2005). Esta aprobación se basó en estudios de neuralgia postherpética y neuropatía diabética que demostraron que el 47% de pacientes presentaba un 50% de reducción del dolor. Los principales efectos colaterales relacionados con la dosis fueron el vértigo y la somnolencia de intensidad leve a moderada. También ha demostrado ser efectiva en un estudio aleatorio, doble ciego, en pacientes con dolor postoperatorio dental (Hill et al 2001), y en varios estudios con animales tiene un perfil similar a la gabapentina (Bryans & Wustrow 1999). Estudios recientes han demostrado que es efectiva para el tratamiento del dolor de la neuralgia postherpética y, en particular, mejora el sueño y el estado anímico de los pacientes. (Dworkin et al 2003, Sabatowski et al 2004).

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS

Las propiedades antinociceptivas de los agonistas colinérgicos en animales se conocen desde hace tiempo, pero su aplicación en los humanos ha estado limitada por los graves efectos colaterales que produce la activación inespecífica del sistema colinérgico. El aumento reciente del conocimiento de la biología molecular de los colinoceptores hace posible diseñar fármacos selectivos de un subtipo de receptor y, de este modo, se puede conseguir una mejor proporción de efectos farmacológicos con respecto a los efectos secundarios.

El descubrimiento (Spande et al 1992) de que la epibatidina, un alcaloide extraído de la piel de una rana ecuatoriana, era un analgésico más potente que la morfina reavivó la historia de la analgesia colinérgica. Posteriormente, se demostró que este compuesto era un potente agonista nicotínico (Badio & Daley 1994), pero su elevada toxicidad impidió su desarrollo como analgésico clínico (Rupniak et al 1994). Un análogo sintético de la epibatidina, el ABT-594, podría ser un analgésico candidato a ser desarrollado al presentar un mejor índice terapéutico. Este fármaco, al contrario que la epibatidina, no actúa en los receptores nicotínicos de la zona de unión neuromuscular, y posee una baja afinidad por algunos receptores nicotínicos del SNC ($\alpha 7$), y una alta afinidad por otros ($\alpha_4\beta_2$). El fármaco presenta una moderada afinidad en los receptores de los ganglios autónomos y sensitivos (que contienen α_3) (Donelly-Roberts et al 1998). In vivo, ABT-594 demostró actividad antinociceptiva en pruebas térmicas y químicas (formalina) que revirtió con mecamilamina, un antagonista nicotínico con penetración en el cerebro, y la analgesia persistió después de dosis crónicas del fármaco (Bannon et al 1998). Una dosis aguda causó una disminución de la actividad locomotora, un descenso de la temperatura corporal y pérdida del equilibrio, pero estos efectos, distintos de la antinocicepción, presentaron tolerancia en dosis repetidas. Una parte de la analgesia producida por el ABT-594 puede ser debida a la activación de las vías inhibitorias descendentes que se originan en el núcleo del rafe mayor (Bitner et al 1998).

Queda por demostrar si los fármacos de este tipo serán útiles para uso clínico. Cabe destacar que, aunque el conocimiento actual de la biología molecular de los receptores nicotínicos es significativo, aún no se conoce qué tipo de receptor es más importante durante el procesamiento nociceptivo. Una limitación puede ser la capacidad de estos fármacos de producir dependencia mediante la interacción con los sistemas de recompensa del cerebro (Epping-Jordan et al 1998). El ABT-594 se encuentra en fase II de evaluación clínica y, por tanto, se espera que las preguntas anteriores sean pronto aclaradas (Decker et al 2001).

ACTIVADORES Y BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE LA CAPSAICINA

La capsaicina se ha aplicado en forma cutánea de manera tradicional para tratar afecciones dolorosas, aunque sólo en los últimos 20 años se ha comprendido en profundidad la farmacología de su principio activo. El trabajo reciente de Janscos en Hungría (para más información, véase Salt & Hill 1983) demostró que la administración sistémica a roedores deplecionaba de péptidos las pequeñas fibras aferentes primarias, sin afectar a las neuronas del SNC, las fibras sensitivas grandes o las fibras autónomas. Cada administración producía un comportamiento inicial nociceptivo, que era consistente con el dolor que se observa cuando la capsaicina se inyecta o se aplica de forma tópica en los humanos, seguida por una elevación prolongada del umbral nociceptivo.

En la actualidad, existen preparaciones con capsaicina para aplicación tópica que son, en ocasiones, efectivas en patologías dolorosas que involucran la disfunción de las fibras amielínicas. Estas afecciones incluyen la neuralgia postherpética, el dolor posmastectomía y la neuropatía diabética (Szallasi 1997). En una revisión sistemática sobre el uso de la capsaicina tópica para el dolor, se concluyó que presentaba sólo una moderada o escasa eficacia, y que, probablemente, era más útil en pacientes con intolerancia a otros tratamientos (Mason et al 2004). Las preparaciones comerciales, generalmente, contienen concentraciones bajas de capsaicina (<1%), pero incluso a estas dosis la tolerancia puede ser baja debido a la presencia de una sensación urente durante la aplicación. En un estudio se aplicaron dosis altas de capsaicina tópica (5-10%) bajo anestesia local a pacientes con dolor refractario (Robbins et al 1998). Incluso con la anestesia local, varios pacientes presentaron dolor urente secundario a la capsaicina, que tuvo que tratarse con fentanilo por vía intravenosa. En nueve de diez pacientes se obtuvo un alivio importante y temporal del dolor, y en siete de ellos el alivio del dolor fue significativo y prolongado mediante aplicaciones repetidas. La capsaicina no se puede administrar por vía oral en los humanos, ya que presenta una mala absorción, además de ser irritante para el tracto digestivo. Todavía no está claro si es necesario estimular inicialmente el receptor para desensibilizarlo (lo que provoca malestar al paciente) o si sería posible bloquear el receptor de forma no dolorosa mediante un antagonista silente, o incluso si un agonista parcial puede proporcionar alivio clínico del dolor.

Se ha clonado un receptor específico (el TRPV1, anteriormente VR1) para compuestos similares a la capsaicina (Caterina et al 1997; véase también Planells-Cases et al 2003), a partir de archivos de ADN derivado del ganglio de la raíz dorsal. También se han clonado otros miembros de la familia de TRP que parecen desempeñar un papel en la nocicepción (Planells-Cases et al 2003). En particular, el ANKTM1 es responsable de la transducción de la respuesta al aceite de mostaza, una sustancia picante que no activa el TRPV1 y que puede tener un papel en las respuestas al frío nocivo (Jordt et al 2004). Recientemente, se ha demostrado que el TRPV4 es esencial para la producción de la neuropatía inducida por taxol en las ratas (Alessandri-Haber et al 2004). La farmacología de los miembros de la familia de los TRP distintos de los TRPV1 todavía no se ha estudiado de forma adecuada.

Los investigadores de Novartis han producido fármacos análogos a la capsaicina que conservan las propiedades antinociceptivas en animales, pero que no producen dolor ni broncoconstricción como efecto adverso. Uno de estos fármacos inició su desarrollo clínico como analgésico potencial (Wrigglesworth et al 1996). La identificación del TRPV1 como una diana molecular fácilmente evaluable ha estimulado la búsqueda de nuevos ligandos de este receptor. Actualmente, se dispone de agonistas parciales de alta afinidad (Wang et al 2003) y antagonistas completos como el SB-366791 (Gunthorpe et al 2004), y dentro de poco tiempo se podrá valorar el potencial clínico del bloqueo del TRPV1 en el tratamiento del dolor.

PERSPECTIVAS FUTURAS

El conocimiento de los mecanismos subyacentes del dolor aumenta exponencialmente y, como resultado de ello, disponemos en la actualidad de una serie de dianas potenciales para el dolor frente a las que se podrán desarrollar fármacos. Actualmente, se están evaluando en ensayos clínicos varios fármacos con nuevos mecanismos, y otros novedosos enfoques se encuentran en desarrollo preclínico. Se espera que los nuevos fármacos se introduzcan en la práctica clínica en los próximos 5 años. Sin embargo, el desarrollo farmacológico continúa siendo difícil, y como ejemplo, los antagonistas de los receptores NK_1/SP fueron considerados por muchos como el candidato más fuerte entre los nuevos analgésicos, hasta que los datos de los ensayos clínicos demostraron que este enfoque no era sostenible.

La observación empírica de las propiedades beneficiosas en fármacos introducidos como tratamiento de otras patologías sigue siendo una buena fuente de nuevos fármacos para el tratamiento del dolor, en especial en el caso de los anticonvulsivos. El último de una larga lista de descubrimientos de este tipo de fármacos es el levetiracetam, que inicialmente mostró eficacia en tres casos de dolor neuropático (Price 2004) y que, posteriormente, ha sido estudiado en 53 casos de neuropatías, radiculopatías y cefaleas, en los que, agregado a un esquema analgésico común, mejoró el dolor y la ansiedad en, aproximadamente, el 80% de los pacientes (Kaplan & Kaplan 2004). El interés en este fármaco reside también en un posible modo de acción único de unión a la proteína SV2A de la vesícula sináptica (Lynch et al 2004), lo que podría ser el punto de partida de una nueva familia de fármacos terapéuticos.

También se está evaluando el uso de agentes biológicos en el tratamiento del dolor. Por ejemplo, las mutaciones humanas en el factor de crecimiento del nervio (FCN) o su receptor, el trkA, produce insensibilidad congénita al dolor, neuropatía periférica de pequeñas fibras y un grado variable de disfunción autonómica (Einasdottir et al 2004). Actualmente, se ha iniciado la fase I de ensayos clínicos de un anticuerpo frente al FCN (RI624) que permitirá evaluar su efecto en el tratamiento del dolor agudo y crónico (comunicación de Rinat Pharma, junio 2004). Aunque está claro que el bloqueo de las acciones del FCN en animales produce un poderoso efecto antinociceptivo, el tiempo dirá si este abordaje se puede utilizar de forma segura en los humanos.

Nuestro acercamiento a todas las nuevas hipótesis se debe realizar de forma cautelosa hasta que se cuente con una sólida evidencia clínica de su eficacia mediante ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, y es necesario continuar la investigación básica original para descubrir nuevas moléculas.

Bibliografía

Aiyar N, Daines R A, Disa J et al 2001 Pharmacology of SB-273779, a non-peptide calcitonin gene-related peptide 1 receptor antagonist. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 296:768–775

Akopian A N, Sivlotti L, Wood J N 1996 A tetrodotoxin resistant voltage gated sodium channel expressed by sensory neurones. Nature 379:257–262

Alessandri-Haber N, Dina O A, Yeh J J et al 2004 Transient receptor potential vanilloid 4 is essential in chemotherapy-induced neuropathic pain in the rat. Journal of Neuroscience 24:4444–4452

Arain S R, Ruehlow R M, Uhrich T D et al 2004 The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. Anesthesia and Analgesia 98:153–158

Backonja M, Glanzman R L 2003 Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. Clinical Therapy 25:81–104

Badio B, Daley J W 1994 Epibatidine, a potent analgesic and nicotinic agonist. Molecular Pharmacology 45:563–569

Ballet S, Aubel B, Mauborgne A et al 2001 The novel analgesic, cizolirtine, inhibits the spinal release of substance P and CGRP in rats. Neuropharmacology 40:578–589

Bandolier 2003 Acute pain. Bandolier Extra February:1–22

Bannon A W, Decker M W, Curzon P et al 1998 ABT-594 [(R)-5-(2-azetidinylmethoxy)-2-chloropyridine]: a novel, orally effective antinociceptive agent acting via neuronal nicotinic acetylcholine receptors: II. In vivo characterisation. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 285:787–794

Belfrage M, Segerdahl M, Arner S et al 1999 The safety and efficacy of intrathecal adenosine in patients with chronic neuropathic pain. Anesthesia and Analgesia 89:136–142

Bergstrom M, Hargreaves R J, Burns H D et al 2004 Human positron emission tomography studies of brain neurokinin 1 receptor occupancy by aprepitant. Biological Psychiatry 55:1007–1012

Bitner R S, Nikkel A L, Curzon P et al 1998 Role of the nucleus raphe magnus in antinociception produced by ABT-594: immediate early gene responses possibly linked to neuronal nicotinic acetylcholine receptors on serotoninergic neurons. Journal of Neuroscience 18:5426–5432

Bowersox S S, Valentino K L, Luther R R 1994 Neuronal voltage-sensitive calcium channels. Drug News and Perspectives 7:261-268

Boyce S, Hill R G 2004 Substance P (NK_1) receptor antagonists – analgesics or not? In: Holzer P (ed) Handbook of experimental pharmacology. Tachykinins, Vol 164. Springer-Verlag, Berlin, p 441–457

Boyce S, Wyatt A, Webb J K et al 1999 Selective NMDA receptor NR2B antagonists induce antinociception without motor dysfunction: correlation with restricted distribution of NR2B subunit in dorsal horn. Neuropharmacology 38:611–623

Boyce S, Ali Z, Hill R G 2001 New developments in analgesia. Drug Discovery World 2:31–35

Bradley R H, Barkin R L, Jerome J et al 2003 Efficacy of venlafaxine for the long term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder. American Journal of Therapeutics 10:318–323

Briley M 2003 New hope in the treatment of painful symptoms in depression. Current Opinion in Investigational Drugs 4:42–45

Bryans J S, Wustrow D J 1999 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. Medicinal Research Reviews 19:149–177

Buggy D J, Toogood L, Maric S et al 2003 Lack of analgesic efficacy of oral δ-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. Pain 106:169–172

Carr D B, Goudas L C, Denman W T et al 2004 Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain; a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Pain 108:17–27

Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M et al 1997 The capsaicin receptor: a heat activated ion channel in the pain pathway. Nature 389:816–824

Chen L C, Elliott R A, Ashcroft D M 2004 Systematic review of the analgesic efficacy and tolerability of COX-2 inhibitors in post-operative pain control. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 29:215–229

Choe H, Kim J-S, Ko S-H et al 1998 Epidural verapamil reduces analgesic consumption after lower abdominal surgery. Anesthesia and Analgesia 86:786–790

Clark A J, Ware M A, Yazer E et al 2004 Patterns of cannabis use among patients with multiple sclerosis. Neurology 62:2098–2100

Colpaert F C, Tarayre J P, Koek W et al 2002 Large-amplitude $5\text{-}HT_{1A}$ receptor activation: a new mechanism of profound central analgesia. Neuropharmacology 43:945–958

Connor H E, Bertin L, Gillies S et al 1998 Clinical evaluation of a novel, potent, CNS penetrating NK_1 receptor antagonist in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 18:392

Cook L, Schmidt W K 1997 DUP-631: unique analgesia and biochemical profile of a serotonin–norepinephrine uptake inhibitor [abstract]. American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) Meeting, Acapulco, Mexico

Coombs D W, Saunders R L, LaChance D et al 1985 Intrathecal morphine tolerance: use of intrathecal clonidine, DADLE and intraventricular morphine. Anesthesiology 62:357–363

Cumberbatch M J, Hill R G, Hargreaves R J 1998 Differential effects of the $5\text{-}HT_{1D/1B}$ receptor agonist naratriptan on trigeminal versus spinal nociceptive responses. Cephalalgia 18:659–663

De Felipe C, Herrero J F, O'Brien J A et al 1998 Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. Nature 329:394–397

Decker M W, Meyer M D, Sullivan J P 2001 The therapeutic potential of nicotinic acetylcholine receptor agonists for pain control. Expert Opinion on Investigational Drugs 10:1819–1830

Detke M J, Lu Y, Goldstein D J et al 2002 Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Journal of Clinical Psychiatry 63:308–315

Diaz A, Dickenson A H 1997 Blockade of spinal N- and P-type, but not L-type, calcium channels inhibits the excitability of rat dorsal horn neurones produced by subcutaneous formalin inflammation. Pain 69:93–100

Dickson M, Gagnon J P 2004 Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. Nature Reviews. Drug Discovery 3:417–429

Donelly-Roberts D L, Puttfarken P S, Kuntzweiler T A et al 1998 ABT-594 [(R)-5-(2-azetidinylmethoxy)-2-chloropyridine]: a novel, orally effective antinociceptive agent acting via neuronal nicotinic acetylcholine receptors: I. In vitro characterisation. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 285:777–786

Dworkin R H, Corbin A E, Young J P et al 2003 Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. Neurology 60:1274–1283

Ebersberger A, Anton F, Tolle T R et al 1995 Morphine, $5\text{-}HT_2$ and $5\text{-}HT_3$ receptor antagonists reduce c-fos expression in the trigeminal nuclear complex following noxious chemical stimulation of the rat nasal mucosa. Brain Research 676:336–342

Eckhardt K, Ammon S, Hoffman U et al 2000 Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. Anesthesia and Analgesia 91:185–191
Edvinsson L 2003 New therapeutic target in primary headaches – blocking the CGRP receptor. Expert Opinion on Therapeutic Targets 7:377–383
Eide P K, Stubhaug A 1997 Relief of glossopharyngeal neuralgia by ketamine-induced N-methyl aspartate receptor blockade. Neurosurgery 41:505–508
Eide P K, Stubhaug A, Oye I et al 1995 Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. Pain 61:221–228
Einasdottir E, Carlsson A, Minde J et al 2004 A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. Human Molecular Genetics 13:799–805
Eisenach J C, Rauck R L, Buzzanell C et al 1989 Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: phase I. Anesthesiology 71:647–652
Eisenach J C, DuPen S, Dubois M et al 1995 Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. Pain 61:391–399
Eisenach J C, Carpenter R, Curry R 2003 Analgesia from a peripherally active kappa-opioid receptor agonist in patients with chronic pancreatitis. Pain 101:89–95
England J D, Happel L T, Kline D G et al 1996 Sodium channel accumulation in humans with painful neuromas. Neurology 47:272–276
Epping-Jordan M P, Watkins S S, Koob G F et al 1998 Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. Nature 393:76–79
Errante L D, Williamson A, Spencer D D et al 2002 Gabapentin and vigabatrin increase GABA in the human neocortical slice. Epilepsy Research 49:203–210
Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C et al 2002 The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. Anesthesia and Analgesia 95:985–991
Ferreira J, Campos M M, Araujo R et al 2002 The use of kinin B_1 and B_2 receptor knockout mice and selective antagonists to characterize the nociceptive responses caused by kinins at the spinal level. Neuropharmacology 43:1188–1197
Field M J, Oles R J, Lewis A S et al 1997 Gabapentin (neurontin) and 3-(+)-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. British Journal of Pharmacology 121:1513–1522
Field M J, McLeary S, Boden P et al 1998 Involvement of the central tachykinin NK_1 receptor during maintenance of mechanical hypersensitivity induced by diabetes in the rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 285:1226–1232
Fields H L, Rowbotham M C, Devor M 1997 Excitability blockers: anticonvulsants and low concentration local anaesthetics in the treatment of chronic pain. In: Dickenson A, Besson J-M (eds) The pharmacology of pain. Springer-Verlag, Berlin, p 93–116
Fiorucci S, Santucci L, Wallace J L et al 2003 Interaction of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor with aspirin and NO-releasing aspirin in the human gastric mucosa. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 100:10937–10941
Gammaitoni A R, Alvarez N A, Galer B S 2002 Pharmacokinetics and safety of continuously applied lidocaine patches 5%. American Journal of Health-System Pharmacy 59:2215–2220
Garry E M, Fleetwood-Walker S M 2004 Organizing pains. Trends in Neurosciences 27:292–294
Gear R W, Gordon N C, Miaskowski C et al 2003 Dose ratio is important in maximizing naloxone enhancement of nalbuphine analgesia in humans. Neuroscience Letters 351:5–8
Gee N S, Brown J P, Dissanayake V U K et al 1996 The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a calcium channel. Journal of Biological Chemistry 271:5768–5776
Gelber D A, Good D C, Dromerick A et al 2001 Open-label dose-titration safety and efficacy study of tizanidine hydrochloride in the treatment of spasticity associated with chronic stroke. Stroke 32:1841–1846
Gengo P J, Petit H O, O'Neill S J et al 2003 DPI-3290 [(+)-3-((α-R)-α((2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-hydoroxybenzyl)-*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-methylbenzamide]. I. A mixed opioid agonist with potent antinociceptive activity. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 307:1221–1226
Godfrey R G 1996 A guide to the understanding and use of tricyclic antidepressants in the overall management of fibromyalgia and other chronic pain syndromes. Archives of Internal Medicine 156:1047–1052
Goldstein D J, Wang O, Saper J R et al 1997 Ineffectiveness of neurokinin-1 antagonist in acute migraine: a crossover study. Cephalalgia 17:785–790
Goldstein D J, Wang O, Todd T E 1998 Lanepitant in osteoarthritis pain. Clinical Pharmacology and Therapeutics 63:168
Goldstein D J, Offen W W, Klein E G 1999 Lanepitant, an NK_1 antagonist, in migraine prophylaxis. Clinical Pharmacology and Therapeutics 65:Abstr
Goldstein D J, Roon K I, Offen W W et al 2001 Selective serotonin 1F($5\text{-}HT_{1F}$) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial. Lancet 358:1230–1234
Gomez-Mancilla B, Cutler N R, Leibowitz M T et al 2001 Safety and efficacy of PNU-142633, a selective $5\text{-}HT_{1D}$ agonist, in patients with acute migraine. Cephalalgia 21:727–732
Gosy E 2001 Spectrum of the clinical use of Zanaflex (tizanidine) in pain management. In: Krames E, Reig E (eds) Practice of neurology and pain management. Monduzzi Editore, Bologna, p 385–389
Gougat J, Ferrari B, Sarran L et al 2004 SSR240612 [(2R)-2-[((3R)-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-[[(6-methoxy-2-naphthyl)sulfonyl]amino]propanoyl) amino]-3-(4-[[2R,6S)-2,6-dimethylpiperidinyl] methyl]phenyl)-N-isopropyl-N-methylpropanamide hydrochloride], a new nonpeptide antagonist of the bradykinin B_1 receptor: biochemical and pharmacological characterization. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 309:661–669
Graul A I 2003 Annual update 2003: drugs for pain and anesthesia. Drugs of the Future 28:489–524
Gunthorpe M J, Rami H K, Jerman J C et al 2004 Identification and characterization of SB-366791, a potent and selective vanilloid receptor (VR1/TRPV1) antagonist. Neuropharmacology 46:133–149
Hill C M, Balkenohl M, Thomas D W et al 2001 Pregabalin in patients with postoperative dental pain. European Journal of Pain 5:119–224
Hill R G 2003 New targets for analgesic drugs. In: Dostrovsky J O, Carr D B, Koltzenburg M (eds) Proceedings of the 10th World Congress on Pain. Progress in pain research and management, Vol 24. IASP Press, Seattle, p 419–435
Hill R G 2004 Can the evaluation of drugs in animal pain models reliably predict the ability to produce clinical analgesia? In: Villaneuva L, Dickenson A, Ollat H (eds) The pain system in normal and pathological states: a primer for clinicians. Progress in pain research and management, Vol 31. IASP Press, Seattle pp 247–258
Hohmann A G, Farthing J N, Zvonok A M et al 2004 Selective activation of cannabinoid CB_2 receptors suppresses hyperalgesia evoked by intradermal capsaicin. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 308:446–453
Houtchens M K, Richert J R, Sami A et al 1997 Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 3:250–253
Jones B J, Blackburn T P 2002 The medical benefit of 5-HT research. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 71:555–568
Jordt S-E, Bautista D M, Chuang H-H et al 2004 Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. Nature 427:260–265
Jorum E, Warnke T, Stubhaug A 2003 Cold allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: the effect of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine – a double blind, cross over comparison with alfentanil and placebo. Pain 101:229–235
Kamata M, Naito S, Takahashi H, Higuchi H 2003 Milnacipran for the treatment of chronic pain. Human Psychopharmacology 18:575–576
Kaplan M, Kaplan L 2004 Levetiracetam as an adjunct to other AEDs in the treatment of stable, satisfied chronic pain. Journal of Pain 5(Suppl 1):56
Laird J M A, Mason G S, Webb J et al 1996 Effects of a partial agonist and a full antagonist acting at the glycine site of the NMDA receptor on inflammation-induced mechanical hyperalgesia in rats. British Journal of Pharmacology 117:1487–1492
Lakhlani P P, MacMillan L B, Guo T Z et al 1997 Substitution of a mutant α_{2A}-adrenergic receptor via 'hit and run' gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 94:9950–9955
Lynch B A, Lamberg N, Nocka K et al 2004 The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 101:9861–9866
Maizels M, Scott B, Cohen W et al 1996 Intranasal lidocaine for treatment of migraine. Journal of the American Medical Association 276:319–321
Malesci A, Pezzilli R, Damato M et al 2003 CCK-1 receptor blockade for treatment of biliary colic: a pilot study. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 18:333–337
Malmberg A B, Yaksh T L 1995 Effect of continuous intrathecal infusion of ω-conopeptides, N-type calcium channel blockers, on behaviour and antinociception in the formalin and hotplate tests in rats. Pain 60:83–90
Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Reboul P et al 2003 Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. Annals of the Rheumatic Diseases 62:501–509
Mason G S, Cumberbatch M J, Hill R G et al 2002 The bradykinin B_1 receptor antagonist B9858 inhibits a nociceptive spinal reflex in rabbits. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 80:264–268
Mason L, Moore A, Derry S et al 2004 Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. British Medical Journal 328:991–995
Matthew I R, Ogden G R, Frame J W et al 2000 Dose response and safety of cizolirtine citrate (E-4018) in patients with pain following extraction of third molars. Current Medical Research and Opinion 16:107–114
McCartney C J L, Sinha A, Katz J 2004 A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. Anesthesia and Analgesia 98:1385–1400
McCleane G J M 1998 The cholecystokinin antagonist proglumide enhances the analgesic efficacy of morphine in humans with chronic benign pain. Anesthesia and Analgesia 87:1117–1120
McCleane G J M 2003 A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the cholecystokinin 2 antagonist L-365260 as an adjunct to strong opioids in chronic human neuropathic pain. Neuroscience Letters 338:151–154
McClure J H, Wildsmith J A W 1991 Conduction blockade for postoperative analgesia. Edward Arnold, London, p 230
McQuay H, Carroll D, Jadad A R et al 1995 Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. British Medical Journal 311:1047–1052
McQuay H J, Tramer M, Nye B A et al 1996 Systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 68:217–227
Miljanich G P, Ramachandran J 1995 Antagonists of neuronal calcium channels: structure, function and therapeutic implications. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 35:707–734
Millan M J 1997 The role of descending noradrenergic and serotoninergic pathways in the modulation of nociception: focus on receptor multiplicity. In: Dickenson A, Besson J-M (eds) The pharmacology of pain. Springer-Verlag, Berlin, p 385–446
Mogil J S, Wilson S G, Chesler E J et al 2003 The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 100:4867–4872
Murdoch Ritchie J M 1994 Mechanism of action of local anaesthetics. In: Fields H L, Liebeskind J C (eds) Progress in pain research and management. IASP Press, Seattle, p 189–204
Naef M, Curatolo M, Petersen-Felix S et al 2003 The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions. Pain 105:79–88
Navari R M, Reinhardt R R, Gralla R J et al 1999 Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. L-754,030

Antiemetic Trials Group. New England Journal of Medicine 340:190–195
Nebe J, Vanegas H, Neugebauer V et al 1997 ω-Agatoxin IVA, a P-type calcium channel antagonist, reduces nociceptive processing in spinal cord neurons with input from the inflamed but not from the normal knee joint – an electrophysiological study in the rat in vivo. European Journal of Neuroscience 9:2193–2201
Nebe J, Vanegas H, Scaible H-G 1998 Spinal application of ω-conotoxin GIVA, an N-type calcium channel antagonist, attenuates enhancement of dorsal spinal neuronal responses caused by intra-articular injection of mustard oil in the rat. Experimental Brain Research 120:61–69
Nelson L 2004 One slip and you're dead. Nature 429:798–799
Neugebauer V, Vanegas H, Nebe J et al 1996 Effects of N-, L-type calcium channel antagonists on the responses of spinal cord neurons to mechanical stimulation of the normal and the inflamed knee joint. Journal of Neurophysiology 76:3740–3749
Nikolajsen L, Hansen P O, Jensen T S 1997 Oral ketamine therapy in the treatment of postamputation stump pain. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 41:427–429
Nitu A N, Wallihan R, Skljarevski V et al 2003 Emerging trends in the pharmacotherapy of chronic pain. Expert Opinion on Investigational Drugs 12:545–559
Notcutt W, Price M, Miller R et al 2004 Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'n of 1' studies. Anesthesia 59:440–452
Olesen J, Diener H-C, Husstedt I W et al 2004 Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. New England Journal of Medicine 350:1104–1110
Ophoff R A, Terwindt G M, Vergouwe M N et al 1996 Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{++} channel gene CACNL1A4. Cell 87:543–552
Pancrazio J J, Kamatchi G L, Roscoe A K et al 1998 Inhibition of neuronal Na^+ channels by antidepressant drugs? Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 284:208–214
Pandey C K, Bose N, Garg G et al 2002 Gabapentin for the treatment of pain in Guillain-Barré syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. Anesthesia and Analgesia 95:1719–1723
Petersen K L, Maloney A, Hoke F et al 2003 A randomized study of the effect of oral lamotrigine and hydromorphone on pain and hyperalgesia following heat/capsaicin sensitization. Journal of Pain 4:400–406
Petrillo P, Angelici O, Bingham S et al 2003 Evidence for a selective role of the δ-opioid agonist (8R-(4bS*,8aα,8aβ,12bβ)7,10-dimethyl-methoxy-11-(2-methylpropyl)oxycarbonyl 5,6,7,8,12,12b-hexahydro-9H)-4,8-methanobenzofurol(3,2-e)pyrrolo(2,3-g)isoquinoline HCl (SB-235863) in blocking hyperalgesia associated with inflammatory and neuropathic pain responses. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 307:1079–1089
Planells-Cases R, Garcia-Martinez C, Royo M et al 2003 Small molecules targeting the vanilloid receptor complex as drugs for inflammatory pain. Drugs of the Future 28:787–795
Price M J 2004 Levetiracetam in the treatment of neuropathic pain: three case studies. Clinical Journal of Pain 20:33–36
Pud D, Eisenberg E, Spitzer A et al 1998 The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo controlled trial. Pain 75:349–354
Quasthoff S, Grosskreutz J, Schroder J M et al 1995 Calcium potentials and tetrodotoxin resistant sodium potentials in unmyelinated C fibres of biopsied human sural nerve. Neuroscience 69:955–965
Rashid M D H, Inoue M, Matsumoto M et al 2004 Switching of bradykinin-mediated nociception following partial sciatic nerve injury in mice. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 308:1158–1164
Rawlins M D 2004 Cutting the cost of drug development? Nature Reviews. Drug Discovery 3:360–364
Rice A S C, Maton S; Postherpetic Neuralgia Study Group 2001 Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. Pain 94:215–224
Rizzo M A, Kocsis J D, Waxman S G 1996 Mechanisms of paresthesiae, dysesthesiae and hyperesthesiae: role of Na^+ channel heterogeneity. European Neurology 36:3–12
Robbins W R, Staats P S, Levine J et al 1998 Treatment of intractable pain with topical large-dose capsaicin; preliminary report. Anesthesia and Analgesia 86:579–583
Rose M A, Kam P C A 2002 Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. Anesthesia 57:451–462
Rosenberg J M, Harrell C, Ristic H et al 1997 The effect of gabapentin on neuropathic pain. Clinical Journal of Pain 13:251–255
Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A 1996 Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. Clinical Journal of Pain 12:56–58
Rupniak N M J, Boyce S, Williams A R et al 1993 Antinociceptive activity of NK_1 receptor antagonists: non-specific effects of racemic RP-67580. British Journal of Pharmacology 110:1607–1613
Rupniak N M J, Patel S, Marwood R et al 1994 Antinociceptive and toxic effects of (+)-epibatidine oxalate attributable to nicotinic agonist activity. British Journal of Pharmacology 113:1487–1493
Rupniak N M J, Carlson E, Boyce S et al 1995 Enantioselective inhibition of the formalin paw late phase by the NK_1 receptor antagonist L-733,060 in gerbils. Pain 67:188–195
Rush A M, Elliot J R 1997 Phenytoin and carbamazepine: differential inhibition of sodium currents in small cells from adult rat dorsal root ganglia. Neuroscience Letters 226:95–98
Sabatowski R, Galvez R, Cherry D A et al 2004 Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. Pain 109:26–35
Salt T E, Hill R G 1983 Transmitter candidates of somatosensory primary afferent fibres. Neuroscience 10:1083–1103
Sang C M 2002 Clinically available glutamate receptor antagonists in neuropathic pain states. In: Sirinathsinghji D J S, Hill R G (eds) NMDA antagonists as potential analgesic drugs. Birkhauser, Basel, p 165–180
Sang C N, Hostetter M P, Gracely R H et al 1998 AMPA/kainate antagonist LY293558 reduces capsaicin-evoked hyperalgesia but not pain in normal skin in humans. Anesthesiology 89:1060–1067
Sang C N, Weaver J J, Jinga L et al 2003 The NR2B subunit-selective NMDA receptor antagonist CP-101,606 reduces pain intensity in patients with central and peripheral neuropathic pain. Society of Neuroscience Abstract 814.9
Sang C N, Ramadan N M, Wallihan R G et al 2004 LY-293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well tolerated in acute migraine. Cephalalgia 24:596–602
Santillan R, Hurle M A, Armijo J A et al 1998 Nimodipine-enhanced opiate analgesia in cancer patients requiring morphine dose escalation: a double blind placebo-controlled study. Pain 76:17–26
Sawynok J 2003 Topical and peripherally acting analgesics. Pharmacological Reviews 55:1–20
Scadding J W 2003 Neuropathic pain. Advances in Clinical Neuroscience and Rehabilitation 3:8–14
Scheinfeld N 2003 The role of gabapentin in treating diseases with cutaneous manifestations and pain. International Journal of Dermatology 42:491–495
Schelkun R M, Yuen P W, Malone T C et al 1999 Synthesis and biological activity of substituted bis-(4-hydroxyphenyl)methanes as N-type calcium channel blockers. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9:2447–2452
Schmidt B L, Gear R W, Levine J D 2003 Response of neuropathic trigeminal pain to the combination of low-dose nalbuphine plus naloxone in humans. Neuroscience Letters 343:144–146
Schmuck K, Ullmer C, Kalkman O et al 1996 Activation of meningeal 5-HT_{2B} receptors: an early step in the generation of migraine headache? European Journal of Neuroscience 8:959–967
Scholz A, Kuboyama N, Hempelmann G et al 1998 Complex block of TTX-resistant Na^+ currents by lidocaine and bupivacaine reduce firing frequency in DRG neurons. Journal of Neurophysiology 79:1746–1754
Shembalkar P, Taubel J, Abadias R et al 2001 Cizolirtine citrate (E-4018) in the treatment of chronic neuropathic pain. Current Medical Research and Opinion 17:262–266
Shepheard S, Edvinsson L, Cumberbatch M et al 1999 Possible antimigraine mechanisms of action of the 5HT_{1F} receptor agonist LY334370. Cephalalgia 19:851–858
Simmons R M A, Li D L, Hoo K H et al 1998 Kainate GluR5 receptor subtype mediates the nociceptive response to formalin in the rat. Neuropharmacology 37:25–36
Simpson D M, McArthur J C, Olney R et al 2003 Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies. A placebo-controlled trial. Neurology 60:1508–1514
Simpson K, Serpell M, McCubbins T D et al 2002 Neuropathic pain in patients using a CCK-antagonist devazepide (DEVACADE) as an adjunct to strong opioids: a multidose study. The 10th World Congress on Pain, Abstract 1443
Sindrup S H, Bach F W, Madsen C et al 2003 Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 60:1284–1289
Sirinathsinghji D J S, Hill R G (eds) 2002 NMDA antagonists as potential analgesic drugs. Birhauser, Basel
Sjolund K-F, Segerdahl M, Sollevi A 1999 Adenosine reduces secondary hyperalgesia in two human models of cutaneous inflammatory pain. Anesthesia and Analgesia 88:605–610
Snijdelaar D G, Koren G, Katz J 2004 Effects of perioperative oral amantadine on postoperative pain and morphine consumption in patients after radical prostatectomy: results of a preliminary study. Anesthesiology 100:134–141
Spande T F, Garraffo H M, Edwards M W et al 1992 Epibatidine: a novel (chloropyridyl) azabicycloheptane with potent analgesic activity from an Ecuadorian poison frog. Journal of the American Chemical Society 114:3475–3478
Staats P S, Yearwood T, Charapata S G et al 2004 Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized, controlled trial. Journal of the American Medical Association 291:63–70
Stone L S, Broberger C, Vulchanova L et al 1998 Differential distribution of α_{2A} and α_{2C} adrenergic receptor immunoreactivity in the rat spinal cord. Journal of Neuroscience 18:5928–5937
Stubhaug A, Breivik H, Eide P K et al 1997 Mapping of punctate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery.
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 41:1124–1132
Su D-S, Markowitz M K, DiPardo R M et al 2003 Discovery of a potent, non-peptide bradykinin B_1 receptor antagonist. Journal of the American Chemical Society 125:7516–7517
Su X, Joshi S K, Kardos S et al 2002 Sodium channel blocking actions of the kappa-opioid receptor agonist U-504888 contribute to its visceral antinociceptive effects. Journal of Neurophysiology 87:1271–1279
Szallasi A 1997 Perspectives on vanilloids in clinical practice. Drug News and Perspectives 10:522–527
Taylor C P 1998 Mechanisms of action of gabapentin. Drugs of Today 34:3–11
Tremont-Lukats L W, Megeff C, Backonja M M 2000 Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanism of action and place in therapy. Drugs 60:1029–1052
Turan A, Karamanhoglu B, Memis D et al The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. Anesthesia and Analgesia 98:1370–1373
Veneroni O, Maj R, Calabresi M et al 2003 Anti-allodynic effect of NW-1029, a novel Na^+ channel blocker, in experimental animal models of inflammatory and neuropathic pain. Pain 102:17–25
Villetti G, Bergamaschi M, Bassani F et al 2003 Antinociceptive activity of the N-methy-D-aspartate receptor antagonist N-(2-indanyl)-glycinamide hydrochloride (CHF3381) in experimental models of inflammatory and neuropathic pain. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 306:804–814

Wallace M S, Rowbotham M C, Katz N P et al 2002 A randomized, double-blind, placebo controlled trial of a glycine antagonist in neuropathic pain. Neurology 59:1694–1700

Wang Y, Toth A, Tran R et al 2003 High-affinity partial agonists of the vanilloid receptor. Molecular Pharmacology 64:325–333

Warner T D, Mitchell J A 2004 Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic. FASEB Journal 18:790–804

Warnke T, Stubhaug A, Jorum E 1997 Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced hyperalgesia in man: a double blind, crossover comparison with morphine and placebo. Pain 72:99–106

Webb J, Kamali F 1998 Analgesic effects of lamotrigine and phenytoin on cold induced pain: a cross over, placebo controlled study in healthy volunteers. Pain 76:357–363

Williamson D J, Hill R G, Shepheard S L et al 2001 The anti-migraine 5-$HT_{1B/1D}$ agonist rizatriptan inhibits neurogenic dural vasodilation in anaesthetized guinea-pigs. British Journal of Pharmacology 133:1029–1034

Wood M R, Kim J J, Han W et al 2003 Benzodiazepines as potent and selective bradykinin B1 antagonists. Journal of Medicinal Chemistry 46:1803–1806

Wrigglesworth R, Walpole C S J, Bevan S et al 1996 Analogues of capsaicin with agonist activity as novel analgesic agents: structure activity studies. 4. Potent, orally active analgesics. Journal of Medicinal Chemistry 39:4942–4951

Zimmer A, Zimmer A M, Baffi J et al 1998 Hypoalgesia in mice with a targeted deletion of the tachykinin I gene. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 95:2630–2635

Zvartau-Hind M, Din M U, Gilani A et al 2000 Topiramate relieves refractory trigeminal neuralgia in MS patients. Neurology 55:1587–1588

CAPÍTULO 36

Neurocirugía supratentorial para el tratamiento del dolor

Jan M. Gybels y Ron R. Tasker

Resumen

Se describen la talamotomía estereotáxica medial y basal, la ablación hipofisaria, la girectomía precentral y poscentral y las lesiones en el sistema límbico para el tratamiento del dolor. Estos procedimientos lesivos del cerebro supratentorial, en la actualidad se realizan de forma infrecuente, y han sido reemplazados por la estimulación cerebral y por la administración intraventricular de fármacos. La potencia de la evidencia de la eficacia de estos diversos procedimientos lesivos quirúrgicos para el alivio del dolor crónico es débil, debido a que no son posibles los procedimientos doble ciego controlados por placebo. Sin embargo, las publicaciones de autoridades respetables en la materia muestran que se han obtenido resultados muy notables en síndromes dolorosos «intratables», y esto es más evidente en el dolor nociceptivo que en el dolor de carácter neuropático. Además, estas intervenciones han ofrecido la oportunidad de realizar observaciones electrofisiológicas de las estructuras cerebrales supratentoriales durante los procedimientos estereotáxicos en pacientes completamente despiertos, revelando la actividad neuronal asociada con condiciones clínicas particulares.

INTRODUCCIÓN

En este capítulo, nos centraremos en los diversos procedimientos quirúrgicos lesivos realizados sobre las estructuras supratentoriales del cerebro para aliviar el dolor crónico (Cuadro 36.1). Para las estructuras infratentoriales del cerebro y, más en particular, las lesiones de la zona de entrada de la raíz dorsal del núcleo caudal y las tractotomías mesencefálicas, pontinas o protuberanciales y bulbares, el lector debe consultar el Capítulo 39. Estos procedimientos lesivos del cerebro son raramente realizados en la actualidad, desde el desarrollo de los procedimientos de estimulación eléctrica en las diferentes estructuras del cerebro y la administración intraventricular de fármacos.

En la Tabla 36.1 se resumen los resultados de una búsqueda de la base de datos PubMed. En cada ocasión, combinamos las palabras clave *dolor, neurocirugía, tratamiento* y *humano* con un término que describía una técnica neuroquirúrgica lesiva como se ha descrito en publicaciones estándar sobre el tratamiento neuroquirúrgico del dolor. Comparamos el número de artículos publicados durante los 5 años previos a la publicación de la cuarta edición del *Textbook of pain* (1999), dirigido por P. D. Wall y R. Melzack, con la cifra de artículos publicados durante los 5 años siguientes a su publicación, restringiendo nuestras búsquedas al período que comprendía entre junio de 1993 y mayo de 1998 y al período comprendido entre junio de 1998 y mayo del 2003, respectivamente.

Cuadro 36.1 Procedimientos quirúrgicos lesivos en el cerebro supratentorial para el tratamiento del dolor

- Los procedimientos quirúrgicos lesivos en el cerebro supratentorial para el dolor se realizan, en la actualidad, de forma infrecuente
- La potencia de la evidencia de su eficacia es débil
- La indicación ha sido sustituida progresivamente por la neuroestimulación y la administración intraventricular de fármacos

Tabla 36.1 Resultados de una búsqueda con ordenador de la base de datos PubMed: número de publicaciones con respecto a las intervenciones neuroquirúrgicas lesivas en el cerebro supratentorial

Técnica neuroquirúrgica lesiva	1 junio 1993 al 31 mayo 1998	1 junio 1998 al 31 mayo 2003
Talamotomía	13	6
Talamotomía medial	6	1
Talamotomía del núcleo dorsomediano	0	0
Talamotomía ventrocaudal	0	0
Talamolaminotomía	0	1
Pulvinarotomía	0	0
Hipotalamotomía	0	1
Destrucción hipofisaria	0	0
Lesión del telencéfalo	1	0
Lesión del lóbulo frontal	0	0
Tractotomía del subcaudado	0	0
Tractotomía	3	0
Leucotomía	3	5
Girectomía	3	4
Cingulotomía	3	4
Total (sin duplicados)	20	16

Realizamos el mismo procedimiento para las técnicas neuromoduladoras supratentoriales. Los resultados de esta búsqueda (Tabla 36.2) confirman, simplemente, lo que sospechábamos de forma intuitiva; la cifra de procedimientos neuroquirúrgicos lesivos para el dolor parece estar declinando lentamente, y se sustituye por las técnicas moduladoras supratentoriales, principalmente la estimulación cerebral profunda.

La Tabla 36.3 describe una jerarquía del tipo y la potencia de las pruebas de eficacia con, en la cima de la clasificación jerárquica, «evidencia potente de, como mínimo, una revisión sistemática de estudios controlados aleatorios bien diseñados múltiples», y en la parte

Tabla 36.2 Resultados de una búsqueda con ordenador de la base de datos PubMed: número de publicaciones con respecto a las técnicas neuromoduladoras supratentoriales

Otras técnicas neuroquirúrgicas	1 junio 1993 al 31 mayo 1998	1 junio 1998 al 31 mayo 2003
Estimulación cerebral profunda (o DBS)	8	29
Administración intraventricular de fármacos	9	4
Administración intraventricular de opioides (u opio)	10	4
Total (sin duplicados)	18	33

Tabla 36.3 Tipo y potencia de la evidencia de la eficacia

Grado	Descripción
I	Evidencia potente de, como mínimo, una revisión sistemática de múltiples estudios controlados aleatorios bien diseñados
II	Evidencia potente de, como mínimo, un estudio controlado aleatorio adecuadamente diseñado de tamaño apropiado
III	Evidencia procedente de estudios bien diseñados sin distribución aleatoria, grupo único pre, post, cohorte, series temporales o estudios caso-control equiparables
IV	Evidencia de estudios no experimentales bien diseñados de más de un centro o grupo de investigación
V	Opiniones de autoridades respetadas, basadas en la evidencia clínica, estudios descriptivos o descripciones de comités de expertos

(Reproducido de Kalso 2000, con permiso de la International Association for the Study of Pain.)

más baja, «opiniones de autoridades respetadas, basadas en evidencias clínicas, estudios descriptivos o descripciones de comités de expertos» (Kalso 2000).

La potencia de la evidencia para la eficacia de los diversos procedimientos quirúrgicos lesivos en el cerebro para el alivio del dolor crónico es, obviamente, débil. Los resultados disponibles no se han obtenido utilizando un estudio controlado con placebo debido a que los procedimientos a doble ciego no son posibles. A partir de la literatura médica disponible, es incluso difícil tomar como una medida del efecto del tratamiento la cifra necesaria para tratar y la cifra necesaria para lesionar. De hecho, otros parámetros, como la reputación de los autores, la forma en que se comportan en las reuniones internacionales, el tipo de preguntas que realizan después de una presentación, las instituciones donde trabajan y la calidad de sus publicaciones, concurren, todos ellos, en la formación de una opinión sobre la veracidad de los resultados descritos. Esto es igual en la zona baja de la clasificación jerárquica en la Tabla 36.3. Sin embargo, desde el trabajo pionero de Beecher (1959), la evaluación de los tratamientos neuroquirúrgicos para el dolor, aunque compleja y consumidora de gran cantidad de tiempo, ha mejorado de forma constante (Kupers & Gybels 1996).

Así, todavía puede encontrarse numerosa información sobre la cirugía lesiva en el sistema nervioso para el alivio del dolor en los libros de texto dedicados a la cirugía del dolor (Gybels & Sweet 1989, White & Sweet 1969, Burchiel 2002).

LESIONES EN EL DIENCÉFALO

Talamotomía estereotáxica

Talamotomía medial

Técnica. Los núcleos talámicos mediales «inespecíficos» intervenidos en la cirugía del dolor no pueden ser identificados con facilidad mediante métodos fisiológicos, aunque Sano y sus colaboradores fueron capaces de registrar neuronas nociceptivas en la lámina talámica interna (Sano et al 1970). En la mayoría de los centros, la localización depende del mapa de la posición de estos núcleos en relación con las comisuras o con el núcleo ventrocaudal (Cuadro 36.2). Las lesiones son realizadas como en la mesencefalotomía. Sin embargo, existe un escaso consenso en cuál de los diversos núcleos talámicos mediales debe constituir el objetivo óptimo. La Figura 36.1 ilustra una lesión combinada de tractotomía mesencefálica con talamotomía medial. Los triángulos ilustran los lugares donde la estimulación no indujo respuesta en el tálamo medial, aunque algunas respuestas se presentaron inferiormente desde la conducción del volumen hasta el lemnisco medial y el tracto espinotalámico, estimándose que la extensión de la corriente alcanza hasta un radio de 2-3 mm con la utilización de la microestimulación. La Figura 36.2 ilustra una talamotomía medial en un corte sagital en una resonancia magnética (RM) practicada 3 días después de la intervención quirúrgica.

Cuadro 36.2 Talamotomía medial

- La talamotomía medial interrumpe, probablemente, la transmisión en el tracto espinorreticulotalámico inespecífico
- La localización se realiza habitualmente con técnicas de imagen en condiciones estereotáxicas y con el mapa de la posición de los núcleos talámicos inespecíficos con respecto a los núcleos conectores sensitivos ventrocaudales identificados mediante estimulación eléctrica

Resultados. La talamotomía medial interrumpe, presumiblemente, la transmisión del dolor en el tracto espinorreticulotalámico inespecífico y, por este motivo, puede esperarse que alivie el dolor nociceptivo, principalmente el provocado por cáncer, aunque no el elemento disestésico, urente, difuso y constante del dolor neuropático, que se percibe en la parte del cuerpo donde se ha alterado la sensibilidad. Las revisiones bibliográficas apoyan esta idea, como se muestra en la Tabla 36.4, con una incidencia del 46% de alivio útil del dolor nociceptivo comparado con el 29% del dolor neuropático. Nuestra propia experiencia personal con los resultados de la talamotomía medial y la mesencefalotomía, tanto en el dolor nociceptivo como en el neuropático, es menos estimulante que las descripciones realizadas por otros autores (Cuadro 36.3).

Frente a estos viejos datos sobrios, Jeanmonod y colaboradores (véase la Tabla 36.4) han descrito que el 67% de los pacientes en dos series de 45 y 69 individuos que padecían dolor neuropático obtuvieron el 50-100% de alivio posteriormente a la lesión del núcleo centrolateral (Jeanmonod et al 1993, 1994). La explicación de Jeanmonod sugiere que ciertos elementos del dolor responden mejor que otros, principalmente las «crisis de dolor», alodinia táctil, hormigueo y «dolor eléctrico». El dolor profundo continuo, compresivo y desgarrador, así como la alodinia propioceptiva, responde menos satisfactoriamente. Jeanmonod

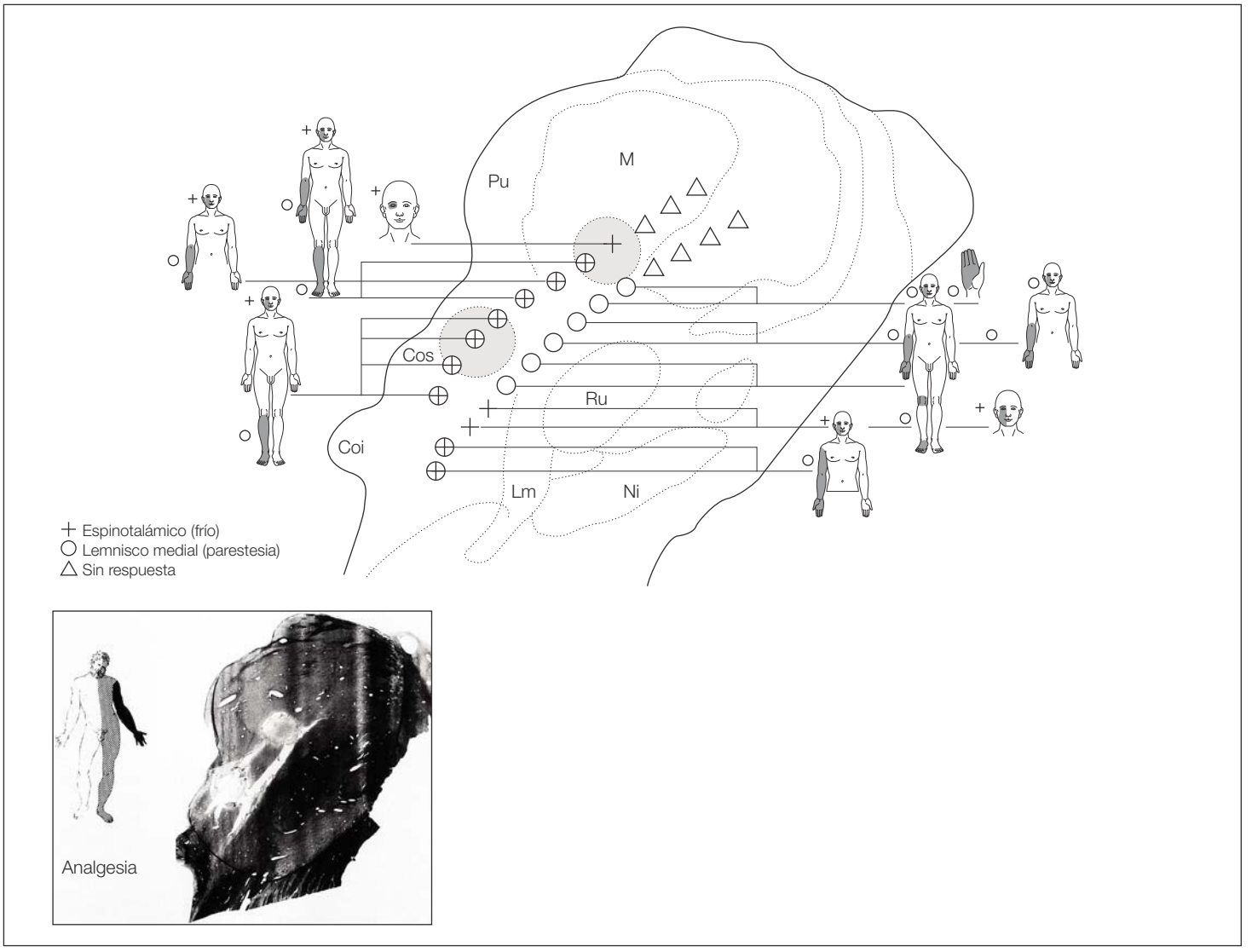


Fig. 36.1 Caso clínico de un varón con carcinoma recidivante de la encía posterior inferior tratado inicialmente mediante radioterapia. Se realizaron lesiones con radiofrecuencia, de forma estereotáxica, en el tracto espinotalámico mesencefálico derecho, en la unión del centro mediano derecho y en el núcleo parafascicular. El cuadro muestra (a la derecha) los hallazgos en la necropsia de una sección sagital del mesencéfalo y del tálamo a 9 mm de la línea media. La figura (a la izquierda) muestra la pérdida sensitiva producida, que consistió en una hemitermoanalgesia y una hemianalgesia izquierdas incompletas, con excepción de la extremidad superior izquierda donde la pérdida sensitiva fue completa en la evaluación clínica. No se observaron interferencias en la apreciación del sentido del tacto, posición o vibración. **Figura principal.** Reconstrucción de los datos fisiológicos obtenidos mediante la macroestimulación para la corroboración de las zonas diana. Las áreas grises del dibujo anatómico representan las lesiones, los triángulos, cruces y círculos, los lugares estimulados cada 2,0 mm a lo largo de dos trayectorias parasagitales. Los círculos vacíos representan las zonas donde se produjeron las parestesias contralaterales; las cruces, las zonas donde se indujeron sensaciones de frío contralaterales. Los círculos con cruces indican las zonas donde se presentaron ambas respuestas; los triángulos indican los lugares donde no se describió respuesta alguna con una estimulación de hasta 3 V. La pequeña figura gráfica muestra los campos proyectados de estas respuestas. Pu, pulvinar; M, núcleo dorsomediano; Cos, colículo superior; Coi, colículo inferior; Lm, lemnisco medial; Ru, núcleo rojo; Ni, sustancia negra.

y colaboradores establecieron que guiaban el procedimiento lesivo mediante el enfoque hacia las células que descargan en ráfagas (*bursting cells*) en el tálamo medial, que consideran como marcadoras de la hipersensibilidad neuronal de desaferenciación y generadoras de dolor.

El papel de las células que descargan en ráfagas. Jeanmonod, Rinaldi y colaboradores han reclamado la atención sobre la presencia de célu-las con un patrón explosivo de actividad espontánea a una frecuencia de 3,8 ± 0,7 Hz en el tálamo medial, considerándoles marcadores del dolor neuropático (Jeanmonod et al 1994, 1996, Rinaldi et al 1991). Jeanmonod y colaboradores establecieron que todas las ráfagas cumplieron los criterios extracelulares de las descargas en espigas de calcio de bajo umbral (Jeanmonod et al 1996). Proponen una fisiología común centrada en una hiperpolarización autoperpetuada de la membrana celular talámica, similar a la observada en el sueño de onda lenta, para los síntomas positivos sensitivos, motores y límbicos, como el dolor neurogénico, tinnitus, movimientos anormales, epilepsia y ciertos trastornos neuropsiquiátricos. Sin embargo, en lo que concierne al dolor, pueden realizarse diferentes interpretaciones sobre sus observaciones. Nosotros, por ejemplo, hemos observado las células que descargan en ráfagas en pacientes con dolor y también en pacientes sin dolor. El primer suceso tuvo tendencia a presentarse en el núcleo transmisor sensitivo, para tener campos receptores y para desencadenar, de hecho, de forma regular descargas distribuidas de forma regular. El otro suceso se presentó, ampliamente, a lo largo del tálamo lateral, no presentó campos receptores, y desencadenó descargas tanto de forma regular como irregular.

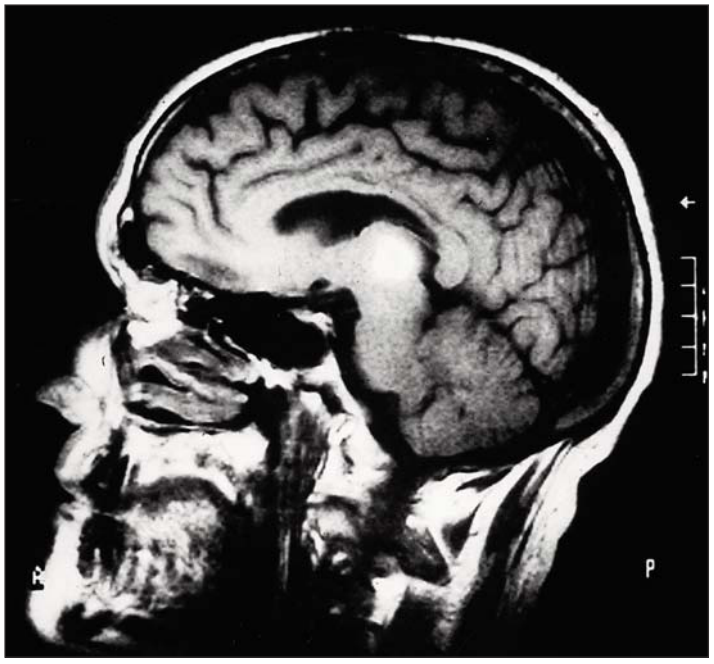


Figura 36.2 Imagen sagital de una resonancia magnética de un varón que había sido sometido a una talamotomía medial derecha 3 días antes por causa de un dolor intratable de origen desconocido en la pierna izquierda y en el abdomen. El procedimiento no se siguió de déficit neurológico (incluyendo el somatosensorial). El dolor no se alivió.

Talamotomía medial con bisturí gamma. El bisturí gamma es una compleja herramienta neuroquirúrgica que puede realizar cortes precisos en el tejido cerebral sin abrir la calota craneal, y la exposición a la radiación se restringe a una única sesión. Es un sistema que se compone de diferentes partes, de las cuales las más esenciales son:

- La unidad de radiación, que alberga la fuente de cobalto que produce los rayos gamma.
- Los colimadores adecuados para conseguir una dosis de radiación suficientemente elevada en el punto focal (isocentro) y para minimizar la dispersión.
- Una estructura estereotáxica para la localización.

Young y colaboradores describieron 24 talamotomías con bisturí gamma para dolor intratable; 15 de los pacientes fueron seguidos durante un promedio de 12 meses (Young et al 1995). El 27% de los pacientes estuvo, prácticamente, sin dolor durante el seguimiento, y el 33% obtuvo una mejoría superior al 50%. En otra publicación (Young et al 1994) correspondiente a 10 pacientes, cuatro de ellos tenían dolor provocado por trastornos de la columna, dos con neuralgia postherpética, uno con una lesión de la médula espinal, uno con «síndrome talámico», otro con anestesia facial dolorosa y otro con infarto del tronco cerebral; tres de ellos disfrutaron de un excelente control del dolor, y otros cuatro presentaron un alivio satisfactorio del mismo sin complicaciones. Particularmente, serán necesarias las evaluaciones cuidadosas de la radiotalamotomía para comparar su eficacia y seguridad con la de las técnicas convencionales.

Cuadro 36.3 Índices de éxito de la talamotomía medial

- ••El índice de éxito de la talamotomía medial para el alivio del dolor varía considerablemente entre los diferentes autores
- ••Por lo que respecta al alivio del dolor, podría ser que los tipos de dolor neuropático codeterminen el grado de éxito

Talamotomía basal

La transmisión táctil del tálamo en el núcleo ventrocaudal, que transmite también información nociceptiva, no se encuentra alterada, en forma alguna, en los intentos para aliviar el dolor, debido al elevado índice de complicaciones que se asocian con esta acción (véase Tabla 36.4); así, esta zona es la diana principal para la inserción de electrodos de estimulación cerebral profunda. Sin embargo, de forma tentadora, el efecto de la «microtalamotomía» al implantar un electrodo de estimulación cerebral profunda, puede abolir, de forma temporal, el dolor donde la talamotomía formal e incluso la estimulación cerebral profunda pueden fallar. Este núcleo es fácilmente identificado mediante macroestimulación, microestimulación o registro con microelectrodos (Lenz et al 1988, Tasker et al 1987), y su localización se utiliza para determinar el lugar de las estructuras adyacentes sin respuesta como el tálamo medial. La estimulación permite, de forma específica, la parestesia contralateral organizada somatotopográficamente (campos proyectados), mientras que los registros identifican las neuronas con campos receptores táctiles en la misma área de los campos proyectados. El cuerpo se encuentra representado, en el núcleo de transmisión táctil, en un homúnculo medial a lateral, con la representación intraoral con-

Tabla 36.4 Porcentajes de alivio útil del dolor y complicaciones posteriormente a las lesiones cerebrales destructivas supratentoriales por estereotaxia para el alivio del dolor crónico

Lugar de la lesión	Dolor neuropático			Dolor nociceptivo		
	N.º de casos	Alivio del dolor	Complicaciones (no especificadas)	N.º de casos	Alivio del dolor	Complicaciones
Ventrocaudal ± núcleos talámicos mediales, unilateral	56[a]	32%	32%	31	77%	32%
Tálamo medial (uni o bilateral)	47[b], 69[c]	29, 67%	4-21%	175	46%	7%
Pulvinar (uni o bilateral)	18[a]	22%	5%	26	88%	21%
Hipotálamo (uni o bilateral)	5[a]	0%	0%	12	67%	0%

[a] *Tasker 1982.*
[b] *Tasker 1984.*
[c] *Jeanmonod et al 1994.*

tigua a los núcleos talámicos mediales aproximadamente a 11-12 mm de la línea media, con el pie frente a la cápsula interna aproximadamente a 18 mm de la línea media. En el ángulo inferoposterior del núcleo ventrocaudal, particularmente a 14-16 mm en el plano sagital, un electrodo dirigido de forma parasagital que pasase de forma anterodorsal a posteroinferior encontrará un cambio brusco en la calidad de los campos proyectados, desde parestesias a otros campos con sensaciones de calor, frío o, en ocasiones, dolor. Los cambios de la organización somatotopográfica se presentan bruscamente. Con frecuencia, a medida que progresa el electrodo a través del núcleo ventrocaudal, se evidencian, de forma característica, respuestas parestésicas a lo largo de amplias distancias referidas a la extremidad superior contralateral hasta que se alcanza el área basal, cuando pueden cambiar, de forma brusca, a la extremidad inferior contralateral. Es en esta región fronteriza inferoposterior (Tasker 1976) donde las lesiones producen la pérdida sensitiva disociada contralateral, y pueden ser eficaces para el alivio del dolor crónico (Halliday & Logue 1972, Hassler 1972, Hassler & Riechert 1959, Hitchcock & Teixeira 1981, Siegfried & Krayenbühl 1972, Tasker et al 1982). Aunque los resultados son esperanzadores, las cifras son reducidas, por lo que es difícil extraer conclusiones con respecto a la utilidad de este procedimiento.

Pulvinarotomía

El núcleo pulvinar es un núcleo enigmático, y su implicación en la percepción dolorosa es incierta; Willis (1985) no incluye, en su revisión monográfica, la fisiopatología del dolor. La limitada experiencia descrita (Gybels & Sweet 1989, Kudo et al 1968, Laitinen 1977, Richardson & Zorub 1970, Tasker 1982,Whittle & Jenkinson 1995, Yoshii et al 1980, 1990) sugiere que la pulvinarotomía es más eficaz para el alivio del dolor del cáncer que para el dolor neuropático, y que el alivio del dolor tiende a ser de corta duración. Los estudios necrópsicos (Tasker 1982) sugieren que el supranúcleo del pulvinar es la diana preferible de elección. Una revisión bibliográfica personal (véase Tabla 36.4) sugirió que el 81% de los pacientes con dolor por cáncer presentaron un alivio de corta duración, mientras que únicamente el 22% de los pacientes con dolor neuropático mostraron alivio.

Hipotalamotomía

El grupo de Spiegel sugirió que el hipotálamo desempeñaba un papel en el proceso del dolor (Spiegel et al 1954). El centro hipotalámico se localiza a 2-5 mm lateralmente a la pared del tercer ventrículo, en un triángulo definido por el punto medio de la línea entre la comisura posterior y la comisura anterior, cuerpo mamilar y comisura posterior, donde la estimulación provoca la elevación de la tensión arterial y de la frecuencia del pulso, dilatación de las pupilas, inclinación del cuello y desincronización del electroencefalograma (Sano 1977, 1979).

Fairman (1972, 1973, 1976) describió el alivio del dolor posteriormente a la hipotalamotomía en el 76% de 54 pacientes con cáncer, con únicamente el 10% de complicaciones transitorias. Sano (1977) intervino quirúrgicamente a 20 pacientes. Ninguno de los siete que presentaban dolor neuropático evolucionó satisfactoriamente, aunque 9 de los 13 con dolor por cáncer (69%) sí lo hicieron. Otra experiencia publicada es similar (Levin 1993, Mayanagi & Sano 1988, Mayanagi et al 1978, Moser et al 1980, Sano 1979, Tasker 1982).Una revisión bibliográfica personal (véase Tabla 36.4) sugirió una probabilidad de dos tercios del total de alivio del dolor por cáncer, aunque se evidenció una tendencia a la recidiva del dolor postoperatoriamente. Se consideró que la diana de Sano (144) era la zona de proyección de las fibras Aδ, y los estudios posteriores han confirmado una vía de dolor espinohipotalámica.

Ablación hipofisaria

La ablación de la hipófisis se ha utilizado durante largo tiempo en el tratamiento del cáncer hormonodependiente y del dolor que lo acompaña. La introducción de alcohol en la glándula hipofisaria (Moricca 1974, 1976) ha simplificado enormemente el procedimiento y ha reducido su impacto en los pacientes enfermos. Se introduce una cánula a través de un acceso nasal, cruzando el seno esfenoidal y a través de la pared anterior o del suelo de la silla turca hasta que se confirma mediante radiología que se encuentra en la hipófisis. Este procedimiento puede realizarse también, de forma estereotáxica (Levin 1988). Se inyectan, en uno o múltiples lugares, cantidades crecientes en volúmenes de 0,1 ml de alcohol absoluto hasta alcanzar un total de 2,0 ml, mientras que se controlan las respuestas neurológicas.

No sólo se alivia el dolor del cáncer hormonodependiente (41-95% a corto plazo) sino también el del cáncer no hormonodependiente (69%). El dolor tiende a recidivar después de 3-4 meses, y las complicaciones incluyen mortalidad (2-6,5%), rinorrea de líquido cefalorraquídeo (3-20%), meningitis (0,3-1%), deficiencias visuales y oculomotoras (2-10%) y diabetes insípida (5-60%).

En una revisión bibliográfica, Levin (1988) observó una incidencia del alivio del dolor por cáncer del 75-94%, mientras que en sus propios 110 pacientes, presentaron alivio del dolor el 73-97%, dependiendo del tipo de cáncer que se estaba tratando. Los pacientes tuvieron tendencia a presentar recidivas, e incluso en aquellos pacientes que mostraban alivio, las exacerbaciones dolorosas se presentaron con frecuencia después de la intervención quirúrgica. Se observó únicamente un caso de rinorrea de líquido cefalorraquídeo en su serie y seis parálisis oculomotoras, con o sin deficiencias del campo visual.

Diversos estudios no han podido revelar el mecanismo del alivio del dolor por este procedimiento.

LESIONES EN EL TELENCÉFALO

Girectomía precentral y poscentral

White y Sweet resumieron los resultados de la girectomía poscentral hasta 1969 en su tratado clásico sobre el dolor. De 30 casos con éxito inicial en los 38 pacientes procedentes de 23 centros, únicamente siete persistieron con alivio del dolor a los 10 o más meses. Desde entonces, únicamente se han descrito unos pocos casos. Se han publicado tres en los cuales se realizó una girectomía precentral y poscentral, con alivio del dolor sin deficiencia motora, con desfiguración de la cara en dos de los casos (Lende et al 1971) o un mayor déficit sensitivo o motor (Sano 1977). El seguimiento más prolongado fue de 20 meses. Con esta evidencia limitada, se ha considerado la girectomía precentral y poscentral como una neurocirugía experimental. No obstante, es interesante destacar que desde la publicación inicial de Tsubokawa y colaboradores (Tsubokawa et al 1991), es la estimulación de la corteza motora y no de la corteza sensitiva la que puede conllevar el éxito en el alivio del dolor neurogénico.

Cirugía límbica

Hay que destacar en este momento la cingulotomía (Cuadro 36.4), aunque existen otras intervenciones sobre el sistema límbico, como la tractotomía subcaudada y la capsulotomía anterior. Su eficacia y seguridad en la enfermedad psiquiátrica y, en particular, en el trastorno obsesivo compulsivo, ha sido bien establecida (Cosyns et al 1994) y existe incluso alguna evidencia, en esta última entidad, de que la estimulación eléctrica crónica en la porción central anterior de la cápsula interna podría ser beneficiosa (Nuttin et al 2002). En cuanto a la cingulotomía para el dolor, se dispone de importantes series con seguimiento a largo plazo y datos cuantitativos de los resultados. Es proba-

Cuadro 36.4 El córtex del cíngulo anterior y el dolor

- Los estudios de imagen funcional del cerebro han confirmado los cuidadosos estudios clínicos de que el córtex del cíngulo anterior participa en el aspecto sensitivo-afectivo del dolor
- Estos estudios sugieren que existe, posiblemente, una lateralización hemisférica derecha del córtex del cíngulo anterior para el procesado afectivo

ble que, actualmente, las intervenciones en el sistema límbico para el dolor y, en particular la cingulotomía, se realicen únicamente en unas pocas instituciones. El material que citaremos favorable a la cingulotomía data, mayoritariamente, de la década de 1980 y, como destaca Ojemann (2002), es quizás el momento de organizar un estudio para desarrollar una indicación razonable para la utilización de la cingulotomía para los aspectos depresivos y obsesivos del difícil problema del dolor refractario (Figs. 36.3 y 36.4, Cuadro 36.5).

Posteriormente a las intervenciones quirúrgicas iniciales consistentes en la exéresis de los 4 cm anteriores de las circunvoluciones del cingulado de cada lado, Foltz & White (1962) empezaron en 1955 a realizar lesiones eléctricas por estereotaxia en la sustancia blanca del cíngulo anterior en pacientes que presentaban como síntoma principal dolor intenso, además de la superposición de ansiedad, depresión o labilidad emocional importantes. Hacia 1966, pudieron presentar en 26 pacientes, 22 resultados excelentes y buenos, es decir, sin o con sólo una mención ocasional de dolor.

Fig. 36.3 Imagen coronal de una resonancia magnética de una lesión bilateral por cingulotomía por radiofrecuencia. Las lesiones se encuentran localizadas en la sustancia blanca supracallosa anterior, en el plano coronal, a 2,5 cm posteriores a las puntas anteriores de los ventrículos laterales. Cada lesión es un cilindro de, aproximadamente, 2 cm de alto por 1 cm de diámetro.

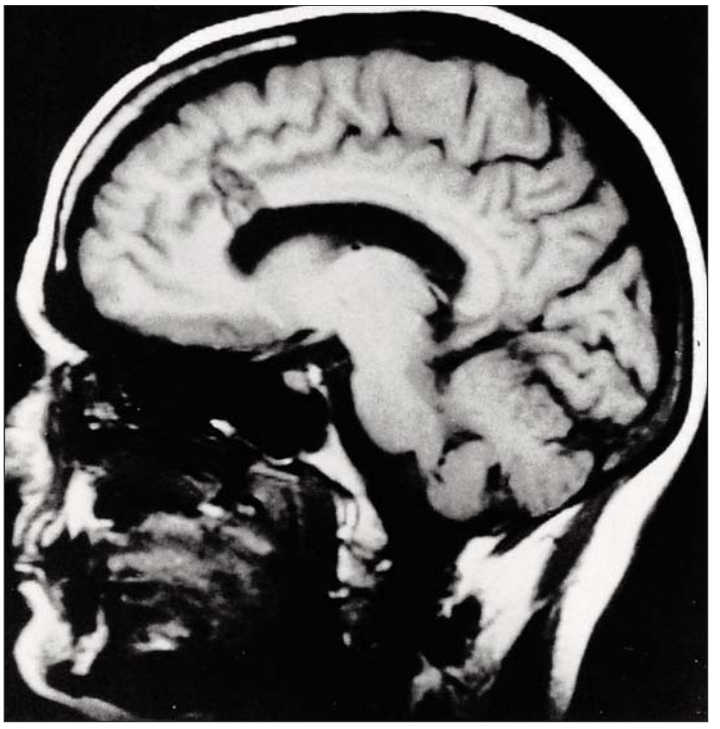


Fig. 36.4 Imagen sagital de la resonancia magnética del mismo paciente de la Fig. 36.3.

Cuadro 36.5 Cingulotomía para el dolor persistente

- Existe una amplia evidencia clínica de que la cingulotomía puede ser muy eficaz en el dolor persistente
- Este hecho es particularmente cierto para los aspectos depresivo y obsesivo del dolor, con escasos efectos secundarios
- Es quizás el momento para organizar una investigación multidisciplinaria y multicéntrica sobre la cingulotomía para el dolor persistente; los investigadores deben revelar los potenciales conflictos de interés con los estamentos reguladores y con los casos potenciales durante el proceso de consentimiento informado

Ballantine empezó, en 1962, a utilizar métodos esterotáxicos para realizar lesiones similares. Desde este punto se desarrolló una de las series más extensas del mundo con 485 pacientes tratados mediante lesiones limitadas de la sustancia blanca frontal, para las psicosis afectivas y/o dolor. Debido a la controversia generada en los últimos años de la década de 1960 y principios de la de 1970 con respecto a la psicocirugía, consiguió atraer el interés de los mundialmente famosos psicólogos del Massachusetts Institute of Technology, que era bajo el liderazgo de Teuber (Teuber et al 1977). Estudiaron pacientes en el centro de investigación clínica del Massachusetts Institute of Technology, que era geográfica, administrativa y financieramente independiente de los psiquiatras, neurólogos y neurocirujanos que eran clínicamente responsables de los pacientes. Estudiaron de forma intensiva a los pacientes antes y después de la intervención quirúrgica, sirviendo cada paciente como control propio. Además, un psiquiatra y un neurólogo no implicados en la asistencia del paciente valoraron el estado del mismo y la idoneidad de las terapias previas, como uno de los prerrequisitos a la cingulotomía. Se entrevistó a los pacientes, familiares y amigos cercanos, y se dedicó un día entero a pruebas psicológicas y otras pruebas durante la semana previa a la intervención quirúrgica.

Las valoraciones del seguimiento fueron, incluso, más exhaustivas, incluyendo un ingreso de 3 o 4 días en el centro del Massachusetts Institute of Technology.

Una notable serie de descripciones muestra los resultados de 85 pacientes sometidos a cingulotomía estudiados exhaustivamente, 26 de los cuales fueron tratados por dolor. En un grupo inicial de 16 pacientes, el resultado final fue una marcada mejoría en nueve pacientes y moderada en tres. El resultado más notable fue que durante algunos años ninguna de la extensa batería de pruebas de actuación realizadas u otros estudios revelaron ninguna «alteración postoperatoria visible de la capacidad de los pacientes para realizar una amplia variedad de tareas en el laboratorio o en la vida real» (Teuber et al 1977). Dos pruebas reservadas revelaron pequeñas deficiencias postoperatorias únicamente en aquellos pacientes con más de 30 años de edad. Corkin (1980) ha proporcionado un resumen de esta masiva documentación.

En los 23 años que finalizaron en septiembre de 1987, Ballantine y colaboradores habían llevado a cabo su cingulotomía bilateral en 139 pacientes para el tratamiento del dolor crónico (Ballantine et al 1987). Sus lesiones del campo receptor en la sustancia blanca supracallosa anterior, evaluadas mediante tomografía computarizada (TC), se encuentran en el plano coronal a 2,5 cm posteriores a los extremos anteriores de los ventrículos laterales.

Cada lesión es un cilindro de, aproximadamente, 2 cm de alto y 1 cm de diámetro, realizada a una temperatura de 80-85 °C durante 100 segundos.

«El dolor incapacitante, persistente intenso refractario a todos los tratamientos frecuentemente aceptados» fue la indicación primaria para la intervención quirúrgica, con la presencia de depresión clínica como un factor que favorecía también su elección. No se observaron «muertes posquirúrgicas, y la única complicación grave fue un síndrome grave de Landry-Guillain-Barré (polineuritis idiopática)». De los 35 pacientes con cáncer terminal, 25 vivieron 3 meses o menos; el 57% de ellos presentaron un alivio del dolor de moderado a completo. Únicamente dos de los 10 pacientes que sobrevivieron más de 3 meses presentaron este alivio del dolor. De los 95 pacientes con dolor de origen no canceroso seguido durante 1-21 años y un promedio de 7 años después de la intervención quirúrgica, el dolor en 61 de ellos se relacionó con «el síndrome de cirugía fallida de espalda». En el 26% de ellos se mantuvo un alivio del dolor completo o notable y, en otro 36% de este difícil grupo, el alivio fue moderado. En este mismo grupo, otros cuatro pacientes se suicidaron posteriormente; tres de ellos tenían el diagnóstico clínico de depresión. En seis pacientes con dolor persistente en el abdomen y el flanco después de someterse a cirugía abdominal, se mantuvo un alivio moderado o importante en cinco de ellos. De los cinco pacientes con dolor por un miembro fantasma, se observó a uno de ellos en cada categoría de alivio completo, notable o moderado, mientras que en los seis pacientes postherpéticos únicamente se observó a uno con un alivio moderado. En los otros 17 pacientes incluidos en categorías misceláneas sólo tres presentaron un alivio del dolor moderado o notable.

En una más reciente y reducida serie de 10 pacientes (Pillay & Hassenbusch 1992), ocho de ellos con lesiones metastásicas, con dolor musculoesquelético (seis) o neurogénico (dos), con neurofibromatosis (uno) y después de dolor posterior a infarto talámico (uno), los resultados fueron excelentes en cuatro pacientes, buenos en dos, regulares en uno y escasos en tres. En los dos casos con dolor neurogénico de origen no canceroso, el alivio del dolor después de un año de seguimiento fue excelente en el caso con neurofibromatosis, y escaso en el paciente con infarto talámico. Esta última serie se intervino mediante la utilización de una guía por resonancia magnética (RM). La zona diana estaba a 2 cm por detrás de la punta del cuerno frontal de los ventrículos laterales.

Valorando mediante la utilización de RM después de las intervenciones quirúrgicas (Ballantine et al 1995), estas lesiones bilaterales se situaron en el cíngulo frente al área 24. Este hecho es interesante a la vista de los estudios de imagen funcionales mediante tomografía por emisión de positrones (PET) o con RM (revisados en el Capítulo 6), que muestran múltiples regiones de la corteza cerebral humana que se encuentran activadas por estímulos nocivos y con dolor persistente (Talbot et al 1991). En uno de estos estudios para diferenciar las áreas corticales implicadas en el aspecto afectivo del dolor (Rainville et al 1997), se utilizaron sugestiones hipnóticas para alterar, de forma selectiva, la sensación desagradable ejercida por los estímulos nocivos, lo que mostró cambios en la intensidad percibida. La PET reveló cambios significativos en la actividad evocada por el dolor en el interior del córtex del cíngulo anterior, congruentes con la sensación desagradable percibida, mientras que se mantuvo inalterable la activación del córtex somatosensorial primario (Fig. 36.5). Estos hallazgos proporcionan pruebas experimentales directas que unen la actividad límbica del lóbulo frontal con el aspecto afectivo del dolor, como ya se había sugerido mediante cuidadosos estudios clínicos.

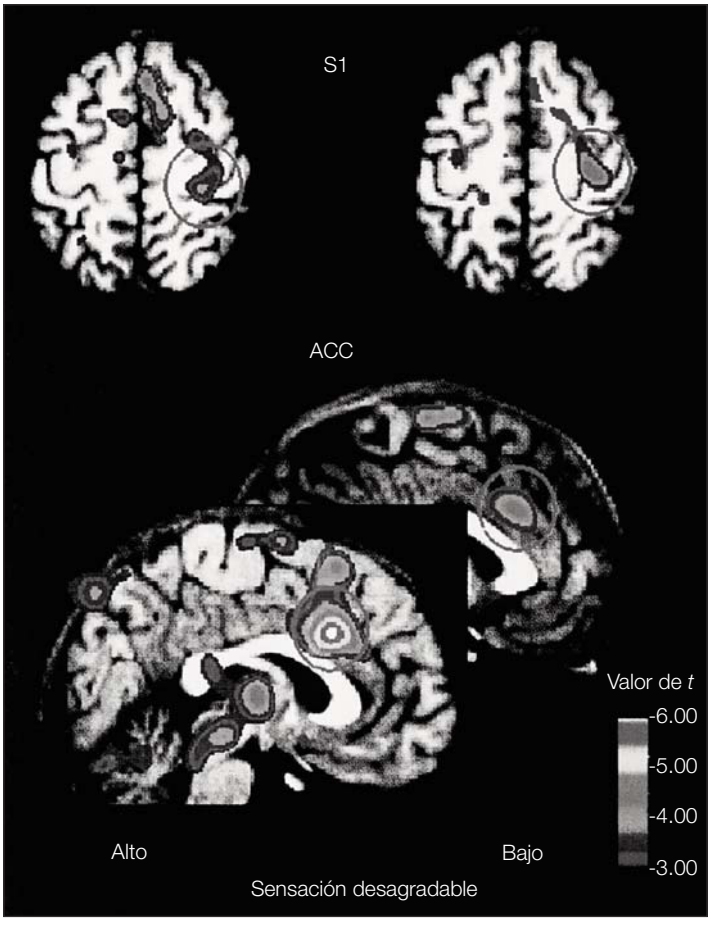


Fig. 36.5 Los cambios en una actividad relacionada con el dolor asociada a sugestiones hipnóticas desagradables de forma elevada o reducida (imágenes de la izquierda y derecha, respectivamente) son revelados por los datos de la tomografía por emisión de positrones (PET) con sustracción, registrados durante la condición de control neutral o de hipnosis en relación a aquellos procedentes de calor doloroso y sugestiones hipnóticas para una sensación altamente desagradable, y calor doloroso y sugestiones hipnóticas para una sensación reducidamente desagradable. Los datos de la PET, promediados a través de 11 sesiones experimentales, se presentan frente a la imagen por RM de una persona; los cortes horizontal y sagital a través de S1 y del córtex del cíngulo anterior (ACC), respectivamente, se encuentran centrados en las zonas de máxima activación observadas durante condiciones relevantes de sugestión. Los círculos rojos indican la localización y el tamaño de los volúmenes de interés utilizados para analizar los niveles de activación en las dos condiciones. UNP, sugestión hipnótica para la sensación desagradable aumentada (+) o reducida (–). (Reproducido de Rainville et al 1997, copyright American Association for the Advancement of Science.)

En otro estudio con PET, Hsieh y colaboradores demostraron que la sección posterior del córtex del cíngulo anterior derecho, correspondiente al área 24 de Brodmann, se activó en el dolor neuropático progresivo, sin tener en cuenta el lugar de la mononeuropatía dolorosa (Hsieh et al 1995). Estos experimentos confirmaron que el córtex del cíngulo anterior participa en el aspecto afectivo-sensorial de la experiencia del dolor, aunque existe también una fuerte sugestión de que hay una posible lateralización hemisférica derecha del córtex del cíngulo anterior para el procesado afectivo en el dolor neuropático progresivo crónico. Hasta donde somos capaces de valorar, basándonos en la experiencia de las lesiones del lóbulo frontal y, de forma más específica las cingulotomías, para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, las cingulotomías para el dolor persistente han sido siempre bilaterales.

En 1989, Gybels y Sweet resumieron su exposición sobre la cingulotomía como sigue:

> La conclusión principal de importancia práctica desde este crítico estudio a largo plazo es que la cingulotomía para el dolor lumbar secundario a intervenciones quirúrgicas múltiples y/o aracnoiditis es una valiosa alternativa al armamento terapéutico disponible. A pesar de la inquietud en EE.UU. con respecto a las acciones de mala praxis después de dicha cirugía, estas intervenciones continúan llevándose a cabo en el Massachusetts General Hospital bajo las rigurosas condiciones de selección y cuidado de los pacientes descritas, debido a que estas intervenciones tienen un probado papel dentro del repertorio terapéutico. La ausencia inequívoca de algún déficit significativo de las funciones básicas y el reducido índice de complicaciones del procedimiento estereotáxico son particularmente atractivos. En estos casos, deberíamos preceder cualquier realización de cingulotomía por un completo abanico de intervenciones no destructivas.

Consideramos que esta conclusión todavía es válida.

Debido a que este tipo de cirugía es denominado por muchos, lo cual consideramos erróneo, «psicocirugía», y que las intervenciones sobre el cerebro para los trastornos psiquiátricos constituyen el tratamiento biológico más controvertido en psiquiatría, parece juicioso, como mínimo en los casos de dolor persistente de origen no cancerígeno, seguir el mismo procedimiento de toma de decisiones para la cirugía límbica para el dolor que para la cirugía límbica en los trastornos psiquiátricos, y considerar los siguientes requisitos:

- Una comisión revisora es una parte necesaria del proceso de toma de decisiones y funciona como una tercera opinión para el paciente y para su terapeuta, el cual envía el caso para su revisión.
- La cirugía límbica es un tratamiento aceptable para la condición real del paciente (exactitud del diagnóstico e intensidad del sufrimiento del paciente).
- Todas las medidas terapéuticas adecuadas han sido aplicadas y se ha demostrado que han sido ineficaces.
- La diana propuesta en el cerebro es la adecuada.
- El neurocirujano propuesto y la unidad quirúrgica son competentes en la realización de la intervención estereotáxica planeada.
- Se dispone del tratamiento y de la evaluación preoperatoria y postoperatoria adecuados.
- EL paciente, el familiar más cercano y el terapeuta consentirán la realización del tratamiento después de haber recibido la información adecuada.

PUNTUALIZACIONES FINALES

Las intervenciones lesivas cerebrales supratentoriales deben realizarse, en la actualidad, de forma infrecuente para el tratamiento del dolor persistente. En 1994 enviamos 215 cuestionarios a los miembros de la European Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery. El número de cuestionarios completados fue de 56. Las preguntas formuladas fueron si se realizaba con frecuencia u ocasionalmente cierto tipo de intervención quirúrgica para el dolor en un departamento de neurocirugía, y qué cifras realizaron en 1993. La Tabla 36.5 proporciona los datos para el dolor relacionado con el cáncer y para el dolor neuropático persistente.

Tabla 36.5 Resultados de una encuesta de 1994 sobre la frecuencia de la neurocirugía destructiva en los niveles supratentoriales del cerebro

	Ocasionalmente	Con frecuencia	Cifra en 1993
Dolor por cáncer			
Intervenciones telencefálicas			
Cingulotomía	5	–	–
Otras	1	–	–
Hipotalamotomía	1	–	5
Talamotomía			
Talamotomía ventrocaudal	3	1	15
Talamotomía medial	3	2	10
Pulvinarotomía	3	1	8
Núcleo dorsomediano	–	1	8
Núcleos talámicos anteriores	–	1	4
Dolor neuropático			
Intervenciones telencefálicas			
Cingulotomía	3	–	5
Girectomía poscentral	–	–	–
Hipotalamotomía	1	–	4
Talamotomía			
Talamotomía ventrocaudal	6	1	11
Talamotomía medial	3	2	11
Pulvinarotomía	3	–	5
Núcleo dorsomediano	2	–	3
Núcleos talámicos anteriores	2	–	3

(Reproducido de Gybels & Nuttin 1995, con permiso de John Libbey Eurotext.)

Como se ha demostrado en la introducción (Tablas 36.1 y 36.2), la cifra de artículos relacionados con la cirugía del dolor mediante lesiones en el cerebro ha disminuido durante los últimos 5 años a favor de la neuromodulación por estimulación eléctrica o la administración intraventricular de fármacos. El principal interés, en la actualidad, para escribir sobre estas intervenciones en un tratado sobre el dolor se basa en las observaciones que se han realizado durante los procedimientos estereotáxicos en pacientes completamente despiertos, con refinadas técnicas electrofisiológicas como, por ejemplo, registro y estimulación con microelectrodos de una estructura talámica, al mismo tiempo que se recogen los datos de conducta y de respuestas sensitivas descritas por el paciente y el funcionalismo neurológico observado por el examinador.

Finalmente, el profesor Wall, quien fue el iniciador, conjuntamente con Ron Melzack, de este tratado, escuchó con gran interés un análisis crítico de historias de pacientes a los que se les realizó una estimulación o una lesión en el cerebro como tratamiento para el dolor, realizando preguntas pertinentes respecto a algunos detalles de la historia, los cuales, en cierto modo, podrían haber estado relacionados con su pensamiento sobre los mecanismos neurofisiológicos de algún aspecto del dolor.

Bibliografía

Ballantine H T, Bouckoms A J, Thomas E K et al 1987 Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. Biological Psychiatry 22:807–819

Ballantine H T, Cosgrove R, Giriunas I 1995 Surgical treatment of intractable psychiatric illness and chronic pain by stereotactic cingulotomy. In: Schmidek H, Sweet W (eds) Operative neurosurgical techniques: indications, methods and results, 3rd edn. Saunders, Philadelphia, p 1423–1430

Beecher T 1959 The measurement of pain. Pharmacological Review 9:59–209

Burchiel K 2002 (ed) Surgical management of pain. Thieme, New York

Corkin S 1980 A prospective study of cingulotomy. In: Valenstein E S (ed) The psychosurgery debate. Freeman, San Francisco, p 164–204

Cosyns P, Caemaert J, Haaijman W et al 1994 Functional stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders: an experience in Belgium and the Netherlands. In: Simon L et al (eds) Advances and technical standards in neurosurgery. Springer-Verlag, New York, p 241–279

Fairman D 1972 Hypothalamotomy as a new perspective for alleviation of intractable pain and regression of metastatic malignant tumours. In: Fusek I, Kunc Z (eds) Present limits of neurosurgery. Avicenum, Prague, p 525–528

Fairman D 1973 Stereotactic hypothalamotomy for the alleviation of pain in malignant disease. Journal of Surgical Oncology 5:79–84

Fairman D 1976 Neurophysiological bases for the hypothalamic lesion and stimulation by chronic implanted electrodes for the relief of intractable pain in cancer. In: Bonica J J, Albe-Fessard D (eds) Advances in pain research and therapy, vol 1. Raven Press, New York, p 843–847

Foltz E L, White L E 1962 Pain 'relief' by frontal cingulotomy. Journal of Neurosurgery 19:89–100

Gybels J M, Nuttin B 1995 Are there still indications for destructive neurosurgery at supra-spinal levels for the relief of painful syndromes? In: Besson J M, Guilbaud G, Ollat H (eds) Forebrain areas involved in pain processing. John Libbey Eurotext, Paris, p 253–259

Gybels J M, Sweet W H 1989 Neurosurgical treatment of persistent pain: physiological and pathological mechanisms of human pain. Karger, Basel

Halliday A M, Logue V 1972 Painful sensations evoked by electrical stimulation in the thalamus. In: Somjen G G (ed) Neurophysiology studied in man. Excerpta Medica, Amsterdam, p 221–230

Hassler R 1972 The division of pain conduction into systems of pain and pain awareness. In: Janzen R, Keidel W D, Herz A et al (eds) Pain: basic principles—pharmacology—therapy. Thieme, Stuttgard, p 98–112

Hassler R, Riechert T 1959 Klinische und anatomische Befunde der stereotaktischen Schmerzoperationen im Thalamus. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 200:93–122

Hitchcock E R, Teixeira M J A 1981 A comparison of results from center-median and basal thalamotomies for pain. Surgical Neurology 15:341–351

Hsieh J C, Belfrage M, Stone-Elander S et al 1995 Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. Pain 63:225–236

Jeanmonod D, Magnin M, Morel A 1993 Thalamus and neurogenic pain: physiological, anatomical and clinical data. NeuroReport 4(5):475–478

Jeanmonod D, Magnin M, Morel A 1994 Chronic neurogenic pain and the medial thalamotomy. Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis 83(23):702–707

Jeanmonod D, Magnin M, Morel A 1996 Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. Brain 119:363–375

Kalso E 2000 Five easy pieces on evidence-based medicine (1). European Journal of Pain 4:217–219

Kudo T, Yoshii N, Shimizu S et al 1968 Effects of stereotactic thalamotomy for pain relief. Tohoku Journal of Experimental Medicine 96:219–234

Kupers R, Gybels J 1996 Evaluation of results of pain surgery. In: Gildenberg P, Tasker R (eds) Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. McGraw-Hill, New York, p 1311–1319

Laitinen L 1977 Anterior pulvinotomy in the treatment of intractable pain. Acta Neurochirurgica 24(suppl):223–225

Lende R A, Kirsh W M, Druckman R 1971 Relief of facial pain after combined removal of precentral and postentral cortex. Journal of Neurosurgery 34:537–543

Lenz F A, Dostrovsky J O, Kwan H C et al 1988 Methods for microstimulation and recording of single neurons and evoked potentials in the human central nervous system. Journal of Neurosurgery 68:630–634

Levin A B 1988 Stereotactic chemical hypophysectomy. In: Lunsford L D (ed) Modern stereotactic neurosurgery. Martinus Nijhoff, Boston, p 365–375

Levin A B 1993 Hypophysectomy in the treatment of cancer pain. In: Arbit E (ed) Management of cancer-related pain. Futura, Mt Kisko, p 281–295

Mayanagi Y, Sano K 1988 Posteromedial hypothalamotomy for behavioural disturbances and intractable pain. In: Lunsford L D (ed) Modern stereotactic neurosurgery. Martinus Nijhoff, Boston, p 377–388

Mayanagi Y, Hori T, Sano K 1978 The posteromedial hypothalamus and pain behaviour with special reference to endocrinological findings. Applied Neurophysiology 41:223–231

Moricca G 1974 Chemical hypophysectomy for cancer pain. In: Bonica J J (ed) Advances in neurology, vol 4. Raven, New York, p 707–714

Moricca G 1976 Neuroadenolysis for diffuse unbearable cancer pain. In: Bonica J J, Albe-Fessard D (eds) Advances in pain research and therapy, vol 1. Raven, New York, p 863–866

Moser R P, Yap J C, Fraley E E 1980 Stereotactic hypophysectomy for intractable pain secondary to metastatic prostate carcinoma. Applied Neurophysiology 43:145–149

Nuttin B, Gybels J, Cosyns P et al 2002 Deep brain stimulation for psychiatric disorders. Neurosurgery 51(2):519

Ojemann G 2002 Commentary. In: Burchiel K 2002 (ed) Surgical management of pain. Thieme, New York, p 820

Pillay P K, Hassenbusch S J 1992 Bilateral MRI-guided stereotactic cingulotomy for intractable pain. Stereotactic and Functional Neurosurgery 59:33–38

Rainville P, Duncan G H, Price D D et al 1997 Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. Science 277:968–971

Richardson D E, Zorub D S 1970 Sensory function of the pulvinar. Confinia Neurologica 32:154–173

Rinaldi P C, Young R F, Albe-Fessard D et al 1991 Spontaneous neuronal hyperactivity in the medial intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. Journal of Neurosurgery 74:415–521

Sano K 1977 Intralaminar thalamotomy (thalamolaminotomy) and posterior hypothalamotomy in the treatment of intractable pain. In: Krayenbühl H, Maspes P E, Sweet W H (eds) Progress in neurological surgery, vol 8. Karger, Basel, p 50–103

Sano K 1979 Stereotaxic thalamolaminotomy and posteromedial hypothalamotomy for the relief of intractable pain. In: Bonica J J, Ventrafridda V (eds) Advances in pain research and therapy, vol 2. Raven Press, New York, p 475–485

Sano K, Yoshioka M, Sekino H et al 1970 Functional organization of the internal medullary lamina in man. Confinia Neurologica 32:374–380

Siegfried J, Krayenbühl H 1972 Clinical experience with the treatment of intractable pain. In: Janzen R, Keidel W D, Herz A et al (eds) Pain: basic principles—pharmacology—therapy. Thieme, Stuttgart, p 202–204

Spiegel E A, Kletzkin M, Szekely E G et al 1954 Role of hypothalamic mechanisms in thalamic pain. Neurology 4:739–751

Talbot J D, Marrett S, Evans A C et al 1991 Multiple representations of pain in human cerebral cortex. Science 251:1355–1358

Tasker R R 1976 The human spinothalamic tract. Stimulation mapping in spinal cord and brainstem. In: Bonica J J, Albe-Fessard D (eds) Advances in pain research and therapy, vol 1. Raven, New York, p 251–257

Tasker R R 1982 Pain. Thalamic procedures. In: Schaltenbrand G, Walker A E (eds) Textbook of stereotaxy of the human brain. Thieme, Stuttgart, p 484–497

Tasker R R 1984 Stereotactic surgery. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 639–655

Tasker R R, Organ L W, Hawrylyshyn P A 1982 The thalamus and midbrain of man. A physiological atlas using electrical stimulation. CC Thomas, Springfield

Tasker R R, Lenz F, Yamashiro K et al 1987 Microelectrode techniques in localization of stereotactic targets. Neurosurgical Research 9(2):105–112

Teuber H L, Corkin S, Twitchell T E 1977 A study of cingulotomy in man. Appendix to Psychosurgery. Reports prepared for the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, US Department of Health, Education and Welfare. DHEW Publication no. (OS) 77-0002 3:1–115

Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T et al 1991 Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central pain. Acta Neurochirurgica Supplement (Wien) 52:137–139

White J C, Sweet W H 1969 Pain and the neurosurgeon. A forty-year experience. CC Thomas, Springfield

Whittle I R, Jenkinson J T 1995 CT-guided stereotactic antero-medial pulvinotomy and centromedian–parafascicular thalamotomy for intractable malignant pain. British Journal of Neurosurgery 9(2):195–200

Willis W D 1985 The pain system: the neural bases of nociceptive transmission in the mammalian nervous system. In: Gildenberg P L (ed) Pain and headache, vol 8. Karger, Basel

Yoshii N, Mizokami T, Ushikubo T et al 1980 Long-term follow-up study after pulvinotomy for intractable pain. Applied Neurophysiology 43:128–132

Yoshii N, Mizokami T, Usikubo Y et al 1990 Postmortem study of stereotactic pulvinarotomy for relief of intractable pain. Stereotactic and Functional Neurosurgery 54,55:103

Young R F, Jacques D S, Rand R W et al 1994 Medial thalamotomy with the Leksell gamma knife for treatment of chronic pain. Acta Neurochirurgica 62(suppl):105–110

Young R F, Jacques D S, Rand R W et al 1995 Technique of stereotactic medial thalamotomy with the Leksell gamma knife for treatment of chronic pain. Neurological Research 17(1):59–65

CAPÍTULO 37

Estimulación medular y cerebral

Brian A. Simpson, Björn A. Meyerson y Bengt Linderoth

Resumen

El aumento de los conocimientos durante las décadas de 1960 y 1970 en relación con la plasticidad del sistema nervioso y su respuesta a la lesión, incluyendo la generación del dolor, inició un movimiento de separación de los tratamientos destructivos tradicionales hacia métodos moduladores y reversibles que incluían la estimulación eléctrica. Sin embargo, la persistente ignorancia sobre los mecanismos y la taxonomía del dolor, combinados con un equipamiento poco fiable y la ausencia de rigor clínico casi llevaron a la desaparición de la estimulación de la médula espinal (EME) después de un gran entusiasmo inicial. De manera similar, la estimulación cerebral profunda (ECP), que empleaba técnicas estereotácticas bien establecidas y que estaba estimulada por el fascinante descubrimiento de los opioides endógenos, cayó en descrédito porque los resultados eran muy variables y los dispositivos físicos, subóptimos.

Con la observación de que era eficaz frente al dolor neuropático y la isquemia pero no frente al dolor nociceptivo no isquémico, y ayudada por la notable mejoría de los aspectos técnicos, la EME mejoró, se desarrolló, y ahora debe considerarse como un tratamiento de primera línea, aunque especializado. En la estela de su rápidamente creciente aplicación a los trastornos del movimiento, está empezando el renacimiento de la ECP para el tratamiento del dolor tanto neuropático como nociceptivo. Más recientemente se ha encontrado que la estimulación de la superficie cerebral (estimulación de la corteza motora; ECM) es eficaz frente al dolor central postictus (DCPI) y el dolor por desaferenciación del trigémino, dos situaciones por lo demás excepcionalmente resistentes.

El efecto antiisquémico de la EME, que se ha aprovechado mucho más en Europa que en EE.UU., proporciona la oportunidad de modificar la enfermedad subyacente, en lugar de proporcionar, simplemente, una paliación. Esta utilización de la EME también se presta a la selección objetiva de los casos y a la medición objetiva del resultado, en contraste con el dolor neuropático, en el que estos aspectos fundamentales siguen siendo problemáticos. En las mejores manos, la tasa de éxito global a largo plazo en el dolor neuropático crónico no supera el 70%, mientras que en situaciones seleccionadas de dolor isquémico es, de manera constante, superior al 80%. Todavía no se conocen (y no se pueden predecir con fiabilidad) los fracasos, aun cuando en la actualidad nuestro conocimiento de los mecanismos de acción de la estimulación terapéutica ha aumentado. Esto, combinado con el elevado coste inicial en un entorno sanitario que se centra en la contención del gasto, limita la provisión de lo que puede ser un tratamiento extremadamente eficaz. Los gestores sanitarios/compradores tienen derecho a solicitar datos de la eficacia y el coste-eficacia, y en la actualidad los médicos deben proporcionar el mejor nivel de evidencia, si se quiere que el acceso sea más generalizado y oportuno.

INTRODUCCIÓN

Al contrario de la creencia habitual, los primeros ensayos con la neuroestimulación moderna para el tratamiento del dolor no se originaron en la conocida teoría de la compuerta del dolor que publicaron Melzack y Wall en 1965. En la década de 1960 Mazars et al, del Hôpital Ste Anne de París, ya habían comenzado ensayos con la estimulación eléctrica del tálamo sensitivo mediante electrodos implantados como tratamiento del dolor neuropático crónico (Mazars et al 1960, 1973). Este abordaje se basaba en la antigua teoría de Head y Holmes de 1911 de que el dolor crónico se origina en un desequilibrio entre los componentes epicrítico y protopático del dolor. Se propuso que la estimulación talámica sensitiva compensaría este déficit, aumentando artificialmente la aferencia epicrítica.

Aunque el concepto básico del control de compuerta, como lo formularon Melzack & Wall (1965), no era totalmente novedoso, se originó en experimentos que utilizaban técnicas electrofisiológicas modernas, y representó una nueva perspectiva del dolor y de la modulación del mismo. La teoría fue muy criticada posteriormente, pero su sencillez ha hecho que sea útil como marco conceptual para comprender la dinámica de la generación del dolor y de su control. Además, las implicaciones clínicas han tenido una gran importancia, porque han estimulado el desarrollo de diversas formas de estimulación eléctrica como nuevas modalidades terapéuticas.

Sea cual sea la perspectiva actual de la validez del concepto del control de compuerta, generó directamente los ensayos con estimulación de baja intensidad de nervios periféricos mediante electrodos implantados de Wall y Sweet (1967) y con estimulación de la médula espinal (EME) de Shealy et al (1967).

Casi simultáneamente, se introdujo la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS). Sin embargo, en aquel momento este método sólo se utilizaba para seleccionar a los candidatos para tratamiento con EME.

Otra estrategia más especializada para la activación de grupos seleccionados de fibras de gran diámetro fue la aparición de la estimulación nerviosa periférica mediante electrodos implantados (Hassenhusch et al 1996) y la estimulación del ganglio del trigémino y de las pequeñas raíces retroganglionares, en casos de neuropatía del trigémino dolorosa (Meyerson & Håkanson 1986).

Un segundo hito importante fue la demostración por Reynolds (1969) de un sistema endógeno de control del dolor en la región del acueducto cerebral, la sustancia gris periacueductal (SGPA). Este descubrimiento aceleró los primeros intentos para activar eléctricamente esta región con electrodos implantados (Richardson & Akil 1977) con la esperanza de reproducir la potente analgesia que se observó en los animales de experimentación de Reynolds. Este modo de estimulación se convirtió, más tarde, en un tratamiento útil, complementario a la estimulación talámica sensitiva, y se utiliza principalmente en las situaciones de dolor nociceptivo crónico intenso y de dolor mixto.

Una tercera vía de desarrollo, que nos recuerda la complejidad de los sistemas de control endógeno del SNC, apareció con el trabajo de Tsubokawa et al (1990) donde la activación eléctrica de la banda motora cortical podía inducir un buen alivio del dolor en una de las situaciones de dolor neuropático más resistentes al tratamiento, es decir, el dolor central postictus (síndrome DCPI).

Dado que la estimulación medular ha evolucionado como la forma dominante de neuroestimulación central para el dolor, la mayor parte de este capítulo se dedicará a la descripción y análisis de esta modalidad terapéutica, incluyendo la selección de los pacientes, los avances

técnicos, los resultados y las complicaciones. La estimulación de la corteza motora ha surgido como un prometedor tratamiento novedoso de situaciones dolorosas que, de otro modo, son muy difíciles de tratar. Aunque la utilización de la estimulación intracerebral ha disminuido en los últimos 15 años, algunos estudios recientes han documentado el resultado favorable a largo plazo de esas técnicas, lo que justifica una revaluación de esta modalidad terapéutica.

ESTIMULACIÓN MEDULAR

Introducción

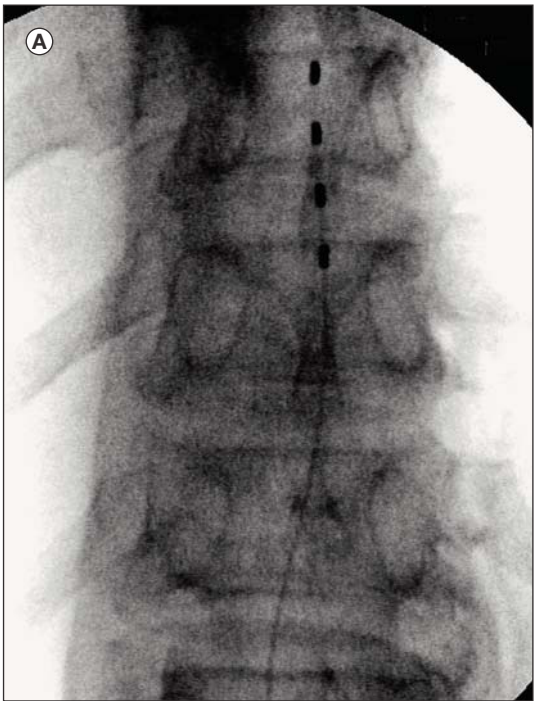
Se estima que cada año se realizan en todo el mundo más de 16.000 implantes para EME, lo que refleja una conciencia creciente de que la EME puede ser un tratamiento eficaz en el dolor neuropático para el que hay pocos tratamientos alternativos. Otra razón del renovado interés en la EME es su aplicación al dolor nociceptivo en la enfermedad vascular periférica (EVP); más específicamente, el dolor isquémico de la arteriopatía obliterante (AO) y en enfermedades vasoespásticas (p. ej., síndrome de Raynaud) y en la angina de pecho refractaria. Sin embargo, en estas enfermedades el alivio del dolor que se puede obtener con la EME probablemente sea secundario a su efecto sobre la isquemia tisular.

De acuerdo con la idea de que la estimulación antidrómica de las fibras grandes de los cordones posteriores (que, por tanto, también se denomina estimulación de cordones posteriores, ECP) puede activar los mecanismos de compuerta propuestos del asta posterior (AP), la EME también sería eficaz en la supresión del dolor de naturaleza nociceptiva, tanto agudo como crónico. Sin embargo, esto es una paradoja, porque se ha encontrado que la EME es eficaz preferentemente en las formas neuropáticas de dolor (Gybels & Sweet 1989, Meverson & Linderoth 2000a).

Técnica

Implantación La implantación de los sistemas de EME se ha convertido en una técnica sistemática que se realiza en muchos centros del dolor. Los electrodos percutáneos se implantan bajo anestesia local con el paciente en la posición de decúbito prono (o, a veces, sentado). Siempre se utiliza fluoroscopia intraoperatoria para ayudar a guiar el electrodo hacia la posición deseada (Fig. 37.1), donde la estimulación provoca parestesias que deben incluir la región dolorosa, antes de fijar el electrodo en la zona subcutánea. En los pacientes que tienen dolor neuropático o isquémico, habitualmente se realiza una estimulación de prueba durante un período que va desde varios días hasta varias semanas. Por el contrario, en los pacientes con cardiopatía isquémica, habitualmente, se implanta todo el sistema, incluyendo el neuroestimulador, en una sesión. Para algunas indicaciones, especialmente aquéllas en las que hay dolor en la línea media y componentes de dolor que se proyectan hacia una extremidad, pueden ser necesarios electrodos duales para obtener una cobertura satisfactoria con parestesias sobre toda la zona dolorosa. Si el electrodo tiene tendencia a migrar o si no se puede obtener la cobertura completa con parestesias de la región dolorosa con electrodos multipolares tipo catéter, puede ser útil un electrodo de placa implantado mediante una pequeña laminectomía (Figs. 37.2 y 37.3). De hecho, en algunos centros estos electrodos son la primera elección. La implantación puede realizarse bajo anestesia local o general, pero recientemente se ha descrito que también es posible aplicar estimulación de prueba bajo anestesia espinal para determinar una cobertura adecuada por las parestesias (Lind et al 2003).

En la Figura 37.4 se muestran distintos dispositivos de estimulación de diferentes fabricantes. El aumento del número de polos de estimulación ha multiplicado la variedad de los posibles patrones de estimula-



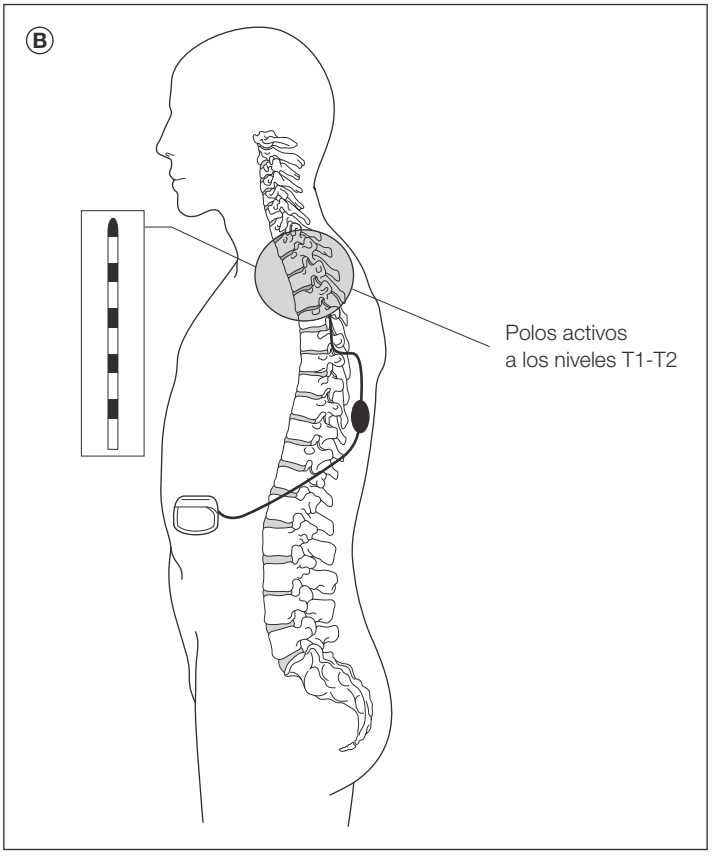


Fig. 37.1•A Radiografía que muestra un electrodo tetrapolar introducido por vía percutánea (electrodo QUAD-N de Medtronic) en la parte inferior del canal raquídeo torácico. **B** Dibujo que ilustra un electrodo en el espacio epidural dorsal de la región torácica superior. El electrodo está conectado a un generador de pulsos implantado.

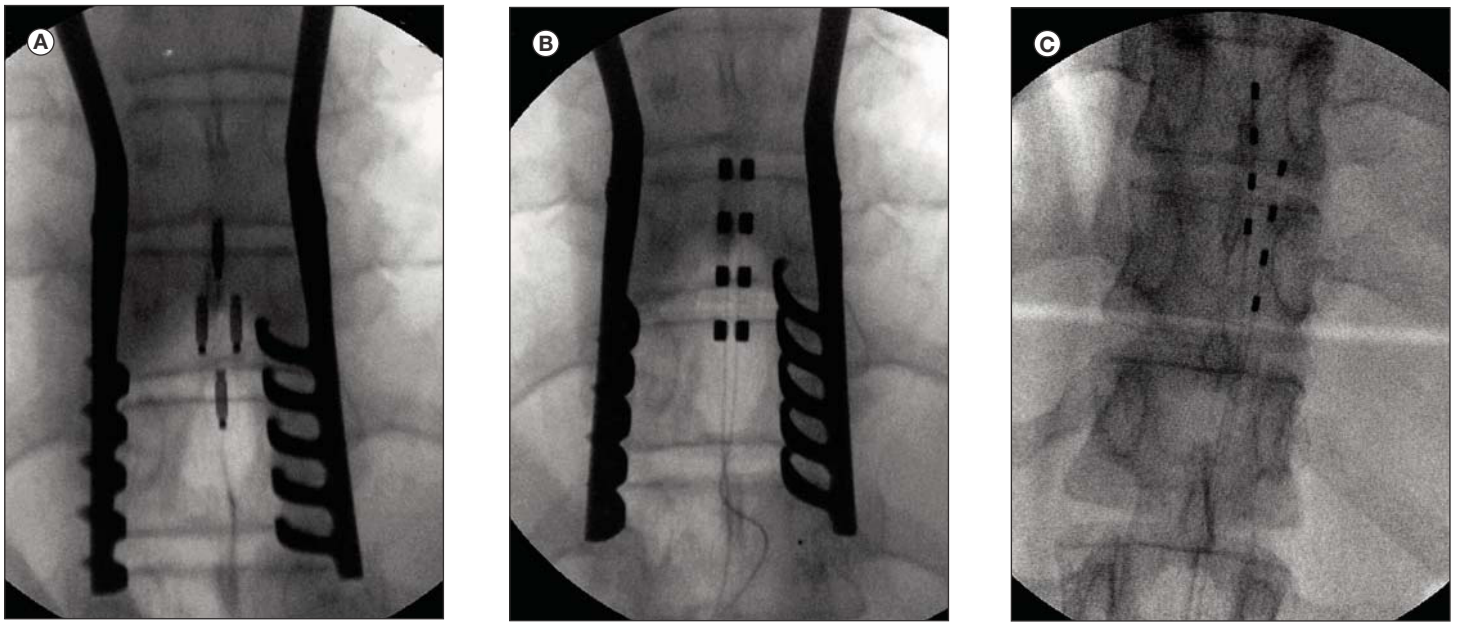


Fig. 37.2 Radiografías de diferentes tipos de electrodos. **A** y **B** Electrodos de diferentes configuraciones implantados quirúrgicamente a través de una laminotomía (Medtronic Inc.); **C** Electrodos tetrapolares duales implantados por vía percutánea.

ción; últimamente, se han desarrollado dispositivos y programas completamente automatizados del estimulador de EME, para facilitar la búsqueda de combinaciones óptimas de polos para una distribución del dolor especificada (North et al 2003).

La reciente introducción de verdaderos sistemas de canal dual, en los que los parámetros del estímulo (incluyendo la amplitud) se pueden modificar en los diversos electrodos de manera independiente, ha permitido un abordaje más elaborado al poder «guiar» los campos eléctricos electrónicamente. Los primeros dispositivos estaban formados por receptores pasivos de RF que se utilizaban combinados con un estimulador externo y una antena colocada sobre la piel que recubría el receptor.

Los estimuladores completamente implantables son menos molestos, y se pueden manejar con un simple control remoto. Precisan su sustitución cada 3-5 años (dependiendo de su uso) cuando se haya agotado la batería. Los sistemas de RF se asocian a costes mucho menores a largo plazo, y son preferibles siempre que sean necesarias salidas de potencia elevada.

Los primeros sistemas utilizaban la estimulación monopolar o bipolar. Cada vez se utilizan más acoplamientos multipolares de estimulación compleja, y la configuración espacial se puede aumentar por medio de pares de electrodos separados (véase Fig. 37.3) mejor que con cuatro electrodos en línea (Simpson 1992, Simpson et al 2003).

Se debe tener en cuenta que en los casos en los que hay una alodinia/disestesia marcada y extensa, como ocurre con frecuencia en los síndromes del dolor regional complejo (SDRC), la cirugía en el interior de la zona afectada o cerca de la misma se asocia con un elevado riesgo de empeoramiento de la situación. Esto incluye incluso las incisiones pequeñas, y se debe tener cuidado cuando se elige la localización del generador de pulsos implantable (GPI) o del receptor-transductor de RF.

Fig. 37.3 Radiografía que muestra un sistema de electrodos de cuatro contactos de almohadilla dual, implantado quirúrgicamente en la columna cervical (Peritrode/Lamitrode-22™; Advanced Neuromodulation Systems Inc.).

Implantación del electrodo Las implantaciones rostrocaudales óptimas se han hecho evidentes, en gran parte, mediante la experiencia acumulada. Barolat et al (1993) han generado «mapas de probabilidad» útiles de implantación del cátodo (el umbral de estimulación del cátodo es mucho menor que el de la estimulación del ánodo [Struijk et al 1993]) para diferentes dianas anatómicas (p. ej., C2-4 para el hombro, C4-6 para la mano, T7-8 para la parte anterior del muslo, y T11-L1 para la cara posterior del muslo, la parte inferior de la pierna y el pie).

- En la angina, los polos del electrodo activo se colocan entre C7 y T2, habitualmente un poco a la izquierda (las aferentes sensitivas cardíacas entran en la médula en T1-5).

Fig. 37.4 Ejemplos de electrodos y de generadores de pulsos implantables que proporciona Medtronic Inc. (**A**), muestra también el programador de mano del paciente, y (**B**) de Advanced Neuromodulation Systems Inc., que incluyen un tipo receptor, pasivo, de generador de pulsos (**C**).

- En la EVP que afecta a la parte inferior de la extremidad, T10-11 ha sido el nivel eficaz con más frecuencia.
- T8-9 es el nivel que más probablemente estimula la región lumbar. Las aferentes entran en los cordones posteriores lateralmente, y tienen un umbral menor que las fibras más mediales que proceden de segmentos más caudales, porque tienen un diámetro mayor y tienen más colaterales (Struijk et al l992).

Para que sea más eficaz, la diferencia entre el umbral de percepción de la estimulación y la amplitud a la que se hace desagradable (umbral de disconfort) debe ser tan grande como sea posible, para poder conseguir una estimulación constante y cómoda a pesar de las modificaciones de la postura. Esto también aumenta la posibilidad de incluir dianas «difíciles» como la región lumbar y el periné, al permitir el reclutamiento de fibras más profundas y de menor tamaño sin «sobreestimular» otras (Holsheimer et al 1998).

Régimen de estimulación. La frecuencia raras veces cae fuera del intervalo de 50-120 Hz (habitualmente, 60-100 Hz), y la anchura del pulso está entre 100 y 500 ms. La amplitud eficaz varía, pero se debe ajustar para que produzca una estimulación eficaz y cómoda, habitualmente en el intervalo de 2-6 V. Algunos de los últimos estimuladores tienen un diseño de «corriente constante», y la salida se monitoriza en miliamperios. Los patrones de uso varían mucho, desde una a dos horas al día en períodos de 30 minutos, a veces o todos los días, a una utilización casi continua. No se recomienda la estimulación continua durante 24 horas porque produce un rápido desgaste de la batería.

Mecanismos fisiológicos

Aunque la EME fue una consecuencia directa de la teoría del control de la compuerta de Melzack y Wall de 1965, las ideas sobre cómo se

puede aliviar el dolor con EME difieren fundamentalmente para su aplicación en el dolor neuropático y el isquémico.

Dolor neuropático. En el dolor neuropático la hiperexcitabilidad que demuestran, por ejemplo, las células de amplio rango dinámico (ARD) del asta posterior (AP) parece relacionarse con un aumento de la liberación inicial de aminoácidos excitadores (p. ej., glutamato) y una disfunción del sistema GABAérgico medular local. En experimentos con modelos animales de mononeuropatía se ha demostrado que la EME inhibe esta hiperexcitabilidad de las neuronas de ARD e induce la liberación de GABA en el AP, con la consiguiente disminución de la concentración intersticial de glutamato. La liberación de GABA sólo se observa en animales que responden a la EME con atenuación de los signos de neuropatía. La activación del receptor B del GABA parece tener una importancia fundamental en la supresión de la liberación de glutamato. También hay datos de que participan mecanismos relacionados con la adenosina. Sin embargo, la EME probablemente induce una liberación en cascada de sustancias neuroactivas, y se activan múltiples mecanismos (se pueden ver revisiones en Linderoth & Meyerson 2000, Meyerson & Linderoth 2003). La Figura 37.5 ilustra esquemáticamente la médula espinal con un electrodo multipolar colocado sobre la superficie epidural dorsal. El recuadro ilustra algunos de los transmisores y de las sustancias neuromoduladoras importantes.

Se ha analizado mucho la importancia relativa de los mecanismos segmentarios (dependientes de la estimulación antidrómica) y de los mecanismos supramedulares (que se transmiten a través de un bucle médula-tronco encefálico-médula). De acuerdo con los resultados experimentales del grupo de investigación del Instituto Karolinska, la mayor parte de los efectos supresores de la EME parece tener lugar en el nivel segmentario medular (Yakhnitsa et al 1998). Sin embargo, también hay datos a favor de un modo de acción supramedular por la demostración en ratas normales de que la EME en un punto por encima del punto de sección de los cordones posteriores puede inducir analgesia. Se ha propuesto que este efecto está mediado por la activación del núcleo pretectal anterior (Roberts & Rees 1994). Recientemente, se ha demostrado la atenuación de los signos neuropáticos en un modelo de rata por la activación de un bucle supramedular (El-Khoury et al 2002).

Dolor isquémico en la extremidad. El efecto beneficioso de la EME en el dolor isquémico de la extremidad parece estar producido principalmente por una disminución de la isquemia tisular por el aumento o la redistribución del flujo sanguíneo a la zona isquémica, o mediante la reducción de la demanda tisular de oxígeno. En la AO, estudios experimentales favorecen la hipótesis de que la EME suprime la actividad simpática eferente, en particular la que se conduce a través de receptores ganglionares nicotínicos y, principalmente, a través de los receptores α_1-adrenérgicos en la periferia, dando lugar a una disminución de la vasoconstricción periférica y al alivio secundario del dolor. Además, estudios experimentales recientes indican que también se pueden activar mecanismos antidrómicos con intensidades de EME muy inferiores al umbral motor, y que esto puede dar lugar a la liberación periférica del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), con la consiguiente vasodilatación periférica. El equilibrio entre los mecanismos

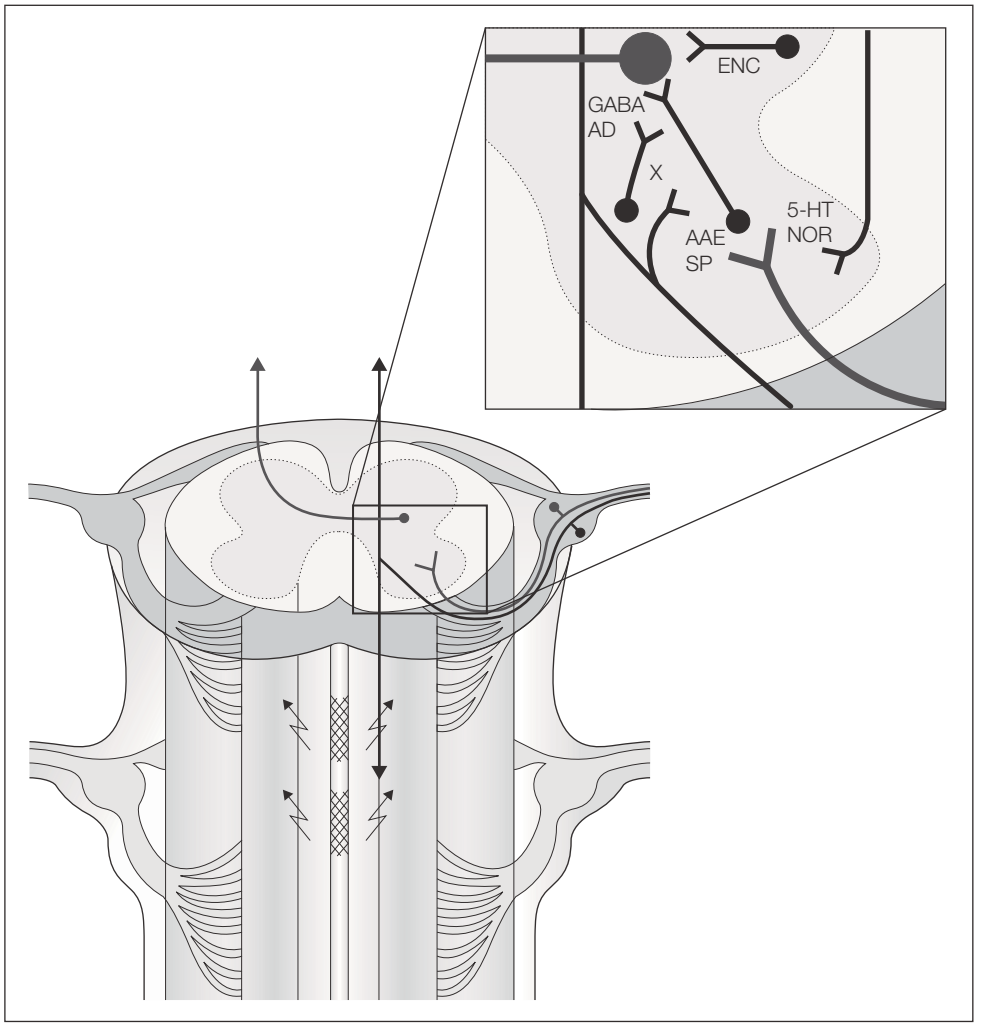


Fig. 37.5 Representación esquemática de algunos de los posibles mecanismos que participan en la estimulación de la médula espinal cuando se aplican al dolor neuropático. La activación de las fibras de los cordones posteriores transmite impulsos ortodrómicamente (dando lugar a parestesias) y antidrómicamente mediante colaterales a las regiones diana del asta dorsal. La figura del recuadro (parte superior derecha) muestra el aumento de la liberación de GABA desde las interneuronas del asta dorsal, que, a su vez, reduce la liberación de los aminoácidos excitadores (AAE) glutamato y aspartato, después de la EME de ratas sometidas a lesión nerviosa con «alodinia» táctil. La adenosina (AD) puede tener una función similar al GABA. La noradrenalina (NOR) y la serotonina (5-HT), que posiblemente se originan en vías inhibidoras descendentes, también pueden estar implicados en la producción del alivio del dolor. ENC, encefalina; SP, sustancia P. (Reproducido de un dibujo original de A Röhl, con autorización.)

duales depende del nivel de actividad del sistema simpático, de la intensidad de la EME y, probablemente, también del individuo o de la cepa animal que se utilice. Se han estudiado los posibles mecanismos subyacentes a los potentes efectos de la EME en los trastornos vasoespásticos en experimentos en animales con vasoespasmo inducido mecánicamente (se puede ver una revisión en Linderoth & Foreman 1999).

Angina de pecho. El modo de acción de la EME en la angina de pecho parece ser incluso más complejo, y se han obtenido datos parcialmente contradictorios de diversos estudios experimentales en seres humanos y en animales. Aunque los primeros datos en animales demostraron los efectos inhibidores directos de la EME sobre la nocicepción cardíaca, en estudios clínicos posteriores se ha demostrado que una resolución parcial de la isquemia cardíaca parece ser el factor principal en el efecto antianginoso de la EME. Algunos investigadores defienden un aumento del flujo inducido por la estimulación o una redistribución del flujo sanguíneo desde zonas bien perfundidas a zonas isquémicas, mientras que otros interpretan que la reducción de la isquemia coronaria (que se manifiesta por disminución de los cambios del segmento ST en el electrocardiograma [ECG] y la inversión de la producción de lactato) se debe principalmente a la reducción de la demanda de oxígeno por el miocito. Hasta la fecha, los estudios experimentales no han podido demostrar un aumento del flujo local en el miocardio, mientras que, por el contrario, la EME preventiva parece inducir cambios protectores en el miocardio, lo que hace que sea más resistente a la isquemia crítica.

Otra observación que posiblemente sea importante es que la isquemia coronaria local excita el sistema nervioso cardíaco intrínseco. Este sistema está formado por ganglios somatosensitivos y autónomos mixtos, alojados en almohadillas grasas de la superficie exterior del corazón, y constituyen el «sistema integrador común final» de la actividad neural que se dirige al corazón desde el mismo. Si este aumento de la actividad persiste, puede dar lugar a una propagación de la arritmia, que produce una isquemia más generalizada. La EME parece estabilizar la actividad de estos ganglios intrínsecos, especialmente durante la provocación isquémica, y, de esta manera, puede proteger al corazón de amenazas isquémicas más graves que se deben a arritmias generalizadas (Linderoth & Foreman 1999).

Síndromes de dolor regional complejo. Con frecuencia, el tratamiento con EME es eficaz en síndromes de dolor regional complejo (SDRC) con signos de disfunción del sistema nervioso autónomo. En principio, la EME podría afectar a los síndromes dolorosos que se relacionan con la hiperactividad simpática por lo menos de tres maneras:

1. Por una acción directa sobre la hiperexcitabilidad central, como se ha señalado anteriormente.
2. Por la hipótesis del acoplamiento directo (Baron et al 2003), que implica que aparecen nuevos contactos directos anormales entre las fibras simpáticas periféricas y las fibras somatosensitivas lesionadas. Esto implicaría que la inhibición central de la actividad eferente simpática, como se ha indicado antes, podría ejercer un efecto beneficioso neto sobre la situación dolorosa.
3. Por la hipótesis del acoplamiento indirecto, que quiere decir que las neuronas sensitivas lesionadas podrían desarrollar sensibilidad a grados incluso leves de hipoxia, de modo que una hiperactividad simpática moderada con vasoconstricción periférica podría excitar las neuronas después de las lesiones (Baron et al 2003, Häbler et al 2000).

Ambos tipos de acoplamiento parecen aceptables, pero la hipótesis del acoplamiento indirecto no recibió ningún apoyo en un estudio reciente de Kemler et al (2000b) en el que el tratamiento con EME en casos de distrofia simpática refleja (DSR; SDRC del tipo 1) no produjo vasodilatación periférica (véase Meyerson & Linderoth 2003).

Evaluación preoperatoria

General. La EME, al igual que cualquier otra forma de tratamiento del dolor que se basa en la estimulación eléctrica, precisa de la participación activa del paciente, porque el equipo de estimulación es manejado, en parte, por el paciente. Esta forma de tratamiento, particularmente cuando se aplica al dolor neuropático, plantea muchas exigencias al médico responsable. Cualquier médico que asuma la responsabilidad de someter a sus pacientes a un tratamiento con EME debe estar preparado para proporcionar un soporte continuo durante casi toda la vida, porque estos pacientes, clásicamente, tienen una enfermedad multifactorial crónica en la que el dolor es el principal motivo de su incapacidad, pero no el único.

Análisis del dolor. Un prerrequisito para el tratamiento con EME es un análisis meticuloso del dolor. La experiencia clínica, que se ha documentado en un gran número de publicaciones, indica que la EME es eficaz, principalmente, en las formas neuropáticas de dolor crónico y en el dolor de ciertos síndromes isquémicos. Por tanto, tiene una importancia particular establecer la existencia y la importancia relativa de los componentes de dolor neuropático en las denominadas situaciones del dolor mixto, es decir, dolores neuropáticos y nociceptivos coexistentes, la diferenciación entre componentes neuropático irradiado y referido, etc.

Evaluación psicológica. Aunque no es esencial en todos los casos, se insiste en la recomendación de que la evaluación previa al tratamiento debe incluir, en general, una exploración psicológica realizada por un psicólogo o un psiquiatra orientado al dolor. Está bien documentado que los factores psicológicos se correlacionan con el resultado de la EME (p. ej., Burchiel et al 1995, Kupers et al 1994), aunque todavía no está completamente claro su valor predictivo (véase un análisis en Simpson 1994, 2003).

La exploración psicológica también se realiza para excluir a los pacientes que tienen dolor crónico con un componente psicológico importante, un trastorno grave de la personalidad, una capacidad deficiente para colaborar y comunicar sus problemas de dolor, y un comportamiento de búsqueda de drogas o abuso de las mismas.

Respuesta al TENS como factor predictivo. Se ha propuesto el TENS como prueba de selección (p. ej., Bel & Bauer 1991), pero otros autores no han encontrado correlación con la respuesta posterior a la EME (Le Doux & Langlord 1993, Spiegelmann & Priedman 1991). Se debe poner de relieve que la presencia de alodinia/disestesia puede hacer que sea imposible colocar los electrodos de estimulación en la zona dolorosa. Sin embargo, en nuestra experiencia una respuesta positiva al TENS parece aumentar la probabilidad de una evolución favorable con la EME.

Estimulación de prueba de la médula espinal

La estimulación de prueba de la médula espinal, con electrodos temporales o mediante una conexión percutánea temporal con electrodos potencialmente permanentes, tiene un importante atractivo intuitivo. Se ha adoptado de manera generalizada, muchos médicos la defienden con fuerza, y es un prerrequisito para el reembolso en algunos países. Sin embargo, los datos sobre el valor predictivo de la estimulación de prueba para determinar la evolución a largo plazo son contradictorios, y hasta la fecha no es posible dar ninguna recomendación general sobre si utilizar o no esta estrategia para seleccionar a los pacientes para la implantación permanente del dispositivo. Se debe señalar que la estimulación de prueba, generalmente, no se realiza en casos de angina de pecho (véase un análisis en Simpson 2003).

Evaluación de los resultados

La respuesta a la EME en la angina de pecho y en la EVP es relativamente sencilla, porque se dispone de medidas objetivas y fiables de

isquemia, movilidad e incluso dolor. La evaluación del resultado en los síndromes de dolor neuropático es mucho más problemática. Una experiencia frecuente es encontrar que las estimaciones por parte de los pacientes de la eficacia de la EME se desvanecen a lo largo de los años, pero si se produce un fallo técnico exigirán una solución rápida, e indicarán que habían olvidado lo malo que era el dolor. Como en el caso de cualquier tratamiento dirigido al alivio del dolor y a la mejoría de la función, las expectativas poco realistas por parte del paciente influirán en el resultado que refieran.

En la mayoría de los estudios, el resultado lo evalúa el cirujano o el médico implantador, lo que da lugar a un posible sesgo. En algunos estudios se han evaluado por terceras personas desinteresadas, y los resultados fueron, generalmente, menos favorables. Se debe poner de relieve que el seguimiento postal e incluso telefónico no es un sustituto de la consulta «cara a cara» y se debe evitar si es posible.

La mayoría de los trabajos sobre EME utilizan la notación «alivio porcentual del dolor», sin tener en cuenta el hecho de que la intensidad del dolor no es cuantitativa y, probablemente, no es lineal. Los cálculos por un observador de acuerdo con las puntuaciones seriadas de la escala visual analógica (EVA) pueden ser mejores que la estimación del propio paciente, pero la ausencia de linealidad y otros posibles inconvenientes de la EVA no justifican la realización de cálculos que dan resultados como «alivio medio del dolor». En un estudio prospectivo, Ohnmeiss et al (1996) encontraron que sólo el 26% de los 40 pacientes que tenían dolor en la pierna refirió un alivio del dolor del 50% o mayor, pero el 70% dijo que la EME les había ayudado, y que la recomendaría. En otro estudio, sólo el 55% refirió un alivio de por lo menos el 50%, pero el 90% pudo dejar de tomar su medicación analgésica o reducirla (De La Porte & Van de Kelft 1993). Así, el criterio de alivio del dolor del 50% puede ser equívoco, y son preferibles puntuaciones complementarias, más holísticas.

Resultados

Las situaciones de dolor neuropático que, probablemente, respondan a la EME se enumeran en la Tabla 37.1, en la que también se indica la probabilidad de una respuesta beneficiosa a la estimulación.

Síndromes de dolor neuropático

Dolor debido a una lesión nerviosa periférica. Muchos autores consideran que este tipo de dolor es la principal indicación no isquémica de EME con la máxima probabilidad de obtener un alivio satisfactorio y duradero del dolor (Barolat 1995, Lazorthes et al 1995, Siegfried 1991, Simpson 1994). Sin embargo, otros autores no comparten este punto de vista, y han presentado resultados relativamente malos en estos pacientes, en comparación con el dolor que se origina en las raíces medulares (p. ej., North et al 1993). La lesión nerviosa que se asocia a dolor, tanto espontáneo como evocado, puede producirse después de un traumatismo accidental, de una cirugía, por atrapamiento, inflamación y trastornos metabólicos (polineuropatía). Esta forma de dolor puede producirse como consecuencia de la lesión de un nervio importante (p. ej., atrapamiento del nervio cubital) o como consecuencia de una lesión parcial de ramas nerviosas distales (p. ej., dolor por incisión).

Los síndromes que ahora se denominan SDRC (tipo I, equivalente a la DSR, y tipo II, anteriormente denominado causalgia), que también pueden responder favorablemente a la EME, son una forma especial de dolor por una lesión nerviosa periférica (véase más adelante).

El estudio más extenso en relación tanto con el número de casos como con la duración del seguimiento sobre la EME en el dolor por lesión nerviosa periférica es el de Lazorthes et al (1995), un estudio cooperativo de Toulouse y Zürich que incluyó a 152 pacientes. De los 132 pacientes procedentes de Zürich, el 90% tuvo un resultado satisfactorio a largo plazo (2-20 años) según la evaluación que se basaba en las estimaciones combinadas de alivio del dolor, actividad física y medicación analgésica. El resultado se evaluó no sólo en relación con el grado de alivio del dolor sino también con la calidad de vida (CV), así como con el consumo de analgésicos. Otro estudio relativamente extenso es el que publicaron Sánchez-Ledesma et al (1989). De 49 pacientes diagnosticados de «dolor por desaferenciación periférica», 39 respondieron favorablemente a la estimulación de prueba. Se los siguió durante 5,5 años, y se describió un alivio sustancial del dolor (75%) en el 57% de los pacientes. En un metaanálisis de 11 estudios de la década de 1980, el dolor debido a lesión nerviosa periférica, que con frecuencia se denominaba DSR o causalgia, el 70% de los pacientes a los que se sometió inicialmente a estimulación de prueba con EME tuvo un resultado favorable a largo plazo (Spiegelmann & Friedman 1991; véase también Barolat et al 1989). Al contrario de estos resultados relativamente favorables, Kumar et al (1996), en una serie de 30 pacientes con dolor asociado con neuropatía periférica, encontraron que sólo 14 disfrutaron de un alivio del dolor a largo plazo.

Síndromes de dolor regional complejo. La naturaleza variable y la sintomatología del SDRC de los tipos I y II hace que sea difícil la interpretación y la comparación de los resultados. La relación entre la actividad simpática y el dolor está cada vez menos clara (Schott 2001, Stanton-Hicks et al 1995). En una pequeña proporción de pacientes puede producirse afectación de todo un cuadrante, incluso la extensión a otras extremidades.

La respuesta a la EME es variable (Barolat et al 1989, Kumar et al 1997a, Robaina et al 1989). La mitad del grupo de Barolat de 18 pacien-

Tabla 37.1 Estimulación de la médula espinal: resultado en relación con el diagnóstico

Éxito >> fracaso	Éxito > fracaso	Éxito variable	Fracaso > éxito	Fracaso >> éxito
Angina de pecho	SDRC de tipo I	Amputación: dolor por miembro fantasma	Dolor perianal y genital	Dolor central postictus
EVP: vasoespástica	SDRC de tipo II	Neuralgia intercostal	Lesiones medulares parciales	Lesiones medulares completas
EVP: oclusiva	Lesión de un nervio periférico	Neuralgia postherpética		Avulsión radicular completa
	Neuropatía diabética			
	Lesión (parcial) del plexo braquial			
	Rizopatía lumbosacra y cervical			
	Lesión de la cola de caballo	Dolor lumbar combinado con neuropatía		
	Amputación: dolor del muñón			

SDRC, síndrome de dolor regional complejo; EVP, enfermedad vascular periférica.

tes con el síndrome de tipo I tuvo un buen alivio del dolor, pero un tercio señaló que no había tenido ningún beneficio. Por el contrario, Kumar et al (1997a) publicaron que de 12 pacientes diagnosticados de DSR, 8 tuvieron un alivio excelente del dolor y 4 describieron buenos resultados con un seguimiento medio de 41 meses. Se consideraba que una respuesta inicialmente buena a una simpatectomía era un buen signo pronóstico. Se han descrito resultados excelentes o buenos en el tipo II (Broseta et al 1982). La respuesta de los fenómenos autónomos a la EME varía, y no parece correlacionarse mucho con el alivio del dolor, lo que ilustra la posible disociación causal (véase Kemler et al 2000b). En un estudio más reciente de Kemler et al (2000a, 2004), se aleatorizó a 54 pacientes con diagnóstico de DSR a EME en combinación con fisioterapia o a tratamiento convencional (sólo fisioterapia), de los cuales 36 fueron sometidos a EME. Seis meses después del implante, había diferencias significativas a favor del grupo tratado con EME en la puntuación de la intensidad del dolor, así como en la medida global del efecto percibido del tratamiento.

Neuropatía diabética. La polineuropatía diabética dolorosa se ha sometido a un estudio bien realizado con estimulación placebo (estimulador sin batería) (Tesfaye et al 1996). De los 10 pacientes a los que se realizó estimulación de prueba, 6 obtuvieron un alivio significativo del dolor y una mejor tolerancia al ejercicio a los 14 meses de seguimiento, en comparación con las puntuaciones pretratamiento.

Neuralgia postherpética. Aunque la neuralgia postherpética representa una enfermedad que afecta al ganglio y a la raíz sensitivos, se abordará en este contexto. Parece que responde de una manera menos predecible, de modo que algunos autores encuentran que la EME es eficaz (p. ej., Meglio et al 1989, Spiegelmann & Friedman 1991) y otros no (Kumar et al 1991, 1996, Simpson 1991). Es probable que los resultados discordantes se relacionen con el grado variable de desaferenciación que se asocia a esta enfermedad.

Síndromes de dolor postamputación. La amputación, tanto si es traumática como quirúrgica, produce el ejemplo más evidente de lesión de un nervio periférico y se pueden producir dos síndromes dolorosos, el dolor del muñón y el dolor por miembro fantasma. Al principio de la historia de la EME se reconoció que se pueden aliviar los dos síndromes (Miles & Lipton 1978). Un extenso estudio de Krainick et al (1980) fue menos alentador, y menos de la mitad de los pacientes obtuvo una «reducción del dolor mayor del 50%» a largo plazo. Un estudio posterior, pero pequeño (Claeys & Horsch 1997a), presentó un buen resultado en cinco de siete amputados de la extremidad inferior. Es indudable que la EME puede ser eficaz frente al dolor por miembro fantasma y al dolor del muñón, pero el efecto parece desvanecerse con el tiempo en mayor grado que en otras situaciones de dolor neuropático. En los casos en los que el tratamiento tiene éxito, las parestesias evocadas se perciben en el miembro fantasma, y se puede inducir en éste una sensación de movimiento o de alteración de la posición.

Dolor después de la lesión de una raíz medular. En la mayoría de los estudios de EME, la rizopatía lumbosacra es la indicación más frecuente, y muchos autores también consideran que es la mejor. Esta situación con frecuencia se denomina en la literatura «FBSS» (síndrome de cirugía fallida de espalda) o «síndrome postlaminectomía», que es un nombre erróneo, porque no es una enfermedad ni un diagnóstico de dolor. De hecho, estos pacientes con frecuencia tienen una mezcla de componentes de dolor nociceptivo y neurógeno. Debe ponerse de relieve que esta situación puede aparecer como síntoma de una enfermedad degenerativa medular, sin ninguna operación previa. La mayor parte de los autores afirma que la EME influye predominantemente en los «componentes de dolor irradiado» o «dolor en la pierna», que probablemente corresponden al dolor neuropático que se asocia con la rizopatía lumbosacra (o dolor en el brazo, en la enfermedad cervical equivalente).

De los cientos de miles de operaciones de la columna lumbar que se realizan cada año, una proporción pequeña pero significativa no tiene éxito, dejando al paciente con dolor persistente y habitualmente cierto grado de discapacidad. Solamente en EE.UU., se deriva a más de 600.000 pacientes cada año para cirugía de la columna; aproximadamente el 50% de las operaciones se realiza en la zona lumbosacra. Aproximadamente, el 30% de los pacientes operados refiere dolor persistente después de la intervención. Son frecuentes las operaciones de repetición. El dolor se localiza en la espalda y/o en una o en ambas piernas, con una mezcla compleja de mecanismos que incluyen el dolor referido. Factores culturales, sociales y psicológicos, y la reducción de la movilidad, se suman a la complejidad de este espectro frecuente y costoso de trastornos. Aunque una gran proporción de estos pacientes tiene datos clínicos de lesión neurológica, no se ha abordado inicialmente la importancia de este hecho. Incluso habitualmente se ha pasado por alto la distinción fundamental entre la respuesta a la EME del dolor de espalda y la del dolor de la extremidad (Le Doux & Langford 1993, Siegfried & Lazorthes 1982). En este contexto, debe añadirse que la lesión extensa de la raíz con desaferenciación marcada en la zona del dolor tiene menos probabilidades de beneficiarse, y esto se aplica también a las lesiones de la cola de caballo.

La dificultad relativa de tratar la región lumbar con EME (Barolat et al 1993, Hassenbusch et al 1995, North et al 1991) ha estimulado la selección de casos con dolor solamente en la pierna o con un elemento radicular significativo asociado al dolor de espalda (Burchiel et al 1995, De La Porte & Van de Kelft 1993, North et al 1991, Rainov et al 1996). Sin embargo, North señaló que en las dos localizaciones se puede conseguir un grado similar de alivio del dolor (North et al 1991). Con la utilización de electrodos multipolares duales se ha hecho más sencillo tratar la región lumbar (Barolat et al 2001), y no cabe duda de que en muchos casos hay un componente de dolor neuropático en el dolor de espalda.

Turner et al (1995) realizaron un metaanálisis de publicaciones (1967-1994) sobre EME por «dolor lumbar» crónico. Los 39 estudios eran series de casos, y no se pudo obtener ningún ensayo aleatorio. Un promedio del 74% de los pacientes a los que se hizo selección con estimulación de prueba recibió implantes permanentes. En el seguimiento (media de 16 meses) un promedio del 59% de los pacientes refería un alivio del dolor superior al 50%. En otro estudio prospectivo multicéntrico que incluyó a 219 pacientes con «dolor crónico de la espalda y de la extremidad», a los que se realizó estimulación de prueba, se realizó un implante permanente en el 83%. Después de un año de seguimiento, el 55% de estos pacientes «trataba su dolor» con éxito (Burchiel et al 1996). Un estudio aleatorio prospectivo que incluyó a 45 pacientes y que comparó el resultado de la EME con la reintervención de la columna lumbar ha mostrado una mejoría estadísticamente significativa con la EME (North et al 2005).

Uno de los estudios más detallados y bien realizados es el de North et al (1993) con un seguimiento medio de 7 años. Había 153 pacientes con «síndrome poslaminectomía», de los cuales el 87% recibió implantes de electrodos permanentes. Tiene particular interés que en este estudio las evaluaciones del seguimiento las realizó «una tercera parte desinteresada». Se concluyó que se podía considerar que el resultado había sido satisfactorio, aproximadamente, en el 50% de pacientes. Debe ponerse de relieve que los pacientes que tenían «FBSS» se seleccionaron de manera meticulosa, porque sólo se incluyeron aquellos que tenían un dolor que se irradiaba predominantemente a las piernas, es decir, pacientes que tenían una rizopatía lumbosacra.

La heterogeneidad no sólo de los pacientes sino también de la literatura, hace que sea difícil evaluar la eficacia de la EME en la rizopatía y en el dolor lumbar. Los estudios prospectivos son escasos. En un estudio de este tipo (no controlado) de 40 pacientes con dolor predominantemente en la extremidad inferior, a los que se siguió durante 24 meses y se realizó una evaluación independiente por terceras partes, el 70% refirió que la EME fue útil y que merecía la pena recomendarla

a otros. Además, el 66% había reducido la ingesta de opiáceos, y esto fue acompañado de mejorías funcionales (Ohnmeiss et al 1996). En su revisión crítica de la literatura, Turner et al (1995) concluyeron que nuestra capacidad de evaluar por completo su eficacia sigue siendo escasa. Sin embargo, las tasas de éxito sí parecen estar aumentando con la puesta en práctica de una selección más estricta de los pacientes y la utilización creciente de nuevas técnicas de electrodos multipolares y duales (Barolat et al 2001, Van Buyten et al 2001).

En estas condiciones, raras veces se ha comparado directamente la EME con otros tratamientos. En una comparación con la infusión intratecal crónica de opiáceos se concluyó que la EME era eficaz en el 62%, pero era menos eficaz para el dolor de la nalga; se obtuvo un alivio similar con la infusión de morfina en sólo el 38%, pero parecía ser importante en los casos de dolor bilateral o axial que respondían mal a la EME (Hassenbusch et al 1995).

Dolor después de una lesión de un plexo nervioso. Generalmente, se ha encontrado que el dolor que se produce después de lesiones parciales limitadas al plexo braquial responde a la EME, independientemente de que la causa sea un traumatismo, cirugía, radioterapia o invasión por un tumor. Sin embargo, la evolución se relaciona mucho con el grado de desaferenciación: el dolor por la avulsión de una raíz no mejora (Hood & Siegfried 1984), y en estos casos no se pueden evocar las parestesias necesarias. Algunos pacientes tienen una mezcla de avulsión de una raíz y lesión *parcial* de una raíz/del plexo, y en estos casos el componente del dolor que está producido por esta última sí puede responder.

Dolor después de lesiones de la médula espinal. La lesión de la médula espinal, tanto si es traumática como neoplásica, vascular o iatrógena, puede dar lugar a un dolor en la «zona transicional» y al nivel de la lesión y alrededor del mismo, y un dolor por desaferenciación difuso o disestesia, por debajo del nivel. Sorprendentemente, se puede obtener poca información en la literatura sobre la respuesta a la EME. Tasker et al, (1992) atribuyeron los malos resultados en los pacientes que tienen lesiones completas de la médula a la atrofia de los cordones posteriores. De entre los que tenían lesiones incompletas, el 41% obtuvo un alivio bueno o moderado (véase Simpson 1991).

Dolor isquémico e isquémica periférica de las extremidades

La insuficiencia arterial periférica, se debe, habitualmente, a aterosclerosis, y suele comenzar como claudicación intermitente (véase Cuadro 37.1). Es una enfermedad relativamente frecuente y afecta, aproximadamente, al 15-10% de las personas mayores de 65 años de edad. La progresión a isquemia crítica que produce dolor intenso en reposo, trastornos del sueño, úlceras isquémicas y una amenaza para la extremidad se observa, aproximadamente, en 50-100 casos/100.000. En menos del 1-2% de los casos de EVP se realiza el diagnóstico de enfermedad de Buerger.

Las enfermedades vasoespásticas que precisan tratamiento invasor son más infrecuentes, pero en las zonas de clima frío, hasta el 30% de la población puede presentar síntomas leves. Este síndrome, que diagnosticó por primera vez Maurice Raynaud y que incluye crisis episódicas de frío, palidez y dolor, la mayoría de las veces en los dedos, es más frecuente en las mujeres que en los varones. El fenómeno se debe a una microcirculación insuficiente y se agrava por el tabaquismo. El síndrome de Raynaud puede ser un síntoma de una enfermedad sistémica (p. ej., esclerodermia y lupus eritematoso sistémico).

Desde hace más de 25 años, se utiliza la EME para el dolor por isquemia tisular de las extremidades. El trabajo pionero de Cook et al apareció en 1976. Los resultados iniciales fueron muy alentadores, y después de la presentación de varios estudios a mediados de la década de 1980, la utilización de la EME en el dolor isquémico se extendió rápidamente en Europa (véase la revisión de Augustinsson et al 1995). Es sorprendente que todavía no se haya adoptado de manera generalizada la EME por EVP en EE.UU., mientras que en Europa aproximadamente la mitad de todos los implantes de EME de finales de la década de 1980 y principios de la de 1990 se realizó por esta indicación (Simpson 1997, 1998). Sin embargo, la práctica de la EME en el dolor isquémico ha disminuido de manera marcada en los últimos años, probablemente debido a unos criterios de selección poco definidos y a un conocimiento insuficiente de su modo de acción en esta enfermedad (Linderoth 1995).

Cuadro 37.1 Clasificación de Fontaine de la gravedad de los síntomas en la enfermedad vascular periférica

Grado I
Aterosclerosis sin síntomas

Grado II
Claudicación intermitente sin síntomas en reposo
IIa Claudicación intermitente moderada
IIb Claudicación intermitente grave

Grado III
Claudicación + dolor en reposo y por la noche sin afectación tisular

Grado IV
Grado III + pérdida tisular (ulceración isquémica, gangrena)
IVa Con inflamación local
IVb Con inflamación generalizada

Indicaciones actuales y selección de los pacientes

La arteriopatía periférica puede ir acompañada de varios componentes de dolor diferentes:

1. Dolor isquémico urente profundo.
2. Dolor procedente de las úlceras isquémicas y de los bordes de las zonas gangrenosas; ambos componentes son nociceptivos y responden a analgésicos (p. ej., opioides); y también en estados avanzados.
3. Un componente neuropático que puede ser más resistente a los opioides (véase Bonica 1990, Linderoth 1995).

Como se acepta universalmente que el dolor predominante neuropático, y no el nociceptivo, responde a la EME, puede parecer paradójico que el dolor nociceptivo isquémico responda a la EME. Sin embargo, hay datos sólidos de que el mecanismo que participa en el alivio inducido por la estimulación del dolor isquémico es la resolución primaria de la isquemia tisular (véase «Mecanismos fisiológicos», más arriba).

Selección de los pacientes. Los criterios de inclusión son los siguientes:

1. Dolor en reposo con afectación tisular nula o escasa, es decir, de grado III, según la escala de Fontaine (Cuadro 37.1).
2. La cirugía vascular reconstructora no es posible o está contraindicada. Se han agotado las modalidades terapéuticas conservadoras.
3. Esperanza de vida de más de 3 meses (algunos autores recomiendan > 6 meses).
4. La recomendación es aceptar sólo casos con úlceras menores de 3 cm de diámetro. Sin embargo, en algunos casos el objetivo principal puede ser la detención de la pérdida tisular. Si hay gangrena, debe ser seca. En este caso, se considera que la EME es un medio para obtener un punto de amputación más distal.
5. La $TcpO_2$ preoperatoria medida en la región apical de la extremidad enferma (habitualmente, en el dorso del pie) debe estar entre 10 y 30 mmHg (Kumar et al 1997c, Ubbink et al 1999).

6. Gershach et al (1997) han propuesto la evaluación comparativa de la $TcpO_2$ en las posiciones de decúbito y sedestación. Un gradiente mayor de 15 mmHg predijo una evolución satisfactoria en el 88% de casos.
7. Se recomienda la estimulación de prueba percutánea. Aparte de una disminución significativa del componente isquémico del dolor en reposo, es deseable un aumento significativo de la $TcpO_2$ o de cualquier otra medida objetiva de aumento de la microcirculación. (Se puede encontrar más información en Uhbink et al 2003.)

Los criterios de exclusión son:

1. Tiempo de supervivencia corto (< 3 meses).
2. El deterioro mental impide la utilización del dispositivo de estimulación y el cumplimiento por el paciente.
3. Úlceras isquémicas grandes.
4. Gangrena húmeda.
5. Obliteración aguda inminente que precisa una amputación de urgencia.
6. Infecciones actuales.
7. Marcapasos a demanda (contraindicación relativa; en la actualidad sí se puede tratar, véase más adelante).

Análisis del dolor. Es obligatorio una evaluación cuidadosa de la situación del dolor preoperatorio. Se puede esperar que sólo el dolor isquémico urente profundo responda a la EME, mientras que otros componentes del dolor nociceptivo, como los de las úlceras y los bordes de la gangrena, no se benefician.

Resultado clínico. En las tres series iniciales más grandes (Augustinsson et al 1985, Broggi et al 1987, Broseta et al 1986), 102 de 115 pacientes a los que se estudió mediante estimulación de prueba recibieron un implante permanente; se consiguió un alivio del dolor bueno o excelente en casi el 80%, aumentó la distancia recorrida, curaron las úlceras cutáneas y hubo una intensa tendencia a una marcada reducción de la tasa de amputación. Se han seguido acumulando datos sobre los efectos beneficiosos de la EME en la arteriopatía periférica de los grados III y IV de Fontaine (Fiume et al 1989, Jacobs et al 1990, Jivegard et al 1995, Kumar et al 1997c).

Claeys y Horsch (1997b) realizaron una comparación aleatoria del tratamiento con prostaglandina E_1 sola, y con EME más prostaglandina E_1. La adición de EME permitió aumentar a cuatro veces la tasa de curación total de las úlceras en no diabéticos y (estadísticamente no significativa) el aumento al triple de dicha tasa en diabéticos. En pacientes hipertensos se produjo la curación total de la úlcera en el 65% con EME en comparación con sólo el 8% de los controles.

Inicialmente, se hicieron afirmaciones importantes sobre un efecto de «salvar la extremidad» de la EME, con más exactitud, una reducción de las tasas de amputación (Galley et al 1992, Jacobs et al 1990, Jivegard et al 1987, Ubbink et al 1999), pero es necesario tener cuidado cuando se interpretan los datos. Por ejemplo, se pueden producir mejorías de la isquemia potencialmente mortal, incluyendo la curación de las úlceras, con el tratamiento conservador, y, con las prácticas cambiantes en cirugía vascular, la tasa de amputación ha disminuido mucho en los últimos años. Tres estudios controlados aleatorios recientes (Claeys & Horsch 1997b, Jivegard et al 1995, Ubbink et al 1999) no han mostrado ninguna diferencia estadísticamente significativa en las tasas de amputación con EME después de un seguimiento de 12 y 18 meses, pero se ha demostrado una preservación del miembro «casi significativa» en un subgrupo de pacientes que tenían en el preoperatorio un valor intermedio de $TcpO_2$ (10-30 mmHg) en el dorso del pie (Ubbink et al 1999). Sin embargo, recientemente se ha señalado que en pacientes con isquemia crítica, estable e inoperable de los miembros hubo una diferencia muy significativa de la supervivencia del miembro entre los pacientes tratados con EME y los controles. La selección de los pacientes se basó en parte en las mediciones de $TcPO_2$, que también se utilizaron para la evaluación de la evolución (Amann et al 2003).

La EME no es un sustituto de la cirugía de reconstrucción arterial, sino que puede ser claramente una alternativa a la amputación por dolor isquémico (véase Linderoth & Meyerson 2000).

En el dolor isquémico por vasoespasmo, los resultados son generalmente más prometedores. Dooley (1977) hizo la primera observación de que la enfermedad vasoespástica (la enfermedad de Raynaud) respondía mejor en su serie de dolor mixto, y Augustinsson et al (1985) afirmaron que ésta era la mejor indicación vascular de la EME. El número de casos publicados sigue siendo sorprendentemente pequeño, considerando el resultado extremadamente bueno que se ha descrito en varios estudios (Naver et al 1992). La explicación podría ser, en parte, por la dificultad relativa para conseguir una estimulación constante y equilibrada en las extremidades superiores, porque los electrodos se localizan en la columna cervical móvil (véase Simpson et al 2003). La EME también puede mejorar la evolución de los sabañones (Arregui et al 1989), la enfermedad de Buerger (Claeys & Horsch 1997b) y la esclerodermia (Francaviglia et al 1994).

La utilidad de la EME en la EVP se ha confirmado recientemente en un metaanálisis Cochrane de estudios que incluían a 450 pacientes (Ubbink & Vermeulen 2003).

Angina de pecho refractaria

Definiciones. El dolor isquémico cardíaco es en parte visceral y en parte referido a los dermatomas que comparten la inervación segmentaria cardíaca, habitualmente entre el séptimo dermatoma cervical y el quinto dermatoma torácico (Foreman 1991, Sylvén 1997). La isquemia miocárdica no siempre es dolorosa y puede de ser indolora incluso durante un infarto. Aunque la angina clásicamente está producida por un estrechamiento de las arterias coronarias principales, se puede deber a una enfermedad de los vasos pequeños con arterias coronarias radiográficamente normales («síndrome X»). Tanto si está precipitada por una reducción del flujo sanguíneo como por un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, la isquemia pone en marcha un círculo vicioso que implica a las catecolaminas circulantes y a la actividad nerviosa simpática, que aumenta la demanda de oxígeno y reduce el flujo sanguíneo coronario, empeorando y prolongando de esta manera el episodio isquémico y el dolor.

El tratamiento de primera línea del episodio agudo se realiza con trinitrato de glicerilo (TNG). Los pilares del tratamiento y de la profilaxis de los casos refractarios son la angioplastia percutánea y la cirugía de derivación arterial coronaria (CDAC). Después de considerar todos los tratamientos disponibles, un gran grupo de pacientes con angina grave e incapacitante (clase III-IV de la New York Heart Association [NYHA]) sigue sin tener un tratamiento eficaz, la mayoría de ellos por una anatomía coronaria no adecuada o por enfermedades asociadas. Este grupo se ha etiquetado de «angina de pecho refractaria».

Se estima que, aproximadamente, el 10% de pacientes con arteriopatía coronaria no es candidato a revascularización. Se ha estimado que, en Europa, esta prevalencia se halla entre 30.000 y 50.000 pacientes. Esto significa que un gran grupo de pacientes no consigue el alivio del dolor, y está sometido a un sufrimiento importante.

EME en la angina. Aunque la EME se ha utilizado para la aliviar la angina de pecho durante más de 15 años, hasta la fecha (2004) no se han implantado más de 3.000 sistemas por esta indicación, casi todos en Europa. Mannheimer et al (1982) fueron los primeros que mostraron que la angina podría responder a la estimulación eléctrica, utilizando TENS. Murphy y Diles (1987) publicaron los 10 primeros casos de EME dirigida específicamente a la angina, y todos experimentaron una mejoría sintomática llamativa. Desde entonces, la EME por angina refractaria se ha extendido lentamente en el mundo, y sólo recientemente ha recibido

la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para la realización de ensayos clínicos en EE.UU.

Selección de los pacientes. Los pacientes aceptados para EME deben tener:

1. Angina de pecho grave (clase III-IV de la NYHA).
2. Arteriopatía coronaria significativa, refractaria al tratamiento convencional.
3. Isquemia miocárdica reversible que produce los síntomas.

El alivio del dolor con TENS puede indicar una futura respuesta positiva a la EME, pero no siempre es así. Los pacientes diagnosticados de síndrome X también pueden beneficiarse.

Los criterios de exclusión son:

1. Infarto agudo de miocardio.
2. Otra cardiopatía asociada (p. ej., pericarditis, miocarditis).
3. El paciente no ha recibido un tratamiento médico adecuado antes de la intervención (los ensayos con un tratamiento farmacológico adecuado deben preceder al tratamiento con EME).
4. El paciente muestra una baja capacidad de cooperación o problemas mentales.
5. El paciente tiene un marcapasos a demanda (contraindicación relativa; este problema puede tratarse en la actualidad).
6. Se prevé que se pueda realizar una RM con bobina corporal en un futuro próximo.

Se debe poner de relieve que muchos candidatos a EME han sido sometidos previamente a una toracotomía y, posteriormente, han presentado problemas de dolor de etiología diferente (no cardíaca, como síndrome postoracotomía, neuralgia intercostal, componentes psicógenos, etc.). Por tanto, es obligatorio un análisis preoperatorio meticuloso del síndrome doloroso.

Resultados clínicos. En el momento actual la angina de pecho refractaria parece ser la mejor indicación de la EME y, habitualmente, se describe una tasa de éxito de más del 80%. La frecuencia y la gravedad de los episodios de angina se reducen en casi todos los pacientes, a veces hasta cero (Andersen C et al 1994, De Jongste et al 1994a, Eliasson et al 1994, Mannheimer et al 1993), y se produce una marcada reducción de la ingesta de nitratos. Aumenta la tolerancia al ejercicio, y disminuyen los cambios ECG relacionados con la isquemia (descenso del segmento ST) (De Jongste et al 1994b, Mannheimer et al 1993). Generalmente, hay una mejoría sustancial de la calidad de vida después del inicio del tratamiento con EME (p. ej., De Jongste et al 1994a, Eliasson et al 1996). La gran mayoría de los pacientes pasa de una angina de clase III-IV de la NYHA a una angina de clase I.

Hay muchos informes de cambios inducidos por la estimulación de varios índices de isquemia coronaria durante una carga de trabajo, como la reducción del descenso del segmento ST en el ECG y la inversión de la producción de lactato cardíaco respecto a la extracción, que es paralela a un aumento de la capacidad de trabajo (p. ej., Mannheimer et al 1993). También hay datos ecocardiográficos de mejoría de la función ventricular izquierda durante la EME (Kujacic et al 1993). La mayor parte de las mejorías sintomáticas y fisiológicas que se señalan más arriba también se han documentado cuando la EME se aplica a la angina debida al síndrome X (Eliasson et al 1993).

El grupo de Gotemburgo (Mannheimer et al 1998) ha realizado un estudio aleatorio prospectivo para investigar si se puede considerar que la EME es una alternativa a la CDAC en pacientes de alto riesgo o sometidos previamente a un injerto. En conjunto, la evolución de los 51 casos de CDAC y de los 53 casos de EME fue muy similar en relación con el alivio sintomático que referían los pacientes (reducción del 79,5 y del 83,7%, respectivamente), la frecuencia de los episodios de angina (reducción del 67,9 y el 69,1%), consumo de TNG (reducción del 77,4 y del 73%) y reducción de la morbilidad global. El grupo de CDAC tuvo una mayor reducción de la isquemia miocárdica a los 6 meses (aunque las pruebas de esfuerzo se realizaron con la EME desconectada), pero también tuvo una mayor mortalidad (el 13,7% en el grupo de CDAC y el 1,9% en el de EME) y una mayor morbilidad cerebrovascular (ocho en el grupo de CDAC y dos en el de EME). Después de un seguimiento de aproximadamente 6 meses, se concluyó de manera preliminar que la EME es una alternativa viable a la CDAC en pacientes de alto riesgo.

Recientemente, se realizó un seguimiento adicional de un promedio 4,8 años después del implante o de la CDAC (Ekre et al 2002). La mortalidad fue del 27,9%, con más muertes en el grupo de CDAC inmediatamente después de la operación, pero después las curvas de Kaplan-Meier paralelas indicaron unas cifras de supervivencia similares para ambos tratamientos. Los datos tardíos de CV mostraron unos beneficios iguales para los grupos de EME y CDAC.

Aspectos de seguridad. Un estudio experimental en animales de Chandler et al (1993) indicó que la EME puede producir un bloqueo de la transmisión nociceptiva desde el corazón. Sin embargo, el estudio se realizó en monos sanos, y tanto la inducción del dolor como la EME que se utilizaron difirieron mucho de la situación clínica (Linderoth & Meyerson 1995). Sin embargo, este estudio ha planteado una pregunta importante: ¿puede la EME ocultar una isquemia coronaria crítica? Andersen C et al (1994) revisaron 10 pacientes con EME que tuvieron un infarto coronario agudo. En 9 de 10 (porque los datos del décimo paciente son incompletos) esta enfermedad se detectó a pesar del tratamiento con estimulación. Otros estudios (p. ej., Murray et al 1999) han aportado datos que apoyan este punto de vista, y puede concluirse que el dolor del propio infarto de miocardio tampoco se enmascara.

Otra pregunta se refiere a si la EME puede inducir arritmias o agravarlas. Esto lo han estudiado, por ejemplo, Eliasson et al (1994) y Hautvast et al (1998), y no encontraron ningún efecto proarritmógeno de la EME.

Complicaciones y efectos adversos

Fallo del equipo. Se han producido mejorías considerables, pero ningún sistema es infalible, y la movilización del electrodo, en particular, sigue produciendo fallos. Las roturas de los electrodos y los problemas del conector son menos frecuentes, pero las antenas de los sistemas de RF siguen siendo vulnerables. El movimiento del electrodo en algunos milímetros puede producir un fallo, y es más probable que se produzca con el sistema de electrodos percutáneos, y se han descrito tasas de entre el 20 y el 30% de fallos (Andersen 1997, Kumar et al 1991). Aunque con menor frecuencia, los electrodos de placa también pueden desplazarse, pero se puede aumentar la fiabilidad reduciendo el tamaño de las almohadillas del electrodo y suturándolas a la duramadre (Simpson 1992, Simpson et al 2003).

Se produce cefalea secundaria a la punción de la duramadre en, aproximadamente, el 1% de las inserciones de prueba. La compresión medular por hematoma epidural y los efectos neurológicos por ésta y por otras causas (p. ej., la compresión directa y el higroma del LCR) son extremadamente infrecuentes.

La infección es un motivo de preocupación en presencia de cualquier implante, y la cifra que se ha señalado con mayor frecuencia es, aproximadamente, del 5% (North et al 1993, Simpson 1994); la mayoría de las infecciones es superficial, y afecta al bolsillo del estimulador. En la mayoría de los casos ya no es necesario retirar todo el sistema para erradicar la infección. La infección epidural es muy infrecuente. Al contrario de lo que cabría esperar, los electrodos de prueba externalizados no tienen una propensión grande a la infección durante un período de prueba de 1-2 semanas (Bedder 1997).

Algunos pacientes refieren dolor persistente alrededor de la localización del estimulador, que puede relacionarse con la presión o la trac-

ción de un nervio periférico, y puede precisar la recolocación del estimulador. Otros presentan un dolor difuso persistente en la espalda después de la laminotomía o laminectomía torácica (p. ej., Simpson 1994), que puede persistir durante semanas o meses.

Campos magnéticos. Se advierte a los pacientes que el implante puede activar sistemas de seguridad (p. ej., en los aeropuertos). Los sistemas antirrobo de los grandes almacenes pueden activar de manera peligrosa los estimuladores de la médula espinal acoplados a RF. Se debe evitar la RM con bobina corporal, pero la utilización de bobina craneal no parece plantear ningún problema. Sin embargo, la RM puede activar un estimulador implantado, alterar los parámetros de estimulación y borrar el número de serie codificado electrónicamente. Deben cumplirse de manera estricta las normas del fabricante.

La diatermia terapéutica (p. ej., la diatermia de onda corta) también puede lesionar los sistemas implantados y puede generar calor en los contactos del electrodo, lo que puede ser peligroso para los pacientes. La diatermia quirúrgica bipolar parece ser segura si se realiza a distancia del equipo; los fabricantes consideran que el electrocauterio monopolar es potencialmente peligroso.

En conjunto, la EME es una técnica benigna y segura; el motivo más frecuente para repetir la operación es la modificación de la distribución de las parestesias por desplazamiento del electrodo. No se han descrito muertes en los últimos años, aunque los pacientes con arteriopatía coronaria pueden plantear problemas incluso para cirugía bajo anestesia local con sedación ligera.

Coste-eficacia

La necesidad global de contención del gasto en los sistemas sanitarios, combinada con el elevado coste inicial de la EME, hace que sea sorprendente que no se disponga de más datos. El análisis más exhaustivo que se ha realizado hasta la fecha procede de EE.UU. (Bell et al 1997). Su conclusión fue que la EME era rentable en 5,5 años en conjunto y, en los casos en los que tenía éxito, en 2,1 años. En pacientes diagnosticados de distrofia simpática refleja, Kemler y Furnée (2000) observaron un punto de equilibrio entre los pacientes tratados con EME y los pacientes que recibían tratamiento convencional, aproximadamente, 2,5 años después del inicio del tratamiento. Posteriormente, el tratamiento con EME fue más barato. Más recientemente, Budd (2002) también mostró que se alcanza la neutralidad del coste a los 5 años.

Los pacientes con angina de pecho refractaria también representan grandes costes para la sociedad. Un equipo danés (Rasmussen et al 1992) ha calculado el coste-beneficio del tratamiento de estos pacientes con EME, y han encontrado una reducción de los costes a nivel hospitalario de 5.700 dólares EE.UU./año/paciente (reducción de los ingresos), y de aproximadamente 2.300 dólares EE.UU./año/paciente fuera del hospital (reducción de los tratamientos domiciliarios). En un estudio reciente que comparaba el tratamiento con EME con la cirugía de derivación coronaria (Andréll et al 2003) la EME resultó ser, sin lugar a dudas, igual de eficaz para los síntomas, pero mucho menos costosa como tratamiento del dolor.

Tratamiento con EME para el dolor: conclusiones

La EME no tiene una base científica en sentido estricto debido a la escasez de estudios aleatorios prospectivos (véase Turner et al 2004). Además, debido a la presencia de parestesias como condición previa para el alivio del dolor, no son posibles diseños genuinos de estudio con doble enmascaramiento. Sin embargo, a lo largo de más de dos décadas se han hecho numerosos estudios que documentan su eficacia en el tratamiento de ciertas enfermedades dolorosas que, de otra manera, serían muy difíciles de tratar, y los resultados en relación con el alivio del dolor son sorprendentemente concordantes. Entre los médicos que tienen experiencia en el dolor hay acuerdo general de que la EME es una modalidad terapéutica indispensable para muchos pacientes que tienen ciertas formas de dolor neuropático crónico. Hasta el momento, no hay datos convincentes de que la EME pueda influir *directamente* en las formas nociceptivas de dolor. Sin embargo, se pueden obtener efectos beneficiosos mediante vías indirectas (p. ej., por sus efectos sobre la microcirculación en la isquemia periférica).

Pensamos que la EME se utiliza poco en la actualidad, y se debe favorecer su mayor extensión a una mayor gama de especialistas. Por otro lado, cuando se utiliza en situaciones de dolor neuropático y dolor mixto, debe utilizarse sólo en el contexto de un equipo multidisciplinario del dolor, en centros con mucha experiencia en el tratamiento de casos de dolor difícil (véase Kupers et al 1994). También es deseable en centros que tratan síndromes de dolor isquémico. Las indicaciones de la EME y las directrices generales para su puesta en práctica se han especificado en dos documentos de consenso (Gyhels et al 1998, North y Levy 1994).

La EME consume recursos porque consume tiempo y precisa un contacto a largo plazo y continuo entre el médico y el paciente, además de precisar un equipo costoso. Sin embargo, los estudios recientes que se han señalado más arriba indican que, cuando se aplica a pacientes bien seleccionados, el tratamiento con EME es muy coste-eficaz.

Además, la EME es única en comparación con otros tratamientos para el dolor neuropático (p. ej., bloqueos nerviosos, métodos de ablación e incluso tratamiento farmacológico), en el sentido de que puede conservar su eficacia durante períodos de tiempo muy prolongados, incluso décadas, a pesar de aplicar la estimulación varias veces al día. La Figura 37.6 ilustra un caso en el que la EME se ha utilizado a diario durante más de 28 años.

La ausencia de un conocimiento completo de los mecanismos fisiológicos y bioquímicos que participan en los efectos de alivio del dolor de la EME ha dificultado su aceptación, expansión y desarrollo ulterior. No cabe duda de que sigue siendo necesaria la investigación continua sobre su modo de acción.

ESTIMULACIÓN INTRACRANEAL

Introducción

A finales de la década de 1970 y principios de la década de 1980 diversos estudios clínicos aportaron datos de que la estimulación intracerebral (EC) (con frecuencia denominada estimulación cerebral profunda, ECP) podría ser útil en el tratamiento del dolor que, por lo demás, fuese resistente a cualquier modalidad terapéutica (véanse las revisiones de Gybels & Kupers 1995, Meyerson & Linderoth 2000b, Richardson 1995, Tronnier 2003). Algunos estudios retrospectivos recientes han establecido que los efectos positivos duraderos pueden mantenerse con la aplicación de la estimulación en la región del tálamo medial/sustancia gris periventricular, aplicada principalmente a enfermedades denominadas «dolor lumbar» (Kumar et al 1997b, Young & Rinaldi 1997).

La EC ha evolucionado a lo largo de dos líneas, que se corresponden con las dos principales regiones a tratar para la estimulación: los núcleos talámicos sensitivos (VPM, VPL) y la región de la sustancia gris periacueductal/periventricular (SGPA/SGPV) (véase Fig. 37.8). Cabe esperar que la estimulación de estas dos regiones pueda influir en el dolor mediante la activación de diferentes mecanismos y/o sistemas. En la actualidad, hay datos sólidos de que la estimulación del tálamo sensitivo es eficaz de manera selectiva en el dolor neuropático, mientras que la estimulación de la SGPA/SGPV (a partir de ahora, denominada SGPV) parece influir preferentemente en las formas nociceptivas del dolor.

En los últimos años, una forma novedosa de estimulación del SNC ha atraído mucho interés: la estimulación del área motora precentral (Brodman 4). Tsubokawa et al (1990, 1991) fueron los pioneros de este tratamiento, y ha resultado ser particularmente eficaz en el DCPI, que es muy difícil de tratar de otra manera. La estimulación de la cor-

Fig. 37.6•Radiografía de la columna torácica de una paciente tratada con EME por una neuralgia inguinal posquirúrgica grave. El electrodo superior (Myelostat™; Medtronic Inc.) se implantó en 1976, pero dejó de funcionar después de algunos años, y se implantó un segundo electrodo (medio), que fue sustituido posteriormente por un electrodo más moderno que se implantó por vía percutánea (inferior). La paciente sigue gozando de un buen alivio del dolor (en 2004) y refiere que es totalmente dependiente del uso de la estimulación 28 años después de empezar el tratamiento. (Tomado de Linderoth & Mayerson 2001.)

teza motora también parece ser un tratamiento prometedor para la neuropatía del trigémino dolorosa, que incluye la anestesia facial dolorosa, que con frecuencia es resistente al tratamiento farmacológico y a la cirugía (Meyerson et al 1993, Nguyen et al 1999, 2003).

Estimulación intracerebral

Mecanismos fisiológicos

Estimulación talámica sensitiva. Los primeros ensayos con la estimulación de los núcleos talámicos sensitivos (TS) fueron, como ya se ha mencionado en la introducción, los que realizó Mazars a principios de la década de 1960 (Mazars et al 1960, 1973). Algo después, pero probablemente de manera independiente de la experiencia europea, los primeros ensayos de estimulación talámica sensitiva se realizaron en EE.UU. (Adams et al 1974, Hosobuchi et al 1973).

Sólo algunos estudios experimentales han intentado determinar los mecanismos mediante los cuales la estimulación talámica sensitiva puede aliviar el dolor. A la vista de las similitudes entre esta forma de estimulación y la EME, era natural proponer la presencia de mecanismos de activación supraespinales. En experimentos en monos se mostró que la estimulación del complejo ventrobasal del tálamo puede inhibir las neuronas de ARD del tracto espinotalámico en el asta dorsal activadas tanto por estímulos periféricos inocuos como nocivos (Gerhart et al 1983).

En un estudio electrofisiológico que se diseñó para simular la situación de dolor neuropático, se sometió a gatos a desaferenciación del trigémino, lo que dio lugar a un aumento de la descarga neuronal espontánea en el núcleo espinal del trigémino (Namha & Nishimoto 1988). La estimulación tanto del tálamo sensitivo como de la cápsula interna inhibió esta hiperactividad por desaferenciación en casi la mitad de las neuronas, y también hubo efectos postestimuladores de larga duración. Un estudio comportamental de Kupers y Gybels (1993) que realizaron en un modelo de mononeuropatía en rata también tiene un interés particular. Después de la lesión parcial del nervio ciático, estos animales mostraron signos de neuropatía en forma de hipersensibilidad táctil en la garra posterior de la pata cuyo nervio se había ligado. La estimulación aplicada al tálamo sensitivo dio lugar a una marcada supresión de esta hipersensibilidad.

Hay muchos datos que demuestran que las situaciones de dolor neuropático, en particular el dolor central, dan lugar a modificaciones funcionales profundas del tálamo sensitivo. Una serie de estudios cruciales utilizando microestimulación y registro en pacientes durante intervenciones estereotácticas ha demostrado que en pacientes con dolor de este tipo la somatotopia talámica se reorganiza, y hay signos marcados de hiperexcitabilidad neural y modificaciones de las propiedades de respuesta (p. ej., Lenz et al 1998; véase la revisión de Gybels & Kupers 1995).

Estimulación periacueductal/periventricular. La observación de que la estimulación de la sustancia gris periacueductal en ratas podía producir una analgesia potente marcó un hito importante en la investigación moderna sobre el dolor (Reynolds 1969). Sin embargo, la mayor parte de los datos experimentales sobre la supresión del dolor mediante la estimulación de la SGPA/SGPV pueden no ser relevantes para su aplicación clínica, porque estos experimentos se diseñaron para el estudio de episodios nociceptivos agudos. Uno de los pocos estudios experimentales de importancia clínica evidente se ha realizado en un modelo animal de dolor nociceptivo *crónico* (De Castro-Costa et al 1981, Kupers et al 1988). Se señaló que el comportamiento de rascado y de mordida que se interpretó como signo de dolor continuo en ratas con artritis crónica se suprimió mediante la estimulación de la zona periventricular.

La demostración de que el efecto analgésico de la estimulación de la SGPA/SGPV en animales de experimentación se asocia con la activación del sistema de opioides endógenos (Basbaum et al 1976, Yaksh et al 1976) indicó que mecanismos similares podrían participar en la aplicación clínica de esta estimulación. La participación de los mecanismos mediados por opioides se apoyó además en la observación de que la analgesia inducida por la estimulación se podía revertir con naloxona (Akil et al 1976), y, posteriormente, se demostró que en los pacientes la estimulación producía un aumento de la liberación de β-endorfina en el LCR (Akil et al 1978).

(Si se desea un análisis más detallado sobre la introducción fisiológica de la estimulación de la SGPV, véase Richardson 1995.)

Aplicaciones clínicas

Elección de la zona a estimular. A pesar de haberse utilizado en clínica durante más de tres décadas, todavía no se considera que la EC sea una modalidad terapéutica establecida y rutinaria. Por tanto, sólo se debe practicar en centros que tengan una gran experiencia en

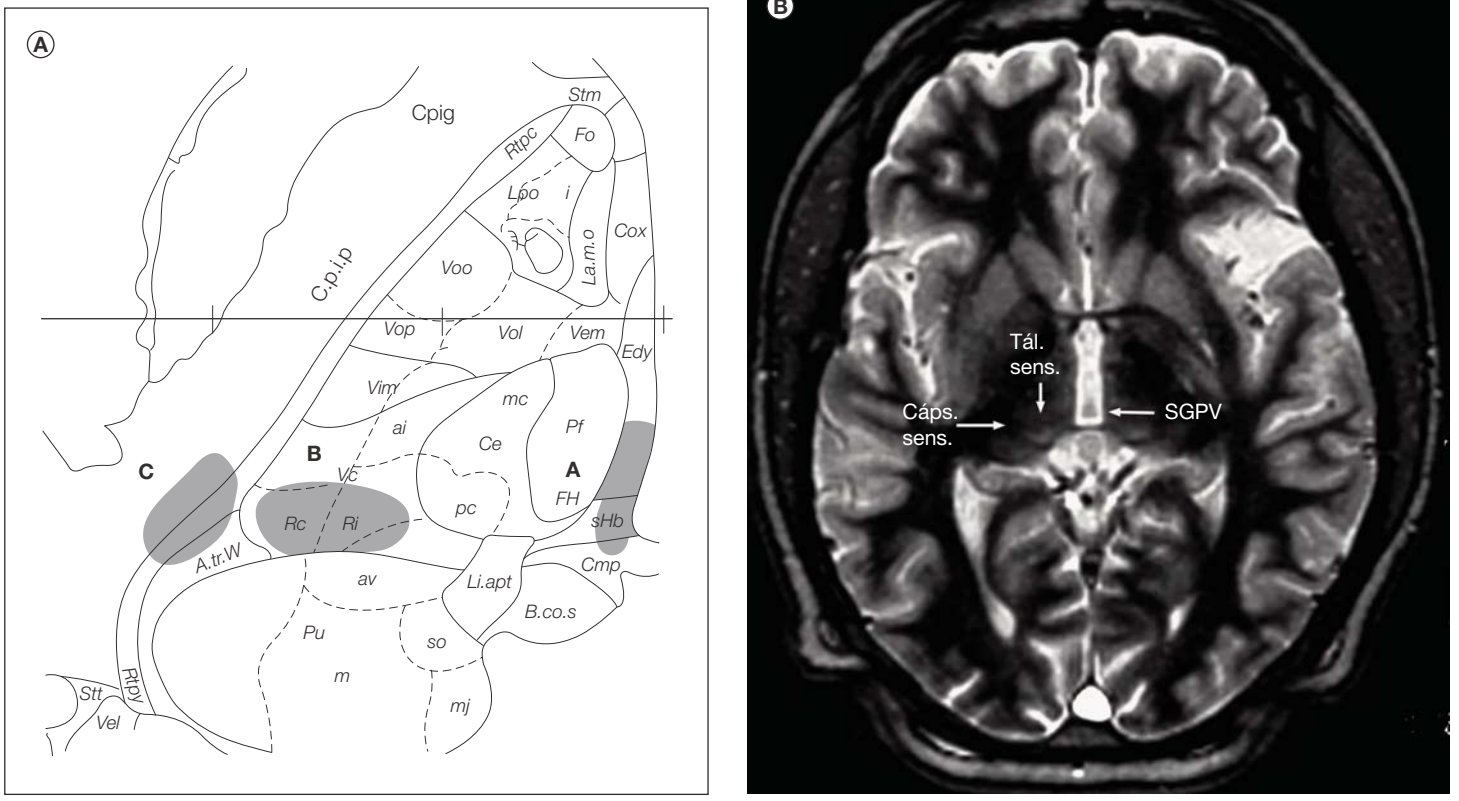


Fig. 37.7 Representación esquemática de la cápsula interna y del tálamo adyacente. **A** Las zonas de color gris señalan la localización aproximada y la extensión de las regiones susceptibles de estimulación en (A) la sustancia gris periventricular (SGPV), (B) los núcleos sensitivos del tálamo (VPM/VPL) y (C) la cápsula interna. Obsérvese que la SGPV incluye el núcleo endimario y, por lo menos, parte del núcleo parafascicular. La región a tratar de la cápsula interna está localizada en la porción más posterior y medial. Corte horizontal 2 mm por encima del plano intercomisural. Las distancias entre las marcas de las líneas horizontales representan 10 mm. (Reproducido de Meyerson & Linderoth 2000b. Copyright 2000. Lippincott Williams and Wilkins.) **B** Las localizaciones aproximadas de las dos zonas a tratar en el correspondiente corte axial de RM de un encéfalo. Cáps. sens., cápsula sensitiva; Tál. sens., tálamo sensitivo.

el tratamiento de problemas de dolor difícil y con un conocimiento exhaustivo de las técnicas estereotácticas. De hecho, recientemente la FDA ha retirado la autorización de utilizar EC por dolor en Estados Unidos.

Hay muchos datos que indican que la estimulación aplicada al tálamo sensitivo es eficaz sólo para el dolor que se identifica como neuropático. Por tanto, las indicaciones de la estimulación de esta localización son, en principio, las mismas que las de la EME, además de situaciones de dolor similares de etiología supraespinal. Algunas formas de dolor neuropático se asocian con una degeneración extensa de las fibras aferentes primarias que se proyectan a través de los cordones posteriores, y estas situaciones, generalmente, no son candidatas al tratamiento con EME. Los ejemplos incluyen algunos casos de dolor por miembro fantasma, dolor neuropático del trigémino y anestesia facial dolorosa. También hay informes de pacientes en los que se aplicó estimulación talámica sensitiva por una rizopatía lumbosacra, como parte de una situación mixta de «dolor lumbar» o «síndrome de cirugía fallida de espalda» (p. ej., Hosobuchi 1986).

Hay datos de que la estimulación de la SGPV es eficaz, principalmente, en los componentes del dolor que se caracterizan como nociceptivos, aunque también hay informes de resultados satisfactorios en el dolor neuropático. Se ha descrito que la inmensa mayoría de los pacientes sometidos a estimulación de la SGPV padece situaciones de dolor mixto, como «dolor lumbar» y rizopatía. Este «síndrome» con frecuencia representa componentes de dolor tanto nociceptivos como neuropáticos.

Técnica de implantación

La propia implantación del electrodo siempre se realiza bajo anestesia local para permitir la estimulación perioperatoria con informes verbales del paciente. En la actualidad, habitualmente se utiliza la RM estereotáctica, pero algunos centros siguen utilizando ventriculografía para la determinación de la zona a tratar. Las dos zonas a tratar (TS y SGPV) se indican en el mapa anatómico de la Figura 37.7A. Después de una estimulación de prueba con un semimicroelectrodo rígido, se introduce un electrodo permanente hasta la región a tratar, y se fija a la calota. La técnica difiere de unos centros a otros. A veces, se utilizan microelectrodos tanto para el registro a lo largo de las trayectorias como para la estimulación en el punto a tratar. Habitualmente, después se realiza un período de estimulación de prueba a través de una extensión percutánea, que puede durar varias semanas, antes de realizar la implantación final del estimulador subcutáneo (se pueden ver detalles en Meyerson & Linderoth 2000b, Tronnier 2003).

Hay varios motivos por los que se debe realizar una estimulación de prueba durante un período de por lo menos 1-2 semanas.

1. Para asegurarse de que el electrodo está colocado correctamente, como pone en evidencia la presencia y distribución de las parestesias en casos de estimulación talámica sensitiva, y de sensaciones de calor y movimiento ocular (con frecuencia diplopía y a veces reacciones de ansiedad) con una mayor intensidad de estimulación en la zona de la SGPV.
2. Algunos pacientes perciben las parestesias inducidas por la estimulación como desagradables o incluso dolorosas.

3. La evaluación del efecto deseado de alivio del dolor es esencial para tomar la decisión de si se debe realizar o no la implantación permanente. En nuestra experiencia, la presencia de un efecto de alivio del dolor después de la estimulación, que dura al menos una hora, es indicativa de una supresión verdadera del dolor en lugar de ser la consecuencia del placebo. Por tanto, es importante registrar de manera detallada la evolución temporal del efecto de la estimulación.
4. Deben ensayarse diferentes acoplamientos de los polos de estimulación para encontrar la combinación óptima. Se debe señalar que la estimulación del tálamo sensitivo hay que aplicarla con una intensidad inmediatamente superior al umbral, para evocar parestesias en la zona dolorosa. Cuando se aplica a la zona de la SGPV, el alivio del dolor también se puede obtener con una intensidad del estímulo por debajo del umbral para cualquier sensación subjetiva. En esta zona esto da la oportunidad de utilizar una estimulación simulada durante el período de prueba.

Regímenes de estimulación. Como regla general, la estimulación del tálamo sensitivo se debe mantener durante 15-30 minutos para obtener el alivio del dolor. En general, el efecto postestimulador dura varias horas, y en casos excepcionales puede persistir durante un período considerablemente más prolongado. Se debe permitir que el paciente elija la frecuencia que percibe como más cómoda (generalmente, 40-70 Hz). Hay que señalar que la duración de los pulsos puede ser crítica para la distribución y la extensión de las parestesias. Aunque es un fenómeno conocido que el efecto de alivio del dolor de la estimulación talámica sensitiva con frecuencia tiende a desvanecerse a lo largo del primer año, no hay datos de que aparezca «tolerancia» o fatiga, que se podría contrarrestar restringiendo el uso del estimulador.

En la región de la SGPV, la frecuencia de estimulación habitual es de 30 Hz, y la duración del pulso, de 0,2 ms. En esta zona hay por lo menos cierta base científica para sospechar la aparición de «tolerancia», y por este motivo se indica a los pacientes que no se estimulen durante más de 20-25 minutos seguidos y, si es posible, no más de tres o cuatro veces cada 24 horas.

La Figura 37.8 muestra una radiografía de cráneo de un paciente con electrodos de estimulación talámica y de la SGPV para el tratamiento del dolor por miembro fantasma.

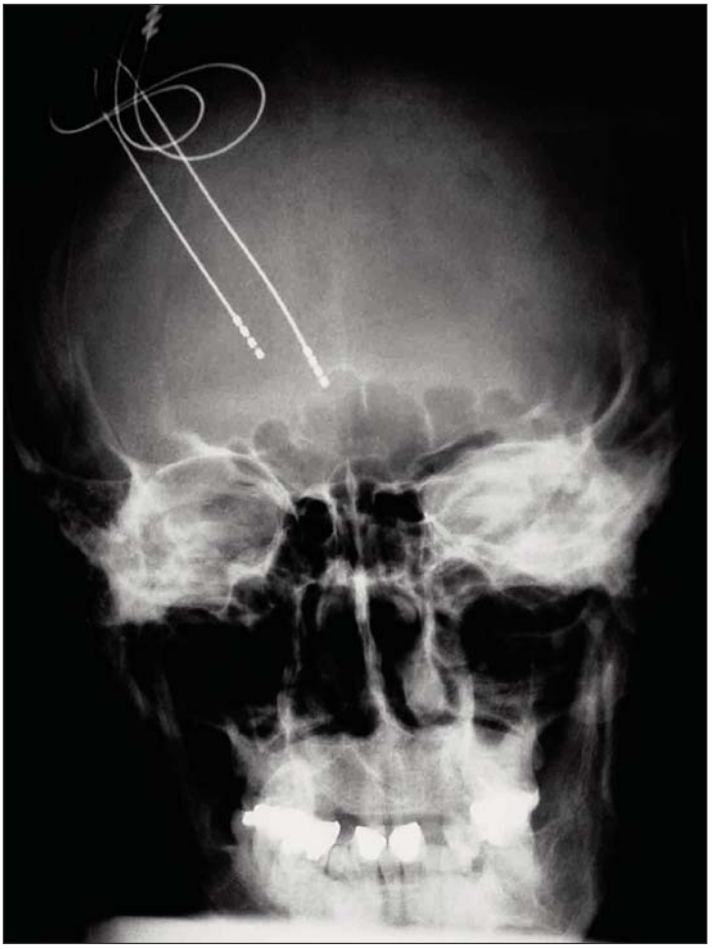


Fig. 37.8• Radiografía que muestra dos electrodos de estimulación implantados en el tálamo sensitivo y en la sustancia gris periventricular como tratamiento de un dolor por miembro fantasma. (Por cortesía del Prof. Tipu Aziz.)

Resultados clínicos

La literatura mundial sobre EC se ha resumido en varias publicaciones (Gybels & Kupers 1987, Kumar et al 1997b, Tronnier 2003, Young 1998, Young & Rinaldi 1997). Bendok y Levy (1998) realizaron un metaanálisis exhaustivo de todos los estudios que incluían más de 15 pacientes. En 13 estudios, en los que participaron 1.114 pacientes, los resultados favorables a largo plazo variaron entre el 19 y el 79%. Los resultados de algunos de los principales estudios de EC con un seguimiento a largo plazo muestran claramente que la evolución es más favorable en pacientes que tienen formas nociceptivas de dolor que en los que tienen formas neuropáticas. Young y Rinaldi (1997) señalan tasas de éxito del 70 y del 50% para los dos tipos de dolor, respectivamente. En el estudio más reciente se concluyó que el «dolor lumbar» es la mejor indicación de EC (Kumar et al 1997b). Con la estimulación de la SGPV, y en algunos casos con electrodos duales, el 71% (35 de 49 pacientes) señaló un alivio del dolor excelente o bueno (> 50%), una reducción considerable del consumo de analgésicos y una mejoría de la capacidad de trabajo.

Según el metaanálisis al que se ha hecho referencia más arriba, es evidente que la estimulación de la SGPV también puede ser eficaz en el dolor neuropático, y de hecho no menos del 23% de los pacientes que tuvieron un resultado satisfactorio a largo plazo habían sido tratados con estimulación en ese punto por ese dolor. Por otro lado, la estimulación talámica sensitiva parece ser totalmente ineficaz en las formas nociceptivas de dolor. Algunos de los estudios principales aportan datos de los diferentes tipos de dolor neuropático que se trata con estimulación talámica sensitiva. Sin embargo, parece que los resultados son muy variables e inconstantes. Por el contrario, los resultados en la rizopatía lumbosacra con estimulación en el mismo punto han tenido éxito en, aproximadamente, el 70% de casos, aunque este diagnóstico se describe por separado del síndrome de «dolor lumbar» sólo en algunos estudios.

Últimamente, se han reconsiderado las antiguas zonas a tratar, y series más recientes muestran resultados prometedores (p. ej., Nandi et al 2003, Tronnier 2003). Además, se han descrito nuevas indicaciones y zonas a tratar, como el hipotálamo posterolateral por la cefalea en racimos grave (Franzini et al 2003).

Complicaciones y efectos adversos

Raras veces se producen complicaciones quirúrgicas graves con la implantación cerebral de electrodos. Una revisión de los principales estudios recientes muestra que se produjeron hemorragias en, aproximadamente, el 3% de pacientes. El nuevo diseño del electrodo de EC que se utiliza en la actualidad de manera generalizada para el tratamiento de ECP en los trastornos del movimiento, probablemente, reducirá el riesgo de producir una hemorragia intracerebral. La introducción de un electrodo en el tálamo sensitivo puede producir una disestesia local leve, limitada a la zona que corresponde a la parte del núcleo en la que se ha producido el implante, pero generalmente se

trata de un efecto adverso transitorio. La implantación del electrodo en la SGPA/SGPV puede producir una diplopia ligera, pero también transitoria.

La tasa de infección y los efectos adversos relacionados con el fallo del material implantado y del equipo son similares a los que se producen en la estimulación de la médula espinal, incluyendo la interferencia con los campos magnéticos ambientales.

Conclusiones: estimulación cerebral por dolor

De manera similar a otras técnicas invasivas, pueden plantearse muchas críticas desde un punto de vista científico a la mayoría de los estudios sobre la EC como tratamiento del dolor neuropático. La ausencia de estudios controlados, la influencia marcada por el sesgo del médico debido a la ausencia de evaluación por terceras partes, y la ausencia de empleo de estimulación simulada (que sólo sería posible con la estimulación de la SGPV) son factores que impiden considerar que la EC sea un tratamiento con base científica. Además, los resultados descritos son muy variables y la tasa de éxito varía del 20 al 80%. Sin embargo, un análisis meticuloso de las pocas publicaciones recientes con resultados a largo plazo revela inequívocamente que una proporción relativamente grande de pacientes con trastornos dolorosos que no han respondido a ninguna otra modalidad terapéutica ha disfrutado de un alivio útil y sostenido del dolor. Es muy lamentable que las regulaciones medicolegales de Estados Unidos hayan privado a muchos pacientes de este tratamiento.

Muchos de los pacientes que se han beneficiado de la EC a largo plazo por dolor lumbar también pueden ser candidatos a la administración espinal de morfina a largo plazo. La morfina espinal (sola o combinada con varios fármacos complementarios) ha ganado popularidad en los últimos años, pero los efectos adversos graves no son infrecuentes, junto con la aparición de tolerancia. Recomendamos que, en estos pacientes, se siga considerando que la EC es una opción terapéutica.

Estimulación de la corteza motora

Consideraciones básicas

Cuando Tsubokawa y colaboradores presentaron por primera vez, en 1990, su experiencia clínica de estimulación de la corteza motora (ECM) por dolor central, parecía haber poca base científica (por lo menos para los clínicos) para seleccionar el área cortical 4 de Brodman como zona de estimulación. Sin embargo, el resultado de este tratamiento despertó mucho interés a la vista del hecho de que se había aplicado en situaciones dolorosas extremadamente resistentes a otros tratamientos. El segundo grupo que empleó ECM no pudo reproducir los resultados favorables en el dolor central, pero encontró que era muy eficaz en el dolor por desaferenciación facial (neuropatía del trigémino) (Meyerson et al 1993).

En los últimos años, varios centros han adoptado la ECM, pero después de más de una década de uso todavía se conocen mal los mecanismos subyacentes a su efecto de alivio del dolor. El número de pacientes tratados mediante ECM hasta la fecha (2004) se ha estimado, aproximadamente, en 300 (Nguyen & Keravel, comunicación personal).

Mecanismos fisiológicos

Hay pocos datos experimentales sobre el modo de acción de la ECM. Sin embargo, ya se sabía a partir de publicaciones neurofisiológicas anteriores que la estimulación de la corteza sensitivomotora puede suprimir las respuestas aferentes en la médula espinal (Lindblom & Ottosson, 1957). Más tarde, se demostró que este efecto se debía a la inhibición presináptica en el asta dorsal (Andersen P et al 1962).

Además, en un estudio experimental en gatos se señaló que la estimulación de la corteza motora, pero no de la corteza sensitiva, podría suprimir el aumento de la descarga neuronal espontánea de las neuronas talámicas que se habían hecho hiperactivas después de la tractotomía espinotalámica (Tsubokawa et al 1991). Sin embargo, se debe señalar que Namba y Nishimoto (1988) habían realizado con anterioridad la denervación del trigémino en gatos, dando lugar a hiperactividad por desaferenciación, en el núcleo bulbar del trigémino. En su experimento, las neuronas hiperactivas de ARD se podrían inhibir mediante estimulación de la corteza cerebral tanto sensitiva como motora.

Las interconexiones sensitivomotoras han sido la base de una teoría que propuso Tsubokawa para explicar el efecto de alivio del dolor de la ECM (Tsubokawa 1995). Se ha propuesto que el dolor que se produce después de una lesión cerebral se debe a un control inhibidor del dolor deficiente. La activación ortodrómica o antidrómica de conexiones recíprocas a través de fibras de gran tamaño entre las cortezas motora y sensitiva mediante la ECM activaría, a su vez, neuronas sensitivas no nociceptivas de cuarto orden, lo que daría lugar a la restauración del control inhibidor del dolor. Sin embargo, se ha señalado que un infarto del lóbulo parietal que afecta a la corteza sensitiva no excluye una respuesta positiva a la ECM (Nguyen et al 1999). Estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) de pacientes a los que se realizó ECM han demostrado un aumento significativo del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en el tálamo ipsolateral, la circunvolución del cíngulo, la corteza orbital frontal y el tronco cerebral (García-Larrea et al 1999). Al contrario que la teoría de Tsubokawa, se concluyó que la integridad de la corteza somatosensitiva y del sistema lemniscal no parece ser una condición para el alivio del dolor que produce la ECM. Por el contrario, hay motivos para pensar que la ECM activa directamente el tálamo y el tronco cerebral, que pueden actuar como estaciones de intercambio para el control del dolor.

Selección de los pacientes

Hay muchos datos que indican que la ECM es eficaz sólo en ciertas formas de dolor neuropático, y no se dispone de datos en la actualidad que indiquen que también puede modificar el dolor nociceptivo. Particularmente, cuando se aplica al dolor central, el resultado de la ECM es variable, y hasta la fecha no hay factores predictivos fiables del pronóstico. En un estudio meticuloso en pacientes con dolor central, Yamamoto et al (1997) han utilizado pruebas farmacológicas con el objetivo de relacionar la potencia analgésica de un barbiturato (tiamilal), morfina y ketamina con el resultado de la ECM. Hubo una relación clara entre el resultado positivo del tratamiento posterior con ECM y la sensibilidad a tiamilal y ketamina, y entre dicho resultado y la resistencia a la morfina; sin embargo, este hallazgo no se pudo confirmar en un estudio posterior de Saitoh et al (2000). En el futuro, la estimulación con una bobina magnética transcraneal puede convertirse en otro método de selección de candidatos adecuados para ECM. También se ha encontrado que en el dolor central el resultado a largo plazo era mucho más favorable en pacientes que tenían una debilidad motora nula o leve, que en los que tenían defectos más pronunciados (Katayama et al 1998).

Técnica de implantación

La intervención quirúrgica puede realizarse bajo anestesia local con sedación ligera o bajo anestesia general. Anteriormente, se accedía al espacio epidural a través de un orificio de trépano agrandado, colocado de manera adecuada, pero en la actualidad, habitualmente, se abre un colgajo óseo para acceder a una zona epidural mayor, para permitir la utilización de electrodos en línea y para asegurarse de que la hemostasia epidural es perfecta.

La parte crucial de la técnica de implantación es localizar no sólo la corteza motora precentral sino también identificar la porción adecuada de la corteza, de acuerdo con su organización somatotópica. Para asegurarse de la posición óptima del electrodo no es posible fiarse sólo de las marcas anatómicas óseas. Con el objetivo de identificar el surco central, en su primer trabajo Tsubokawa et al (1990) describieron la utilización de un estudio preoperatorio con potenciales evocados somatosensitivos (PES). Herregodts et al (1994) introdujeron un método elegante que utilizaba imágenes de RM tridimensional preoperatoria de la superficie cortical, para la identificación anatómica y la localización de la corteza motora. Este abordaje ha sido perfeccionado por Nguyen et al (1999, 2003), que utilizaron un sistema neuronavegador que permitió la visualización intraoperatoria y la localización de las circunvoluciones corticales. Se recomienda la utilización de una parrilla multipolar para localizar con más precisión el surco central y la corteza motora empleando registros de PES (en particular la inversión de fase de la deflexión N20-P20 cuando se pasa por encima del surco central), así como la estimulación de elevada intensidad y de baja frecuencia que produce contracciones de los músculos periféricos en las regiones a tratar. Con esta técnica, ha sido posible realizar mapas detallados de la somatotopía de la corteza motora. Es razonable asumir que la RM funcional puede utilizarse para mejorar todavía más la localización y la delineación de las subdivisiones funcionales de la corteza motora (véase la revisión de Meyerson & Linderoth, 2000b).

Generalmente, se describe el alivio del dolor después de sólo 5 a 10 minutos de estimulación, y se consigue una supresión adicional del dolor durante los 10-15 minutos posteriores. Es poco frecuente la abolición completa del dolor. Generalmente, hay un efecto postestimulador que puede durar varias horas. Hasta la fecha la mayor parte de los pacientes han sido tratados con generadores de pulsos totalmente implantables, que están programados para estimulación continua o en modo de ciclo con intervalos cortos (p. ej., 3 minutos conectado y 3 minutos desconectado) o períodos de estimulación más prolongados (p. ej., 30 minutos conectado y 3 horas desconectado, o incluso 12 horas conectado y 12 horas desconectado). En la mayoría de los estudios, la intensidad del estímulo se ajusta a un valor que corresponde, aproximadamente, al 80% de la intensidad necesaria para inducir una contracción muscular periférica, que se evalúa por la estimulación que se aplica a frecuencia baja, y esto indica que el voltaje puede ser muy variable (2-7 V). La Figura 37.9 muestra una radiografía lateral de cráneo de un caso, con un electrodo en placa tetrapolar aplicado por vía extradural sobre la banda motora.

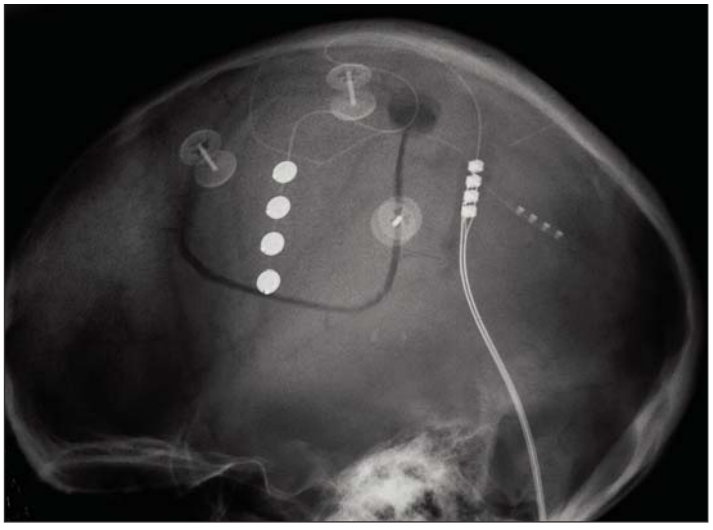


Fig. 37.9•Radiografía que muestra un electrodo en placa tetrapolar implantado por vía epidural sobre la corteza motora correspondiente a la zona dolorosa (cara) en un caso de neuropatía del trigémino.

Resultados clínicos

Tanto el dolor central como la neuropatía del trigémino son muy difíciles de tratar, y la estimulación del tálamo sensitivo o de la cápsula interna raras veces proporciona resultados beneficiosos a largo plazo (Tsubokawa et al 1993). La mayor serie de pacientes con dolor central es la que publicaron Yamamoto et al (1997; véase también Tsubokawa et al 1993), Nguyen et al (1999) y Katayama et al (1998) (véase la revisión de Nguyen et al 2003). La tasa global de resultados positivos varía entre el 40 y el 70% de los pacientes sometidos a estimulación de prueba (número total de pacientes 130). Un análisis de los datos de los pacientes revela que no hay ninguna relación clara entre el resultado y la localización de la lesión.

Aunque se ha descrito un total de no más de, aproximadamente, 50 pacientes con neuropatía del trigémino, los resultados tienden a ser algo mejores que en los casos de dolor central, y aproximadamente el 70% disfruta de un buen alivio del dolor (Meyerson & Linderoth 2000b). En un estudio reciente, Nguyen et al (1999) señalaron que 10 de 12 pacientes con dolor de este tipo y con un seguimiento medio de 27 meses experimentaron un alivio sustancial. Los tratamientos alternativos de esta enfermedad son estimulación de las fibras postganglionares del trigémino en la cavidad de Meckel y la estimulación talámica sensitiva, que proporcionan un resultado satisfactorio en no más del 30-40% de casos. La mayoría de los pacientes con dolor central, así como los que tienen neuropatía del trigémino, también tiene varias formas de dolor evocado debido a la presencia de alodinia y disestesia. En varios estudios se ha señalado que los componentes de dolor evocado también se pueden controlar mediante ECM.

Complicaciones y efectos adversos

En la literatura no se han descrito complicaciones graves asociadas con la técnica de implantación ni con las aplicaciones a largo plazo de la ECM. Se ha descrito que se ha producido un hematoma epidural en algunos pacientes, pero sin secuelas permanentes. La utilización de un colgajo óseo amplio para la implantación de los electrodos permite un control más riguroso de la hemostasia antes del cierre. Se han descrito algunos casos de dolor local, inducido por la estimulación en la localización del electrodo. Este dolor se origina en la duramadre, y puede ser tan problemático que precise una craneotomía con denervación de la duramadre, cortando y volviendo a suturar la parte que recubre el electrodo.

En la fase de estimulación de prueba, cuando se exploran diferentes parámetros de ésta, son relativamente frecuentes las convulsiones inducidas por la estimulación. Por supuesto, existe el miedo de que la estimulación a largo plazo podría tener un efecto similar a la sensibilización progresiva (*kindling*) que diera lugar a un estado de epilepsia manifiesta. No se ha documentado ningún caso de este tipo en la literatura, pero hemos tenido la experiencia de un paciente que, después de dos años de tratamiento con ECM, presentó una epilepsia intratable del tipo jacksoniano que persistía después de cuatro años. Sin embargo, no se ha demostrado sin género de dudas que la epilepsia fuera la consecuencia de la ECM en sí misma, porque empezó poco después de una intervención para la denervación de la duramadre, debido a un dolor local insoportable. Las convulsiones precisaron una nueva exploración que mostró un pequeño coágulo subdural que medía, aproximadamente, 4 × 4 cm. En la inspección no se pudo detectar ninguna lesión cortical, y la superficie cortical tenía un aspecto normal. Por supuesto, se extrajo el electrodo. Las exploraciones posteriores con RM y PET no han mostrado ninguna patología local que

pudiera ser responsable de las convulsiones motoras diarias persistentes. Como no hay ninguna prueba definitiva de que la estimulación fuera la causa principal de la aparición de epilepsia en este caso, hasta ahora no se había publicado.

Conclusiones: ECM por dolor neuropático

Debe considerarse que la ECM es una modalidad terapéutica en desarrollo, y que todavía no se puede recomendar su uso sistemático. Hay datos de que tiene una probabilidad de proporcionar un alivio parcial del dolor en los casos de dolor central supraespinal (posterior a un accidente vascular cerebral) de, aproximadamente, el 50%. Su eficacia parece ser algo mejor en la neuropatía del trigémino dolorosa (que, probablemente, también incluye la anestesia dolorosa), con una tasa de éxito aproximadamente del 70%. La colocación del electrodo es crítica, y, preferiblemente, debe realizarse con la ayuda de la visualización mediante TC o RM de la circunvolución precentral y un control electrofisiológico intraoperatorio. Todavía no se ha determinado el régimen óptimo de estimulación y sus parámetros. Como la estimulación de la corteza motora, como regla general, no va acompañada de sensaciones subjetivas, es posible evaluar el efecto de la neuroestimulación por dolor utilizando un procedimiento de doble enmascaramiento. A la vista de los resultados prometedores que se han obtenido en el tratamiento de trastornos dolorosos en los que, de otra manera, habría poco que ofrecer, está justificada una exploración sistemática de la posible eficacia de la ECM en otros trastornos dolorosos, por lo demás difíciles, como el dolor de origen espinal y la avulsión de las raíces cervicales.

CONCLUSIONES: ESTIMULACIÓN CENTRAL POR DOLOR

Las diferentes técnicas de neuromodulación eléctrica son opciones terapéuticas mínimamente invasivas y reversibles en casos de dolor neuropático en los que los tratamientos convencionales han fracasado. En la actualidad, se debe considerar que la EME es un tratamiento rutinario en los trastornos dolorosos neuropáticos seleccionados. Se ha demostrado que esta técnica posee muchos menos efectos adversos a largo plazo que las estrategias farmacológicas de que se dispone actualmente para su uso crónico.

En el momento actual, la estimulación eléctrica supraespinal más invasora por dolor debe restringirse a centros que tengan experiencia e interés especiales, y que tengan un conocimiento extenso del análisis del dolor y de la selección de los pacientes.

No cabe duda de que las mejoras posteriores de las técnicas de microordenadores permitirán regímenes de estimulación más elaborados y la miniaturización del equipo. En la última década, se ha conseguido la localización direccional de las parestesias durante la EME utilizando diseños de electrodo más complejos, dispositivos con muchos polos de estimulación y múltiples electrodos, y sistemas de canal dual. El desarrollo de dispositivos únicos con localización direccional electrónica de las parestesias se ha basado en modelos computarizados de estimulación de la médula espinal (Holsheimer et al 1998). En un futuro es probable que las pruebas y programaciones después de la implantación inicial se automaticen mediante un ordenador, de modo que los pacientes tendrán que dar simplemente respuestas dicotómicas sencillas a los diversos patrones de estimulación que ofrezca el sistema.

Es una experiencia clínica general que los pacientes que presentan síntomas aparentemente casi idénticos de neuropatía después de la lesión de un nervio periférico pueden responder de manera diferente al tratamiento mediante estimulación: uno puede conseguir un alivio casi completo tanto del dolor espontáneo como del dolor evocado, mientras que otro no responde en absoluto a la estimulación, a pesar de que ésta sea técnicamente adecuada (p. ej., para la EME, parestesias que cubren toda la región dolorosa). Es un hallazgo notable que la misma situación parece producirse en ratas con lesión nerviosa que muestran signos marcados de neuropatía, que en algunos casos se suprimen completamente mediante EME mientras que en otros el tratamiento no tiene ningún efecto en absoluto. Tendría mucha importancia clínica explorar el posible fondo bioquímico del efecto diferencial de la EME en estos animales porque hasta la fecha no se ha realizado ninguna investigación de laboratorio mediante la cual se pueda predecir la respuesta de los pacientes a la EME. Ya hemos mostrado que en la EME aplicada a ratas que no responden *no* se produce un aumento de la liberación de GABA, lo que indica que en estos animales el sistema dependiente de GABA puede estar más alterado que en los que responden. Sin embargo, es muy probable que la afectación de los sistemas GABAérgico y el relacionado con la adenosina sea, simplemente, un ejemplo de las correlaciones bioquímicas del efecto de la EME, y que otros diversos sistemas de transmisores/moduladores se afecten por la estimulación.

Una consecuencia secundaria importante de la investigación en animales ha sido la posibilidad de mejorar el efecto de la EME mediante la administración simultánea de baclofeno y adenosina. Ya se ha descrito la posibilidad de convertir a los pacientes que tienen una respuesta poco satisfactoria a la EME en pacientes que responden completamente, y se publicó recientemente un ensayo con casi 50 pacientes (Lind et al 2004). En experimentos recientes en animales (Wallin et al 2002) se ha encontrado que la gabapentina y la pregabalina también pueden deprimir la hiperexcitabilidad de las neuronas de ARD y suprimir los signos comportamentales de alodinia táctil en ratas con mononeuropatía. Estos fármacos también pueden potenciar la EME cuando se administran por vía intratecal o intravenosa en dosis inactivas por sí mismas. No cabe duda de que hay otras diversas sustancias candidatas que se deben estudiar para determinar su efecto potenciador de la EME (p. ej., clonidina; Schechtmann et al 2004). Hay motivos para pensar que un tratamiento farmacológico complementario más diversificado puede ayudar en el futuro a mejorar la eficacia de la EME en pacientes que no responden o que tienen un alivio del dolor insuficiente.

La EME en los síndromes isquémicos es particularmente prometedora porque implica no sólo un tratamiento sintomático sino también la resolución de la isquemia. Aquí los mayores esfuerzos para determinar los mecanismos subyacentes son incluso más importantes y necesarios. En la isquemia, la EME se ofrece a pacientes que no tienen otras alternativas terapéuticas adecuadas, y el seguimiento a largo plazo ha demostrado un beneficio mantenido, especialmente en la angina de pecho refractaria.

Otro aspecto importante es el problema del coste-beneficio. Hasta la fecha se dispone de datos insuficientes para convencer a los economistas de que la EME es una alternativa válida a los tratamientos médicos existentes, a pesar del coste inicial bastante elevado del sistema. Cabe esperar que en el futuro próximo se obtengan más datos sobre este aspecto.

En el futuro, la estimulación intracraneal debe estar restringida a los casos más graves de dolor neurógeno. Los datos importantes aquí son que el tratamiento a largo plazo con opioides tiene efectos adversos y limitaciones, que se están revaluando con equipos modernos las antiguas zonas diana de la ECP, y la investigación actual en la biología del dolor proporciona indicaciones de regiones del encéfalo que podrían ser dianas nuevas y más eficaces (Franzini et al 2003).

La modulación eléctrica de los sistemas de control del dolor central y de los mecanismos de control central de la perfusión tisular indudablemente seguirá siendo una parte indispensable del arsenal terapéutico de los trastornos dolorosos difíciles en un futuro previsible.

Bibliografía

Adams J E, Hosobuchi Y, Fields H L 1974 Stimulation of internal capsule for relief of chronic pain. Journal of Neurosurgery 41:740–744

Akil H, Mayer D J, Liebeskind J C 1976 Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. Science 191:961–962

Akil H, Richardson D E, Hughes D E et al 1978 Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebrospinal fluid of pain patients after analgesic focal stimulation. Science 201:463–465

Amann W, Berg P, Gersbach P et al 2003 Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: results of the European Peripheral Vascular Disease Outcome Study (SCS-EPOS). European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 26:280–286

Andersen C 1997 Complications in spinal cord stimulation for treatment of angina pectoris. Differences in unipolar and multipolar percutaneous inserted electrodes. Acta Cardiologica 52:325–333

Andersen C, Hole P, Oxhoj H 1994 Does pain relief with spinal cord stimulation for angina conceal myocardial infarction? British Heart Journal 71:419–421

Andersen P, Eccles J C, Sears T A 1962 Presynaptic inhibitory action of cerebral cortex on the spinal cord. Nature 194:740–741

Andréll P, Ekre O, Eliasson T et al 2003 Cost-effectiveness of spinal cord stimulation versus coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris – long-term results from the ESBY study. Cardiology 99:20–24

Arregui R, Morandeira J R, Martinez G et al 1989 Epidural neurostimulation in the treatment of frostbite. PACE 12:713–717

Augustinsson L E, Holm J, Carlsson C A et al 1985 Epidural electrical stimulation in severe limb ischaemia. Evidences of pain relief, increased blood flow and a possible limb-saving effect. Annals of Surgery 202:104–111

Augustinsson L E, Linderoth B, Mannheimer C et al 1995 Spinal cord stimulation in cardiovascular disease. Neurosurgery Clinics of North America 6:157–165

Barolat G 1995 Current status of epidural spinal cord stimulation. Neurosurgery Quarterly 5:98–124

Barolat G, Schwartzmann R, Woo R 1989 Epidural spinal cord stimulation in the management of reflex sympathetic dystrophy. Stereotactic and Functional Neurosurgery 53:29–39

Barolat G, Massaro F, He J et al 1993 Mapping of sensory responses to epidural stimulation of the intraspinal neural structures in man. Journal of Neurosurgery 78:233–239

Barolat G, Oakley J C, Law J D et al 2001 Epidural spinal cord stimulation with a multiple electrode paddle lead is effective in treating intractable low back pain. Neuromodulation 4:59–66

Baron R, Binder A, Schattschneider J et al 2003 Pathophysiology and treatment of complex regional pain syndromes. In: Dostrovsky J O, Carr D B, Koltzenburg M (eds) Proceedings of the 10th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle, p 683–704

Basbaum A L, Clanton C H, Fields H L 1976 Opiate and stimulus-produced analgesia: functional anatomy of a medullospinal pathway. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 73:4685–4688

Bedder M 1997 Management of complications of spinal cord stimulation. Pain Reviews 4:238–243

Bel S, Bauer B L 1991 Dorsal column stimulation (DCS): cost to benefit analysis. Acta Neurochirurgica 52(Suppl.):121–123

Bell G K, Kidd D, North R B 1997 Cost-effectiveness analysis of spinal cord stimulation in treatment of failed back surgery syndrome. Journal of Pain and Symptom Management 13:286–295

Bendok B, Levy R M 1998 Brain stimulation for persistent pain management. In: Gildenberg P L, Tasker R R (eds) Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. McGraw-Hill, New York, p 1539

Bonica J J (ed) 1990 Pain due to vascular disease. In: The management of pain. Lea & Febiger, Philadelphia, p 502–537

Broggi G, Servello D, Franzini A et al 1987 Spinal cord stimulation for treatment of peripheral vascular disease. Applied Neurophysiology 50:439–441

Broseta J, Roldan P, Gonzalez-Darder J et al 1982 Chronic epidural dorsal column stimulation in the treatment of causalgic pain. Applied Neurophysiology 45:190–194

Broseta J, Barbera J, De Vera J A et al 1986 Spinal cord stimulation in peripheral arterial disease. A cooperative study. Journal of Neurosurgery 64:71–80

Budd K 2002 Spinal cord stimulation: cost–benefit study. Neuromodulation 5:75–78

Burchiel K J, Anderson V C, Wilson B J et al 1995 Prognostic factors of spinal cord stimulation for chronic back and leg pain. Neurosurgery 36:1101–1111

Burchiel K J, Anderson V C, Brown F D et al 1996 Prospective multicenter study of spinal cord stimulation for relief of chronic back and extremity pain. Spine 21:2786–2794

Chandler M J, Brennan T J, Garrison D W et al 1993 A mechanism of cardiac pain suppression by spinal cord stimulation: implications for patients with angina pectoris. European Heart Journal 14:96–105

Claeys L G, Horsch S 1997a Treatment of chronic phantom limb pain by epidural spinal cord stimulation. Pain Digest 7:4–6

Claeys L G, Horsch S 1997b Effects of spinal cord stimulation on ischaemic inflammatory pain and wound healing in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV. Pain Digest 7:200–203

Cook A W, Oygar A, Baggenstos P et al 1976 Vascular disease of extremities: electrical stimulation of spinal cord and posterior roots. New York State Journal of Medicine 76:366–368

De Castro-Costa M, De Sutter P, Gybels J et al 1981 Adjuvant-induced arthritis in rats: a possible animal model of chronic pain. Pain 10:173–185

De Jongste M J L, Haaksma J, Hautvast R W M et al 1994a Effects of spinal cord stimulation on myocardial ischaemia during daily life in patients with severe coronary artery disease. A prospective ambulatory electrocardiographic study. British Heart Journal 71:413–418

De Jongste M J L, Nagelkerke D, Hooyschuur C M et al 1994b Stimulation characteristics, complications and efficacy of spinal cord stimulation systems in patients with refractory angina; a prospective feasibility study. PACE 17:1751–1760

De La Porte C, Van de Kelft E 1993 Spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome. Pain 52:55–61

Dooley D M 1977 Demyelinating, degenerative and vascular disease. Neurosurgery 1:220–224

Ekre O, Eliasson T, Norsell H P et al 2002 Long-term effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on quality of life and survival in the ESBY study. European Heart Journal 23:1938–1945

Eliasson T, Albertsson P, Hardhammar P et al 1993 Spinal cord stimulation in angina pectoris with normal coronary angiograms. Coronary Artery Disease 4:819–827

Eliasson T, Jern S, Augustinsson L E et al 1994 Safety aspects of spinal cord stimulation in severe angina pectoris. Coronary Artery Disease 5:845–850

Eliasson T, Augustinsson L E, Mannheimer C 1996 Spinal cord stimulation in severe angina pectoris – presentation of current studies, indications and clinical experience. Pain 65:169–179

El-Khoury C, Hawwa M, Baliki S F et al 2002 Attenuation of neuropathic pain by segmental and supraspinal activation of the dorsal column system in awake rats. Neuroscience 112:541–553

Fiume D, Palombi M, Sciassa V et al 1989 Spinal cord stimulation (SCS) in peripheral ischaemic pain. PACE 12:698–704

Foreman R D 1991 The neurological basis for cardiac pain. In: Zucker I H, Gilmore J P (eds) Reflex control of the circulation. CRC Press, Boca Raton, p 907

Francaviglia N, Silvestro C, Maiello M et al 1994 Spinal cord stimulation for the treatment of progressive systemic sclerosis and Raynaud's syndrome. British Journal of Neurosurgery 8:567–571

Franzini A, Ferroli P, Leone M et al 2003 Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. Neurosurgery 52:1095–1099

Galley D, Rettori R, Boccalon H et al 1992 Spinal cord stimulation for the treatment of peripheral vascular disease of the lower limbs. A multicenter study in 244 patients. Journal des Maladies Vasculaires 17:208–213

Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P et al 1999 Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. Pain 83:259–273

Gerhart K D, Yezierski R P, Fang Z R et al 1983 Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in ventral posterior lateral (VPL) thalamic nucleus: possible mechanisms. Journal of Neurophysiology 49:406–423

Gersbach P, Hasdemis M G, Stevens R D et al 1997 Discriminative microcirculatory screening of patients with refractory limb ischaemia for dorsal column stimulation. European Journal of Endovascular Surgery 13:464–471

Gybels J M, Kupers R C 1987 Central and peripheral electrical stimulation of the nervous system in the treatment of chronic pain. Acta Neurochirurgica 38(Suppl.):64–75

Gybels J M, Kupers R C 1995 Brain stimulation on the management of persistent pain. In: Schmidek H H, Sweet W H (eds) Operative neurosurgical techniques, 3rd edn. W B Saunders, Philadelphia, p 1389–1398

Gybels J M, Sweet W H 1989 Neurosurgical treatment of persistent pain. Karger, Basel

Gybels J, Erdine S, Maeyaert J et al 1998 Neuromodulation of pain: a consensus statement prepared in Brussels 16–18 January 1998 by the following Task Force of the European Federation of IASP Chapters (EFIC). European Journal of Pain 2:203–209

Häbler H-J, Eschenfelder S, Brinker H et al 2000 Neurogenic vasoconstriction in the dorsal root ganglion may play a crucial role in sympathetic–afferent coupling after spinal nerve injury. In: Devor M, Rowbotham M C, Wiesemfeld-Hallin Z (eds) Progress in pain research and management. IASP Press, Seattle, p 661–667

Hassenbusch S J, Stanton-Hicks M, Covington E C 1995 Spinal cord stimulation versus spinal infusion for low back and leg pain. Acta Neurochirurgica 64(Suppl.):109–115

Hassenbusch S J, Stanton-Hicks M, Schoppa D et al 1996 Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. Journal of Neurosurgery 84:415–423

Hautvast R W, Brouwer J, DeJongste M J et al 1998 Effect of spinal cord stimulation on heart rate variability and myocardial ischaemia in patients with chronic intractable angina pectoris – a prospective ambulatory electrocardiographic study. Clinical Cardiology 21:33–38

Herregodts P, Stadnik T, D'Haens J 1994 Easy preoperative planning of deeply located brain lesions using external skin reference and 3-dimensional surface MRI. Stereotactic and Functional Neurosurgery 63:26–30

Holsheimer J, Nuttin B, King G W et al 1998 Clinical evaluation of paraesthesia steering with a new system for spinal cord stimulation. Neurosurgery 42:541–549

Hood T W, Siegfried J 1984 Epidural versus thalamic stimulation for the management of brachial plexus lesion pain. Acta Neurochirurgica 33(Suppl.):451–457

Hosobuchi Y 1986 Subcortical electrical stimulation for control of intractable pain in humans. Report of 122 cases (1970–1984). Journal of Neurosurgery 64:543–553

Hosobuchi Y, Adams J E, Rutkin B 1973 Chronic thalamic stimulation for the control of facial anaesthesia dolorosa. Archives of Neurology 29:158–161

Jacobs M J H M, Jorning P J G, Beckers R C Y et al 1990 Foot salvage and improvement of microvascular blood flow as a result of epidural spinal cord electrical stimulation. Journal of Vascular Surgery 12:354–360

Jivegard L, Augustinsson L E, Carlsson C A et al 1987 Long term results by spinal electrical stimulation (ESES) in patients with inoperable severe lower limb ischaemia. European Journal of Vascular Surgery 1:345–349

Jivegard L, Augustinsson L E, Holm J et al 1995 Effects of spinal cord stimulation (SCS) in patients with inoperable severe lower limb ischaemia: a prospective randomised controlled study. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 9:421–425

Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T 1998 Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favourable response. Journal of Neurosurgery 89:585–591

Kemler M A, Furnée C A 2002 Economic evaluation of spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy. Neurology 59:1203–1209
Kemler M A, Barendse G A M, van Kleff M et al 2000a Spinal cord stimulation in patients with reflex sympathetic dystrophy. New England Journal of Medicine 343:618–624
Kemler M A, Barendse G A M, van Kleff M et al 2000b Pain relief in complex regional pain syndrome due to spinal cord stimulation does not depend on vasodilatation. Anesthesiology 92:1653–1660
Kemler M A, De Vet H C W, Barendse G A M et al 2004 The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. Annals of Neurology 55:13–18
Krainick J U, Thoden U, Riechert T 1980 Pain reduction in amputees by long term spinal cord stimulation. Journal of Neurosurgery 52:346–350
Kujacic V, Eliasson T, Mannheimer C et al 1993 Assessment of the influence of spinal cord stimulation on left ventricular function in patients with severe angina pectoris: an echocardiographic study. European Heart Journal 14:1238–1244
Kumar K, Nath R, Wyant G 1991 Treatment of chronic pain by epidural spinal cord stimulation: a 10-year experience. Journal of Neurosurgery 75:402–407
Kumar K, Toth C, Nath R K 1996 Spinal cord stimulation for chronic pain in peripheral neuropathy. Surgical Neurology 46:363–369
Kumar K, Nath R K, Toth C 1997a Spinal cord stimulation is effective in the management of reflex sympathetic dystrophy. Neurosurgery 40:503–509
Kumar K, Toth C, Nath R K 1997b Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience. Neurosurgery 40:736–747
Kumar K, Toth C, Nath R K et al 1997c Improvement of limb circulation in peripheral vascular disease using epidural spinal cord stimulation: a prospective study. Journal of Neurosurgery 86:662–669
Kupers R, Gybels J 1993 Electrical stimulation of the ventroposterolateral thalamic nucleus (VPL) reduces mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain. Neuroscience Letters 150:95–98
Kupers R C, Vos B P J, Gybels J M 1988 Stimulation of the nucleus paraventricularis thalami suppresses scratching and biting behaviour of arthritic rats and exerts a powerful effect on tests for acute pain. Pain 32:115–125
Kupers R C, Van den Oever R, Van Houdenhove B et al 1994 Spinal cord stimulation in Belgium: a nation-wide survey on the incidence, indications and therapeutic efficacy by the health insurer. Pain 56:211–216
Lazorthes Y, Siegfried J, Verdie J C et al 1995 La stimulation médullaire chronique dans le traitement des douleurs neurogènes. Neurochirurgie 41:73–88
Le Doux M S, Langford K H 1993 Spinal cord stimulation for the failed back syndrome. Spine 18:191–194
Lenz F A, Gracely R H, Baker F H et al 1998 Reorganization of sensory modalities evoked by microstimulation in the region of the thalamic principal sensory nucleus in patients with pain due to nervous system injury. Journal of Comparative Neurology 399:125–138
Lind G, Meyerson B A, Winter J et al 2003 Implantation of laminotomy electrodes for spinal cord stimulation in spinal anesthesia with peroperative dorsal column activation. Neurosurgery 53:1150–1153, discussion 1153–1154
Lind G, Meyerson B A, Winter J et al 2004 Intrathecal baclofen as adjuvant therapy to enhance the effect of spinal cord stimulation in neuropathic pain. A pilot study. European Journal of Pain 8:377–383
Lindblom U, Ottosson D 1957 Influence of pyramidal stimulation upon the relay of coarse cutaneous afferents in the dorsal horn. Acta Physiologica Scandinavica 38:309–318
Linderoth B 1995 Spinal cord stimulation in ischaemia and ischaemic pain: possible mechanisms of action. In: Horsch S, Claeys L (eds) Spinal cord stimulation. An innovative method in the treatment of PVD and angina. Steinkopff Verlag, Darmstadt, p 19–35
Linderoth B, Foreman R D 1999 Physiology of spinal cord stimulation: review and update. Neuromodulation 2:150–164
Linderoth B, Meyerson B A 1995 Dorsal column stimulation: modulation of somatosensory and autonomic function. Seminars in the Neurosciences 7:263–277
Linderoth B, Meyerson B A 2000 Spinal cord stimulation. Mechanisms of action. In: Burchiel K (ed) Pain surgery. Thieme, New York, p 505–526
Linderoth B, Meyerson B A 2001 Central nervous system stimulation for neuropathic pain. In: Hansson P T, Fields H L, Hill R G et al (eds) Neuropathic pain: Pathophysiology and treatment. IASP Press, Seattle, ch. 13
Mannheimer C, Carlsson C-A, Ericsson K et al 1982 Transcutaneous electrical nerve stimulation in severe angina pectoris. European Heart Journal 3:297–302
Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B 1993 Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. British Medical Journal 307:477–480
Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson L-E et al 1998 Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris. The ESBY study. Circulation 97:1157–1163
Mazars G J, Roge R, Mazars Y 1960 Stimulation of the spinothalamic fasciculus and their bearing on the physiology of pain. Revue Neurologique (Paris) 103:136–138
Mazars G, Merienne S, Cioloca C 1973 Stimulations thalamiques intermittentes antalgiques. Revue Neurologique (Paris) 128:273–279
Meglio M, Cioni B, Prezioso A et al 1989 Spinal cord stimulation (SCS) in the treatment of post herpetic pain. Acta Neurochirurgica 46(Suppl.):65–66
Melzack R, Wall P D 1965 Pain mechanisms: a new theory. Science 150:971–979
Meyerson B A, Håkanson S 1986 Suppression of pain in trigeminal neuropathy by electric stimulation of the gasserian ganglion. Neurosurgery 18:59–66
Meyerson B A, Linderoth B 2000a Spinal cord stimulation. In: Loeser J D (ed) Bonica's management of pain, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p 1857–1876
Meyerson B A, Linderoth B 2000b Brain stimulation: intracerebral and motor cortex stimulation. In: Loeser J D (ed) Bonica's management of pain, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p 1877–1889
Meyerson B A, Linderoth B 2003 Spinal cord stimulation – mechanisms of action in neuropathic and ischaemic pain. In: Simpson B A (ed) Electrical stimulation and relief of pain. Pain research and clinical management, Vol 15. Elsevier, Amsterdam, p 161–182
Meyerson B A, Lindblom U, Linderoth B et al 1993 Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. Acta Neurochirurgica 58(Suppl.):150–153
Miles J, Lipton S 1978 Phantom limb pain treated by electrical stimulation. Pain 5:373–382
Murphy D F, Giles K E 1987 Dorsal column stimulation for pain relief from intractable angina. Pain 28:365–368
Murray S, Carson K G, Ewings P D et al 1999 Spinal cord stimulation significantly decreases the need for acute hospital admission for chest pain in refractory angina pectoris. Heart 82:89–92
Namba S, Nishimoto A 1988 Stimulation of internal capsule, thalamic sensory nucleus (VPM) and cerebral cortex inhibited deafferentation hyperactivity provoked after gasserian ganglionectomy in cat. Acta Neurochirurgica 42(Suppl.):243–247
Nandi D, Aziz T, Carter H et al 2003 Thalamic field potentials in chronic central pain treated by periventricular grey stimulation – a series of eight cases. Pain 101:97–107
Naver H, Augustinsson L E, Elam M 1992 The vasodilating effect of spinal dorsal column stimulation is mediated by sympathetic nerves. Clinical Autonomic Research 2:41–45
Nguyen J-P, Lefaucheur J P, Decq P et al 1999 Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. Pain 82:245–251
Nguyen J-P, Lefaucher J P, Keravel Y 2003 Motor cortex stimulation. In: Simpson B A (ed) Electrical stimulation and the relief of pain. Elsevier, Amsterdam, Ch 13
North R B, Levy R M 1994 Consensus conference on the neurosurgical management of pain. Neurosurgery 34:756–761
North R B, Ewend M G, Lawton M T et al 1991 Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain: superiority of 'multi-channel' devices. Pain 44:119–130
North R B, Kidd D H, Zahwak M et al 1993 Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain: experience over two decades. Neurosurgery 32:384–395
North R B, Calkins S K, Campbell D S et al 2003 Automated, patient-interactive, spinal cord stimulator adjustment: a randomized controlled trial. Neurosurgery 52:572–580
North R B, Kidd D H, Piantadosi S A 2005 Spinal cord stimulation versus repeat lumbosacral spine surgery for chronic pain: A randomized, controlled trial. Neurosurgery 56:98–107
Ohnmeiss D D, Rashbaum R F, Bogdanffy G M 1996 Prospective outcome evaluation of spinal cord stimulation in patients with intractable leg pain. Spine 21:1344–1351
Rainov N G, Heidecke V, Burkert W 1996 Short test-period spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome. Minimally Invasive Neurosurgery 39:41–44
Rasmussen M B, Andersen C, Andersen P et al 1992 Cost–benefit analysis of electric stimulation of the spinal cord in the treatment of angina pectoris. Ugeskrift for Laeger 154:1180–1184
Reynolds D V 1969 Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. Science 164:444–445
Richardson D E 1995 Deep brain stimulation for the relief of chronic pain. Neurosurgery Clinics of North America 6:135–144
Richardson D E, Akil H A 1977 Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 2: Chronic self-administration in the periventricular gray matter. Journal of Neurosurgery 47:184–194
Robaina F J, Rodriguez J L, De Vera J A et al 1989 Transcutaneous electrical nerve stimulation and spinal cord stimulation for pain relief in reflex sympathetic dystrophy. Stereotactic and Functional Neurosurgery 52:53–62
Roberts M H T, Rees H 1994 Physiological basis of spinal cord stimulation. Pain Reviews 1:184–198
Saitoh Y, Shibata M, Hirano S et al 2000 Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain. Report of eight cases. Journal of Neurosurgery 92:150–155
Sanchez-Ledesma M J, Garcia-March G, Diaz-Cascajo P et al 1989 Spinal cord stimulation in deafferentation pain. Stereotactic and Functional Neurosurgery 53:40–45
Schechtmann G, Wallin J, Meyerson B A et al 2004 Intrathecal clonidine potentiates suppression of tactile hypersensitivity by spinal cord stimulation in a model of neuropathy. Anesthesia and Analgesia 99:135–139
Schott G D 2001 Reflex sympathetic dystrophy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 71:291–295
Shealy C N, Mortimer J T, Reswick J B 1967 Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. Anesthesia and Analgesia 46:489–491
Siegfried J 1991 Therapeutical neurostimulation – indications reconsidered. Acta Neurochirurgica 52(Suppl.):112–117
Siegfried J, Lazorthes Y 1982 Long-term follow-up of dorsal cord stimulation for chronic pain syndrome after multiple lumbar operations. Applied Neurophysiology 45:201–204
Simpson B A 1991 Spinal cord stimulation in 60 cases of intractable pain. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 54:196–199
Simpson B A 1992 A new dual bipolar electrode system for spinal cord stimulation. In: Galley D, Illis L S, Krainick J U et al (eds) International Neuro-modulation Society First International Congress. Monduzzi Editore, Bologna, p 13 (Abstract)
Simpson B A 1994 Spinal cord stimulation. Pain Reviews 1:199–230
Simpson B A 1997 Editorial. Spinal cord stimulation. British Journal of Neurosurgery II:5–11
Simpson B A 1998 Neuromodulation in Europe – regulation, variation and trends. Pain Reviews 5:124–131
Simpson B A (ed) 2003 Selection of patients and assessment of outcome. In: Electrical stimulation and the relief of pain. Elsevier, Amsterdam, Ch 15
Simpson B A, Bassett G, Davies K et al 2003 Cervical spinal cord stimulation for pain: a report on 41 patients. Neuromodulation 6:20–26

Spiegelmann R, Friedman W A 1991 Spinal cord stimulation: a contemporary series. Neurosurgery 28:65–71

Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S et al 1995 Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. Pain 63:127–133

Struijk J J, Holsheimer J, Van der Heide G G et al 1992 Recruitment of dorsal column fibers in spinal cord stimulation: influence of collateral branching. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 39:903–912

Struijk J J, Holsheimer J, Barolat G et al 1993 Paraesthesia thresholds in spinal cord stimulation: a comparison of theoretical results with clinical data. IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering 1:101–108

Sylvén C 1997 Neurophysiological aspects of angina pectoris. Zeitschrift für Kardiologie 86(Suppl 1):95–105

Tasker R R, De Carvalho G T C, Dolan E J 1992 Intractable pain of spinal cord origin: clinical features and implications for surgery. Journal of Neurosurgery 77:373–378

Tesfaye S, Watt J, Benbow S J et al 1996 Electrical spinal cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. Lancet 348:1698–1701

Tronnier V M 2003 Deep brain stimulation. In: Simpson B A (ed) Electrical stimulation and the relief of pain. Elsevier, Amsterdam, Ch 14

Tsubokawa T 1995 Motor cortex stimulation for deafferentation pain relief in various clinical syndromes and its possible mechanism. In: Beson J M, Guilbaud G, Ollat H (eds) Forebrain areas involved in pain processing. John Libbey Eurotext, Paris, p 261–276

Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T 1990 Motor cortex stimulation for control of thalamic pain. 6th World Congress of Pain, Adelaide. Pain S491 (Abstract)

Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T 1991 Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. In: Hitchcock E R, Broggi G, Burzaco J E A (eds) Advances in stereotactic and functional neurosurgery, Vol 9. Springer-Verlag, Vienna, p 137–139

Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T et al 1993 Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. Journal of Neurosurgery 78:393–401

Turner J A, Loeser J D, Bell K G 1995 Spinal cord stimulation for chronic low back pain: a systematic literature synthesis. Neurosurgery 37:1088–1096

Turner J A, Loeser J D, Deyo R A et al 2004 Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome or complex regional pain syndrome: a systematic review of effectiveness and complications. Pain 108:137–147

Ubbink D T, Vermeulen H 2003 Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3

Ubbink D T, Spincemaille G H, Prins M H et al 1999 Microcirculatory investigations to determine the effect of spinal cord stimulation for critical leg ischaemia: the Dutch multicentre randomized controlled trial. Journal of Vascular Surgery 30:236–244

Ubbink D T, Gersbach P A, Berg P et al 2003 The best $TcpO_2$ parameters to predict the efficacy of spinal cord stimulation to improve limb salvage in patients with inoperable critical leg ischemia. International Angiology 22:356–363

Van Buyten J-P, Van Zundert J, Vueghs P et al 2001 Efficacy of spinal cord stimulation: 10 years of experience in a pain centre in Belgium. European Journal of Pain 5:299–307

Wall P D, Sweet W H 1967 Temporary abolition of pain in man. Science 155:108–109

Wallin J, Cui J-G, Yahknitsa V et al 2002 Gabapentin and pregabalin suppress tactile allodynia and potentiate spinal cord stimulation in a model of neuropathy. European Journal of Pain 6:261–272

Yakhnitsa V, Linderoth B, Meyerson B A 1998 Modulation of dorsal horn neuronal activity by spinal cord stimulation in a rat model of neuropathy: the role of the dorsal funicles. Neurophysiology 30:424–427

Yaksh T L, Yeung J C, Rudy T A 1976 Systematic examination in the rat of brain sites sensitive to direct application of morphine: observations of differential effects within the periaqueductal gray. Brain Research 114:83–103

Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T et al 1997 Pharmacological classification of central post-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. Pain 72:5–12

Young R F 1998 Deep brain stimulation for failed back surgery syndrome. In: Gildenberg P L, Tasker R R (eds) Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. McGraw-Hill, New York, p 1621

Young R F, Rinaldi P C 1997 Brain stimulation. In: North R B, Levy R M (eds) Neurosurgical management of pain. Springer, New York, p 283–301

CAPÍTULO 38

Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y acupuntura

Panos Barlas y Thomas Lundeberg

Resumen

La introducción de la teoría de la puerta de control en 1965 (Melzack & Wall 1965) ha actuado como un catalizador de la proliferación global de diferentes técnicas para el alivio del dolor basadas en la estimulación aferente, como la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) y la acupuntura. Sin embargo, la calidad de la documentación científica de la TENS y de la acupuntura como medidas aliviadoras del dolor no apoya su aplicación amplia y sin sentido en una multitud de condiciones dolorosas por parte de diferentes profesionales de la salud. Este capítulo es una actualización; resume la bibliografía científica sobre la utilización de la TENS y de la acupuntura para aliviar el dolor, y expone los aspectos técnicos y los posibles mecanismos de acción. Se sugieren importantes consideraciones metodológicas para la evaluación crítica de los estudios existentes y el diseño de estudios futuros sobre el potencial de alivio del dolor de la TENS y la acupuntura.

ESTIMULACIÓN NERVIOSA ELÉCTRICA TRANSCUTÁNEA

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea se define como la estimulación de las aferencias primarias mediante pulsos eléctricos controlados de bajo voltaje a través de electrodos aplicados sobre la piel.

Numerosos estudios fisiológicos realizados desde la década de 1950 apoyan el hecho de que la actividad en las aferencias de gran diámetro puede alterar la transmisión en las vías centrales que transportan los mensajes que, finalmente, se experimentan como dolor. Se considera que dicha interacción se presenta en el asta dorsal y en el tálamo. La teoría de la puerta de control de Melzack y Wall (Melzack & Wall 1965) ha catalizado una proliferación global de diferentes técnicas para el alivio del dolor basadas en la estimulación aferente. La técnica utilizada más ampliamente en esta área es la TENS. Fue prontamente adoptada por los profesionales de la salud a pesar de la muy limitada documentación científica. Treinta y siete años después de la primera descripción en este campo (Wall & Sweet 1967), la cifra de estudios aleatorios controlados en pacientes correctamente diagnosticados es, todavía, alarmantemente reducida. A pesar de esta reducción de estudios de elevada calidad, la utilización de la TENS como técnica para el alivio del dolor se ha extendido a diversas entidades, quizás por el deseo de una alternativa viable.

Cualquier método utilizado para aliviar el dolor clínicamente, debe ser evaluado y validado de forma clínica según los procedimientos científicos aceptados. La falta de una aleatorización y un diseño a ciegas adecuados presenta el riesgo potencial de desviar los resultados del estudio hacia el lado positivo (Carroll et al 1996), y la naturaleza de ciertos tratamientos (p. ej., TENS y acupuntura) hace, de forma real, que el placebo y el diseño a ciegas sea un problema en los estudios experimentales y clínicos. El siguiente estudio bibliográfico, aunque incompleto, intenta centrarse en los aspectos de la TENS que son clínicamente importantes y en ciertas aplicaciones documentadas del método.

Aspectos técnicos y prácticos

Los tres patrones de pulsos más frecuentes suministrados por las máquinas comerciales de TENS son alta frecuencia (HF, normalmente 50-120 Hz), baja frecuencia (LF, 1-4 Hz) e impulsos de alta frecuencia distribuidos a una baja frecuencia (2 Hz) para simular la acupuntura (seudoacupuntura o AL TENS). La mayoría de las máquinas permiten una amplitud de pulso y de estímulo variables, así como cierta variabilidad en la configuración del pulso. Los electrodos conectados a la máquina se fabrican, habitualmente, con goma de carbono. No se ha observado que un mayor refinamiento de los parámetros eléctricos mejore la eficacia terapéutica. Además, no se ha determinado si un patrón determinado de estímulos es ideal para una situación dolorosa específica.

La recomendación general es empezar a estimular el centro del área dolorosa con pulsos de HF con intensidades justo en el límite inferior del umbral de dolor. Pueden notarse parestesias en la región dolorosa. Previamente a la sesión con TENS, el médico debe explorar la sensibilidad táctil del área dolorosa. Si la función de las fibras gruesas en el área afectada se encuentra enormemente alterada, el efecto del tratamiento con TENS será limitado.

Cuando la TENS con HF se encuentra contraindicada, debido a la alodinia táctil, por ejemplo, puede intentarse el tratamiento con LF y AL TENS. Se ha sugerido que la LF y AL TENS son más efectivas si la estimulación es lo suficientemente intensa para producir contracciones musculares visibles. Treinta a cuarenta y cinco minutos es, como mínimo, la duración de estimulación recomendada, cualquiera que sea la modalidad TENS. En el mejor de los casos, el dolor progresivo o evocado por estímulos disminuirá notablemente durante varias horas después de una sesión de TENS. Por otro lado, los pacientes que describen un alivio del dolor únicamente durante la estimulación pueden desear poseer una máquina para su utilización domiciliaria si otras medidas de alivio del dolor son ineficaces. Durante el inicio, los seguimientos a intervalos cortos son importantes si van a ser optimizados los beneficios de la estimulación. Ciertos pacientes pueden experimentar un aumento de la intensidad del dolor durante la TENS.

El tratamiento propuesto debe ser siempre comentado con otros especialistas que tratan al paciente.

Mecanismos de acción experimentales de la TENS

Los mecanismos de acción antinociceptivos que están tras la TENS son, todavía, ampliamente desconocidos. Diversos estudios fisiológicos han sugerido que la actividad aferente establecida por la TENS inhibe la transmisión nociceptiva en la médula espinal mediante mecanismos inhibitorios presinápticos y también postsinápticos (Suka & Walsh 2003) No sólo puede estar comprometida la médula espinal sino también las regiones talámicas (Olausson et al 2002). Las evidencias recientes sugieren que la estimulación con TENS puede activar mecanismos en centros tanto segmentarios medulares

como supraespinales (Sluka & Walsh 2003). Este efecto parece ser específico de los parámetros, en los que las bajas frecuencias evocan analgesia mediante la estimulación de los centros supraespinales, mientras que la estimulación con TENS de HF parece activar los mecanismos espinales de analgesia. Otro parámetro implicado es la intensidad. Existen evidencias para indicar que la intensidad de la estimulación es un determinante importante de la analgesia. Este hecho implica que la TENS a intensidades elevadas podría ser más eficaz que la TENS indolora en el alivio del dolor, una opción que puede presentar dificultades desde el punto de vista práctico, en un marco clínico.

Diversos estudios intentaron dilucidar los efectos de diversos parámetros en un intervalo de modelos experimentales (p. ej., Johnson et al 1989, Walsh et al 1998). Una sensibilidad diferente a las diversas modalidades de la TENS puede ser el motivo en los estados clínicos de dolor. También se ha sugerido un mecanismo periférico de acción, el bloqueo de la transmisión de las aferencias primarias, contribuyendo al alivio del dolor por la TENS, aunque éste parece menos probable. Algunos pacientes presentan una tendencia a aumentar la potencia de los estímulos con el tiempo, con frecuencia a un nivel donde es probable que se recluten aferencias nociceptivas de pequeño tamaño. Este hecho plantea surgir otras posibles acciones de la TENS debido a que en la actualidad está claro que la activación de las fibras Aδ y C induce potentes cambios secundarios en la transmisión y en la expresión de los genes en la médula espinal.

Los procesos neuroquímicos inducidos por la TENS son, en gran medida, desconocidos. Se ha sugerido que parte del efecto del alivio del dolor por la TENS se encuentra mediado por opiáceos endógenos. Los estudios en estas áreas utilizaron inyecciones del antagonista opiáceo naloxona en un intento de contrarrestar el alivio del dolor inducido por la TENS o analizaron los opiáceos endógenos en el líquido cefalorraquídeo. Los resultados sugieren que el alivio del dolor por la TENS de HF se encuentra mediado por los opiáceos endógenos (encefalinas y dinorfinas) que son insensibles a la naloxona. El efecto de la TENS de LF se ha atribuido a las endorfinas, que son contrarrestadas por la naloxona (Han 2003).

En condiciones normales, la estimulación de las fibras Aβ parece inducir una inhibición central neta de las entradas nocivas. Aunque en numerosos estados fisiopatológicos, como el dolor neuropático, un rasgo predominante es el dolor provocado por el roce, el cual procede, probablemente, de la activación de las fibras Aβ. Una paradoja es que la TENS se utiliza con cierto éxito precisamente en estas condiciones. Muchos de estos pacientes describen que la TENS aumenta, de forma inicial, el dolor entre 30 s a 2 min; a partir de entonces, existe una disminución del dolor. Por este motivo es importante informar a los pacientes de que podría producirse un aumento del dolor durante la fase inicial del tratamiento.

Efectividad clínica de la TENS: reflexiones sobre la bibliografía actual

Numerosas revisiones sistemáticas han estudiado la eficacia analgésica de la TENS sobre entidades como la lumbalgia (Brosseau et al 2002, Milne et al 2001), osteoartritis (Osiri et al 2001), dismenorrea (Proctor et al 2003) y dolor musculoesquelético (Reeve 1996).

Una opinión popular es que la TENS no es eficaz en el tratamiento del dolor de origen musculoesquelético (Reeve 1996); sin embargo, se ha demostrado, en estudios más recientes, que es más eficaz que el placebo para el tratamiento de la osteoartrosis de rodilla (Osiri et al 2001), dolor en las manos en los pacientes con artritis reumatoide (Brosseau et al 2003) y dismenorrea (Proctor et al 2003).

Estas opiniones conflictivas reflejan el estado de la bibliografía sobre la TENS. Los aspectos clave se encuentran resumidos en la conclusión de una de estas revisiones, que examinó la eficacia de la TENS en el tratamiento del dolor de espalda (Brosseau et al 2002). Los autores establecen que «los resultados del metaanálisis no muestran evidencias que apoyen la utilización o no de la TENS de forma aislada en el tratamiento de la lumbalgia crónica» (Brousseau et al 2002). En otras palabras, hasta el momento ninguna de las pruebas de investigación es capaz de proporcionar directrices clínicas claras con respecto a la utilidad de la TENS y la acupuntura en el tratamiento del dolor. Este problema surge de los numerosos protocolos y de los programas de tratamiento vagamente descritos que se basan no en la evidencia proporcionada por los estudios fisiológicos sino en las preferencias del profesional o en las recomendaciones del fabricante (Sluka & Walsh 2003). Sin embargo, más adelante existe una exposición de las condiciones en las que, según la bibliografía, existe una respuesta a la TENS.

Dolor inflamatorio o nociceptivo agudo

Dolor orofacial

Los estudios aleatorios y controlados con placebo en pacientes con diferentes entidades dolorosas agudas dentales como la pulpitis, la periodontitis apical y el dolor intraoral posquirúrgico proporcionan pruebas de que la TENS con HF y la AL TENS tienen un potencial para el alivio del dolor durante una única exposición (Hansson & Ekblom 1983). Diversos hallazgos sugieren que la TENS es más efectiva cuando se aplica en el interior del área dolorosa, e indican también el potencial de la TENS en el tratamiento del dolor procedente del tejido somático profundo (Ekblom & Hansson 1985). La utilización de HF o AL TENS como un analgésico en los procedimientos quirúrgicos intraorales, como en la cirugía endodóncica, extracción dentaria e incisión de abscesos, no fue eficaz en ninguno de los pacientes de un estudio (Hansson & Ekblom 1984). Este hallazgo es paralelo a la impresión clínica a que el dolor fásico de naturaleza intensa disminuye raramente mediante el tratamiento con la TENS.

Dolor postoperatorio

Se han estudiado los efectos a corto plazo de la TENS tras diversos procedimientos quirúrgicos. Las determinaciones de los resultados han incluido la relación de la valoración de la intensidad del dolor con la escala visual analógica, según si es un dolor espontáneo o provocado por un estímulo, el tiempo transcurrido hasta la solicitud de analgésicos, la toma de medicación total, la tolerancia a la fisioterapia, la tasa de flujo espiratorio máximo, las determinaciones gasométricas arteriales y la duración de la estancia en la sala de recuperación. Los resultados positivos en diversas de estas determinaciones se han descrito en estudios aleatorios controlados con placebo, por ejemplo cuando se utilizó la TENS HF posteriormente a cirugía torácica (Bennedetti et al 1997) o a cirugía abdominotorácica (Van der Ark & McGrath 1975). En estudios de la TENS HF, tanto aleatorios como en controlados con placebo, se observó un resultado negativo tras la herniorrafia (Gilbert et al 1986) y tras la apendicectomía (Conn et al 1986).

Una revisión sistemática de los efectos de la TENS en el dolor postoperatorio agudo concluyó que, habitualmente, los estudios no aleatorios sobrevaloran los efectos del tratamiento, mientras que los estudios aleatorios controlados describen, normalmente, un resultado negativo (Carroll et al 1996). Sin embargo, los resultados de este trabajo han sido cuestionados (Linde & Willich 2003) y han surgido nuevas evidencias a favor de la TENS en el dolor postoperatorio.

El dolor postoperatorio proporciona un buen modelo para el estudio de los efectos analgésicos de la TENS, y un metaanálisis reciente (Bjordal et al 2003) ha demostrado que la TENS presenta efectos analgési-

cos (observado como reducción del consumo de analgésicos) cuando se aplica con parámetros específicos. Estos hallazgos concuerdan con los observados en los estudios experimentales realizados en seres humanos sanos, donde se observó que la TENS presentaba un efecto según la dosis (Chesterton et al 2002, 2003). Además, este metaanálisis demuestra la importancia de la idoneidad del tratamiento (así como de otras modalidades de estimulación sensorial, como la acupuntura) en los estudios de la TENS y la importancia de los aspectos que deben destacarse en el diseño del ensayo y que deben tenerse en cuenta en los futuros estudios de estos métodos de tratamiento.

Dolor del parto

Los primeros estudios no aleatorios y no controlados con placebo (Augustinsson et al 1977, Bundsen et al 1981) objetivaron que la TENS HF presentaba un efecto de alivio del dolor principalmente durante el primer estadio del parto, cuando el sistema nociceptivo se encuentra, presumiblemente, activado por los nociceptores del útero en contracción y del cérvix dilatado. Posteriormente, Harrison et al describieron la ausencia de diferencias entre la TENS HF o la AL TENS y la TENS con placebo (Harrison et al 1986), como lo evidenció otro estudio clínico controlado con placebo (Van der Ploeg et al 1996). En el último de estos estudios, se utilizó la AL TENS entre las contracciones uterinas y la TENS HF durante las contracciones. Una revisión sistemática de la eficacia de la TENS en el alivio del dolor del parto objetivó que los estudios aleatorios controlados no proporcionaron una prueba convincente de ningún efecto analgésico (Carroll et al 1997). Diversos estudios han referido que la TENS es segura para el bebé durante el parto (Augustinsson et al 1977; Bundsen et al 1981; Van der Ploeg et al 1996).

Dismenorrea

La dismenorrea afecta a una amplia proporción de mujeres y chicas, y es una entidad desafiante desde la perspectiva del alivio del dolor. Numerosos estudios aducen un efecto aliviador del dolor por parte de la TENS en esta entidad. Un estudio aleatorizado controlado con placebo (Dawood & Ramos 1990) describió un efecto más favorable a partir de la TENS HF que con la TENS placebo o el ibuprofeno. Un mayor y significativo número de pacientes tratados mediante TENS refirieron un notable alivio del dolor con respecto a los pacientes tratados con TENS placebo. El grupo que recibió tratamiento con TENS precisó también una menor medicación de rescate que los grupos que recibieron TENS placebo o ibuprofeno. Un estudio cruzado abierto, describió que aunque la TENS HF y el naproxeno provocaron una disminución de la intensidad del dolor, únicamente el naproxeno se asoció con un cambio significativo en la actividad uterina (Milsom et al 1994). Un estudio único aleatorizado controlado con placebo sostuvo que la TENS HF fue superior a la LF y a la TENS placebo y que la TENS LF no pareció ser más eficaz que la TENS placebo (Lundeberg et al 1985).

Asimismo, una revisión de la institución Cochrane sobre el tema (Proctor et al 2003) concluyó que la TENS HF es más eficaz que la TENS placebo en la reducción de la dismenorrea primaria y, por tanto, es un tratamiento eficaz para esta entidad.

Angina de pecho

Existen pruebas que sugieren que la TENS es eficaz en el tratamiento de la angina de pecho. Mannheimer et al demostraron que la TENS HF influenció, de forma favorable, la angina inducida por *pacing* (ritmo regulado por macapasos) en comparación con los controles (Mannheimer et al 1985). Se toleró mejor el *pacing*, mejoró el metabolismo del lactato y la depresión del segmento ST fue menos pronunciada con TENS que sin ésta. Después de 10 semanas, durante las que los pacientes habían sido instruidos a autoaplicarse tres tratamientos de, como mínimo, 1 hora de TENS HF al día, se observó que la capacidad de trabajo, determinada en una bicicleta ergométrica, era superior, y la depresión del segmento ST, menor, así como la frecuencia de ataques anginosos y el consumo de nitroglicerina de acción corta por semana en comparación con un grupo control que no recibió TENS.

Los resultados recientes indican que, como mínimo, parte del efecto beneficioso de la TENS en la angina es secundario al descenso de la isquemia miocárdica (Borjesson et al 1997, Chauhan et al 1994). Chauhan et al observaron evidencias de que la TENS HF aumentó, de forma significativa, la velocidad del flujo sanguíneo coronario en los pacientes con síndrome X y arteriopatía coronaria, pero no en los pacientes con trasplante cardíaco (Chauhan et al 1994). Borjesson et al, en un estudio aleatorio controlado con placebo, observaron que el tratamiento con TENS HF (30 min tres veces al día y durante los ataques anginosos) constituía un tratamiento adicional seguro en la angina inestable, así como para reducir la cifra y duración de los eventos isquémicos silentes (Borjesson et al 1997). De forma interesante, la cifra de eventos dolorosos fue inalterable, así como la cifra de episodios de dolor que conllevaron al estímulo o consumo de analgésicos.

Dolor inflamatorio o nociceptivo crónico

Esta área presenta el inconveniente de la gran ausencia de estudios sistemáticos de entidades con una etiología homogénea. La artritis reumatoide es una excepción. Una notable proporción de los pacientes incluidos en los estudios de otras entidades padecen síndromes dolorosos, como la lumbalgia, que, desde un punto de vista diagnóstico, se encuentran mal definidos (Deyo et al 1990, Herman et al 1994). Numerosos pacientes con dolor de origen desconocido han sido probablemente incluidos en algunos de estos estudios, lo cual afecta seriamente a sus conclusiones.

Artritis reumatoide

Los estudios dirigidos a dilucidar la eficacia de la TENS para el alivio del dolor en la artritis reumatoide han utilizado numerosas determinaciones diferentes, como el dolor en reposo, la sensibilidad articular, la potencia de apretar, dolor al apretar y pruebas de carga. Los estudios que adolecían de control con placebo (Mannheimer & Carlsson 1979, Mannheimer et al 1978) describieron que la TENS HF proporcionó alivio tanto al dolor espontáneo como al dolor durante una prueba de carga o esfuerzo. Abelson et al, en un estudio aleatorio controlado con placebo, examinaron el efecto terapéutico de tres sesiones de TENS HF a intervalos de 1 semana en un grupo de pacientes con afectación de la muñeca (Abelson et al 1983). En comparación con la TENS placebo, la TENS HF proporcionó un alivio significativo tanto del dolor en reposo como del dolor mientras se realizaba la prensión.

En un estudio posterior, el mismo grupo añadió la sugestión como terapia, y centró la atención en el tratamiento con placebo (Langley et al 1984). En este escenario, la TENS HF, TENS AL y TENS placebo fueron igualmente eficaces en la producción de analgesia de grado y tendencia similares durante el tiempo. Este estudio lanza una seria duda sobre la eficacia específica de la TENS en la artritis reumatoide, mientras que insinúa la complejidad y la potencia del efecto del placebo. El efecto principal del placebo fue destacado también en un estudio de dolor en la articulación temporomandibular en la artritis reumatoide (Moystad et al 1990). La TENS HF en el área dolorosa y la TENS LF de la mano no fueron más eficaces que la TENS placebo en cualquiera de estas regiones.

Una reciente revisión sobre el tema de la eficacia de la TENS en el tratamiento del dolor relacionado con la artritis reumatoide (Brosseau et al 2003) ilustra los aspectos anteriores. La revisión concluyó que la TENS AL ofrece un alivio del dolor y mejoría funcional superior a la del placebo, mientras que la TENS HF promueve una mejoría global de la enfermedad, pero no presenta efectos significativos aliviadores del dolor.

Dolor neuropático crónico

Dolor neuropático periférico

Aunque la documentación científica es escasa, la opinión general entre los médicos expertos en este campo del dolor neurológico es que parece ser que existen subgrupos de pacientes con dolor neuropático periférico que responden mejor a la TENS. Numerosos estudios –todos ellos con ciertos inconvenientes metodológicos y varios con un escaso número de pacientes diagnosticados con dolor neuropático de diferente etiología–, han sugerido la utilidad de las diversas modalidades de TENS en diversas entidades con dolor neuropático periférico (p. ej., Bates & Nathan 1980, Eriksson et al 1979, Fishbain et al 1996, Johnson et al 1991, Loeser et al 1975, Meyler & De Jongste 1994, Nathan & Wall 1974, Thorsteinsson et al 1977).

Debido a que no se han descubierto factores predictivos para determinar qué pacientes se beneficiarán de la TENS, es especialmente importante estudiar el estado somatosensorial de la región a ser tratada. La alodinia táctil es una contraindicación relativa para la TENS HF, debido a que la activación de las fibras mecanorreceptoras mielinizadas es dolorosa en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, nuestra impresión clínica es que, en este subgrupo de pacientes con dolor neuropático y alodinia al tacto, el método tiene todavía el potencial de aliviar el dolor progresivo así como el provocado por estímulos. Debido a que el dolor se induce cuando la máquina de TENS se conecta, es importante informar de forma exhaustiva al paciente previamente al inicio del tratamiento. Si la agravación del dolor puede ser tolerada hasta unos pocos minutos, el alivio del dolor puede ser posible. Los pacientes con alodinia táctil acompañada de reacciones autónomas, como náuseas, palpitaciones y síncope, no deben ser sometidos a TENS.

Dolor neuropático central

Únicamente se han publicado unos pocos estudios no aleatorios no controlados con placebo que se centran en el dolor neuropático central. Leijon & Boivie (1989) estudiaron pacientes con dolor postictus central, y Davis & Lentini (1975) estudiaron un subgrupo de pacientes que desarrollaron dolor central posteriormente a una lesión de la médula espinal. Se describieron efectos menores de alivio del dolor. Aun así, un ensayo con TENS puede ser recomendado en pacientes con dolor neuropático central, debido a que únicamente existen escasas medidas alternativas de alivio del dolor, todas ellas con un riesgo importante de fracaso.

El campo del dolor neuropático y la TENS podría, ciertamente, beneficiarse de estudios aleatorios controlados de entidades diagnósticas donde se realizan exploraciones clínicas detalladas, en un intento de desentrañar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la condición dolorosa. Se espera una multitud de posibles mecanismos, no sensibles universalmente al tratamiento con TENS.

Contraindicaciones

En la bibliografía no se han descrito importantes efectos secundarios o reacciones adversas a la TENS. Los efectos adversos que se han publicado incluyen enrojecimiento de la piel bajo los electrodos, incrementos transitorios del dolor y contracciones musculares (Proctor et al 2003). Sin embargo, es prudente tener en cuenta los siguientes puntos:

- Para evitar culaquier posible influencia sobre el útero o el feto, no debe aplicarse la TENS por encima o en las proximidades de un útero en estado de gestación. Otras regiones del cuerpo de una gestante pueden ser adecuadas para las pruebas de la TENS.
- Los marcapasos cardíacos del tipo a demanda, aunque no aquéllos con una frecuencia fija, pueden presentar alteraciones en su funcionamiento si son interferidos por la fuente eléctrica procedente de un dispositivo TENS.
- La estimulación de la parte anterior o lateral del cuello puede ser peligrosa, debido a que la TENS puede inducir espasmos de los músculos intrínsecos de la laringe, así como activar las células del seno carotídeo implicadas en la regulación de la presión arterial. El riesgo es un descenso en la presión como resultado de una bradicardia refleja. La estimulación del nervio vago puede inducir también este último suceso.

Deben seguirse los pasos adecuados para evitar complicaciones. Para la primera y segunda condiciones es imperativo exponer y discutir el tratamiento sugerido con el especialista del paciente.

ACUPUNTURA

La acupuntura es una técnica terapéutica antigua utilizada en la medicina tradicional china. Durante este procedimiento, finas y filiformes agujas son insertadas en los puntos de acupuntura prescritos o en los puntos neurálgicos en la piel o el músculo del paciente, y son estimulados de forma manual o mediante electrodos que suministran una estimulación parecida a la TENS, en términos de frecuencia e intensidad (en cuyo caso, el procedimiento puede ser denominado como electroacupuntura). Las agujas se dejan en ese punto durante 20-30 min. El método se derivó, posiblemente, a partir de la experiencia en la implantación de objetos punzantes similares a agujas en el cuerpo para aliviar el dolor. Uno de los primeros manuales integrados de medicina china apareció hacia el año 200 a.C.; partes de éste se convirtieron, posteriormente, en el denominado *Ling Shu*, que contenía la primera descripción de la base teórica y los métodos de la acupuntura (Lu & Needham 1980).

Los problemas actuales con respecto a la aceptación de la acupuntura en los países occidentales proceden, parcialmente, de la incompatibilidad inherente entre la medicina moderna y la medicina tradicional china en la evaluación del dolor y de los procesos de la enfermedad y, parcialmente, de la baja calidad de numerosos estudios sobre la acupuntura. Estos estudios producen resultados contradictorios, los cuales aunque son interpretados de forma entusiasta, concuerdan escasamente con los resultados de los estudios de alta calidad en acupuntura. El siguiente estudio, basado en una selección de datos procedentes de la bibliografía, no pretende ser completo sino más bien centrarse en ciertas áreas, clínicamente importantes, de la acupuntura.

Aspectos técnicos y prácticos

No se ha resuelto todavía si la estimulación de los puntos de acupuntura es especialmente o únicamente eficaz (Cho et al 1998, Filshie & White 1998). Es improbable que estos puntos de acupuntura se caractericen por rasgos específicos. Es importante una definición exacta de sus posiciones, debido a que una posición fiable de los puntos de inserción es vital si los resultados deben ser comparados con los estudios y luego ser reproducibles (Jenkins 1990).

Se han propuesto numerosas técnicas de acupuntura (para detalles, consultar Cho et al 1998). Sin embargo, es improbable que una técnica sea superior en todas las condiciones, debido a que diferentes modos y parámetros de acupuntura pueden volverse de eficacia variable en situaciones dolorosas de diversas etiologías (Thomas & Lundeberg 1994, Thomas et al 1995).

Es convincente que la acupuntura, como cualquier modo de estimulación sensitiva, afecte a aspectos diferentes de la percepción del dolor. Posiblemente, la estimulación segmentaria con elevada intensidad provoca la activación de los sistemas central y descendente inhibidores del dolor que afectan, primordialmente, al componente de la intensidad sensitiva del dolor. Por otra parte, las punciones no dolorosas con agujas en los lugares «extrasegmentarios» tradicionales o en cualquier zona, pueden activar las estructuras límbicas, reduciendo el componente afectivo del dolor. Posiblemente, este último aspecto del efecto de la estimulación sensitiva es, en un contexto clínico, tan importante como los efectos analgésicos de la acupuntura.

La experiencia clínica en pacientes con dolor miofascial indica que se consigue el mejor alivio para el dolor cuando se estimulan los puntos «gatillo» o desencadenantes en el área dolorosa (Baldry 1993). En diversas entidades agudas y crónicas de dolor musculoesquelético, se obtuvo la reducción del dolor más significativa cuando se aplicó la estimulación en el mismo segmento del dolor (Lundeberg et al 1988). Pueden obtenerse períodos significativamente más prolongados de reducción del dolor en el dolor de carácter experimental (Andersson et al 1977) y en pacientes que padecen dolor de tipo musculoesquelético (Lundeberg et al 1988) si dicha estimulación se combina con una estimulación potente (dolorosa) en los puntos extrasegmentarios. En un estudio aleatorio que comparó la acupuntura profunda que provoca *de qi* (una sensación dolorosa intensa) y la acupuntura superficial, se objetivó que la primera fue significativamente más eficaz en la reducción del dolor provocado y espontáneo en los pacientes que presentaban epicondilalgia lateral (Haker & Lundeberg 1990).

Eficacia clínica de la acupuntura: reflexiones a partir de la bibliografía actual

En la bibliografía han aparecido numerosas revisiones sistemáticas sobre la eficacia de la acupuntura en el tratamiento de diversas entidades dolorosas. Las opiniones expresadas en la mayoría de éstas son distintas, y dependen de los principios metodológicos seguidos por los revisores. En principio, y basándose en estas revisiones, la acupuntura no se recomienda para el tratamiento del dolor crónico (Smith et al 2000, Ter Riet et al 1990, Vickers et al 2002), dolor de espalda (van Tulder et al 1999) o dolor cervical (White & Ernst 1999). Por otra parte, el metaanálisis de los datos sobre lumbalgia realizado por White & Ernst (1998) que establecen que la acupuntura parece ser más eficaz que el control en el tratamiento de la lumbalgia (Ernst & White 1998) entra en conflicto con los resultados de Van Tulder et al. Sin embargo, los datos contenidos en esta revisión no muestran que la acupuntura sea superior al placebo.

Ezzo et al expusieron la correlación existente entre la calidad del estudio y el resultado (es probable que los estudios de baja calidad presenten resultados positivos) así como la importancia de los diferentes parámetros (como la cifra de sesiones de tratamiento), para la probabilidad de un resultado positivo (Ezzo et al 2000). Más recientemente, los estudios que emplearon protocolos similares a los recomendados en dichas revisiones objetivaron que la acupuntura alivia el dolor de espalda de forma significativa (p. ej., Leibing et al 2002, Molsberger et al 2002). Además, Linde & Willich (2003) examinaron las conclusiones de las revisiones de la eficacia de la medicina complementaria en una serie de enfermedades y observaron discrepancias en la metodología empleada entre los revisores, lo que tiene un impacto sustancial en la conclusión de la revisión. De este modo, los lectores deben interpretar con precaución los hallazgos de las revisiones sistemáticas, ya que éstos no reflejan necesariamente una verdadera relación de la eficacia de un régimen de tratamiento con acupuntura.

Quizá la evidencia más potente para la eficacia analgésica de la acupuntura aparece en el tratamiento de la osteoartrosis de rodilla. En su revisión, Ezzo et al establecen que el tratamiento debe ser adecuado si las aplicaciones y los protocolos clínicos van a tener una oportunidad de ser exitosos (Ezzo et al 2001). Su revisión es la primera que considera la idoneidad como un factor importante en el éxito del tratamiento. Los revisores, para determinar si el tratamiento fue el adecuado, consideraron el número de puntos, la calidad de la estimulación (¿fue alcanzado el *qi*?) y la cifra y frecuencia del número de sesiones. La evidencia proporcionada por este informe puede ayudar a mejorar los diseños de los estudios clínicos futuros.

En general, estas revisiones sistemáticas plantean importantes preguntas y, en parte, explican la división entre la creencia clínica (que la acupuntura es una modalidad de analgesia útil) y las pruebas de investigación (donde la eficacia de la acupuntura es debatida). La utilización de modelos médicos para evaluar la acupuntura (o cualquier otra modalidad física para esa materia) es incapaz de reconocer la importancia de parámetros específicos del tratamiento y las dificultades asociadas con el diseño a ciegas y otros aspectos metodológicos importantes para los estudios clínicos aleatorios de alta calidad. Por ejemplo, una revisión reciente de la institución Cochrane sobre la eficacia analgésica de la acupuntura en la artritis reumatoide (Casimiro et al 2003) incluye un estudio sin una aproximación clínica del protocolo utilizado (punción bilateral de un único punto de acupuntura durante 4 min; David et al 1999) y concluye que la acupuntura no es un tratamiento eficaz de la artritis reumatoide. Esto proporciona un ejemplo de los problemas que pueden surgir de, por otra parte, un estudio metodológicamente correcto, que utiliza parámetros de estimulación de acupuntura clínicamente irrelevantes, así como el impacto de dichos estudios sobre las revisiones sistemáticas que pueden influenciar en la práctica clínica y en las decisiones políticas (Casimiro et al 2003).

Aspectos en estudios clínicos de acupuntura

Como norma, los estudios sobre acupuntura han incluido pacientes con entidades dolorosas que adolecen de unos criterios diagnósticos exactos (p. ej., el dolor dental, la cervicalgia y la lumbalgia; Ernst 1997, Ernst & Pittler 1998, Molsberger et al 2002, Resch & Ernst 1995, Richardson & Vincent 1986, Rosted 1998, Ter Riet et al 1990, Vincent & Lewith 1995). La heterogeneidad de los grupos de pacientes en términos de etiología del dolor puede ser uno de los motivos para los desiguales resultados de los estudios sobre acupuntura. También es probable que la falta de un diseño de estudio adecuado, con la ausencia de determinaciones objetivas de los resultados, de un falso control y de un evaluador independiente, por ejemplo, afecte a los resultados (Hester 1998).

Aunque se han publicado escasos estudios aleatorios con pacientes correctamente diagnosticados y procedimientos similares al placebo, los resultados de algunos de estos estudios sugieren que la acupuntura puede proporcionar un alivio a corto plazo: en el dolor nociceptivo lumbar (Thomas & Lundeberg 1994), en el dolor relacionado con la disfunción de la articulación temporomandibular (List & Helkimo 1992), en la dismenorrea (Thomas et al 1995), en la gonalgia (Ezzo et al 2001) y en la fibromialgia (Deluze et al 1992). Se ha observado también que la acupuntura es probable que sea eficaz en el tratamiento de la cefalea idiopática (Melchart et al 2003) y en la neuropatía periférica dolorosa de la diabetes (Abuaisha et al 1998), así como en la angina estable (Ballegaard et al 1999). Por otra parte, se describió que el dolor idiopático no respondía a la acupuntura (Thomas et al 1992).

Los desarrollos bien recibidos en el campo del diseño de estudios en la acupuntura incluyen la introducción de agujas de prueba (Streitberger & Kleinhenz 1998), que muestran resultados prometedores en los estudios clínicos (p. ej., Kleinhenz et al 1999). Estas herramientas pueden permitir que se exploren en mayor profundidad los efectos de la acupuntura, y ayudar a discernir los beneficios clínicos específicos de la acupuntura (Barlas et al 2002).

Riesgos, efectos adversos y efectos secundarios

Con frecuencia se proclama que la acupuntura es inocua o, como mínimo, razonablemente segura, aunque existe un creciente reconocimiento de los riesgos de efectos adversos (Ernst 1995, Ernst & White 1997). Dos estudios recientes, procedentes del Reino Unido (MacPherson et al 2001, White et al 2001), han demostrado, sin embargo, que el tratamiento administrado por acupuntores adecuadamente entrenados (tanto médicos, como fisioterapeutas, como acupuntores profesionales) es seguro, con una incidencia de un efecto adverso importante que varía desde ningún caso a 1,2 por cada 10.000 tratamientos (White et al 2001).

El manejo inexperto de las agujas de acupuntura o sus reutilizaciones sin una esterilización adecuada conlleva el riesgo de infección (Pierik 1982). Un traumatismo grave puede proceder de una inserción de estas agujas (Ernst & White 1997). El neumotórax es el más frecuente, pero se han descrito diversos casos de taponamiento cardíaco, incluyendo una víctima (Halvorsen et al 1995). No obstante, estos sucesos se presentan cuando se ignoran las sugerencias con respecto a la inserción segura de las agujas (p. ej., la inserción perpendicular de las agujas cuando la sugerencia es hacerlo de forma oblicua o bien la reutilización de las agujas) o cuando se encuentran presentes alteraciones anatómicas como agujeros esternales (MacPherson 1999).

Por tanto, los prerrequisitos absolutos son que los médicos deben tener un conocimiento detallado de la anatomía y un entrenamiento adecuado en el arte de la acupuntura. En general, y como se muestra en la bibliografía sobre la acupuntura tradicional china, la utilización cuidadosa de la acupuntura presenta escasas contraindicaciones. Sin embargo, los pacientes con un marcapasos cardíaco no deben someterse a estimulación eléctrica (en forma de electroacupuntura o TENS). Además, como en la TENS, no debe practicarse la acupuntura en las proximidades de un útero en período de gestación o en una región anatómica donde existan tumoraciones malignas.

Mecanismos de acción experimentales

La acupuntura es una forma de estimulación periférica basada en la activación de los receptores periféricos, fibras nerviosas sensitivas o ambos (Anderson & Holgrem 1975, Bowsher 1992, Chiang et al 1973, Gao et al 1996). Mientras que una aguja puede estimular, de forma mecánica, las fibras nerviosas de diversos tipos, el efecto del alivio del dolor de la acupuntura ha sido atribuido a la activación de las fibras Aδ y posiblemente de las fibras C (véase Fig. 38.1) (Wang et al 1992). La acupuntura es un estímulo de elevada intensidad que modula, de forma hipotética, diversas respuestas del organismo mediante efectos centrales sobre el sistema nervioso autónomo y somático (Andersson & Lundeberg 1995, Han 2003, Knardahl et al 1998). Se ha descrito, por ejemplo, que la estimulación mediante acupuntura activa las vías inhibitorias descendentes del funículo dorsolateral (Le Bars et al 1991, 1992).

Las primeras investigaciones en China sugirieron la implicación de neurotransmisores específicos en la antinocicepción después de la acupuntura (Yang & Koh 1979). Existen pruebas de que los péptidos opiáceos endógenos y sus respectivos receptores median estos efectos, con la implicación adicional de sistemas inhibitorios del dolor serotoninérgico y noradrenérgico (Han & Terenius 1982). La reversión con naloxona de la analgesia de la acupuntura es citada, conjuntamente con el hallazgo de concentraciones elevadas de opiáceos endógenos en el líquido cefalorraquídeo después de la acupuntura, como la prueba de la existencia de un nexo con los opiáceos endógenos para sus efectos (Pomeranz & Chiu 1976).

Se ha sugerido que los efectos analgésicos de la acupuntura se encuentran mediados por un mecanismo inducido por el estrés (Bodnar 1991). Si este hecho fuese cierto, la estimulación podría ser altamente molesta, lo cual, habitualmente, no es el caso. Además, la electroacupuntura LF indolora utilizada en estudios clínicos y experimentales se ha descrito que fue relajante (Wideström-Noga et al 1998). En estudios experimentales, los aumentos del umbral del dolor posteriormente a la estimulación con acupuntura fueron más pronunciados en los individuos que describieron niveles reducidos de estrés y ansiedad, y niveles elevados de placer y relajación (Wideström-Noga et al 1998), indicando que el efecto de alivio del dolor de la acupuntura puede estar estrechamente relacionado con el estado psicológico del paciente (Cherkin et al 2003, So 2002).

CONCLUSIONES

A pesar de la evidencia de los claros efectos analgésicos y fisiológicos de la acupuntura y la TENS (Ma 2004), su eficacia clínica permanece como un tema de debate en la bibliografía médica. Los principales aspectos que surgen se basan en la escasa calidad metodológica de los estudios publicados, la heterogeneidad de las muestras utilizadas y la cuestionable calidad de la aplicación de estas modalidades (lo que raramente refleja las sugerencias efectuadas por las evidencias experimentales y las aplicaciones clínicas tradicionales).

La acupuntura y la TENS son dos modalidades que son capaces de suscitar claramente cambios fisiológicos en el sistema nervioso central y periférico que pueden vincularse a los efectos analgésicos. Sin embargo, la eficacia clínica de estos tratamientos en diversas entidades todavía tiene que ser definitivamente establecida. Aunque en numerosas entidades dolorosas existe una relativa escasez de pruebas respecto a la eficacia de estas modalidades, la evidencia de su utilización en el dolor musculoesquelético, dolor postoperatorio, dismenorrea y dolor reumático son prometedores. La utilización amplia de la acupuntura y la TENS entre los médicos implicados en el tratamiento del dolor indicaría que la acupuntura y la TENS son herramientas clínicas útiles y potentes en el arsenal del médico que trata el dolor. Los futuros estudios clínicos aleatorios deben hacer caso de las recomendaciones procedentes de los estudios fisiológicos y emplear modos de estimulación adecuados, de igual manera que en un estudio clínico de un agente farmacológico podría administrar una dosis adecuada del agente determinada en el laboratorio. Únicamente entonces seremos capaces de extraer conclusiones con respecto a la verdadera utilidad de la TENS y de la acupuntura en el tratamiento del dolor.

Bibliografía

Abelson K, Langley G B, Sheppeard H et al 1983 Transcutaneous electrical nerve stimulation in rheumatoid arthritis. New Zealand Medical Journal 727:156–158

Abuaisha B B, Costanzi J B, Boulton A J 1998 Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. Diabetes Research and Clinical Practice 39:115–121

Andersson S A, Holmgren E 1975 On acupuncture analgesia and the mechanism of pain. American Journal of Chinese Medicine 3:311–334

Andersson S A, Lundeberg T 1995 Acupuncture—from empiricism to science: functional background to acupuncture effects in pain and disease. Medical Hypotheses 45:271–281

Andersson S A, Holmgren E, Roos A 1977 Analgesic effects of peripheral conditioning stimulation. II. Importance of certain stimulation parameters. Acupuncture and Electro-therapeutics Research, the International Journal 2:237–246

Augustinsson L-E, Bohlin P, Bundsen P et al 1977 Pain relief during delivery by transcutaneous electrical nerve stimulation. Pain 4:59–65

Baldry P E 1993 Acupuncture, trigger points and musculoskeletal pain, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh

Ballegaard S, Johannessen A, Karpatschof B 1999 Addition of acupuncture and self-care education in the treatment of patients with severe angina pectoris may be cost beneficial: an open, prospective study. Journal of Alternative and Complementary Medicine 5(5):405–413

Barlas P, Ting S L H, Chesterton L S et al 2002 Effects of intensity of electroacupuncture upon mechanical pain thresholds in healthy human volunteers: a pilot study. Acupuncture in Medicine 20(2–3):121–122

Bates J A, Nathan P W 1980 Transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic pain. Anaesthesia 8:817–822

Bennedetti F, Amanzio M, Casadio C et al 1997 Control of postoperative pain by transcutaneous electrical nerve stimulation after thoracic operations. Annals of Thoracic Surgery 3:773–776

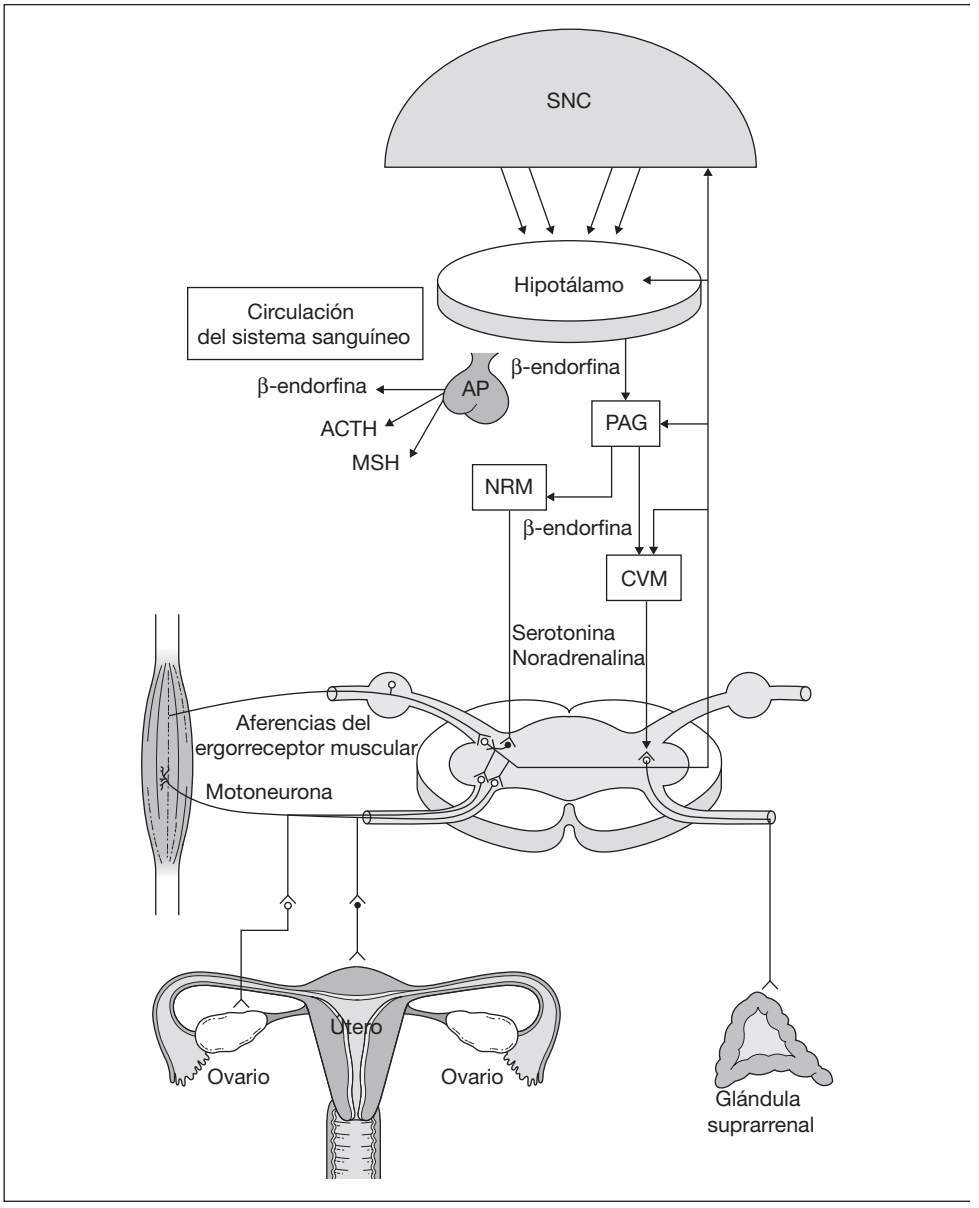


Fig. 38.1 Hipótesis de trabajo para la acupuntura. La estimulación de las aferencias sensoriales en la piel y en el músculo producen el inicio de los reflejos en la médula espinal, así como respuestas en el sistema nervioso central (SNC). Éstos implican la inhibición descendente, así como las respuestas a partir del eje hipotálamo-hipofisario. Dichas respuestas pueden representar los efectos homeostáticos y analgésicos de la acupuntura. Aunque el útero y los ovarios están representados aquí, se han descrito respuestas similares para multitud de otros sistemas. ACTH, hormona adrenocorticotropa; AP, hipófisis anterior; CVM, centros vasomotores; MSH, hormona estimuladora de melanocitos; NRM, núcleo del rafe mayor; PAG, sustancia gris periacueductal. (Adaptado de Stener-Victorin 2000.)

Bjordal J M, Johnson M I, Ljunggreen A E 2003 Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) can reduce postoperative analgesic consumption. A meta-analysis with assessment of optimal treatment parameters for postoperative pain. European Journal of Pain 7:181–188

Bodnar R J 1991 Effects of opioid peptides on peripheral stimulation and 'stress'-induced analgesia in animals. Critical Reviews in Neurobiology 6:39–49

Borjesson M, Eriksson P, Dellborg M et al 1997 Transcutaneous electrical nerve stimulation in unstable angina pectoris. Coronary Artery Disease 8–9:543–550

Bowsher D 1992 The physiology of stimulation-produced analgesia. Pain Clinic 12:485–492

Brosseau L, Milne S, Robinson V et al 2002 Efficacy of the transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain: a meta-analysis. Spine 27:596–603

Brosseau L, Yonge K A, Robinson V et al 2003 Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand (Cochrane review). In: The Cochrane Library, issue 3. Update Software, Oxford

Bundsen P, Peterson L-E, Selstam U 1981 Pain relief in labor by transcutaneous electrical nerve stimulation. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 60:459–468

Carroll D, Tramèr M, McQuay H et al 1996 Randomisation is important in studies with pain outcomes: systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation in acute postoperative pain. British Journal of Anaesthesia 6:798–803

Carroll D, Tramèr M, McQuay H et al 1997 Transcutaneous electrical nerve stimulation in labour pain: a systematic review. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 104(2):169–175

Casimiro L, Brosseau L, Milne S et al 2003 Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of RA (Cochrane review). In: The Cochrane Library, issue 3. Update Software, Oxford

Chauhan A, Mullins P A, Thuraisingham S I et al 1994 Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary blood flow. Circulation 2:694–702

Cherkin D C, Sherman K J, Deyo A et al 2003 A review of the evidence for the effectiveness, safety and cost of acupuncture, massage therapy and spinal manipulation for back pain. Annals of Internal Medicine 138:871–881

Chesterton L S, Barlas P, Foster N E et al 2002 Sensory stimulation (TENS): effects of parameter manipulation on mechanical pain thresholds in healthy human subjects. Pain 99:253–262

Chesterton L S, Foster N E, Wright C C et al 2003 Effects of TENS frequency, intensity and stimulation site parameter manipulation on pressure pain thresholds in healthy human subjects. Pain 106:73–80

Chiang C Y, Chang C T, Chu H L et al 1973 Peripheral afferent pathways for acupuncture analgesia. Science International Journal 16:210–217

Cho Z H, Chung S C, Jones J P et al 1998 New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 95:2670–2673

Conn I G, Marshall A H, Yadav S N et al 1986 Transcutaneous electrical nerve stimulation following appendicectomy. Annals of the Royal College of Surgeons 4:191–192

David J, Townsend S, Sathanathan R et al 1999 The effect of acupuncture on patients with rheumatoid arthritis: a randomised, placebo-controlled cross-over study. Rheumatology 38:864–869

Davis R, Lentini R 1975 Transcutaneous nerve stimulation for treatment of pain in patients with spinal cord injury. Surgical Neurology 1:100–101

Dawood M Y, Ramos J 1990 Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomised crossover comparison with placebo TENS. Obstetrics and Gynecology 4:656–660

Deluze C, Bosia L, Zirbs A et al 1992 Electroacupuncture in fibromyalgia: results of a controlled trial. British Medical Journal 305:1249–1252

Deyo R A, Walsh N E, Martin D C et al 1990 A controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and exercise for chronic low back pain. New England Journal of Medicine 23:1627–1634

Ekblom A, Hansson P 1985 Extrasegmental transcutaneous electrical nerve stimulation and

mechanical vibratory stimulation as compared to placebo for the relief of acute oro-facial pain. Pain 23:223–229
Eriksson M B E, Sjölund B H, Nielzen S 1979 Long term results of peripheral conditioning stimulation as an analgesic measure in chronic pain. Pain 6:335–347
Ernst E 1995 The risks of acupuncture. International Journal of Risk and Safety in Medicine 6:179–186
Ernst E 1997 Acupuncture as a symptomatic treatment of osteoarthritis. Scandinavian Journal of Rheumatology 26:444–447
Ernst E, Pittler M H 1998 The effectiveness of acupuncture in treating acute dental pain: a systematic review. British Dental Journal 184:443–447
Ernst E, White A 1997 Life-threatening adverse reactions after acupuncture? A systematic review. Pain 71:123–126
Ernst E, White A R 1998 Acupuncture for back pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of Internal Medicine 158:2235–2241
Ezzo J, Berman B, Hadhazy V A et al 2000 Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain? A systematic review. Pain 86:217–225
Ezzo J, Hadhazy V, Birch S et al 2001 Acupuncture for osteoarthritis of the knee. A systematic review. Arthritis and Rheumatism 44(4):819–825
Filshie J, White A R 1998 Medical acupuncture. a western scientific approach. Churchill Livingstone, Edinburgh
Fishbain D A, Chabal C, Abbott A et al 1996 Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) treatment outcome in long-term users. Clinical Journal of Pain 3:201–214
Gao X, Gao C, Gao J et al 1996 Acupuncture treatment of complete traumatic paraplegia—analysis of 261 cases. Journal of Traditional Chinese Medicine 16:134–137
Gilbert J M, Gledhill T, Law N et al 1986 Controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for postoperative pain relief following inguinal herniorrhaphy. British Journal of Surgery 9:749–751
Haker E, Lundeberg T 1990 Acupuncture treatment in epicondylalgia: a comparative study of two acupuncture techniques. Clinical Journal of Pain 6:221–226
Halvorsen T B, Anda S S, Levang O W 1995 Fatal cardiac tamponade after acupuncture through congenital sternal foramen. Lancet 345:1175
Han J S 2003 Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. Trends in Neurosciences 26:17–22
Han J S, Terenius L 1982 Neurochemical basis of acupuncture analgesia. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 22:193–220
Hansson P, Ekblom A 1983 Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) as compared to placebo TENS for the relief of acute oro-facial pain. Pain 15:157–165
Hansson P, Ekblom A 1984 Afferent stimulation induced pain relief in acute orofacial pain and its failure to induce sufficient pain reduction in dental and oral surgery. Pain 20:273–278
Harrison R F, Woods T, Shore M et al 1986 Pain relief in labour using transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). A TENS/TENS placebo controlled study in two parity groups. BJOG 93:739–746
Herman E, Williams R, Stratford P et al 1994 A randomised controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (CODETRON) to determine its benefits in a rehabilitation program for acute occupational low back pain. Spine 5:561–568
Hester J 1998 Acupuncture in the pain clinic. In: Filshie J, White A (eds) Medical acupuncture. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 319–340
Jenkins M 1990 A new standard international acupuncture nomenclature. Acupuncture in Medicine 7: 21–23
Johnson M I, Ashton C H, Bousfield D R et al 1989 Analgesic effects of different frequencies of transcutaneous electrical nerve stimulation on cold-induced pain in normal subjects. Pain 39:231–236
Johnson M I, Ashton C H, Thompson J W 1991 An in-depth study of long-term users of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Implications for clinical use of TENS. Pain 44:221–229
Kleinhenz J, Streitberger K, Windeler J et al 1999 Randomised clinical trial comparing the effects of acupuncture and a newly designed placebo needle in rotator cuff tendonitis. Pain 83:235–241
Knardahl S, Elam M, Olausson B et al 1998 Sympathetic nerve activity after acupuncture in humans. Pain 75:19–25
Langley G B, Sheppeard H, Johnson M et al 1984 The analgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation and placebo in chronic pain patients. Rheumatology International 4:119–123
LeBars D, Villanueva L, Willer J C et al 1991 Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. Acupuncture in Medicine 9:47–56
LeBars D, Willer J C, De Broucker T 1992 Morphine blocks descending pain inhibitory controls in humans. Pain 48:13–20
Leibing E, Leonhardt U, Kosterc G et al 2002 Acupuncture treatment of chronic low-back pain—a randomized, blinded, placebo-controlled trial with 9-month follow-up. Pain 96:189–196
Leijon G, Boivie J 1989 Central post stroke pain—the effect of high and low frequency TENS. Pain 38:187–191
Linde K, Willich S N 2003 How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. Journal of the Royal Society of Medicine 96:17–22
List T, Helkimo M 1992 Acupuncture and occlusal splint therapy in the treatment of craniomandibular disorders. Acta Odontologica Scandinavica 50:375–387
Loeser J D, Black R G, Christmas A 1975 Relief of pain by transcutaneous stimulation. Journal of Neurosurgery 42(3):308–314
Lu G D, Needham J 1980 Celestial lancets, a history and rationale of acupuncture and moxa. Cambridge University Press, Cambridge
Lundeberg T, Bondesson L, Lundstöm V 1985 Relief of primary dysmenorrhea by transcutaneous electrical nerve stimulation. Acta Obstetricia et Gynaecologica Scandinavica 64:491–497
Lundeberg T, Hurtig T, Lundeberg S et al 1988 Long-term results of acupuncture in chronic head and neck pain. Pain Clinic 2:15–31
Ma S-X 2004 Neurobiology of acupuncture: towards CAM. eCAM 1:41–47
MacPherson H 1999 Fatal and adverse events from acupuncture: allegations, evidence and implications. Journal of Alternative and Complementary Medicine 5(1):47–56
MacPherson H, Thomas K, Walters S et al 2001 The York acupuncture safety study: prospective survey of 34 000 treatments by traditional acupuncturists. British Medical Journal 323:486–487
Mannheimer C, Carlsson C A 1979 The analgesic effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TNS) in patients with rheumatoid arthritis. A comparative study of different pulse patterns. Pain 6:329–334
Mannheimer C, Lund S, Carlsson C A 1978 The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TNS) on joint pain in patients with rheumatoid arthritis. Scandinavian Journal of Rheumatology 7:13–16
Mannheimer C, Carlsson C A, Emanuelsson H et al 1985 The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. Circulation 2:308–316
Melchart D, Linde K, Fischer P et al 2003 Acupuncture for idiopathic headache (Cochrane review). In: The Cochrane Library, issue 3. Update Software, Oxford
Melzack R, Wall P D 1965 Pain mechanisms: a new theory. Science 3699:971–979
Meyler W J, De Jongste M J L 1994 Clinical evaluation of pain treatment with electrostimulation: a study on TENS in patients with different pain syndromes. Clinical Journal of Pain 10:22–27
Milne S, Welch V, Brosseau L et al 2001 Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic low back pain (Cochrane review). In: The Cochrane Library, issue 2. Update Software, Oxford
Milsom I, Hedner N, Mannheimer C 1994 A comparative study of the effect of high-intensity transcutaneous nerve stimulation and oral naproxen on intrauterine pressure and menstrual pain. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1:123–129
Molsberger A F, Mau J, Pawelec D B et al 2002 Does acupuncture improve the orthopedic management of chronic low back pain—a randomised, blinded, controlled trial with 3 months follow up. Pain 99:579–587
Moystad A, Krogstad B S, Larheim T A 1990 Transcutaneous nerve stimulation in a group of patients with rheumatic disease involving the temporomandibular joint. Journal of Prosthetic Dentistry 5:596–600
Nathan P W, Wall P D 1974 Treatment of post-herpetic neuralgia by prolonged electric stimulation. British Medical Journal 3:645–647
Olausson H, Lamarre Y, Backlund H et al 2002 Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. Nature Neuroscience 5:900–904
Osiri M, Welch V, Brosseau L et al 2001 Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for knee osteoarthritis (Cochrane review). In: The Cochrane Library, issue 4. Update Software, Oxford
Pierik M G 1982 Fatal staphylococcal septicemia following acupuncture: report of two cases. Royal Institute Medical Journal 65:251–253
Pomeranz B, Chiu D 1976 Naloxone blockage of acupuncture analgesia: endorphin implicated. Life Sciences 19:1757–1762
Proctor M L, Smith C A, Farquhar C M et al 2003 Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea (Cochrane review). In: The Cochrane Library, issue 2. Update Software, Oxford
Reeve J, Menon D, Corabian P 1996 Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS): a technology assessment. International Journal of Technology Assessment in Health Care 12:299–324
Resch K L, Ernst E 1995 Proving the effectiveness of complementary therapy. Analysis of the literature exemplified by acupuncture. Fortschritte der Medizin 113:49–53
Richardson P H, Vincent C A 1986 Acupuncture for the treatment of pain: a review of evaluative research. Pain 24:15–40
Rosted P 1998 The use of acupuncture in dentistry: a review of the scientific validity of published reports. Oral Disease 4:100–104
Sluka K A, Walsh D M 2003 Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. Journal of Pain 4(3):109–121
Smith L A, Oldman D A, McQuay H J et al 2000 Teasing apart quality and validity in systematic reviews: an example from acupuncture trials in chronic neck and back pain. Pain 86:119–132
So D W 2002 Acupuncture outcomes, expectation, patient–provider relationship and the placebo effect: implications for health promotion. American Journal of Public Health 92:1662–1667
Stener-Victorin E 2000 Acupuncture in reproductive medicine. Applications in human assisted reproduction and aspects of clinical and experimental neuroendocrinology. PhD thesis, Göteborg University, Sweden
Streitberger K, Kleinhenz J 1998 Introducing a placebo needle into acupuncture research. Lancet 352:364–365
Ter Riet G, Kleijnen J, Knipschild P 1990 Acupuncture and chronic pain: a criteria-based meta-analysis. Journal of Clinical Epidemiology 43:1191–1199
Thomas M, Lundeberg T 1994 Importance of modes of acupuncture in the treatment of chronic nociceptive low back pain. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 38:63–69
Thomas M, Arnér S, Lundeberg T 1992 Is acupuncture a treatment alternative in idiopathic pain disorders? Acta Anaesthesiologica Scandinavica 36:637–642
Thomas M, Lundeberg T, Björk G et al 1995 Pain and discomfort in primary dysmenorrhea is reduced by preemptive acupuncture or low frequency TENS. European Journal of Rehabilitation 5:71–76
Thorsteinsson G, Stonnington H H, Stillwell G K et al 1977 Transcutaneous electrical stimulation: a double-blind trial of its efficacy for pain. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 58:8–13
Van der Ark G D, McGrath K A 1975 Transcutaneous electrical stimulation in treatment of postoperative pain. American Journal of Surgery 130(3):338–340
Van der Ploeg J M, Vervest H A M, Liem A L et al 1996 Transcutaneous nerve stimulation (TENS) during the first stage of labour: a randomised clinical trial. Pain 68:75–78
van Tulder M W, Cherkin D C, Berman B et al 1999 The effectiveness of acupuncture in the management of acute and chronic low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine 24:1113–1123

Vickers A, Wilson P, Kleijnen J 2002 Acupuncture. Quality and Safety in Health Care 11:92–97

Vincent C A, Lewith G 1995 Placebo controls for acupuncture studies. Journal of the Royal Society of Medicine 88:199–202

Wall P D, Sweet W H 1967 Temporary abolition of pain in man. Science 155:108–109

Walsh D M, Lowe A S, McCormack K et al 1998 Transcutaneous electrical nerve stimulation: effect on peripheral nerve conduction, mechanical pain threshold, and tactile threshold in humans. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 79:1051–1058

Wang J Q, Mao L, Han J S 1992 Comparison of the antinociceptive effects induced by electroacupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation in the rat. International Journal of Neuroscience 65:117–129

White A R, Ernst E A 1999 Systematic review of randomized controlled trials of acupuncture for neck pain. Rheumatology 38:143–147

White A, Hayhoe S, Hart A et al 2001 Adverse events following acupuncture: prospective survey of 32 000 consultations with doctors and physiotherapists. British Medical Journal 323:485–486

Wideström-Noga E, Dyrehag L E, Börglum-Jensen L et al 1998 Pain threshold responses to two different modes of sensory stimulation in patients with orofacial muscular pain: psychologic considerations. Journal of Orofacial Pain 12:27–34

Yang M M, Koh S H 1979 Further study of the neurohumoral factor, endorphin, in the mechanism of acupuncture analgesia. American Journal of Chinese Medicine 7:143–148

CAPÍTULO 39

Tratamiento del dolor mediante cirugía del sistema nervioso central y periférico

Parag G. Patil y James N. Campbell

Resumen

En el tratamiento del dolor rebelde o intratable se emplean diversas técnicas quirúrgicas. El profesional debe estar familiarizado con estos procedimientos para poder atender al paciente con la máxima eficacia. Las lesiones por atrapamiento del nervio son numerosas, y se diagnostican mejor si se conocen íntimamente los problemas que originan. La cirugía de las compresiones por atrapamiento es técnicamente fácil y de baja morbilidad. El empleo más agresivo de los opioides y la estimulación eléctrica neural han contribuido a que se releguen otras técnicas más ablativas, aunque siguen siendo útiles en determinados pacientes. En algunas de estas técnicas, como la rizotomía dorsal y la gangliectomía, se presentan recidivas tardías del dolor.

En el tratamiento del dolor, se emplea con frecuencia la cirugía ablativa del nervio periférico. Con la denervación articular no se sacrifica significativamente la función neurológica y, en algunos casos, puede ser una elección razonable antes de proceder a técnicas de reemplazo de la articulación. La translocación de los neuromas mediante su escisión quirúrgica es un método sencillo y muy ventajoso para mitigar el dolor, especialmente en las lesiones de los nervios cutáneos. La intervención en la zona de entrada de la raíz dorsal (DREZ) sería el tratamiento de elección en el dolor intenso que aparece tras la amputación de un plexo nervioso, tanto en la médula cervical como en la dorsolumbar. Asimismo, esta intervención es esperanzadora en el tratamiento del dolor por lesiones en la médula espinal. Otros procedimientos sobre la médula espinal, como la cordotomía y la mielotomía puntiforme de la línea media, se han mostrado como un tratamiento beneficioso en el dolor asociado con procesos malignos.

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico que padecen algunos pacientes, se puede controlar y eliminar de forma definitiva mediante intervenciones sobre la médula espinal y los nervios periféricos. En este capítulo trataremos de los procedimientos específicos sobre los nervios periféricos, las raíces medulares y la médula espinal.

En el tratamiento del dolor se practican, esencialmente, cuatro tipos de intervenciones: descompresión, estimulación, reconstrucción y ablación. La descompresión es una cirugía corriente cuando existe una compresión de las estructuras sensitivas que origina dolor. El estudio exhaustivo de las neuropatías por atrapamiento caería fuera del objetivo de este capítulo; no obstante, consideraremos brevemente estos problemas, ya que muchos pacientes presentan este tipo de dolor, cuya etiología pasa muchas veces desapercibida. Reconstrucción quiere decir la oportunidad de restaurar la función, por ejemplo, mediante injertos nerviosos. El dolor del muñón de amputación es otro ejemplo para esta terapia, aunque este tratamiento no se considerará en este capítulo. Finalmente, la ablación abarca la neurectomía (sección del nervio), la gangliectomía de la raíz dorsal, las técnicas transcutáneas de destrucción del nervio, la rizotomía dorsal y los métodos destructivos de la médula espinal. Todos estos procedimientos tienen extraordinaria importancia y se estudiarán en detalle.

TÉCNICAS DE DESCOMPRESIÓN

La compresión de los nervios periféricos, raíces nerviosas y de la médula espinal pueden causar dolor, a menudo intenso. Curiosamente, la intensidad del dolor no guarda relación con el grado de compresión. De aquí que, muchas veces, el paciente presenta una neuropatía cubital avanzada sin dolor significativo y, en otros casos el dolor es muy intenso y la patología es ligera. Las técnicas de descompresión se emplean con bastante frecuencia por sus resultados satisfactorios. Ejemplos de estos procedimientos son la extirpación de un disco herniado, la liberación del túnel carpiano y la descompresión del nervio cubital en el codo. Existen numerosos libros de texto que los explican con detalle (Mackinnon & Dellon 1988, Omer et al 1998, Winn & Youmans 2004), por lo que no nos entretendremos aquí. Muchos pacientes se presentan con dolor crónico relacionado con síndromes de atrapamiento nervioso no diagnosticado por otros profesionales y etiquetados como dolores «intratables» de origen desconocido. Por ello, es importante conocer a fondo variedades menos conocidas de dolor causado por atrapamiento, como se resumen en la Tabla 39.1.

El diagnóstico de atrapamiento depende de la interpretación de los síntomas y signos. Las pruebas eléctricas, como la electromiografía y los estudios de conducción nerviosa, son útiles en algunos casos, pero pueden presentar falsos negativos, ya que estos métodos electrofisiológicos no tienen suficiente sensibilidad para detectar lesiones nerviosas parciales. Además, con este tipo de estrategias, el atrapamiento de nervios cutáneos más pequeños es difícil de estudiar. El dolor que se presenta en la clínica es interesante sobre todo cuando el paciente señala puntos dolorosos, como en el caso ilustrado en el Cuadro 39.1 en el que se estudia una neuropatía por atrapamiento.

Es importante considerar el atrapamiento nervioso como un diagnóstico, ya que la técnica quirúrgica de descompresión tiene baja morbilidad y ofrece la posibilidad de curación definitiva.

NEURECTOMÍA PERIFÉRICA

Dolor nociceptivo

Las técnicas ablativas del dolor intentan interrumpir las señales que codifican el dolor entre las estructuras periféricas y el cerebro. Seccionar las aferencias es, por supuesto, un método sencillo para interrumpir la transmisión de las señales que codifican el dolor. La señalización nociceptiva en los nervios puede reflejar enfermedad de las estructuras inervadas (p. ej., artritis) o enfermedades del propio nervio (p. ej., neuroma doloroso o neuropatía diabética dolorosa).

Varios estudios han mostrado los resultados favorables de la interrupción nerviosa para tratar el dolor articular, como el dolor en la columna vertebral o el dolor articular de las extremidades. En la columna vertebral, las ramas medias del tramo posterior inervan los músculos paraespinales, los ligamentos interespinosos y las articulaciones intraoperatorias posteriores (facetas) (Bogduk & Long 1979). En los pacientes con alteraciones de las facetas detectadas por estu-

Tabla 39.1 Síndromes de atrapamiento nervioso poco frecuentes

Nervio	Localización del atrapamiento	Signos y síntomas
Plexo braquial (C8, D1; síndrome de compresión torácica)	Unión de la primera costilla y el plexo braquial	Entumecimiento de hombro, brazo y mano, hormigueo; el dolor empeora en posición de lanzador de jabalina. Dolor a la presión a nivel supraclavicular
Supraescapular	Escotadura supraescapular	Dolor en la zona posterior del hombro a lo largo del borde del músculo trapecio, dolor a la presión en la escotadura escapular, dolor a la hiperaducción del brazo
Axilar	Espacio cuadrangular	Dolor en el hombro y en la parte superior del brazo, y dolor a la presión en el espacio cuadrangular
Intercostobraquial	Axila, pared lateral del tórax	Dolor en la zona posterointerna del brazo, dolor en la pared torácica anterior
Cubital	Retináculo del túnel cubital	Distribución cubital, dolor con hipersensibilidad del nervio cubital
Rama interósea posterior del nervio radial	Arco del músculo supinador (arcada de Frohse)	Dolor en el dorso del antebrazo, discreto dolor a la presión en el músculo supinador largo distal al epicóndilo externo
Mediano	Pronador redondo	Dolor en la cara palmar del antebrazo, discreto dolor a la presión en la región del pronador redondo
Radial superficial	Tendón braquiorradial	Parestesias en el dorso de la muñeca y dedo pulgar, sin debilidad
Femorocutáneo	Ligamento inguinal o fascia lata	Entumecimiento, dolor urente en la zona anteroexterna del muslo
Safeno	Canal subsartorial (canal de Hunter)	Dolor tibial anterior y parte interna de la rodilla, dolor a la presión por encima del canal aductor
Ciático	Músculo piriforme	Dolor sacro o glúteo, discreto dolor a la presión entre el trocánter mayor y el isquion
Peroneo común	Cabeza del peroné	Dolor en la rodilla que se extiende hacia abajo en la zona anteroexterna de la tibia; dolor a la presión inmediatamente por debajo de la cabeza del peroné (cara externa de la rodilla)
Peroneo profundo	Túnel tarsal anterior (retináculo extensor inferior)	Dolor e hipersensibilidad en el dorso del pie
Nervio tibial posterior	Túnel tarsal medio	Dolor urente y entumecimiento en la planta del pie

Cuadro 39.1 Neuropatía dolorosa por atrapamiento

Mujer de 37 años cuyo síntoma principal era dolor en el brazo y mano derechas de varios años de duración. La paciente estaba intervenida de resección transaxilar de la primera costilla derecha, que resolvió con éxito el dolor y el entumecimiento que presentaba en el hombro y se extendía al borde cubital de la mano. El dolor persistía y se irradiaba desde la parte superior del brazo hasta la región dorsal radial de la mano.

La exploración descartó déficit sensitivo o motor, pero reveló puntos sensibles a 6 cm por debajo del epicóndilo externo, en la región del músculo supinador largo. Los estudios neurofisiológicos eran normales. El bloqueo anestésico del nervio radial inmediatamente por encima del codo eliminó por completo el dolor durante varias horas. La paciente se sometió a descompresión del nervio interóseo posterior en la arcada de Frohse (banda fibrosa que acompaña al músculo supinador), con la desaparición completa y definitiva de sus síntomas.

Esta paciente, presentaba el clásico síndrome del túnel radial. La historia señalaba claramente un proceso neuropático, dada la extensión de los síntomas. El diagnóstico se estableció por la presencia exclusiva de un punto sensible en la región por donde el nervio interóseo posterior penetra entre los dos haces del músculo supinador. Los hallazgos eléctricos no eran diagnósticos. El dolor desapareció temporalmente con el bloqueo del nervio radial, lo cual indicaba que el problema estaba en la distribución de este nervio. La presencia de un punto exclusivo sensible revela claramente la existencia de patología en este punto.

dios de imagen, el dolor aparece en la hiperextensión de la columna, y se alivia con la anestesia selectiva de la faceta. Estos nervios se pueden amputar mediante lesiones por radiofrecuencia percutánea a nivel de la columna lumbar (Shealy 1975) o cervical (Lord et al 1996). Los resultados de esta denervación de facetas son variables. En el tratamiento del dolor nociceptivo, y en pacientes cuidadosamente seleccionados para el tratamiento del dolor espinal degenerativo cervical o lumbar, los índices de éxito alcanzaban el 60-70% (Lord et al 1996, Silvers 1990). Este método a pesar de su seguridad y fácil realización, no es totalmente aceptado; sin embargo, creemos que debe ocupar un lugar dentro de los recursos con que cuenta el clínico para tratar el dolor.

En el dolor articular de las extremidades, las técnicas de denervación contribuyen a eliminar el dolor causado por procesos degenerativos articulares, al mismo tiempo que preserva funciones que podrían perderse con otros métodos de cirugía articular. Los ejemplos de denervación selectiva en el dolor articular de las extremidades son numerosos. Dellon y colaboradores registran resultados satisfactorios en el 86% (60/70) de los pacientes después de cirugía de denervación parcial en el dolor de rodilla persistente postoperatorio (Dellon et al 1996). Whilhelm, después de la denervación registró éxitos en el 90% de pacientes con codo de tenista resistente al tratamiento (Wilhelm 1996). Buck-Gramcko señalaron la conservación de la movilidad de la

muñeca con disminución significativa del dolor en el 69% de 195 pacientes a los que se les había practicado una denervación quirúrgica de la muñeca (Buck-Gramcko 1977).

El inconveniente de la neurectomía periférica en el dolor articular es que, por una parte, es muy difícil y, a veces imposible, identificar y separar todas las ramas nerviosas de la articulación y, por otra parte, si la articulación está realmente denervada pueden aparecer procesos de destrucción por sobrecarga. Entre otras opciones quirúrgicas, se incluyen el recambio de la articulación (una manera definitiva de denervar una articulación) y la artrodesis. En la artrodesis se pierde, obviamente, la totalidad de la función articular. El recambio articular es un procedimiento complejo, con un cortejo propio de complicaciones. De todas formas, no se debe olvidar la denervación articular como un recurso para el tratamiento del dolor. Existen publicaciones muy útiles para identificar la inervación de determinadas articulaciones (Aszmann et al 1996, Fukumoto et al 1993, Horner & Dellon 1994).

La neurotomía presacra es otro ejemplo de técnica ablativa beneficiosa a largo plazo. Este procedimiento se emplea para eliminar los impulsos nociceptivos del útero. Los pacientes con dolor pélvico crónico, especialmente los relacionados con la endometriosis, pueden conseguir un alivio duradero. Finalmente, en el tratamiento de la dismenorrea secundaria asociada a endometriosis, Nezhat y colaboradores registran por lo menos un 50% de alivio del dolor en el 70-85% de pacientes transcurrido 1 año de la neurectomía presacra mediante escisión y vaporizacion de las lesiones del endometrio (Nezhat et al 1998).

Dolor por lesión del nervio

La neurectomía periférica es un tratamiento empleado durante décadas para el dolor secundario a lesión nerviosa. Los mecanismos por los que se genera dolor en las lesiones nerviosas son diversos, y su importancia varía en cada paciente. La neurectomía periférica es, en sí misma, una lesión del nervio, por lo que parece un contrasentido emplear la neurectomía periférica para tratar las lesiones de los nervios. No obstante, uno de los mecanismos por los que aparece dolor por lesión nerviosa, justifica la neurectomía. Habitualmente, las fibras nerviosas sensitivas responden a los estímulos aplicados en sus terminaciones distales. Las fibras nerviosas que acaban en un neuroma son sensibles a los estímulos mecánicos en el lugar de la lesión. Esta sensibilidad desplazada a los estímulos mecánicos proporciona un medio por el cual los aferentes nociceptivos se activan y conducen al neuroma doloroso. Por ello, una reflexión muy importante en el dolor por traumatismo del nervio es comprobar si la localización de la lesión participa en la aparición del dolor. En este caso, la escisión del neuroma o su desplazamiento a una zona más favorable puede ser beneficioso. En el Cua-dro 39.2 se comenta esta estrategia.

La translocación quirúrgica del neuroma funciona si la *localización* del neuroma es la desencadenante del dolor. El alivio del dolor al anestesiar el nervio diana señala al paciente como posible candidato para esta intervención. Se inyecta un anestésico local en el neuroma o en sus inmediaciones. Para controlar las respuestas no específicas, se puede aplicar anestesia en otra zona no diana.

El punto en que se seccione el nervio decidirá el lugar donde se formará el nuevo neuroma. Como aquí se trata del desplazamiento de un neuroma, la determinación de este punto es la pieza clave del tratamiento. La experiencia clínica señala la conveniencia de que el neuroma nuevo se forme en una zona en la que no exista tensión nerviosa, alejada de las articulaciones (para evitar la fijación), y fuera de los puntos de presión. Algunos autores prefieren la implantación en el músculo o hueso (Dellon & Mackinnon 1986).

Si el paciente se presenta con un nervio ya lesionado, la decisión de seccionar el nervio en una zona diferente para desplegar el neuroma no reviste mayor complicación. Si se trata de un gran nervio, es preferible la reparación, no solamente para restablecer la función sino también para el alivio del dolor. Los neuromas de los grandes nervios amputados, obviamente, no se pueden reparar. Siempre se debe procurar la presencia de suficientes partes blandas de recubrimiento para que el nervio no sufra presiones mecánicas. Entre otros métodos alternativos a la ablación de los nervios periféricos se incluyen la cauterización, congelación, calcinación e inyección de sustancias tóxicas.

La translocación quirúrgica del neuroma puede tener éxito en un principio y fracasar a largo plazo, posiblemente por la formación de plexos entre la porción distal del nervio lesionado y los nervios intactos de las inmediaciones. Es posible, por tanto, que la formación de este plexo inerve el extremo proximal del lado distal del nervio lesionado (Belzberg & Campbell 1998). En el Cuadro 39.3 se comenta esta situación clínica (Mackinnon & Dellon 1988).

La reparación del nervio, aunque no es práctica para los pequeños nervios cutáneos, es de gran importancia en los grandes nervios, tanto para aliviar el dolor como para restaurar la función (Kline & Hudson 1995). La reparación del nervio es importante para restaurar la función

Cuadro 39.2 Neuroma doloroso

Paciente varón de 42 años que, 3 años antes de la consulta, se había sometido a la reparación de una hernia inguinal. Tras la cirugía, apareció un dolor intenso en la zona, que se extendía hasta los testículos. El dolor aumentaba al caminar y al extender la pierna. Los opioides aliviaban, pero el alivio era parcial y los efectos secundarios no eran deseables. Las inyecciones no conseguían beneficios duraderos.

Se practicó una incisión por fuera de la región de la espina ilíaca anterosuperior. Se resiguió el nervio ilioinguinal desde la región en que emergía en el músculo oblicuo interno hasta el cordón espermático. Se seccionó proximalmente el nervio en la región anterior del cordón espermático, para penetrar en el espacio retroperitoneal. Asimismo, se aisló el nervio genitofemoral a lo largo del músculo psoas y se seccionó.

En el período postoperatorio, el dolor mejoró, y 3 meses después de la intervención, el paciente se refería al dolor como algo ligeramente molesto. Al cabo de 1 año, se mantenía la remisión. Los cirujanos, en ocasiones, se refieren a esta operación como eliminación de un neuroma, pero en realidad se trata de la recolocación o transposición de un neuroma. Esto se debe a que siempre se producen brotes regenerativos axonales, tantos más cuantas más conexiones tenga el axón con el cuerpo celular.

Cuadro 39.3 Dolor recidivante tras la revisión de un neuroma doloroso

El paciente se presentó con un desgarro en el dorso de la muñeca e intenso dolor, con entumecimiento en la zona de distribución del nervio radial superficial. En la región lesionada aparecía con claridad el signo de Tinel. El nervio radial superficial estaba quirúrgicamente seccionado y enterrado en el músculo, inmediatamente distal del codo. Al cabo de unas semanas, la remisión del dolor fue espectacular, pero regresó gradualmente.

La exploración reveló que el área del presunto neuroma era dolorosa de nuevo a la palpación. Se anestesió el nervio braquial cutáneo externo y el dolor desapareció, pero sólo durante unas horas. Entonces, se seccionó el nervio inmediatamente por debajo del codo y se enterró en el músculo. El paciente experimentó rápidamente la remisión completa del dolor, sin que volviera a aparecer tras 1 año de seguimiento.

Es frecuente la formación de plexos entre los nervios. Lo que debió suceder, probablemente, en este caso, es que las ramas pequeñas del nervio braquial cutáneo externo se unieron al nervio radial superficial distal al punto en que se seccionó el nervio radial superficial. Debido a la plasticidad central o a otros mecanismos, los impulsos aferentes del neuroma al nervio braquial cutáneo, adquirieron mayor importancia y, con el tiempo, causaron la reaparición del dolor. Finalmente, con la sección de este nervio se consiguió la denervación definitiva y la mejoría del dolor.

motora, aunque no parece ser decisiva para la regeneración sensitiva.

Antes de la exploración, es frecuente practicar bloqueos diagnósticos con anestésicos locales. El valor de estos bloqueos para predecir el resultado no está claro, y la información que ofrecen debe emplearse con prudencia (North et al 1996). El fracaso en el bloqueo del dolor utilizando correctamente una técnica anestésica local en la zona del nervio lesionado sugiere la presencia de cambios centrales u otras fuentes del dolor. Una vez se ha identificado el nervio responsable del dolor, se debe decidir si es un candidato adecuado para someterlo a una neurectomía periférica. La sección de grandes nervios para el tratamiento del dolor puede considerarse en casos como en el dolor del muñón de amputación, donde el nervio ya está seccionado y no existe posibilidad de repararlo.

Los índices de éxito en la neurectomía varían ampliamente. Estas operaciones suelen practicarse en los dolores por muñón de amputación, dolor intercostal, dolor perineal e inguinal (p. ej., reparación de una hernia), neuralgia del safeno (después de la cirugía de la rodilla), lesión del nervio radial superficial y neuroma de Morton. Burchiel y colaboradores registran un 40% de éxitos (Burchiel et al 1993). Otros autores reseñan índices de éxito más altos. Stulz & Pfeiffer (1982) relatan alivio del dolor por neuralgia ilioinguinal o iliohipogástrica, complicaciones de una cirugía previa, en el 70% (16/23) de pacientes. Starling y colaboradores señalaron índices semejantes, del 89% (17/19), en la neuralgia ilioinguinal, y del 71% (12/17) en la neuralgia genitofemoral (Starlin et al 1987). El equipo de Jonson publicó mejoría del dolor, con una duración media de 6 años, en el 67% (22/23) de pacientes después de la escisión de neuromas de Morton (Jonson et al 1988).

SIMPATECTOMÍA

La reducción del dolor por ablación de los nervios simpáticos y sus ganglios puede explicarse por tres mecanismos. En primer lugar, los eferentes simpáticos se acompañan de aferentes sensitivos viscerales, de forma que la ablación de los ganglios simpáticos prevertebrales conlleva la ablación de las fibras aferentes acompañantes. Por consiguiente, en esta situación, la simpatectomía viene a ser una forma de neurectomía periférica. En segundo lugar, la ablación de las eferentes simpáticas provoca vasodilatación y aumento de la irrigación de los tejidos, reduciendo el dolor debido a isquemia por enfermedad cardiovascular. Finalmente, los pacientes pueden padecer el llamado *dolor mantenido por el simpático* (Roberts 1986, Roberts & Foglesong 1988). Este cuadro clínico puede formar parte del síndrome de dolor regional complejo (causalgia o distrofia simpática refleja). En un modelo primate, la lesión del nervio ocasiona la sensibilización adrenérgica de los nociceptores íntegros que comparten el territorio inervado por el nervio lesionado (Raja et al 1992). De este modo, los eferentes simpáticos adquieren la capacidad de activar los nociceptores, y la liberación normal de noradrenalina puede activar los receptores adrenérgicos que se expresan sobre las fibras nociceptivas.

La diferenciación de los pacientes con dolor mantenido por el simpático de los pacientes con dolor independiente del simpático empieza con el examen clínico. Los pacientes con dolor mantenido por el simpático tienen, clásicamente, hiperalgesia a los estímulos ligeramente fríos, como una gota de acetona sobre la piel de la zona afectada (Frost et al 1988, Wahren et al 1991). La hiperalgesia al frío se observa con menos frecuencia en pacientes con otras formas de dolor neuropático, lo que es un indicador, aunque no específico, de dolor mantenido por el simpático.

El bloqueo mediante anestesia local de las eferentes simpáticas, como el bloqueo del ganglio estrellado en la extremidad superior, es un importante indicador para el dolor mantenido por el simpático (la inervación simpática real de la mano se realiza a través de los ganglios D2-D4). Para el estudio diagnóstico, se inyecta el anestésico local en la cadena simpática, previa localización fluoroscópica. El éxito del bloqueo se determina monitorizando los efectos que aparecen sobre las fibras simpáticas, como el síndrome de Horner y el calentamiento o vasodilatación de la extremidad. El bloqueo simpático no debe afectar a las funciones sensitiva y motora. Por consiguiente, la interpretación de los resultados del bloqueo debe ser prudente por la posibilidad de que el bloqueo del ganglio sea incompleto, dando un falso negativo. La posibilidad de difusión del anestésico local a los aferentes sensitivos vecinos podría dar lugar a un bloqueo somático y a un falso positivo en la educación del dolor mantenido por el simpático, y, además, la respuesta placebo del paciente podría contribuir a sobrevalorar el alivio del dolor. En muchas ocasiones, con una serie de bloqueos simpáticos puede conseguirse una reducción duradera del dolor (Wang et al 1985).

La fentolamina intravenosa es un medio seguro (Shir et al 1993) y efectivo (Raja et al 1991) para bloquear el simpático. En este caso, se bloquean los receptores alfaadrenérgicos. El bloqueo sistémico farmacológico de los receptores adrenérgicos es una vía efectiva e indolora para comprobar la existencia de dolor mantenido por el simpático. Además, la inyección intravenosa de fentolamina logra una simpatectomía farmacológica transitoria, sin afectación de los nervios somáticos vecinos (Raja et al 1991, 1996). La fentolamina bloquea específicamente los receptores alfaadrenérgicos y, por tanto, bloquea la acción de la noradrenalina sobre los nociceptores. Esta técnica tiene varias ventajas tanto sobre los anestésicos locales, o el bloqueo de Bier (Dellemijn et al 1994, Wehnert et al 2002). Además de ser indolora, esta técnica también sirve como control del placebo.

Si los resultados del bloqueo simpático son positivos durante la técnica, pero su efecto no es duradero, se puede considerar la simpatectomía quirúrgica. Antes de la simpatectomía, se pueden probar los simpaticolíticos orales, si bien los efectos sistémicos son su gran problema. Cuando se practica la simpatectomía en el tratamiento del dolor mantenido por el simpático, se afectan los puntos de unión de los nociceptores adrenérgicos, con un descenso de la noradrenalina expuesta en las terminales nociceptoras del tejido diana (piel). Para la simpatectomía clásica de la extremidad superior, se extirpan los ganglios simpáticos torácicos superiores D2-D4, generalmente por vía toracoscópica. La cadena simpática lumbar se aborda por vía anterolateral, retroperitoneal y se eliminan los ganglios en el punto en que se entrecruzan con los vasos ilíacos, aproximadamente en L4-L5, por debajo del diafragma.

En las extremidades inferiores, es frecuente el entrecruzamiento de las fibras simpáticas y, por tanto, los ganglios simpáticos contralaterales pueden enviar fibras a la extremidad opuesta. En esta situación, el paciente reacciona inicialmente bien a la simpatectomía, pero los síntomas reaparecen gradualmente. En estos pacientes, el bloqueo simpático contralateral puede ocasionar un aumento espectacular de la temperatura cutánea (normalmente, no sucede). La simpatectomía contralateral puede aliviar el dolor.

Si los pacientes se han seleccionado adecuadamente, los resultados clínicos de la simpatectomía son favorables. Después de la simpatectomía, Mockus y colaboradores registraron alivio del dolor en el 94% (29/31) de pacientes, tras una media de seguimiento de 3,4 años (Mockus et al 1987). Ulmer & Mayfield (1946) señalan el éxito de este tratamiento en el 96% (67/70) de pacientes con dolor urente por lesión del nervio. En contraste, en un estudio en el que no se habían realizado bloqueos diagnósticos, Manart y colaboradores registraron buena respuesta a la simpatectomía dorsal en el 59% (13/22) de casos con dolor urente postraumático (Manart et al 1985). Los resultados más recientes son similares (Singh et al 2003). Según nuestra experiencia, los pacientes reaccionan bien cuando responden de forma espectacular al bloqueo ganglionar simpático y a la infusión de fentolamina. La provocación de dolor al inyectar localmente noradrenalina durante el bloqueo del ganglio simpático con anestésicos locales,

puede ser otra forma de evidenciar el dolor mantenido por el simpático (Ali et al 2000).

La simpatectomía va acompañada, en ocasiones, de efectos colaterales bien estudiados (Furlan et al 2000). El síndrome de Horner, complicación poco frecuente, se presenta en el 0-3% de pacientes (Mockus et al 1987), con ptosis, miosis pupilar y anhidrosis facial, y se debe a la interrupción de las aferentes simpáticas a través del ganglio cervical superior de la cara. La hiperhidrosis compensadora, después de la simpatectomía, es un cambio de la transpiración que puede afectar desde la cabeza y la extremidad superior hasta el tronco y las extremidades inferiores y, si bien es más frecuente en pacientes tratados con simpatectomía por hiperhidrosis palmar primaria, puede aparecer en un pequeño porcentaje de pacientes después de una simpatectomía para el tratamiento del dolor. La neuralgia postsimpatectomía afecta al 20-25% de pacientes, y se caracteriza por dolor urente superficial, dolor intenso y profundo e hiperalgesia cutánea (Litwin 1961). El dolor empieza, clásicamente, en las regiones proximales de las extremidades superiores o inferiores y en el tronco, resolviéndose habitualmente en semanas o meses (Mockus et al 1987). Esta complicación se debe, probablemente, a la lesión de los pequeños nervios cutáneos que inervan la zona operada.

Curiosamente, el dolor neuropático aparece con mayor frecuencia en los pacientes tratados por dolor mantenido por el simpático (25,2%), que en los pacientes tratados por hiperhidrosis primaria (9,8%), lo que sugiere que los pacientes tratados por dolor son más vulnerables (Furlan et al 2000). Además, el dolor neuropático puede aparecer después de una simpatectomía tanto cervical como lumbar, lo que apoya la creencia de que el dolor no es debido solamente a la manipulación quirúrgica (Furlan et al 2000, Litwin 1961). El fenotipo del síndrome de dolor regional complejo puede estar asociado con un riesgo elevado de padecer dolor traumático. Finalmente, la ablación de los flujos eferentes del simpático puede ocasionar hipotensión postural transitoria y sequedad de las extremidades.

RIZOTOMÍA DORSAL Y GANGLIECTOMÍA

En el modelo clásico de médula espinal de Bell-Magendie, las fibras sensitivas aferentes y las fibras eferentes motoras, al entrar en la médula espinal, quedan rigurosamente separadas entre las raíces dorsal y ventral, respectivamente. La rizotomía dorsal y la gangliectomía se aprovechan de esta aparente segregación fisiológica para detener el flujo de información sensitiva hasta niveles medulares específicos, al mismo tiempo que respetan las capacidades motoras (White & Kjellberg 1973). Estos dos procedimientos tienen la ventaja de evitar la formación de posibles neuromas dolorosos, ya que se mantienen íntegras las fibras nociceptivas distales en el caso de la rizotomía dorsal, y por la extirpación total de los cuerpos celulares asociados en el caso de la gangliectomía de la raíz dorsal.

No obstante, existe una serie de factores que contribuyen a frenar los efectos beneficiosos de la rizotomía dorsal y la gangliectomía de la raíz dorsal. En primer lugar, existe un solapamiento sensitivo considerable entre los dermatomas. Además, las fibras de un nervio raquídeo pueden inervar numerosos segmentos de la médula espinal. Como resultado, la ablación de una raíz dorsal única produce un déficit sensitivo poco manifiesto (White & Kjellberg 1973). Por tanto, para obtener déficit sensitivos adecuados, se requiere intervenir a varios niveles. Para conseguir un efecto analgésico se debe actuar sobre más de dos o tres niveles medulares. Asimismo, se ha descrito la remodelación de dermatomas sensitivos y la reorganización funcional de las vías sensitivas presentes, lo que dificulta aún más la selección del nivel de ablación (Hodge & King 1976, Liu & Chambers 1958). En segundo lugar, junto con las fibras nociceptivas, la rizotomía dorsal y la gangliectomía interrumpen la transmisión de señales de otras modalidades sensitivas, como la temperatura, la propiocepción y el tacto discriminatorio. La pérdida de estas características adicionales limita sustancialmente la utilidad de estos procedimientos para tratar el dolor de las extremidades, ya que la extremidad puede quedar funcionalmente inservible. Finalmente, algunos estudios sugieren que una fracción de las aferentes sensitivas pueden penetrar en la médula espinal a través de la raíz ventral (Coggeshall 1979). Comparativamente, con la gangliectomía de la raíz dorsal, al quedar eliminados los cuerpos celulares de estos aferentes ventrales, la interrupción de las vías del dolor es más completa. De hecho, el dolor intratable tras la rizotomía dorsal, en algunos casos, se alivia eliminando el ganglio de la raíz dorsal en el mismo nivel (Hosobuchi 1980).

La rizotomía dorsal se practica mediante abordaje intradural, mientras que en la gangliectomía es extradural. Como alternativa, se puede efectuar una laminectomía en los niveles adecuados y abrir la duramadre. Las pequeñas raíces sensitivas se identifican en los orificios intervertebrales, se resiguen proximalmente y se seccionan. En la rizotomía extradural se exponen lateralmente las raíces de los nervios, eliminando la faceta externa. Se diseca la raíz espinal proximal, liberándola de los tejidos vecinos y se realiza una incisión en la duramadre. A continuación, se identifica la raíz dorsal y se secciona. En la gangliectomía, el acceso tiene lugar en el foramen, pero es extradural. En algunos casos, la separación del ganglio de la raíz motora es difícil, con peligro de resecar esta estructura, hecho digno de tener en cuenta cuando se elija este abordaje. En el posible sacrificio involuntario de la raíz motora interviene, sin duda, la habilidad y experiencia del cirujano. La gangliectomía se puede practicar a través de los forámenes, con menor destrucción de las facetas. La rizotomía del sacro se puede lograr por laminectomía sacra y sección del saco tecal entre las raíces S1 y S2 (Felsoory & Crue 1976). Finalmente, se han propuesto técnicas de ablación de las raíces dorsales y de los ganglios por radiofrecuencia, aunque no se ha podido determinar cómo son de selectivos y completos estos métodos (Uematsu et al 1974).

En la selección de pacientes para la rizotomía dorsal o la gangliectomía se deben tener en cuenta varios factores. Es imprescindible identificar los segmentos espinales responsables de la transmisión del dolor mediante bloqueos paravertebrales de las raíces nerviosas con anestésicos locales. La tendencia del anestésico a difundir hacia el espacio epidural puede ocasionar falsos positivos. Idealmente, es conveniente incluir controles placebo en la valoración, para calcular con mayor exactitud la extensión de la zona de dolor aliviada (North et al 1996). Debido al solapamiento entre los dermatomas, es aconsejable intervenir en varios niveles medulares. La ablación de múltiples raíces (p. ej., más de seis) aumenta el riesgo de infarto de la médula espinal por la afectación del flujo vascular de las raíces. Con las técnicas de microcirugía se preserva mejor el aporte vascular. Por otra parte, la ablación de la raíz dorsal, además de las señales dolorosas interrumpe la transmisión de las señales propioceptiva, térmica y vibratoria. La pérdida adicional de estas modalidades sensitivas en el brazo o en la pierna puede afectar gravemente a la funcionalidad de la extremidad. Por este motivo, existe tendencia a evitar la rizotomía en la región cervical media y lumbosacra, a no ser que ya exista un déficit neurológico significativo.

La eficacia de este procedimiento tiende a decrecer con el tiempo, y en un paciente con buena respuesta inicial, puede recurrir el dolor más adelante. Otro riesgo es la pérdida de sustrato para estimular la médula espinal. De este modo, la estimulación de las columnas dorsales no llegarían a cubrir el área dolorosa.

La rizotomía dorsal se puede aplicar para el tratamiento del dolor neuropático y del nociceptivo. En pacientes con esperanza de vida corta, la recurrencia tardía puede ser tan sólo de un episodio. En el dolor por cáncer, la práctica de la rizotomía se ha infrautilizado. Barrash & Leavens (1973) registran éxitos del 70% (50/71) en pacientes con cáncer, tras un seguimiento medio de 10,5 meses. En los

pacientes con cáncer extenso de cabeza y cuello, está indicada la intervención en la columna cervical superior (Dandy 1929). En los pacientes con afectación del plexo braquial y pérdida de función de la extremidad superior, están indicadas las intervenciones en la línea media cervical. En los pacientes con dolor por procesos malignos torácicos, Arbit y colaboradores registraron el 64% (9/14) de casos con remisión completa del dolor, y un 29% (4/14) adicional con alivio superior al 50% (Arbit et al 1989). El cáncer de colon, recto, vías urinarias, cuello de útero y próstata puede causar dolor originado en las raíces sacras. La ablación de la segunda y tercera raíz sacra puede afectar a la vejiga, el esfínter y la función sexual. Saris registra éxitos de 1 año en el 47% (7/15) de pacientes de cáncer colorrectal con dolor perianal, después de la rizotomía bilateral de S3-S5 (Saris et al 1986). En los pacientes con dolor por cáncer sacro con pérdida previa de la función intestinal y vesical, se puede seccionar la cola de caballo a la altura de S1/S2 (Felsoory & Crue 1976). En estos pacientes se puede recurrir, asimismo, a la mielotomía de la línea media (véase más adelante en este capítulo).

El éxito en el dolor no debido a cáncer varía ampliamente. Onofrio & Campa (1972) registran un índice general de éxitos del 41% (46/112) en pacientes con dolor idiopático localizado. La neuralgia occipital es una cefalea caracterizada por dolor intenso, paroxístico, lancinante o continuo, localizado en los dermatomas C2 y C3. Onofrio & Campa (1972), en la neuralgia occipital, registran mejorías de larga duración en el 50% (7/14) de pacientes después de la ablación de entre una y tres raíces cervicales. Dubuisson (1995) señala éxitos en el 71% (10/14) de pacientes tras un seguimiento medio de 33 meses, después de la rizotomía parcial posterior de C1 a C3.

En el tratamiento del dolor de las extremidades, existen pocas indicaciones para la rizotomía o la gangliectomía, debido a la habitual afectación de raíces sensitivas múltiples, la morbilidad de la pérdida sensitiva resultante y la frecuente recurrencia del dolor. White & Kjellberg (1973) registran el tratamiento con éxito del dolor difuso de la extremidad superior en el 50% (7/14) de los pacientes, después de una rizotomía a varios niveles, tras seguimiento medio de 3 años. Después de esta intervención, ningún paciente presentó entumecimiento o torpeza en la mano, debido, en parte, a las graves condiciones en que se encontraban antes de la intervención. Los mismos autores, en la extremidad inferior registran éxitos en la neuralgia femorocutánea en el 67% (4/6) de pacientes después de 3 años de seguimiento posteriores a la rizotomía de L2-L3. Comparativamente, el dolor local y el dolor radicular por enfermedades de la columna lumbar no responde a la rizotomía dorsal. Loeser (1972) registra éxitos en el 75% (12/16) a los 3 meses, pero sólo del 14% (2/14) a > 3 meses en los pacientes con enfermedades del disco lumbar. Otros estudios aportan similares malos resultados a largo plazo (Onofrio & Campa 1972, Wetzel et al 1997). Aunque de infrecuente empleo actual, la rizotomía dorsal se ha mostrado sumamente efectiva en el control del dolor visceral (no obstante, véanse los comentarios sobre la mielotomía puntiforme de la línea media). White & Kjellberg (1973) registraron éxitos en la angina intratable médicamente en el 75% (3/4) de pacientes después de 14 meses, tras rizotomía de T1-T4. En este mismo estudio, se registraron éxitos del 50% (3/6) en el tratamiento de otras formas de dolor visceral. Para bien o para mal, en la actualidad, estos tratamientos no son de uso frecuente.

Aunque no existen estudios que comparen directamente los efectos de la rizotomía dorsal con la gangliectomía dorsal, los resultados de la gangliectomía se muestran muy similares, sino ligeramente superiores, a los de la rizotomía. Stechison & Mullin (1994) registraron éxitos del 100% (4/4) en pacientes con neuralgia idiopática del occipital mayor, tras 2 años de seguimiento. Smith (1970) registró éxitos en el 100% (10/10) de pacientes con dolor intercostal por toracotomía (7), herpes zóster (2) y cáncer (1), después de una gangliectomía dorsal. North y colaboradores registraron más del 50% de alivio en el síndrome por cirugía fallida de espalda en nueve de 13 pacientes con 5,5 años de seguimiento promedio (North et al 1991). En contraste, el equipo de Taub registró éxitos del 59% (36/61) en pacientes seleccionados por ciática monorradicular intratable, tras gangliectomía de la raíz dorsal, a los 5,9 años de seguimiento (Taub et al 1995). El alto índice de éxitos en este último estudio refleja, probablemente, la selección cuidadosa de los pacientes. Todos estos procedimientos merecen todavía un lugar para el tratamiento del dolor, si bien su aplicación requiere gran pericia y prudencia.

ABLACIÓN DE LA ZONA DE ENTRADA DE LA RAÍZ DORSAL

La llamada operación DREZ (zona de entrada de la raíz dorsal) es una operación realmente innovadora para el control del dolor. Blaine Nashold, de la Duke University, y Marc Sindou, de la Universidad de Lyon, desarrollaron esta técnica de forma independiente, aunque simultáneamente. La DREZ incluye el tracto de Lissauer y las láminas I-V de Rexed, y proporciona un componente crítico para el control nociceptivo. Al entrar en la médula espinal, las fibras de la raíz dorsal se separan. Las fibras pequeñas amielínicas Aδ y las fibras C que codifican la información nociceptiva, discurren lateralmente (por fuera), mientras que las fibras más grandes Aβ y Aδ que codifican señales no nocivas, discurren medialmente (por dentro). Las fibras nociceptivas pasan a la zona de Lissauer, continúan a lo largo del eje espinal y establecen sinapsis en las láminas I, II y V de Rexed.

Sindou introdujo la ablación DREZ a cielo abierto para el alivio del dolor nociceptivo (Sindou et al 1974). Modernamente, Nashold aplica la DREZ mediante lesión selectiva con radiofrecuencia en los casos de dolor neuropático asociado con la avulsión del plexo braquial (Nashold & Ostdahl 1979). Se ha comprobado que esta lesión selectiva destruye el asta dorsal en el punto de aplicación. Se han realizado muchos estudios para intentar demostrar la utilidad de la lesión selectiva DREZ en varios estados dolorosos. La mayoría de las publicaciones coinciden en que la operación DREZ funciona, sin ninguna duda, en el dolor asociado con la avulsión del plexo lumbosacro o braquial. A diferencia de otras intervenciones ablativas para el dolor, como la rizotomía dorsal, la remisión del dolor se mantiene en el tiempo (Campbell et al 1988). Los estudios electrofisiológicos han demostrado la presencia de células hiperactivas en el asta dorsal de los pacientes que padecen lesiones en la médula espinal y en la raíz dorsal (Jeanmond et al 1989). La efectividad de la DREZ puede deberse a la destrucción de esas células hiperactivas. Como norma, el dolor por lesiones proximales a los ganglios de la raíz dorsal pueden responder a la cirugía DREZ, mientras que las lesiones distales al ganglio de la raíz dorsal no (Saris et al 1988). Por este motivo, la intervención DREZ no responde claramente en el dolor por traumatismo de los nervios periféricos.

Se practican dos técnicas diferentes de DREZ. Una de ellas es la llamada DREZotomía microquirúrgica, en la que mediante una laminectomía o hemilaminectomía se expone el surco dorsolateral (Sindou et al 1974). Se practica una incisión en la porción ventrolateral del surco dorsolateral, en el punto en el que las pequeñas raíces penetran en el surco, y el surco y la región DREZ se destruyen mediante electrocoagulación bipolar. Estas lesiones selectivas deben formar un ángulo de 35º con la línea media y estar a 2-3 mm de profundidad. Se pueden emplear los potenciales somatosensoriales evocados para monitorizar la función de la columna dorsal durante la intervención. En este caso, con esa técnica se respetan, en principio, los aferentes primarios situados medialmente en la columna dorsal.

Otra intervención alternativa es la DREZ por radiofrecuencia. Aquí se inserta un electrodo en el surco dorsolateral a 0,5-2 mm, y se practica una lesión por radiofrecuencia térmica. Se realizan múltiples lesiones puntiformes con intervalos de 1-2 mm a lo largo del surco dorsolateral, por arriba y por abajo, para cubrir la región a tratar. El tamaño de

la lesión depende de la temperatura y la duración (Cosman et al 1984). En la avulsión del plexo braquial se deben practicar por lo menos 80 o más lesiones para cubrir la extensión longitudinal de la lesión. Entre los riesgos de la DREZ se incluye el peligro de lesionar las columnas dorsales o los haces corticoespinales.

Lesiones por avulsión de plexos

La ablación de la zona de entrada de la raíz dorsal es especialmente efectiva después de la avulsión del plexo braquial. El equipo de Nashold registró un índice de éxitos del 54% en 39 pacientes después de 2-10 años, e índices mayores (72%) en pacientes con múltiples lesiones DREZ por radiofrecuencia (Friedman et al 1988). Un estudio realizado en Queen Square, en Londres, con seguimiento de 4-44 meses, mostró buenos resultados en el 62% de pacientes, regulares en el 24%, y malos en el 14%. En el 50% de pacientes, se presentaron cambios motores o sensitivos postoperatorios (1972) tras la DREZ por radiofrecuencia, pero solamente fueron significativos en el 12% (Thomas & Kitchen 1994). Campbell y colaboradores registraron remisión del 85% del dolor en 10 pacientes con avulsión del plexo braquial, sin complicaciones neurológicas destacadas (Campbell et al 1988). Los índices de éxito reportados por Dreval (1993) llegaron al 87%, con una media de seguimiento de 4 años, tras la lesión selectiva DREZ ultrasónica. La DREZ se ha practicado, asimismo, mediante ablación por láser, aunque esta técnica no presenta ventajas sobre la lesión por radiofrecuencia (Young 1990).

Los resultados de la DREZ en la avulsión del plexo lumbosacro son muy semejantes, aunque esta solución se desestima en muchas ocasiones (Cuadro 39.4).

Se han publicado pequeñas series con resultados realmente impresionantes (Moossy & Nashold 1988). En un paciente nuestro, el dolor en la pierna era todavía evidente 1 semana después de la cirugía. Volvimos a operarlo, repitiendo algunas lesiones selectivas, y quedó sin dolor.

Lesiones de la médula espinal

El dolor es un a secuela común y devastadora en las lesiones de la médula espinal. Por otra parte, las opciones terapéuticas son pocas, mientras que los mecanismos que causan dolor son muchos. Por ejemplo, la columna puede estar mecánicamente inestable, y esta inestabilidad desencadenar dolor «nociceptivo», aunque gran parte de este dolor es neuropático y relacionado con la lesión de la médula espinal. En los casos particulares de paraplejía por lesión a nivel torácico este dolor se puede tratar con la intervención DREZ.

Parecen existir dos áreas algo distintas en la experiencia de dolor después de una lesión de la médula espinal (Finnerup et al 2003). Uno es el dolor de la zona límite en la región de los dermatomas correspondientes al nivel de la lesión; el otro dolor es distal. Nashold y colaboradores (Friedman & Nashold 1986), así como Sindou (Sindou et al 2001), registraron remisiones del dolor segmentario en pacientes con dolor por lesión de la médula espinal, aunque los resultados eran mucho menos impresionantes con el dolor distal. Primero Edgar (Edgar et al 1993) y luego Falci (Falci et al 2002) introdujeron algunas modificaciones en la intervención DREZ, con remisiones espectaculares a largo plazo, tanto del dolor segmentario como del dolor distal.

Otras indicaciones

Las operaciones DREZ se han empleado con éxito en otras situaciones. En la neuralgia postherpética, el índice de éxitos en 12 pacientes tras 6-21 meses de seguimiento fue del 66% (Friedman y Nashold 1984). Esta intervención se ve limitada en los pacientes con denervación importante de la piel como consecuencia de una neuralgia postherpética, aunque no se han realizado suficientes ensayos seriados. En las lesiones de los nervios periféricos, como el dolor postamputación, la DREZ es ineficaz en la mayoría de los casos. Sindou (1995) señala que los pacientes con cáncer bien localizado con dolor de distribución radicular (p. ej., tumor de Pancoast), la lesión selectiva DREZ puede ser beneficiosa. Se pudo suprimir la medicación con opioides en el 87% de 46 pacientes con procesos malignos cervicodorsales, y en el 78% de 35 pacientes con cáncer lumbar y sacro. Sin embargo, en los pacientes con tumores lumbares y sacros, la hipotonía de las piernas y los trastornos en los esfínteres fueron dos complicaciones habituales. Varios pacientes con dolor facial intratable o intenso se han sometido a la operación DREZ a la altura del núcleo caudal; aunque no existe acuerdo unánime sobre los beneficios y los inconvenientes. A pesar de esta incertidumbre, las técnicas DREZ suponen una aceptable solución para muchos pacientes (Bullard & Nashold 1997).

Cuadro 39.4 Lesión dolorosa por avulsión de plexo

Paciente varón de 45 años que se quejaba de dolor en la pierna izquierda. El dolor apareció después de múltiples traumatismos ocurridos 10 años antes. Tenía fractura de pelvis y fémur, esplenectomía y una neuropatía ciática profunda con debilidad y entumecimiento de la pierna. Cojeaba al andar, con marcado pie péndulo, así como debilidad a la flexión plantar. No respondía a la estimulación de la médula espinal y, en el momento de la consulta, dependía de altas dosis de opioides.

La resonancia magnética (RM) de la columna lumbar reveló la presencia de meningoceles en L4/L5 y L5/S1. Se examinó el cono terminal mediante laminectomía en D11-L2. En el lado izquierdo de la médula espinal, se extirparon completamente las raíces L5 y S1, y se aplicó DREZ por radiofrecuencia a este nivel. Al cabo de 2 años, el paciente mostraba remisión completa del dolor en la pierna.

Este caso demuestra la importancia de tener en cuenta la lesión por amputación al establecer el diagnóstico diferencial de pacientes con lesiones nerviosas profundas, después de traumatismos graves. Las imágenes de RM (o el mielograma con TC), son la clave del diagnóstico, ya que suelen demostrar la existencia de una invaginación (seudomeningocele) a lo largo del manguito radicular, en el punto en que la raíz sale del canal medular. El diagnóstico definitivo se estableció con la exploración del cono terminal medular.

CORDOTOMÍA ANTEROLATERAL

Las fibras que codifican las sensaciones de dolor y temperatura parten de las neuronas de la lámina I, II y V en la sustancia gris de la médula espinal, cruzan la línea media por la comisura blanca anterior, y ascienden por el haz espinotalámico contralateral. El haz espinotalámico lateral está organizado somatotópicamente con las regiones rostrales por delante y las regiones central y caudal por detrás y fuera. La sección unilateral del haz espinotalámico causa pérdida de la sensación dolorosa y térmica en el lado opuesto del cuerpo, inmediatamente por debajo del nivel de la lesión. El objetivo de la cordotomía anterolateral es interrumpir el flujo de señales nociceptivas aferentes en el haz espinotalámico, por debajo del nivel de la lesión.

La cordotomía anterolateral suele practicarse como procedimiento paliativo en pacientes con dolor oncológico nociceptivo intratable unilateral. La distribución del dolor es sumamente importante al seleccionar al paciente. Las fibras espinotalámicas se entrecruzan en varios niveles medulares; por tanto, es improbable que una cordotomía cervical alta afecte significativamente al dolor originado por encima de C5. La cordotomía anterolateral causa analgesia contralateral. Los pacientes con dolor en la línea media o bilateral, requieren cordotomía bilateral, lo cual supone considerables riesgos añadidos, como se comentará más adelante. En los pacientes con dolor visceral debido a procesos malignos, la mielotomía de la línea media puede resultar una alternativa de interés.

La cordotomía torácica a cielo abierto fue practicada por primera vez por Spiller y Martin en 1912 (Spiller & Martin 1912). En el siguiente medio siglo, la cordotomía a cielo abierto se practicó como tratamiento habitual en el dolor intratable. En 1962, Mullan introdujo la cordotomía cervical transcutánea como una técnica menos invasiva para los pacientes en los que los procedimientos abiertos estaban contraindicados médicamente (Mullan et al 1963). Rosomoff introdujo la cauterización por radiofrecuencia en 1965 (Rosomoff et al 1965). Kanpolat y colaboradores incorporaron la guía mediante tomografía computarizada (TC) (Kanpolat et al 1989).

Se han descrito muchas variaciones en la cordotomía anterolateral cervical y torácica. En la médula cervical, se puede intervenir por vía anterior o posterior. En la cordotomía torácica a cielo abierto, se coloca al paciente en decúbito prono para acceder a la médula espinal. Para facilitar la rotación de la médula, el ligamento dentado, que marca la extensión posterior de la ablación, se libera bilateralmente de su unión con la duramadre. Se coloca medialmente una hoja de escalpelo hasta una profundidad predeterminada, inmediatamente por delante del ligamento dentado, y se desliza hacia delante para lesionar el cuadrante anterolateral. El abordaje cervical posterior se realiza de forma semejante, mientras que el abordaje cervical anterior se practica después de la exposición de la médula espinal a través de una discectomía en C4-C5. La cordotomía percutánea se realiza bajo anestesia local guiada por TC o por fluoroscopia. Habitualmente, el procedimiento se practica a un nivel alto (occipital-C1 o C1-C2), aunque el nivel cervical bajo (C5-C6) se puede seleccionar para reducir el riesgo de interferencias postoperatorias con la respiración. Se inserta una aguja lateralmente a la altura del ligamento dentado. Una vez se obtiene líquido cefalorraquídeo, se introduce aire o un medio de contraste para identificar el ligamento dentado. Se utilizan mediciones de impedancia para monitorizar la inserción del electrodo en la médula espinal (Gildenberg et al 1969). Se localiza fisiológicamente la punta del electrodo, comprobando las respuestas sensitivas y motoras (Tasker et al 1974). Una vez confirmada la posición del electrodo, se practica una lesión térmica inducida por radiofrecuencia. Se valora al paciente y se repiten las lesiones selectivas necesarias, antes de la extracción del electrodo.

Aunque inicialmente es bastante efectiva, los efectos anestésicos de la cordotomía declinan con el tiempo. En un estudio con 789 pacientes, Rosomoff señaló que el alivio del dolor después de la cordotomía percutánea decreció del 90% postoperatorio hasta el 84% en 1 mes, el 60% en 1 año y el 40% en 2 años (Rosomoff 1974). En las técnicas a cielo abierto los resultados son semejantes (Cowie & Hitchcock 1982). La cordotomía anterolateral proporciona remisiones más efectivas en los pacientes con esperanza de vida limitada. Por otra parte, la cordotomía se muestra habitualmente más efectiva en los pacientes con dolor nociceptivo que en los pacientes con dolor neuropático. Como comentaba Tasker (2001), el dolor neuropático puede tener múltiples componentes, algunos de los cuales no se suprimen con la ablación espinotalámica.

La lesión de los tractos fibrosos en la región del haz espinotalámico lateral durante la cordotomía anterolateral es uno de los efectos adversos de la intervención. Dorsalmente, el haz corticoespinal gobierna la función motora ipsolateral. El haz reticuloespinal ventrolateral discurre entre el haz espinotalámico lateral y la sustancia gris de la médula espinal ventral, y gobierna el control respiratorio del diafragma y de los músculos intercostales. Por fuera del haz espinotalámico lateral está el haz espinocerebeloso anterior, que coordina la postura de las extremidades inferiores. Entre los haces corticoespinal y espinotalámico lateral circulan fibras eferentes que gobiernan la micción. Además, en el cuadrante anterolateral existen fibras simpáticas vasomotoras (Nathan & Smith 1987). En un metaanálisis de 2.616 pacientes a los que se les practicó una cordotomía percutánea (Lorenz et al 1998), las complicaciones más frecuentes por lesión de estos haces fueron las siguientes: muerte (3%, rango 0-5%), debilidad transitoria (8%, rango 4-17%), debilidad permanente (1%, rango 0-3%), disfunción respiratoria (4%, rango 0-5%), ataxia (4%, rango 0-28%), disfunción vesical (8%, rango 2-15%) e hipotensión (2%, rango 0-3%). Excepto en el caso de cordotomía cervical bilateral o en el compromiso respiratorio progresivo, los efectos de la cordotomía sobre la respiración suelen ser pasajeros (Belmusto et al 1963).

Los riesgos operatorios son considerablemente más altos con las técnicas bilaterales y a cielo abierto. Mientras que los índices de paresias transitorias son del 5-15% en las intervenciones abiertas unilaterales, aumentan hasta el 15-20% en las intervenciones bilaterales. Los riesgos de debilidad permanente también aumentan del 1-10% al 8-24%. Los índices de disfunción vesical, hipotensión postural y disfunción sexual aumentan sustancialmente tras la intervención bilateral. Debido a este aumento de los riesgos, la cordotomía bilateral se realiza, básicamente, como procedimiento de recurso. Si la primera cordotomía se hace alta (C1-C2), la segunda cordotomía se debe practicar baja, para evitar la insuficiencia respiratoria.

El dolor que se presenta tras la cordotomía unilateral puede deberse a fracaso de la cirugía original para mitigar el dolor, a dolor recidivante de distribución semejante al dolor inicial o a un dolor nuevo. Antiguamente, los fracasos se atribuían a la lesión selectiva incompleta del haz espinotalámico, a la incapacidad de reconocer la presencia de dolor bilateral o dolor en la línea media antes de practicar la técnica unilateral, o a variaciones anatómicas individuales. El descubrimiento del haz nociceptivo en la columna dorsal postsináptica visceral indica que el fracaso se puede deber a un fallo en el procesamiento que tiene lugar en este haz (véase más adelante el comentario de la mielotomía puntiforme de la línea media). La recurrencia del dolor original tras el tratamiento inicial con éxito puede ser por atenuación del efecto de la cordotomía o por progresión de la enfermedad subyacente. En cualquier caso, se puede repetir la cordotomía. El 5-10% de pacientes pueden presentar disestesias en la región cubierta por la cordotomía anterolateral. Estos dolores nuevos, con características diferentes del original, pueden deberse a una alteración del procesamiento de las aferencias de los nervios periféricos (Nathan 1963) o reflejar la invasión medial de la cordotomía en la sustancia gris. El dolor disestésico posterior a la cordotomía anterolateral, puede aparecer años después de la intervención. Generalmente, con la repetición de la cordotomía a un nivel más rostral no se mitiga el nuevo dolor disestésico, lo cual supone una desventaja para esta técnica (Mullan 1983).

Curiosamente, después de la cordotomía, casi el 75% de pacientes presentan dolor leve a moderado en la distribución del dolor original, pero en el lado *opuesto* (Nagaro et al 2001). La etiología específica de este «dolor reflejo» se desconoce. Se cree que puede ser por pérdida del control inhibitorio descendente de las neuronas nociceptivas de la sustancia gris profunda medular, con campos receptivos bilaterales simétricos (Bowsher 1988). Por otra parte, algunos estudios indican que el dolor reflejo se puede atenuar o eliminar mediante bloqueo de la señalización en el lado del dolor original (Nagaro et al 2001, Nathan 1990) y, por consiguiente podría representar una forma de dolor referido. Vierck y colaboradores opinan que las lesiones exclusivas en la sustancia blanca del haz espinotalámico no ocasionan disestesias poscordotomía, mientras que la penetración medial en la sustancia gris, sí (Vierck et al 1990). Esto indica que esta complicación no se puede atribuir a la simple desaferenciación.

MIELOTOMÍA DE LA LÍNEA MEDIA

El desarrollo de esta técnica se debe a la insatisfacción por los resultados adversos de la cordotomía anterolateral. En los pacientes con dolor en la línea media o dolor visceral, era precisa la cordotomía bilateral, con riesgo aumentado de complicaciones respiratorias y autónomas. Originalmente,

la idea de Greenfield, en 1926, era dividir segmentariamente las fibras espinotalámicas en la comisura blanca anterior y, de este modo, interrumpir la neurotransmisión del dolor desde las zonas intervenidas. La primera mielotomía *comisural* se realizó en 1920. Tres cirujanos, Armour, Leriche y Putnam, trabajando independientemente, describieron una técnica de sección sagital de la médula espinal a cielo abierto, con resultados satisfactorios (Armour 1927, Leriche 1939, Putnam 1934).

Al aumentar la experiencia con la mielotomía comisural cervical y dorsal, se evidenció que los efectos de la cirugía no se explicaban con los modelos tradicionales de la neurotransmisión espinotalámica del dolor (Cook et al 1984). En algunos casos, el dolor se mitigaba sin la correspondiente pérdida cutánea de la sensación de dolor y temperatura. En otros casos, los cambios sensitivos se extendían caudalmente más de lo que se podía esperar por la decusación de las fibras. Además, la recuperación de la sensibilidad cutánea no iba acompañada necesariamente de pérdida de analgesia.

Hitchcock observó que la mielotomía de la línea media en C1 causaba analgesia en ambas piernas y brazos (Hitchcock 1970, 1974), lo que sugería la presencia de una vía de dolor independiente del haz espinotalámico. La existencia de una vía de dolor visceral en la línea media en la columna dorsal de la médula espinal se ha corroborado experimentalmente (Hirshberg et al 1996, Willis et al 1999). Sin embargo, la presencia de una vía de dolor somático en la línea media, en la sustancia gris central o en las columnas posteriores está todavía sometida a estudios anatómicos y funcionales (Conti et al 1990, Ferrington et al 1998).

Con la idea de poder aliviar el dolor mediante ablación de la vía de dolor de la columna dorsal, se modificó el tratamiento, centrándose en la ablación focal de las columnas dorsales mesiales (Gildenberg & Hirshberg 1984, Nauta et al 2000). Nauta lo describía así: se practica una mielotomía puntiforme de 5 mm de profundidad en la línea media de un único segmento de la médula espinal en el cual el tejido de la línea media, que se extiende 1 mm a cada lado, se sujeta entre las hojas de una pinza fina (Nauta et al 2000). Ésta es la técnica más habitual de mielotomía de la línea media.

La mielotomía puntiforme de la línea media consigue un control significativo del dolor y tiene baja morbilidad. Schvarcz señala resultados satisfactorios en el 86% (30/35) de pacientes con procesos malignos pélvicos y abdominales, y el en 80% (8/10) de casos con dolor neuropático después de la mielotomía por radiofrecuencia de C1. Gildenberg e Hirshberg registraron resultados entre buenos y excelentes con remisión del dolor en el 72% (10/14) de pacientes con dolor oncológico tras mielotomía limitada a D10, y sin complicaciones. Nauta y colaboradores señalaron una reducción significativa del dolor postoperatorio en el 100% (6/6) de pacientes con dolor visceral tras la mielotomía puntiforme de la línea media a nivel dorsal medio (Nauta et al 2000). El control de los pacientes duró de 3 a 31 meses (cinco de los seis pacientes fallecieron en este período), sin recurrencia del dolor original. Kim y Kwon registraron remisiones del dolor entre buenas y excelentes en el 63% (5/8) de pacientes con dolor intratable por carcinoma gástrico, tras la mielotomía puntiforme de la línea media dorsal alta. Estudios recientes atestiguan la eficacia de esta técnica en el tratamiento del dolor por cáncer visceral (Becker et al 2002, Hwang et al 2004).

Los riesgos operatorios de la mielotomía comisural tradicional incluían parestesias transitorias de las extremidades inferiores, cambios de la conciencia corporal en las extremidades inferiores, y alteración de la propiocepción con inseguridad a la marcha. Estos síntomas se resolvían habitualmente en 2 días a 2 semanas (Schvarcz 1976). Nauta señaló que en la mielotomía puntiforme de la línea media los trastornos sensitivos de las extremidades inferiores eran infrecuentes y transitorios, no observó déficit sensitivo, debilidad motora ni trastornos de esfínteres. En contraste con estos resultados, Gildenberg & Hirshberg (1984) registraron un índice del 50% (2/4) de debilidad postoperatoria en las piernas de pacientes sometidos a cordotomía combinada con mielotomía.

MESENCEFALOTOMÍA

El mesencéfalo es una región de integración neurológica intensa. Dentro de este segmento de 20 mm, convergen estructuras fundamentales en los movimientos oculares, percepción auditiva, sensibilidad dolorosa de la cara y el cuerpo, tono flexor y control motor. Además, se supone que la formación reticular del mesencéfalo está involucrada en el componente afectivo de la percepción del dolor. La ablación quirúrgica de esta región puede interrumpir potencialmente la señalización del dolor en el tálamo e interferir el componente emocional de la nocicepción.

En los pacientes con dolor intratable de la cara, cuello o extremidades superiores, en los que las técnicas quirúrgicas se muestran relativamente ineficaces, se puede recurrir a la mesencefalotomía estereotáxica. La mesencefalotomía está, asimismo, indicada en los síndromes dolorosos neuropáticos con resultados bastante variables, y en los síndromes de dolor central, siempre que el interés en reducir el componente emocional supere los riesgos potenciales.

Walker fue el primero en practicar la sección a cielo abierto del haz espinotalámico en el mesencéfalo para reducir el dolor intratable (Walker 1942). Se extirpan los haces espinotalámico y quintotalámico, la porción dorsal del lemnisco interno y el pedúnculo del brazo conjuntival inferior cerebeloso del tubérculo cuadrigémino inferior. Aunque los resultados fueron alentadores, el procedimiento a cielo abierto se abandonó por las graves disestesias postoperatorias, la morbilidad y mortalidad perioperatoria y la tendencia a decrecer con el tiempo la remisión del dolor (Nashold et al 1969). En 1947, Spiegel & Wycis (1953), en los pacientes con dolor facial intratable, introdujeron la mesencefalotomía estereotáxica, con la cual se conseguía la ablación del mesencéfalo y del tálamo dorsomedial. Debido a la proximidad de los núcleos oculomotores con el haz espinotalámico, no es rara la diplopía y la parálisis ocular postoperatorias. Para combatir estas complicaciones, Amano y Nashold sugirieron la aplicación de la lesión selectiva más centralmente y a un nivel más caudal, alejado de los núcleos oculomotores y más cerca de la formación reticular, donde podría estar afectado el componente afectivo del dolor (Amano et al 1978, Schieff & Nashold 1987a,b).

La mesencefalotomía se practica empleando la guía estereotáxica por imágenes de resonancia magnética (RM) clásica. Se calculan unas coordenadas para la intervención aproximadamente a 5 mm por detrás de la comisura posterior, 5 mm por debajo de la línea intercomisural y 5-10 mm por fuera de la línea media (Schieff & Nashold 1990). La localización final se determina por estimulación electrofisiológica directa. Se debe tener especial cuidado en colocar la zona diana alejada de las regiones con respuesta oculomotora. Una vez determinada, se practican lesiones selectivas, con un electrodo de radiofrecuencia, en el haz espinotalámico, la formación reticular mesencefálica o en ambas a la vez (Schieff & Nashold 1990).

En los pacientes con dolor faciotoracobraquial asociado con procesos malignos, la mesencefalotomía estereotáxica puede aliviar considerablemente el dolor, en la mayoría de pacientes hasta su muerte. En un ambicioso estudio de 270 pacientes con dolor en cabeza, cuello y extremidades superiores, asociado con procesos malignos, el 85% de pacientes experimentaron un alivio del dolor de corta duración (Gybels & Sweet 1989). En otros estudios, Whisler & Vorhis (1978) señalaron alivio del dolor hasta la muerte del paciente en el 92% (35/38) de casos con dolor semejante.

No existe un acuerdo general en la práctica de la mesencefalotomía estereotáxica para tratar el dolor neuropático. En algunos estudios, los resultados obtenidos son muy malos. Bosch, mediante lesión selectiva del haz espinotalámico del mesencéfalo, obtuvo alivio del dolor de 6 semanas en el 59% de pacientes con dolor maligno nociceptivo, y a corto plazo en pacientes con dolor neuropático, a pesar de obtener alivio postoperatorio inmediato en cuatro de siete pacientes (Bosch

1991). En contraste, Amano registró resultados satisfactorios en el 65% de pacientes con dolor neuropático y Shieff & Nashold obtuvieron el 67% (16/24) de alivio satisfactorio en pacientes con síndromes de dolor talámico. Sería importante establecer si el alivio del dolor a largo plazo depende de los núcleos específicos y los haces incluidos en la lesión selectiva terapéutica o de la preservación de ciertas estructuras anatómicas.

La región corporal afectada por el dolor también puede influir en los resultados postoperatorios. Bosch señaló en un análisis de 40 pacientes, que la remisión más larga se consiguió en pacientes que presentaban dolor en las extremidades (Bosch 1991). El autor argumentaba que la diferencia de resultados puede deberse a la organización topográfica en el cuerpo del haz espinotalámico, con las extremidades representadas mucho más arriba que las paredes del tronco. Como el haz espinotalámico sirve de diana quirúrgica primaria, la lesión destructiva de este haz puede afectar con predilección al dolor derivado de las proyecciones aferentes de las extremidades. El haz espinorreticular, por el contrario, comprende una gran parte de los aferentes de las paredes del tronco. Aun así, la lesión selectiva de esta estructura no supone resultados clínicos beneficiosos, porque existen muchas fibras cruzadas e interconectadas. Sin embargo, estas relaciones no se han explorado mediante estudios adecuados de mesencefalotomías, por lo que no se pueden sacar conclusiones prematuras.

En pacientes convenientemente seleccionados, la mesencefalotomía estereotáxica proporciona remisiones sumamente duraderas del dolor. Sin embargo, la técnica se acompaña de alto riesgo de muerte y morbilidad si se compara con otras técnicas ablativas centrales, como la talamotomía (Frank et al 1987). Los índices de mortalidad varían entre 0-2%. La proximidad de las lesiones selectivas con los núcleos oculomotores causa trastornos oculares, la mayoría transitorios, aunque en ocasiones son permanentes. Los índices de parálisis ocular son más bajos cuando las lesiones selectivas se practican a la altura del tubérculo cuadrigémino inferior, en vez del superior (Schieff & Nashold 1987a,b). Asimismo, se han publicado otras secuelas asociadas con lesiones de núcleos adyacentes, como el temblor rúbrico.

La disestesia postoperatoria es una de las complicaciones más frecuentes de la tractotomía del mesencéfalo. Su prevalencia se pone de manifiesto al examinar los antecedentes de los pacientes que forman parte de los estudios de tractotomías, ya que muchos de estos pacientes han estado sometidos sin éxito a operaciones estereotáxicas para suprimir el dolor. Los resultados de la operación varían según los diferentes estudios, apareciendo índices de fracaso del 12,5-40%. Se considera fracaso la ausencia de alivio del dolor o el empeoramiento de los síntomas después de la cirugía (Bosch 1991, Colombo 1984, Nashold et al 1969, Schieff & Nashold 1987a,b).

Bibliografía

Ali Z, Raja S N et al 2000 Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. Pain 88(2):161–168

Amano K, Tanikawa T et al 1978 Single neuron analysis of the human midbrain tegmentum. Rostral mecencephalic reticulotomy for pain relief. Applied Neurophysiology 41(1–4):66–78

Arbit E, Galicich J H et al 1989 Modified open thoracic rhizotomy for treatment of intractable chest wall pain of malignant etiology. Annals of Thoracic Surgery 48(6):820–823

Armour D 1927 Surgery of the spinal cord and its membranes. Lancet 1:691–697

Aszmann O C, Dellon A L et al 1996 Innervation of the human shoulder joint and its implications for surgery. Clinical Orthopaedics 330:202–207

Barrash J M, Leavens M E 1973 Dorsal rhizotomy for the relief of intractable pain of malignant tumor origin. Journal of Neurosurgery 38(6):755–757

Becker R, Gatscher S et al 2002 The punctate midline myelotomy concept for visceral cancer pain control—case report and review of the literature. Acta Neurochirurgica Supplement 79:77–78

Belmusto L, Brown E et al 1963 Clinical observations on respiratory and vasomotor disturbance as related to cervical cordotomy. Journal of Neurosurgery 20:225–232

Belzberg A J, Campbell J N 1998 Evidence for end-to-side sensory nerve regeneration in a human. Case report. Journal of Neurosurgery 89(6):1055–1057

Bogduk N, Long D M 1979 The anatomy of the so-called articular nerves and their relationship to facet denervation in the treatment of low-back pain. Journal of Neurosurgery 51(2):172–177

Bosch D A 1991 Stereotactic rostral mesencephalotomy in cancer pain and deafferentation pain. A series of 40 cases with follow-up results. Journal of Neurosurgery 75(5):747–751

Bowsher D 1988 Contralateral mirror-image pain following anterolateral cordotomy. Pain 33(1):63–65

Buck-Gramcko D 1977 Denervation of the wrist joint. Journal of Hand Surgery 2(1):54–61

Bullard D E, Nashold B S Jr 1997 The caudalis DREZ for facial pain. Stereotactic and Functional Neurosurgery 68(1–4 part 1):168–174

Burchiel K J, Johans T J et al 1993 The surgical treatment of painful traumatic neuromas. Journal of Neurosurgery 78(5):714–719

Campbell J N, Solomon C T et al 1988 The Hopkins experience with lesions of the dorsal horn (Nashold's operation) for pain from avulsion of the brachial plexus. Applied Neurophysiology 51(2–5):170–174

Coggeshall R E 1979 Afferent fibers in the ventral root. Neurosurgery 4(5):443–448

Colombo F 1984 Somatosensory-evoked potentials after mesencephalic tractotomy for pain syndromes. Neuroradiologic and clinical correlations. Surgical Neurology 21(5):453–458

Conti F, De Biasi S et al 1990 Substance P-containing projections in the dorsal columns of rats and cats. Neuroscience 34(3):607–621

Cook A W, Nathan P W et al 1984 Sensory consequences of commissural myelotomy. A challenge to traditional anatomical concepts. Brain 107(part 2):547–568

Cosman E R, Nashold B S et al 1984 Theoretical aspects of radiofrequency lesions in the dorsal root entry zone. Neurosurgery 15(6):945–950

Cowie R A, Hitchcock E R 1982 The late results of antero-lateral cordotomy for pain relief. Acta Neurochirurgica (Wien) 64(1–2):39–50

Dandy W E 1929 Operative relief from pain in lesions of the mouth, tongue, and throat. Archives of Surgery 19:143–148

Dellemijn P L, Fields H L et al 1994 The interpretation of pain relief and sensory changes following sympathetic blockade. Brain 117(part 6):1475–1487

Dellon A L, Mackinnon S E 1986 Treatment of the painful neuroma by neuroma resection and muscle implantation. Plastic and Reconstructive Surgery 77(3):427–438

Dellon A L, Mont M A et al 1996 Partial denervation for persistent neuroma pain around the knee. Clinical Orthopaedics 329:216–222

Dreval O N 1993 Ultrasonic DREZ-operations for treatment of pain due to brachial plexus avulsion. Acta Neurochirurgica (Wien) 122(1–2):76–81

Dubuisson D 1995 Treatment of occipital neuralgia by partial posterior rhizotomy at C1–3. Journal of Neurosurgery 82(4):581–586

Edgar R E, Best L G et al 1993 Computer-assisted DREZ microcoagulation: posttraumatic spinal deafferentation pain. Journal of Spinal Disorders 6(1):48–56

Falci S, Best L et al 2002 Dorsal root entry zone microcoagulation for spinal cord injury-related central pain: operative intramedullary electrophysiological guidance and clinical outcome. Journal of Neurosurgery Spine 97(2):193–200

Felsoory A, Crue B L 1976 Results of 19 years' experience with sacral rhizotomy for perineal and perianal cancer pain. Pain 2(4):431–433

Ferrington D G, Downie J W et al 1988 Primate nucleus gracilis neurons: responses to innocuous and noxious stimuli. Journal of Neurophysiology 59(3):886–907

Finnerup N B, Johannesen I L et al 2003 Sensory function in spinal cord injury patients with and without central pain. Brain 126(part 1):57–70

Frank F, Fabrizi A P et al 1987 Stereotactic mesencephalotomy versus multiple thalamotomies in the treatment of chronic cancer pain syndromes. Applied Neurophysiology 50(1–6):314–318

Friedman A H, Nashold B S Jr 1984 Dorsal root entry zone lesions for the treatment of postherpetic neuralgia. Neurosurgery 15(6):969–970

Friedman A H, Nashold B S Jr 1986 DREZ lesions for relief of pain related to spinal cord injury. Journal of Neurosurgery 65(4):465–469

Friedman A H, Nashold B S Jr et al 1988 Dorsal root entry zone lesions for the treatment of brachial plexus avulsion injuries: a follow-up study. Neurosurgery 22(2):369–373

Frost S, Raja S N et al 1988 Does hyperalgesia to cooling stimuli characterize patients with sympathetically maintained pain (reflex sympathetic dystrophy)? In: Dubner R, Gebhart G F, Bond M R (eds) Proceedings of the Vth World Congress on Pain. Elsevier, New York, p 151–156

Fukumoto K, Kojima T et al 1993 An anatomic study of the innervation of the wrist joint and Wilhelm's technique for denervation. Journal of Hand Surgery 18(3):484–489

Furlan A D, Mailis A et al 2000 Are we paying a high price for surgical sympathectomy? A systematic literature review of late complications. Journal of Pain 1(4):245–257

Gildenberg P L, Hirshberg R M 1984 Limited myelotomy for the treatment of intractable cancer pain. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 47(1):94–96

Gildenberg P L, Zanes C et al 1969 Impedance measuring device for detection of penetration of the spinal cord in anterior percutaneous cervical cordotomy. Technical note. Journal of Neurosurgery 30(1):87–92

Gybels J, Sweet W H 1989 Neurosurgical treatment of persistent pain. Karger, Basel

Hirshberg R M, Al-Chaer E D et al 1996 Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? Pain 67(2–3):291–305

Hitchcock E 1970 Stereotactic cervical myelotomy. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 33(2):224–230
Hitchcock E 1974 Stereotactic myelotomy. Proceedings of the Royal Society of Medicine 67(8):771–772
Hodge C J Jr, King R B 1976 Medical modification of sensation. Journal of Neurosurgery 44(1):21–28
Horner G, Dellon A L 1994 Innervation of the human knee joint and implications for surgery. Clinical Orthopaedics 301:221–226
Hosobuchi Y 1980 The majority of unmyelinated afferent axons in human ventral roots probably conduct pain. Pain 8(2):167–180
Hwang S L, Lin C L et al 2004 Punctate midline myelotomy for intractable visceral pain caused by hepatobiliary or pancreatic cancer. Journal of Pain and Symptom Management 27(1):79–84
Jeanmonod D, Sindou M et al 1989 Intra-operative spinal cord evoked potentials during cervical and lumbo-sacral microsurgical DREZ-tomy (MDT) for chronic pain and spasticity (preliminary data). Acta Neurochirurgica Supplementum 46:58–61
Johnson J E, Johnson K A et al 1988 Persistent pain after excision of an interdigital neuroma. Results of reoperation. Journal of Bone and Joint Surgery American Volume 70(5):651–657
Kanpolat Y, Deda H et al 1989 CT-guided percutaneous cordotomy. Acta Neurochirurgica Supplementum 46:67–68
Kline D G, Hudson A R 1995 Nerve injuries: operative results for major nerve injuries, entrapments, and tumors. Saunders, Philadelphia
Leriche R 1939 The surgery of pain. Williams & Wilkins, Baltimore
Litwin M S 1961 Postsympathectomy neuralgia. Archives of Surgery 84:121–125
Liu C N, Chambers W W 1958 Intraspinal sprouting of dorsal root axons; development of new collaterals and preterminals following partial denervation of the spinal cord in the cat. AMA Archives of Neurology and Psychiatry 79(1):46–61
Loeser J D 1972 Dorsal rhizotomy for the relief of chronic pain. Journal of Neurosurgery 36(6):745–750
Lord S M, Barnsley L et al 1996 Percutaneous radio-frequency neurotomy for chronic cervical zygapophyseal-joint pain. New England Journal of Medicine 335(23):1721–1726
Lorenz R, Grumme T et al 1998 Percutaneous cordotomy. Advances in Neurosurgery 3:178–185
Mackinnon S E, Dellon A L 1988 Surgery of the peripheral nerve. Thieme Medical Publishers, New York
Manart F D, Sadler T R Jr et al 1985 Upper dorsal sympathectomy. American Journal of Surgery 150(6):762–766
Mockus M B, Rutherford R B et al 1987 Sympathectomy for causalgia. Patient selection and long-term results. Archives of Surgery 122(6):668–672
Moossy J J, Nashold B S Jr 1988 Dorsal root entry zone lesions for conus medullaris root avulsions. Applied Neurophysiology 51(2–5):198–205
Mullan S F 1983 Cordotomy and rhizotomy for pain. Clinical Neurosurgery 31:344–350
Mullan S, Harper P V et al 1963 Percutaneous interruption of spinal-pain tracts by means of a strontium-90 needle. Journal of Neurosurgery 20:931–939
Nagaro T, Adachi N et al 2001 New pain following cordotomy: clinical features, mechanisms, and clinical importance. Journal of Neurosurgery 95(3):425–431
Nashold B S Jr, Ostdahl R H 1979 Dorsal root entry zone lesions for pain relief. Journal of Neurosurgery 51(1):59–69
Nashold B S Jr, Wilson W P et al 1969 Stereotaxic midbrain lesions for central dysesthesia and phantom pain. Preliminary report. Journal of Neurosurgery 30(2):116–126
Nathan P W 1963 Results of antero-lateral cordotomy for pain in cancer. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 26:353–362
Nathan P W 1990 Touch and surgical division of the anterior quadrant of the spinal cord. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 53(11):935–939
Nathan P W, Smith M C 1987 The location of descending fibres to sympathetic preganglionic vasomotor and sudomotor neurons in man. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 50(10):1253–1262
Nauta H J, Soukup V M et al 2000 Punctate midline myelotomy for the relief of visceral cancer pain. Journal of Neurosurgery Spine 92(2):125–130
Nezhat C H, Seidman D S et al 1998 Long-term outcome of laparoscopic presacral neurectomy for the treatment of central pelvic pain attributed to endometriosis. Obstetrics and Gynecology 91(5 part 1):701–704
North R B, Kidd D H et al 1991 Dorsal root ganglionectomy for failed back surgery syndrome: a 5-year follow-up study. Journal of Neurosurgery 74(2):236–242
North R B, Kidd D H et al 1996 Specificity of diagnostic nerve blocks: a prospective, randomized study of sciatica due to lumbosacral spine disease. Pain 65(1):77–85
Omer G E, Spinner M et al 1998 Management of peripheral nerve problems. Saunders, Philadelphia
Onofrio B M, Campa H K 1972 Evaluation of rhizotomy. Review of 12 years' experience. Journal of Neurosurgery 36(6):751–755
Putnam T J 1934 Myelotomy of the commissure, a new method of treatment for pain in the upper extremities. Archives of Neurology and Psychiatry 32:1189–1193
Raja S N, Treede R D et al 1991 Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. Anesthesiology 74(4):691–698
Raja S N, Davis K D et al 1992 The adrenergic pharmacology of sympathetically-maintained pain. Journal of Reconstructive Microsurgery 8(1):63–69
Raja S N, Turnquist J L et al 1996 Monitoring adequacy of alpha-adrenoceptor blockade following systemic phentolamine administration. Pain 64(1):197–204
Roberts W J 1986 A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. Pain 24(3):297–311
Roberts W J, Foglesong M E 1988 Spinal recordings suggest that wide-dynamic-range neurons mediate sympathetically maintained pain. Pain 34(3):289–304
Rosomoff H L 1974 Percutaneous radiofrequency cervical cordotomy for intractable pain. Advances in Neurology 4:683–688
Rosomoff H L, Brown C J et al 1965 Percutaneous radiofrequency cervical cordotomy: technique. Journal of Neurosurgery 23(6):639–644
Saris S C, Silver J M et al 1986 Sacrococcygeal rhizotomy for perineal pain. Neurosurgery 19(5):789–793
Saris S C, Iacono R P et al 1988 Successful treatment of phantom pain with dorsal root entry zone coagulation. Applied Neurophysiology 51(2–5):188–197
Schvarcz J R 1976 Stereotactic extralemniscal myelotomy. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 39(1):53–57
Shealy C N 1975 Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets. Treatment for chronic back pain and sciatica. Journal of Neurosurgery 43(4):448–451
Shieff C, Nashold B S Jr 1987a Stereotactic mesencephalic tractotomy for thalamic pain. Neurological Research 9(2):101–104
Shieff C, Nashold B S Jr 1987b Stereotactic mesencephalic tractotomy for the relief of thalamic pain. British Journal of Neurosurgery 1(3):305–310
Shieff C, Nashold B S Jr 1990 Stereotactic mesencephalotomy. Neurosurgery Clinics of North America 1(4):825–839
Shir Y, Cameron L B et al 1993 The safety of intravenous phentolamine administration in patients with neuropathic pain. Anesthesia and Analgesia 76(5):1008–1011
Silvers H R 1990 Lumbar percutaneous facet rhizotomy. Spine 15(1):36–40
Sindou M 1995 Microsurgical DREZotomy (MDT) for pain, spasticity, and hyperactive bladder: a 20-year experience. Acta Neurochirurgica 137(1–2):1–5
Sindou M, Fischer G et al 1974 Selective surgery of posterior nerve roots. First results of surgery for pain. Neurochirurgie 20(5):391–408 [In French]
Sindou M, Mertens P et al 2001 Microsurgical DREZotomy for pain due to spinal cord and/or cauda equina injuries: long-term results in a series of 44 patients. Pain 92(1–2):159–171
Singh B, Moodley J et al 2003 Sympathectomy for complex regional pain syndrome. Journal of Vascular Surgery 37(3):508–511
Smith F P 1970 Trans-spinal ganglionectomy for relief of intercostal pain. Journal of Neurosurgery 32(5):574–577
Spiegel E A, Wycis H T 1953 Mesencephalotomy in the treatment of intractable facial pain. Archives of Neurology and Psychiatry 69:1–13
Spiller W G, Martin E 1912 The treatment of persistent pain of organic origin in the lower part of the body by division of the anterolateral column of the spinal cord. Journal of the American Medical Association 58:1489–1490
Starling J R, Harms B A et al 1987 Diagnosis and treatment of genitofemoral and ilioinguinal entrapment neuralgia. Surgery 102(4):581–586
Stechison M T, Mullin B B 1994 Surgical treatment of greater occipital neuralgia: an appraisal of strategies. Acta Neurochirurgica 131(3–4):236–240
Stulz P, Pfeiffer K M 1982 Peripheral nerve injuries resulting from common surgical procedures in the lower portion of the abdomen. Archives of Surgery 117(3):324–327
Tasker R R 2001 History of lesioning for pain. Stereotactic and Functional Neurosurgery 77(1–4):163–165
Tasker R R, Organ L W et al 1974 Physiological guidelines for the localization of lesions by percutaneous cordotomy. Acta Neurochirurgica Supplementum 21:111–117
Taub A, Robinson F et al 1995 Dorsal root ganglionectomy for intractable monoradicular sciatica. A series of 61 patients. Stereotactic and Functional Neurosurgery 65(1–4):106–110
Thomas D G, Kitchen N D 1994 Long-term follow up of dorsal root entry zone lesions in brachial plexus avulsion. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 57(6):737–738
Uematsu S, Udvarhelyi G B et al 1974 Percutaneous radiofrequency rhizotomy. Surgical Neurology 2(5):319–325
Ulmer J L, Mayfield F H 1946 Causalgia. Surgery, Gynecology and Obstetrics 83:789–796
Vierck C J Jr, Greenspan J D et al 1990 Long-term changes in purposive and reflexive responses to nociceptive stimulation following anterolateral chordotomy. Journal of Neuroscience 10(7):2077–2095
Wahren L K, Torebjork E et al 1991 Quantitative sensory testing before and after regional guanethidine block in patients with neuralgia in the hand. Pain 46(1):23–30
Walker A E 1942 Relief of pain by mesencephalic tractotomy. Archives of Neurology and Psychiatry 48:865–883
Wang J K, Johnson K A et al 1985 Sympathetic blocks for reflex sympathetic dystrophy. Pain 23(1):13–17
Wehnert Y, Muller B et al 2002 [Sympathetically maintained pain (SMP): phentolamine test vs sympathetic nerve blockade. Comparison of two diagnostic methods.] Orthopade 31(11):1076–1083
Wetzel F T, Phillips F M et al 1997 Extradural sensory rhizotomy in the management of chronic lumbar radiculopathy: a minimum 2-year follow-up study. Spine 22(19):2283–2291, discussion 2291–2292
Whisler W W, Voris H C 1978 Mesencephalotomy for intractable pain due to malignant disease. Applied Neurophysiology 41(1–4):52–56
White J C, Kjellberg R N 1973 Posterior spinal rhizotomy: a substitute for cordotomy in the relief of localized pain in patients with normal life-expectancy. Neurochirurgia 16(5):141–170
Wilhelm A 1996 Tennis elbow: treatment of resistant cases by denervation. Journal of Hand Surgery (Edinburgh, Lothian) 21(4):523–533
Willis W D, Al-Chaer E D et al 1999 A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96(14):7675–7679
Winn H R, Youmans J R 2004 Youmans' neurological surgery. Saunders, Philadelphia, p v, lxiv, cviii, 4, 5296
Young R F 1990 Clinical experience with radiofrequency and laser DREZ lesions. Journal of Neurosurgery 72(5):715–720

CAPÍTULO 40

Fisioterapia y dolor

Louis Gifford, Mick Thacker y Mark A. Jones

Resumen

En los últimos años, la filosofía y el enfoque que la fisioterapia tradicional tenía del dolor se iban enfrentando a los desafiantes hallazgos y resultados de la investigación moderna sobre él mismo. Como consecuencia, la profesión ha comenzado a abarcar modelos de dolor más dinámicos y de mayor alcance y ha iniciado un cambio de pensamiento y práctica. Un ejemplo de esto se encuentra en el modo en que la reciente integración del modelo biopsicosocial está comenzando a impactar sobre la forma en que los fisioterapeutas razonan y trabajan. Además, la investigación sobre el dolor ha desafiado la interpretación que se tenía de los mecanismos subyacentes del mismo, de sus causas y orígenes, además de la eficacia y los mecanismos de las intervenciones empleadas.

Este capítulo revisa el desarrollo y las prácticas actuales en fisioterapia en lo relativo al concepto y tratamiento del dolor. Su propósito consiste en proporcionar dos cosas: en primer lugar, un recurso de referencia significativo para los fisioterapeutas respecto a los modelos y tendencias actuales que sigue y emplea la avanzadilla de la fisioterapia en el campo del tratamiento y manejo del dolor; y en segundo lugar, una referencia para los colegas médicos e investigadores que requieran una mejor comprensión de hacia dónde se dirige la fisioterapia y cómo pueden pensar y razonar los fisioterapeutas locales ante los pacientes que sufren dolor.

INTRODUCCIÓN

Muchas de las recomendaciones actuales están comenzando a situar a la fisioterapia *adecuada* a la rehabilitación física en el centro de las estrategias para la prevención de la incapacidad crónica relacionada con el dolor (Main et al 2000a) y para la recuperación de la funcionalidad en las discapacidades producidas por el dolor crónico (Harding & Williams 1995, Stanton-Hicks et al 1998, Watson 2000a). Además, los fisioterapeutas de muchos hospitales del Reino Unido actúan como profesionales sanitarios de largo alcance y comienzan a ser los encargados de trabajar en la primera selección en el proceso de escoger a los pacientes remitidos a los especialistas, como son ortopedas y reumatólogos (Dacr-White et al 1999, Muncey 2002a). De este modo, fisioterapeutas adiestrados están comenzando a liderar un movimiento encaminado a reducir y, finalmente, es de esperar, a prevenir la innecesaria dependencia de la excesiva medicación que se asocia con molestias musculoesqueléticas comunes (Ursin & Eriksen 2001).

Desde mediados hasta finales de la década de 1980, se animaba a los fisioterapeutas a que fueran más críticos con sus decisiones o con sus razonamientos clínicos (p. ej., Jones 1987, 1992, Jones et al 1995, Payton 1985, Rothstein & Echternach 1986). En definitiva, se pedía a los fisioterapeutas que reflexionaran sobre su forma de pensar, que fueran más reflexivos, más críticos, y que incorporaran el mejor conocimiento biomédico y el más relevante en la toma de sus decisiones clínicas. Esto constituyó un salto significativo respecto a las aplicaciones restringidas y habitualmente prescriptivas de varias modalidades de tratamiento del dolor, basadas en la ciencia cuestionable, la tradición y los dogmas establecidos desde antiguo, pero no válidos, perpetrados en libros de texto pasados de moda, o bien en reglas personales generalmente no verificadas, relacionadas con el enfoque específico de un «guru» de la terapia, o decididas por médicos o especialistas poco entusiastas. Se empezaron a introducir datos más fiables procedentes de zonas externas al conocimiento declarativo de la fisioterapia tradicional, que comenzaron a impactar. La fisioterapia deseaba autonomía, con libertad para adaptar y elegir lo más adecuado para el paciente, y estaba realizando avances.

Desde principios hasta mediados de la década de 1990, grupos reducidos de fisioterapeutas de todo el mundo comenzaron a tomarse mucho interés por la investigación del dolor (Butler 1998, Gifford & Butler 1997, Wittink & Michel 1997, Zusman 1992, 1994) y por los enfoques cognitivo-conductuales empleados en el tratamiento del mismo (Harding 1998a, Harding & Williams 1995). Esto ha originado cambios significativos e impresionantes para beneficio de los pacientes, y para sorpresa de muchos profesionales e investigadores con preparación médica. Los fisioterapeutas ya no aceptan el papel de aplicadores pasivos de tratamiento sino que participan activamente en la investigación y publicación sobre el dolor y en la verificación de los límites del potencial del tratamiento fisioterapéutico (véanse los trabajos publicados en Butler 2000, Gifford 1998a, 2000, 2002a,b, Strong et al 2002, Wittink & Michel 1997).

La «revolución del dolor» fisioterapéutica de la década de 1990 ha girado principalmente en torno a la adquisición de conocimientos, mejores explicaciones y mejor razonamiento para acompañar lo que se hace y se intenta lograr. También tiene que ver con nuestra maduración mientras nos enfrentamos a los desafíos que presenta, a lo que podemos ofrecer, a lo que sabemos hacer bien y a la mejor forma de ofrecerlo. Lo que, en respuesta, demandamos de la medicina general y de la ciencia del dolor es respeto e interacción entusiasta. Contamos con el lujo relativo del tiempo, pero éste tiene que ser empleado con sabiduría y eficiencia.

Los fisioterapeutas presentan la particularidad de ser, generalmente, buenos a la hora de escuchar, se toman su tiempo cuando intentan comprender a los pacientes y explicarles cosas y, si están preparados, son capaces de dotar positivamente a quienes sufren dolor para adaptarse, recuperar el control y dirigir sus vidas a estados mejores y más estables. La fisioterapia es, naturalmente, multidimensional.

PROBLEMAS DE LA RESPUESTA AL DOLOR Y LA TERAPIA PASIVA

Como en la mayoría de otras especialidades, el tratamiento fisioterapéutico de las alteraciones que causan dolor ha sido dominado, en gran medida, por la concentración en el hallazgo de una supuesta fuente del mismo en un tejido específico, y su ataque por medio de alguna forma de terapia aplicada pasivamente. Además, la reducción del dolor conseguida mediante cualquier terapia se emplea como guía para la eficacia del tratamiento y como prueba de la atribución tisular correcta. De ahí que la hipótesis de que el origen de un dolor en la parte anterior del muslo está en la cadera, se confirmaría cuando la respuesta dolorosa al movimiento o la carga de la cadera, cambiase con la terapia dirigida directamente a la

cadera. Aunque esta lógica parece razonable, es necesario ser cautos y efectuar replanteamientos (Butler 1998, Main & Watson 1999, Muncey 2000, 2002a, Waddell 1998). Los siguientes puntos son de utilidad:

- El planteamiento se basa en la respuesta al dolor como un indicador real del progreso y la recuperación, y no es infrecuente que requiera una concentración casi continua en el dolor por parte del paciente. Algunos han argumentado que este tipo de enfoque en el dolor, especialmente en individuos susceptibles, puede ser que ayude a dejar la impronta de la sensación dolorosa centralmente (Gifford 1998b, Klaber Moffett 2000), o bien puede favorecer la hipervigilancia ante el dolor (Main 1983). Incrementar la atención ante un cierto evento constituye un rasgo fundamental del aprendizaje, y posee potencial para incrementar la intensidad percibida del dolor. Además, los profesionales clínicos necesitan reconocer que las respuestas a las pruebas de provocación del dolor manual, pueden estar afectadas por el temor a un resultado adverso o al miedo a la lesión (Main & Watson, 1999, Watson 2002). En otras palabras, el dolor manifestado puede ser más el reflejo de la ansiedad del paciente que el del verdadero estado de los tejidos.
- Se tiende a ligar el planteamiento a la anomalía tisular. Un importante factor de predicción de la reducción de función y el incremento de la incapacidad se relaciona con el temor del paciente a la lesión estructural, dando origen así a los pacientes descritos como «evitadores» (Lethem et al 1983, Vlaeyen & Linton 2000, Zusman 1998). El mantenimiento del planteamiento del dolor y la alteración del tejido, por ejemplo, en que la percepción de la lesión se iguala a la del calor, se cita como barrera significativa a la recuperación funcional y como un factor de predicción significativo de dolor crónico e incapacidad.
- La terapia pasiva, del tipo que sea, puede ser responsable de la creación de una dependencia innecesaria de los terapeutas y de su tratamiento, y al mismo tiempo, de la reducción del papel del paciente en el autotratamiento (Clinical Standards Advisory Group 1994, Klaber Moffett 2002a, Waddell 1998). La dependencia del paciente da lugar a la creencia de poca utilidad de que el papel del profesional es curar el problema, y de que el paciente tiene poca o ninguna responsabilidad. Sin tener en cuenta esta crítica, existe evidencia de que la terapia manipulativa o manual puede constituir un aspecto útil en el tratamiento de algunos trastornos musculoesqueléticos, por ejemplo, la cefalea cervicogénica (Jull et al 2002) y el tratamiento del dolor de espalda en su parte inicial (Clinical Standards Advisory Group 1994, Royal College of General Practice 1996).
- Debido al enfoque dominante del tratamiento del dolor, los terapeutas tienden a sentir temor o a ser muy cautos frente a la reintroducción de algunos movimientos funcionales, siendo el dogma la evitación de la función hasta que el dolor se encuentre debidamente controlado o haya desaparecido. Esta forma de pensar acepta la cuestionable noción de que, debido a que el dolor causa incapacidad, su eliminación la resolverá. Este paradigma ha demostrado ser muy dudoso. Muchos pacientes que ya han sido liberados del dolor siguen sintiendo mucho temor ante la posibilidad de la función normal (Wadell 1998). Estos pacientes también omitirán el potencial que la función posee para aliviar el dolor.
- El planteamiento dominado por el dolor, centrado «en las series» o en «sólo una técnica al tiempo» puede resultar muy difícil de vencer en el entrenamiento fisioterapéutico. Para la prevención del dolor crónico y la incapacidad relacionada con el mismo, se ha recomendado insistentemente la importancia del mantenimiento de la función, siempre que resulte posible, o por lo menos, una vuelta gradual y temprana de la función.
- Se puede influir o modular el dolor prácticamente desde cualquier lugar. Por ejemplo, los terapeutas craneosacros manifiestan el uso de técnicas manuales sobre el cráneo de un paciente para aliviar el dolor en la parte baja de la espalda; los reflexólogos pueden manipular los pies para el mismo trastorno; y los fisioterapeutas manuales pueden movilizar las articulaciones de la columna lumbar. Lo importante es que sólo porque la terapia que se dirija a un tejido concreto cambie el dolor, no indica necesariamente que el tejido manipulado haya sido el responsable del mismo.

Dada la complejidad de los desencadenantes que puede iniciar y, algunas veces, perpetuar el dolor, la lógica de que una cadera es la responsable de un dolor determinado porque al tratarla mejoran las cosas, tiene que interpretarse en el contexto de una representación más amplia.

A pesar de algunas de las críticas expresadas anteriormente, creemos que las terapias pasivas –el empleo del contacto y el ejercicio, cuyo propósito primario consiste en alterar y aliviar el dolor y, a su vez, ayudar a devolver la función– todavía tienen que desempeñar un papel útil y, a menudo, significativo. No obstante, las actuales evidencias no son muy convincentes en lo referente a que sean efectivas las técnicas de tratamiento individual. Esto provoca la reconsideración de interpretaciones tradicionales, a la vez que eleva la percepción de la importancia de los enfoques multidimensionales en los que los tratamientos centrados en el dolor deberían ser considerados sólo como una parte posible de un proceso de tratamiento continuo.

INTEGRACIÓN DE LOS MECANISMOS DEL DOLOR

Desde la mitad hasta finales de la década de 1990, se produjo un importante avance con la entrada de la fisioterapia a la International Association for the Study of Pain, y con la primera conferencia sobre el dolor dirigida por la fisioterapia, que tuvo lugar en Australia en 1995 (Shacklock 1995). En el Reino Unido, se formó el primer grupo fisioterapéutico especial dedicado al dolor: la Physiotherapy Pain Association (http://www.ppaonline.co.uk). La integración de la ciencia sobre el dolor en la fisioterapia ha proporcionado un trampolín potente y fuerte para un razonamiento más juicioso, con mejores intervenciones y con estrategias de manejo muy mejoradas.

Los siguientes dos ejemplos demuestran cómo los avances de la ciencia básica han cambiado y han redirigido la forma de pensar y la práctica en la fisioterapia (Gifford & Butler 1997, Zusman 1992, 1994).

En primer lugar, el conocimiento de que los cambios que ocurren dentro del sistema nervioso central pueden contribuir a los estados del dolor. Estos cambios centrales pueden amplificar el modesto tráfico nociceptor de entrada, y pueden modular el tráfico del impulso sensorial desde los tejidos normales, para que conduzca el dolor. Incluso con mayor malicia, pueden generar por sí solos un tráfico del impulso nociceptor. Claramente, estos cambios centrales poseen implicaciones para el tratamiento. Tradicionalmente, la respuesta al dolor incipiente se asociaba al empeoramiento de los tejidos, mientras que, de hecho, puede reflejar simplemente el proceso de mala adaptación del sensorio central.

Un segundo hallazgo de investigación que ha tenido un gran impacto en la fisioterapia consiste en que algunos de los cambios centrales comparten una biología similar a los eventos sinápticos asociados con la memoria, afectando a la potenciación temprana a corto y, después, a largo plazo. Una implicación estriba en que, una vez establecidos, estos cambios centrales pueden volverse permanentes, igual que una memoria a largo plazo se convierte en fija (Basnaum 1996, Gifford 1998b, Katz & Melzack 1990, Sandkuhler 2000, Zimmermann 2001).

De este modo, sólo a partir de estas dos cuestiones, se dieron cuenta de lo siguiente. Primero, quedó olvidado todo el conjunto de pruebas físicas que se basaban en la veracidad de la respuesta al dolor como reflejo de la alteración tisular. La sensibilidad de los tejidos a la palpación, respuesta al dolor en la pruebas físicas, y la respuesta al dolor fugaz requería una interpretación más amplia. Ésta tenía que incluir una consideración de variables psicológicas (Waddell et al 1984, Watson 2002).

En segundo lugar, la percepción del dolor no tiene que coincidir, necesariamente, con la lesión o con la anomalía física. Puede que una respuesta dolorosa no se localice exactamente en el lugar de la lesión (Cohen 1995, Gifford 1998b). Muchos fisioterapeutas bien informados enseñan en la actualidad a los pacientes afectados de problemas secundarios al dolor crónico que gran parte de lo que perciben y de la sensibilidad tisular, es dolor referido o dolor causado por problemas funcionales con el *procesamiento* de la información sensorial –que el mecanismo del dolor, o la razón del mismo, es, en gran medida, neurogénico más bien que estar relacionado directamente con la anomalía de sus tejidos, incluso aunque ése sea el lugar donde es percibido. La intención consiste en proporcionar al paciente el conocimiento que le ayude a reducir el temor a la lesión por la actividad y el miedo a que el dolor aumente, para que se pueda producir la recuperación física con mayor confianza. La reducción del temor de esta forma suele facilitar un significativo primer paso, encaminado a posibilitar la reactivación y el retorno a la confianza funcional (Vlaeyen & Linton 2000). La reducción del miedo y la ansiedad ante el dolor y el deterioro puede también promover un cambio beneficioso de atención, apartándola del mismo dolor (Gifford 1998b).

En tercer lugar, no era probable que fuera fácil curar el dolor continuo que tiene mayor tendencia a persistir, o si desaparecía durante el tratamiento, podía volver a aparecer fácilmente, produciendo los puntos desencadenantes adecuados (Deyo 1993). Por ello, los tratamientos centrados en el dolor para los dolores de mala adaptación pueden tener un valor limitado a largo plazo. Como resultado, se ha producido un cambio hacia estrategias cuyos objetivos primarios sean la recuperación funcional, junto con enfoques de manejo del dolor centrados en el paciente (Harding 1998a, Harding et al 1998, Main & Spanswick 2000, Wittink & Mitchel 1997).

En cuarto lugar, para el paciente, los temas como concentrarse en el dolor, preocuparse por el mismo, frustrarse y angustiarse con él, estar desocupado o descansando con él puede contribuir a fijar y establecer el dolor permanentemente. Se ha sugerido que, para algunos pacientes, los esfuerzos durante el tratamiento inicial que implican centrarse en el dolor, ser guiados por el mismo y el temor irracional al daño estructural pueden, en realidad, crear cronicidad (Levine et al 1982, Villemure & Bushnell 2002, Zusman, 1997, 1998).

Finalmente, los mecanismos centrales de mala adaptación crónica, y por ende el dolor crónico, se pueden prevenir si se implantan tempranamente programas de tratamiento y control del mismo (Linton 1998, 1999). Los fisioterapeutas implicados en el tratamiento y la rehabilitación de trastornos que cursan con dolor musculoesquelético agudo han estado solicitando derivaciones tempranas, con el potencial que ello supone para una reactivación y recuperación más rápida. Vale la pena destacar también que muchos de los efectos probados con las terapias pasivas se producen en esta etapa. Los pacientes con dolor e incapacidad crónica compleja, a cuyos problemas se ha negado a menudo una atención justa o a quienes se ha despreciado o considerado sospechosos, suelen sentir un gran alivio cuando se encuentran con médicos que se sienten cómodos con su relato, a quienes pueden explicar sus características, y normalizarlas empleando términos racionales que reduzcan el temor, y que pueden, posteriormente, tratarlos como a pacientes normales y reales. La explicación adecuada del dolor a los pacientes constituye una habilidad importante, pero subestimada, que precisa una atención urgente en el entrenamiento fisioterapéutico (véase Butler & Moseley 2003).

LA INTEGRACIÓN DE LA FUNCIÓN Y EL DETERIORO

Muchos pacientes afectados de una forma u otra de dolor musculoesquelético pierden la funcionalidad de alguna manera, y pueden quedar «descondicionados» a consecuencia de ello (Main et al 2000b); esto hay que tratarlo. La fisioterapia está intentando alejarse del enfoque unidimensional, ineficaz en gran medida, en el alivio de la respuesta dolorosa, para dirigirse hacia la función y movimiento normales, discurriendo paralelamente a las modalidades apropiadas de alivio del dolor.

El movimiento que se lleva a cabo con miedo y trepidación, es probable que provoque una gran tensión y recelo, además del incremento en la atención prestada al dolor. Contrariamente, el movimiento apropiadamente orientado hacia un objetivo, en el que el paciente se siente dueño del control, se dirige a un contexto en el que existe poco o ningún temor, y puede constituir un maravilloso punto de partida para la recuperación. Esto hace necesario poseer mucha habilidad y la integración de los principios cognitivo-conductuales. Este enfoque es válido tanto para los estados de dolor crónico como agudo (Harding 1998a, Harding & Williams 1995, Klaber Moffett 2002a, Klaber Moffett et al 1999, 2004, Muncey 2002a).

El movimiento es, en algunos aspectos, la «modalidad» de dolor olvidado que resulta más relevante en la prevención de la incapacidad y de la toma innecesaria de medicación (Fig. 40.1) (Waddell 1998, p 252).

En las estrategias de razonamiento ideadas para los fisioterapeutas, se propusieron dos categorías relacionadas con amplios movimientos para que fueran consideradas en la valoración y en el tratamiento (Butler 1998, Gifford 1998c, Jones & Rivett 2004): *restricción de actividad* (o limitación funcional) y *deterioros físicos*.

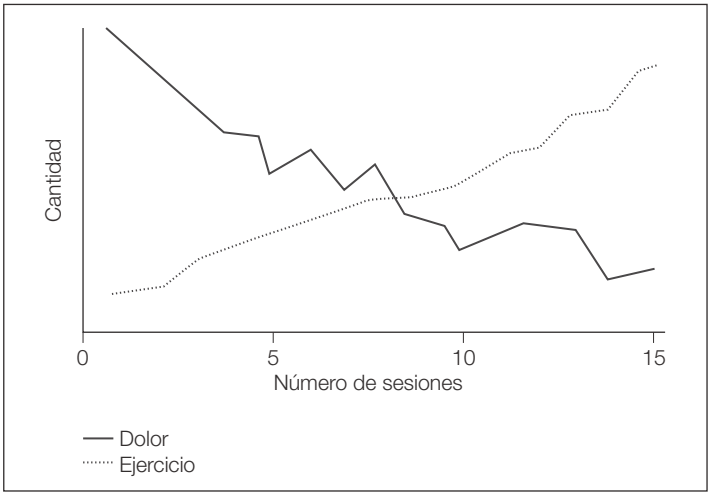


Fig. 40.1 Importancia de los incrementos aumentados de los niveles de actividad. Ilustración esquemática de que, al contrario de lo que se cree comúnmente, el incremento en el ejercicio no provoca aumento del dolor sino que, en realidad, conduce a la reducción progresiva de los niveles dolorosos. (Adaptado con autorización de Fordyce et al 1981. Copyright 1981 Elsevier Ltd.)

La *restricción de actividad* o limitación funcional está relacionada con lo que los pacientes manifiestan que está relacionado con sus dificultades funcionales, a consecuencia de su problema con el dolor. Por ejemplo, un paciente con una historia de 2 meses de dolor en la espalda y ciática puede manifestar que no puede o no desea caminar o permanecer de pie durante mucho tiempo, que tiene dificultades para sentirse cómodo al estar acostado y al dormir, o que no es capaz de estar sentado más allá de unos cuantos minutos, antes de necesitar moverse. Consecuentemente, hay dos aspectos a tomar en consideración: los que se relacionan con el movimiento y la actividad, y los que están ligados a la inactividad y el reposo. A menudo, los pacientes necesitan ayuda para rehabilitarse en ambos aspectos.

Esta categoría incluye términos como *discapacidad* y *restricción de la participación*, siguiendo la línea de terminología de la World Health Organization (Jones & Rivett 2004). Además, los terapeutas están ani-

mados a considerar no sólo las restricciones de la actividad y la participación de los pacientes, sino también sus capacidades (Jones & Rivett 2004). Mientras que las restricciones suelen relacionarse con los objetivos de los pacientes, es necesario comprender las capacidades de las que disponen en ese momento para sacar más provecho del cuadro completo de su experiencia dolorosa. Las capacidades de un paciente proporcionan también una útil revelación hacia dónde puede estar el punto de comienzo de su reentrenamiento o reactivación. Si se dirige a los pacientes únicamente hacia las actividades que ya no pueden realizar, el resultado suele ser la continuidad de la realización insatisfactoria y el fracaso.

Los términos *deterioros físicos* se relacionan con los signos físicos de los que el paciente puede no ser consciente hasta que se revelan durante el examen físico. De este modo, un paciente con dolor de espalda y ciática puede presentar los siguientes deterioros: restricción de movimientos lumbares o mala calidad de los mismos, incremento de la sensibilidad de los tejidos que rodean la columna, aumento del tono de la musculatura subyacente a las áreas dolorosas o más allá de las mismas, rigidez e hipomovilidad de la cadera, pérdida de confianza en la actividad de la pierna (p. ej., dificultad o aumento del esfuerzo necesario para realizar un pequeño paso ascendente, o escaso equilibrio en la pierna correspondiente), desequilibrio muscular, debilidad en la pantorrilla relacionada con una neuropatía menor y disminución de los reflejos de la pantorrilla.

Esta lista de hallazgos frecuentes pone de relieve muchos deterioros potenciales que pueden ser dirigidos con mucha eficacia durante el programa de tratamiento. Ésta constituye una desviación masiva respecto a los enfoques tradicionales de este tipo de problemas, en que el enfoque terapéutico, quirúrgico o investigador se centra en la fuente del problema de la espalda e ignora lo relacionado con los deterioros y las consecuencias funcionales.

Sin embargo, téngase en cuenta que Simmonds (Simmonds 1999, Simmonds et al 2000) ha señalado la cuestión de otorgar demasiada atención a la corrección de los deterioros físicos a costa de la función, manifestando:

> Es admisible que muchas de las estrategias de los movimientos alterados expresadas por los pacientes con deterioros sean, en realidad, las más eficientes y efectivas para ese paciente concreto. Para algunos de ellos, puede resultar más importante ser capaz de llevar a cabo una tarea que preocuparse por cómo la completarán.

Está claro que es necesario un enfoque cuidadosamente equilibrado para abordar y priorizar las intervenciones para los deterioros que las necesiten.

Simmonds (2002) ha concedido atención a los modelos de discapacidad de la World Health Organization y de Nagi (1991), proponiendo un modelo con componentes interrelacionados bidireccionalmente para representar mejor los cambios actuales del tratamiento y los conceptos de valoración que se aplican al dolor musculoesquelético (véase Fig. 40.2).

Se recomiendan las siguientes definiciones (Simmonds et al 2000):

- La *patología* se define como un cambio en la estructura básica, debido a enfermedad o lesión. Los diagnósticos pueden realizarse mediante el empleo de imágenes o pruebas sanguíneas.
- El *deterioro* se define, según el modelo de la World Health Organization, como cualquier pérdida o anomalía de la estructura o función psicológica, fisiológica o anatómica. Las mediciones del deterioro físico, muchas de las cuales se han criticado por ser notoriamente inexactas, incluyen: amplitud de movimiento articular, inestabilidad, fuerza muscular e intensidad del dolor. Las mediciones de la ansiedad o la depresión son ejemplos de las medidas de los parámetros psicológicos.
- La *limitación funcional* (sinónimo de restricción de actividad) se define como el compromiso de la capacidad para realizar las tareas de la vida cotidiana. Por ejemplo, caminar, sentarse y levantarse, subir escaleras, levantar peso y arrodillarse, además de problemas asociados con la inactividad, como permanecer de pie, acostado o sentado. Esto se valora mejor mediante una combinación de las manifestaciones del paciente y la realización de la tarea de la medición clínica (Simmonds 1999, 2002, Simmonds et al 2000).
- La *discapacidad* (que se relaciona con la restricción de la participación) se define como la incapacidad de realizar un rol esperado en la sociedad. Una persona incapaz de volver al trabajo a causa del dolor musculoesquelético se considera discapacitada.

Lo que tiene de especial el modelo bidireccional de Simmonds (Simmonds 2002) es la interdependencia de cada uno de los componentes. Para el tratamiento, esto significa que los cambios en la función pueden influir en la discapacidad, en los deterioros y en la patología, como los cambios de la misma pueden influir a la inversa. Sentirse cómodo con la idea de que la función y la discapacidad influyen en el deterioro y la patología, constituye un paso importante hacia un enfoque más abierto, productivo y multidimensional de los problemas relativos al dolor clínico con los que se enfrentan los terapeutas. El dolor, aunque constituya la queja primordial, es sólo parte del problema.

Se sugiere aquí que se unan los mecanismos tisulares, los mecanismos del dolor y los factores psicosociales, en el modelo de Simmonds (Fig. 40.3).

De esta forma, se percibe que se pueden producir cambios en el dolor y mejorías en los tejidos sanos cuando mejoran los deterioros y se recupera la funcionalidad. La mejora de la funcionalidad y de los deterioros proporciona la oportunidad de mejorar el dolor, y justo esa mejoría del dolor puede proporcionar una oportunidad para mejorar la funcionalidad. Este modelo tan integrador y perceptible permite una formidable (y cambiante) opción de posibilidades terapéuticas y de tratamiento para pacientes afectados de dolor musculoesquelético. En la actualidad, los hallazgos de la investigación clínica relativos al tratamiento y manejo de la lumbalgia están presionando para que se conceda mayor énfasis a

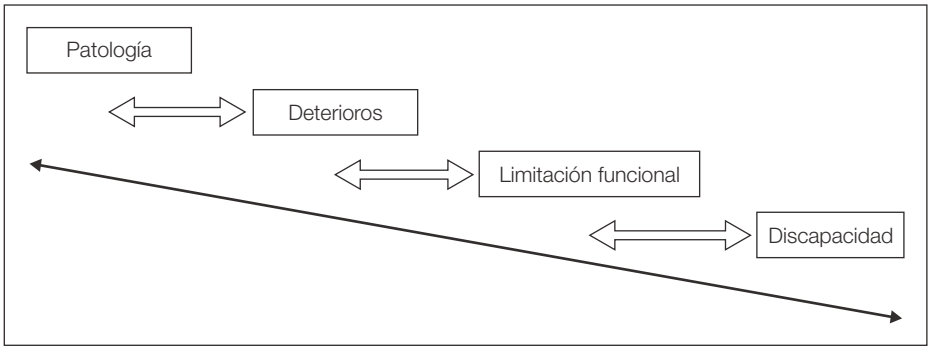


Fig. 40.2 Modelo bidireccional de discapacidad de Maureen Simmonds. (Adaptado de Simmonds 2002. Copyright 2002 The International Association for the Study of Pain.)

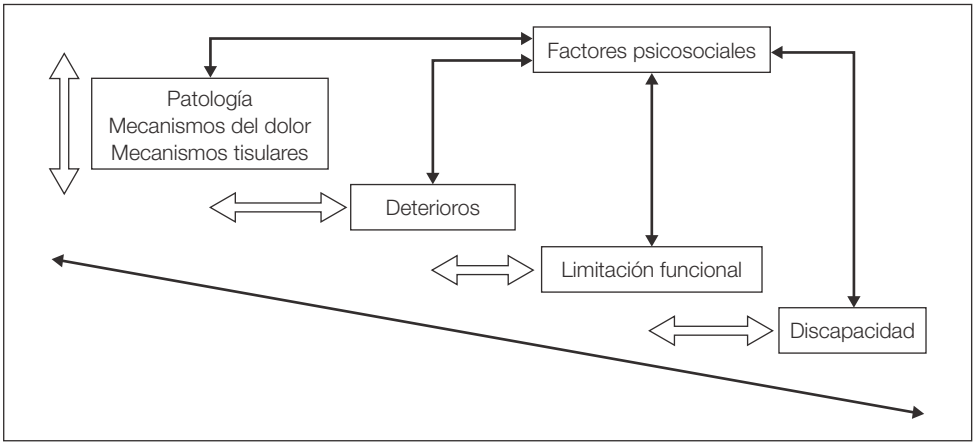


Fig. 40.3 Adición de los mecanismos del dolor, mecanismos hísticos y factores psicosociales al modelo bidireccional de Simmonds.

la valoración y tratamiento de los hallazgos del lado derecho del modelo (función y discapacidad), siempre que se sitúen dentro de un marco biopsicosocial (Clinical Standards Advisory Group 1994), Royal College of General Practice 1996, Simmonds et al 2000).

Se ha pedido insistentemente a los fisioterapeutas que consideren que la función y la representación física están determinadas por factores físicos, psicológicos y ambientales, y que se deben considerar todos los aspectos (Watson 1999a).

Tradicionalmente, a la evitación por dolor se ligan la alteración de la función y los patrones de movimiento. No obstante, se ha expandido esta interpretación porque se ha comprobado que, en algunos individuos, la anticipación y el miedo a crear el dolor, o el temor a la reaparición del daño, eran suficientes para influir en el movimiento y en la función (Vlaeyen & Linton 2000). Como señala Simmonds (2002), en la actualidad se cuenta con una extensísima investigación que confirma la influencia significativa de las cogniciones y emociones en el carácter (calidad y cantidad) del movimiento funcional, dentro del contexto del dolor y la enfermedad. La disfunción del movimiento asociada con el dolor es, en consecuencia, una mezcla compleja de factores cuya revelación requiere una considerable habilidad, valoración y restauración. A un nivel básico, esto significa que se pueden producir mejoras significativas una vez que el paciente se sienta seguro de que no hay peligro en el movimiento, y se le pueda mostrar la forma de iniciar y progresar los movimientos sin temor.

El modelo interactivo y multidireccional de siete etapas de la discapacidad asociado con el dolor crónico propuesto por Main et al (Main et al 2000b; véase Fig. 40.4) establece las interrelaciones de los muchos factores implicados. Se cree aquí que el modelo, especialmente si se le considera en sus siete etapas interrelacionadas, proporciona uno de los marcos más útiles clínicamente para una mejor comprensión del tratamiento del dolor crónico, y también para la apreciación de los rasgos importantes para ayudar a la fisioterapia en su papel preventivo del dolor crónico y de la incapacidad relacionada con el mismo durante las etapas iniciales.

INTEGRACIÓN DEL CEREBRO Y FACTORES PSICOSOCIALES

Un problema significativo de la fisioterapia estriba en que es, por naturaleza, una terapia física, y que, aunque se reconoce durante la formación la inclusión de factores psicológicos y sociológicos, muchos los consideran externos al ámbito de esta profesión, o relevantes únicamente en algunos estados de dolor crónico complejo. Debido a que el incremento de la investigación sobre el dolor en la zona baja de la espalda demuestra que el resultado está determinado por factores psicosociales tanto o más que por factores físicos, ya no se puede justificar esta omisión (Mancey 2000, Waddell 1998). En la actualidad, se recomienda con mucho énfasis a los fisioterapeutas la inclusión de la valoración y del manejo psicosocial apropiado (Watson 1999b, 2002, Watson & Kendall 2000). El propósito de detectar el aspecto psicosocial no es determinar la adecuación de la fisioterapia para un paciente determinado sino actuar como guía para adaptar la estrategia de tratamiento más apta.

El *modelo de organismo maduro* constituye un intento de enfrentarse al problema de integrar una actitud más abierta para la comprensión y manejo de las manifestaciones complejas del dolor musculoesquelético.

Modelo de organismo maduro

El modelo de organismo maduro (Gifford 1998d,e) fue creado como un instrumento pedagógico para los fisioterapeutas que se enfrentan al dolor. También ha sido empleado clínicamente como instrumento de enseñanza para ayudar a los pacientes a apreciar la naturaleza o el impacto más amplio del dolor, y para ayudarles después a comprobar las muchas opciones disponibles.

Este modelo intenta integrar al sistema nervioso central, el cerebro y la mente y a sus estímulos de entrada y salida en los procesos de razonamiento fisioterapéutico para todos los problemas de los pacientes, ya sean de naturaleza aguda o crónica. Este objetivo constituye también un cambio de pensamiento, alejado del modelo de dolor biomédico lineal, seriado y puramente sensorial del dolor, con un sesgo ascendente que comienza en los tejidos y termina en el cerebro, hacia un modelo biológico más completo, que es continuo y circular (véanse las Figs. 40.5 y 40.6).

El modelo del organismo maduro incluye las sensaciones del organismo, procesos, respuestas y la recuperación de la amenaza de un organismo a todos los niveles. Al hacerlo, ayuda a considerar los procesos normales y naturales de la recuperación, además de cualquier otro evento y posibilidad que se pueda producir después de la lesión y que pueda influir en el rendimiento de los procesos requeridos.

El dolor puede considerarse más bien como un cambio de comportamiento producido por una respuesta a la amenaza (o a la percepción de una amenaza), en la que la finalidad primaria consiste en restaurar la homeostasis, mantener la función y continuar con la vida. Consecuentemente, el dolor sólo es parte de la respuesta al estrés. De esta forma, el sistema nociceptivo, en lugar de ser descrito como un sistema dedicado al dolor, se convierte, junto con otras rutas inmunes y hormonales o humorales, en parte de un tejido o sistema de detección del cuerpo, que analiza en todo momento el estado de los tejidos y de las estructuras inervadas.

El escrutinio central implica recoger y valorar la información procedente del ambiente, de los tejidos y del interior del cerebro mismo. De este modo, en caso de una lesión aguda del tejido, el sistema nervioso

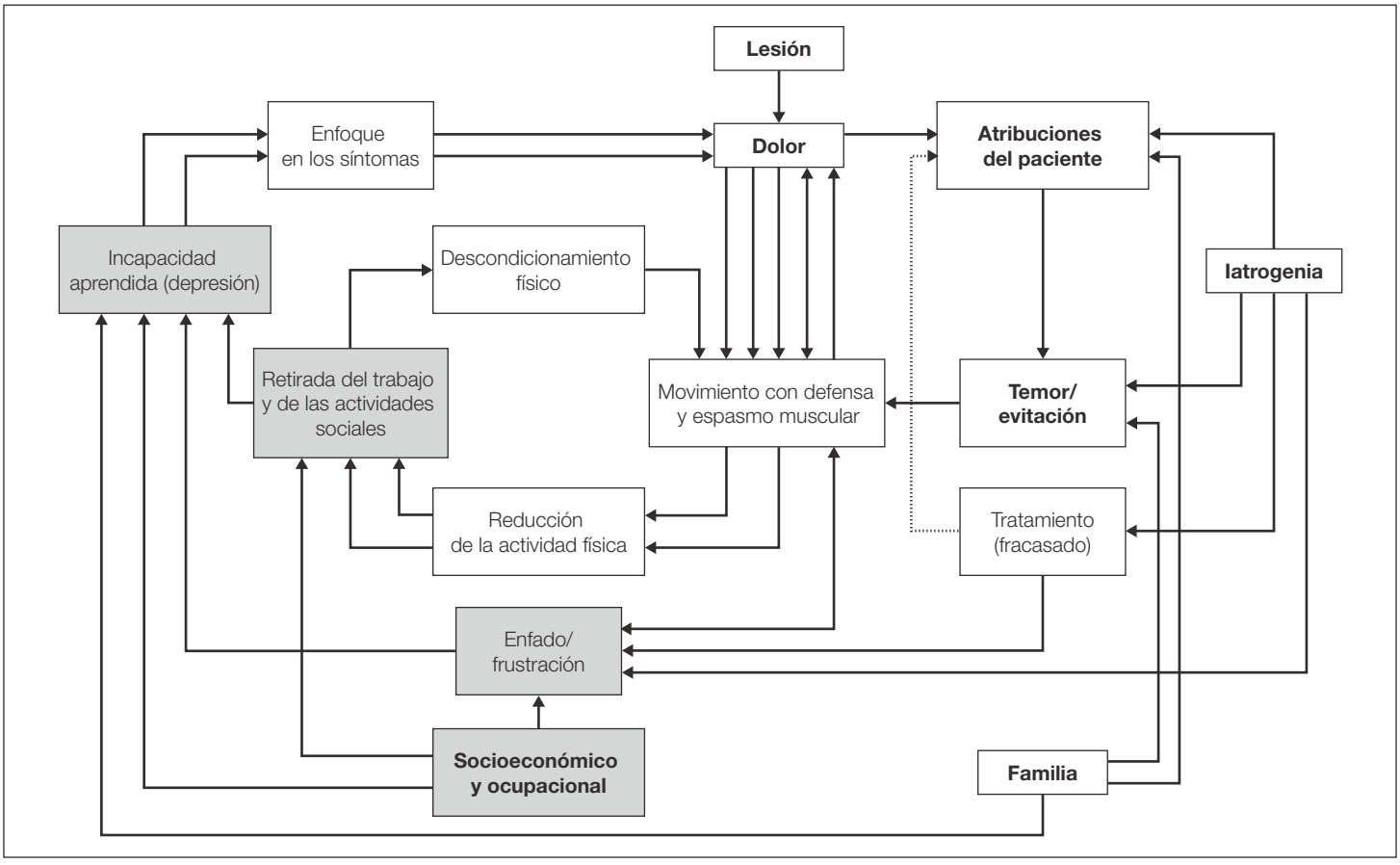


Fig. 40.4 Modelo de discapacidad de siete etapas de Main, Spanswick y Watson. Este diagrama representa las siete etapas al completo. (Reproducido con autorización de Watson P. En Main et al 2000b. Copyright 2000 Elsevier Ltd.)

central del organismo maduro puede acceder a la conciencia apropiada o a las memorias subconscientes, a la información, a las experiencias pasadas, a los comportamientos satisfactorios anteriores y demás aspectos que puedan ser relevantes para la situación y que puedan influir en los patrones de respuesta últimos elegidos en la batalla para restaurar la homeostasis. Donde ha habido una lesión, esto puede incluir la producción de dolor, una respuesta emocional y un cambio en el comportamiento físico, además de respuestas primarias fisiológicas adecuadas que facilitan los requerimientos psicológicos y conductuales de la recuperación. Estas respuestas, o estímulos de salida, influyen a su vez en los tejidos, en las vías de detección y, así, en las respuestas posteriores.

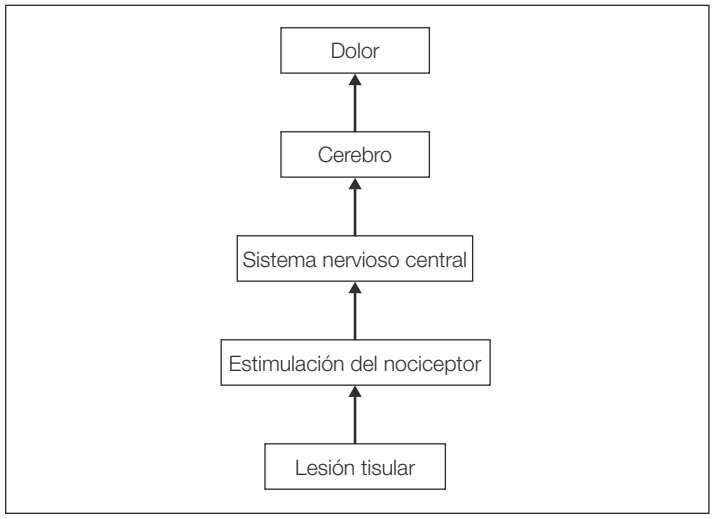


Fig. 40.5 Modelo ascendente lineal del dolor.

La forma en que un individuo responde y reacciona ante el dolor es predictiva respecto a la rapidez y grado de recuperación (Watson 2000b). Un ejemplo es el paciente que siente temor del dolor y de la repetición de la lesión de los tejidos que él cree que son los responsables. El dolor y los comportamientos que evitan la actividad tienen el potencial de conducir a un descondicionamiento progresivo del tejido y de la herida, a una curación inadecuada, a una retirada del trabajo y de la actividad social, y a una pérdida general de salud y bienestar que pueden llevar al inicio de la depresión. Desde la perspectiva del modelo del organismo maduro, al igual que desde los modelos de Main et al (Main et al 2000b; Fig. 40.4) y modificado de Simmonds (2002, Fig. 40.3) comentados anteriormente, la valoración del dolor y la aplicación del tratamiento en el contexto aislado de un tejido único o de un mecanismo de dolor único parecen biológicamente inaceptables.

El modelo interactivo de retroalimentación, circular y proyectado hacia delante, que intenta presentar el modelo de organismo maduro, parece estar respaldado por las propuestas recientes de Damasio (2003). Éste proporciona evidencias convincentes que apoyan la propuesta de que nuestro estado mental y nuestros sentimientos de bienestar son un reflejo de nuestro estado fisiológico. De ahí que un estado de dicha esté relacionado con lo que él denomina *coordinación fisiológica óptima*. De esa forma, el cerebro percibe a su propio cuerpo y al ambiente, y le otorga una etiqueta de «sentimiento». Si es bueno y compatible con la salud y con la supervivencia, los sentimientos que derivan de él son placenteros; si es amenazador, los sentimientos son de aversión. El autor propone críticamente que el empleo de fármacos,

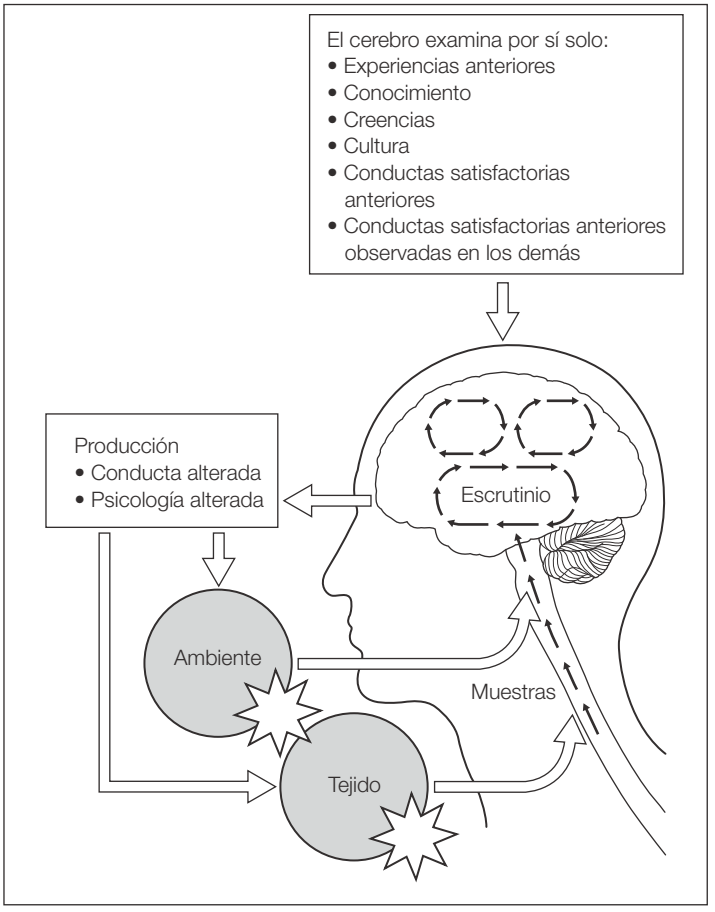


Fig. 40.6 Modelo del organismo maduro. (Reimpresión de Gifford & Thacker 2002. CNS Press.)

por ejemplo, analgésicos, mediante la interacción con los canales de los sentimientos o mapas nerviosos asociados con la monitorización física, en realidad falsean el verdadero estado corporal. Sugiere, empleando ejemplos del efecto de rebote que producen algunos fármacos que alteran el humor, que esta falsa mejoría es, probablemente, biológicamente inasequible y un preludio del empeoramiento de la función (Damasio 2003). Este hallazgo parece estar infravalorado por la conveniencia de la reducción de la toma farmacológica hallada por algunos equipos dedicados al tratamiento del dolor crónico (Spanswick 2000). Por otro lado, no existe discusión sobre los mecanismos de mala adaptación o la sugerencia de que los mapas nerviosos asociados con las sensaciones parecidas al dolor pueden estar formados inadecuadamente y, consecuentemente, pueden ser una representación errónea o exageración del verdadero estado del cuerpo (Melzack 1996). Un ejemplo cotidiano útil de mecanismo de mala adaptación podría ser la naturaleza intensa y constante del dolor de algunas ciáticas agudas o subagudas. El dolor puede ser desproporcionado respecto al deterioro físico que existe.

Para la fisioterapia, el mensaje importante procedente del trabajo de Damasio (2003) es que la salud y el bienestar del cuerpo son vitales para la generación de los sentimientos y emociones positivas que bien pueden influir en la reducción del dolor. El mensaje de los tres modelos que aquí se presentan consiste en pensar siempre en términos multidimensionales y multidireccionales y, consecuentemente, en múltiples dianas y opciones de tratamiento con cada paciente.

Para la fisioterapia, las evidencias actuales presentan un aval para las estrategias de tratamiento «en paralelo» que favorecen y aumentan el bienestar físico a la vez que tratan los aspectos positivos de nuestro estado mental interno (psicológico) y externo (social y ambiental). El entrenamiento físico, la reactivación y el ejercicio en un contexto psicosocial erróneo, probablemente no serían productivos. Resulta tan inútil enseñar a un paciente un ejercicio para mejorar la amplitud de un movimiento articular, como lo es administrarle una pastilla de un analgésico si su actitud y su consideración de los mismos no están armonizadas con las de las personas que lo prescriben (Mackin 1997). Para que la fisioterapia sea eficaz, el fisioterapeuta tiene que trabajar mucho con el paciente para crear la atmósfera y el contexto correctos para obtener los mejores resultados.

Modelo biopsicosocial

El modelo biopsicosocial propuesto por Waddell (1987), centra la atención en el impacto de la respuesta del paciente ante las situaciones, y del impacto de su trabajo y ambiente social, además del impacto de cualquier anomalía hística, del dolor y de los factores biomédicos relevantes en la progresión durante el problema y el eventual resultado. Ahora se reconoce que los factores psicosociales predicen el resultado del dolor en la parte baja de la espalda mucho mejor de lo que lo hacen los hallazgos físicos y biomédicos (Watson 1999b). Mientras la mayor parte de la investigación reciente se centra en este último tipo de dolor, resulta razonable esperar que los factores psicosociales tengan también un impacto significativo sobre otros estados de dolor y de discapacidad musculoesquelética benigna. Por ejemplo, Borkan et al demostraron que para un grupo de pacientes ancianos tras una fractura de cadera, las perspectivas de la causa subyacente de su fractura eran mejor factor de predicción del resultado ambulatorio a los 3 y 6 meses que ninguna otra medición biomédica orientada tradicionalmente al resultado físico (Borkan et al 1991).

Parece que, en la actualidad, sólo estamos comenzando a obtener un cuadro mucho más claro del por qué algunos pacientes se recuperan bien mientras que otros no lo logran en las mismas condiciones. Y esta comprensión del curso posee el potencial de ayudar a prevenir el dolor crónico y la incapacidad física relacionada con el mismo.

El modelo biopsicosocial propuesto por Waddell (1987) ponía de relieve la *interacción* de los siguientes factores para la consideración del resultado y, consecuentemente, del manejo terapéutico:

- dolor,
- actitudes y opiniones,
- alteraciones psicológicas,
- comportamiento en la enfermedad, y
- ambiente social.

Los fisioterapeutas se encuentran en una posición importante para valorar y modular varios de estos factores.

UNA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO INTEGRADO PARA LA FISIOTERAPIA

Se ha propuesto el enfoque de la «cesta de la compra» como valoración del trabajo y modelo de tratamiento que integra nuevas ideas, aunque al mismo tiempo se mantenga el contacto con las terapias y enfoques actuales, pero situándolos en un contexto más amplio y apropiado. En efecto, es una compartimentalización fisioterapéutica de los rasgos importantes de los modelos biopsicosociales y de discapacidad ya comentados. Inherente a esta estrategia, se encuentra la recogida del material relevante del paciente que puede ser administrado, adaptado, aceptado, mejorado y resuelto empleando una combinación equilibrada de lo que aportan el paciente y el terapeuta. El énfasis se decanta hacia el autocontrol, la responsabilidad y la participación del paciente, en lugar de estar dominado en exceso por tratamientos pasivos y centrados en el dolor (Klaber Moffett 2002a).

La cesta de la compra contiene seis compartimentos interrelacionados (véase Cuadro 40.1), y todos ellos pueden precisar ser valorados con el potencial de tratamiento y control de manera paralela. De esta forma, el tratamiento de un paciente afectado de una ciática subaguda puede incluir la explicación adecuada del problema, que está dominada por una información tranquilizadora (causas, curso probable y comportamiento normal del dolor); la explicación de la estrategia de tratamiento y control, además del resultado probable, usando la mejor evidencia disponible; un programa de deambulación gradual; un programa de ejercicio gradual para mantener el condicionamiento físico; ejercicios graduales para mejorar la debilidad muscular y funcional de la pierna, debida a la neuropatía o al dolor; ejercicios generales y/o específicos para la espalda y la pierna, a fin de mantener o mejorar la fuerza, la capacidad articular y la salud; empleo equilibrado del reposo y la actividad, utilizando principios de incremento y adecuación (Harding 1998a, Shorland 1998); relajación, ergonomía y empleo apropiado de la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) para el tratamiento del dolor; mantenimiento del condicionamiento del tronco y los miembros superiores, y ayuda en la preparación de la vuelta gradual al trabajo (Gibson et al 2002). La integración y dosificación adecuadas de todo esto, no consiste en una receta que se pueda prescribir para una alteración sino que más bien está dirigida a la presentación, la capacidad y los objetivos negociados del paciente a modo individual.

Todo esto contrasta severamente con la prescripción rígida de uno o dos ejercicios para la espalda y la asistencia regular del tratamiento empleando cualquiera del extenso número de tratamientos y modalidades pasivas.

Cuadro 40.1 El enfoque de la «cesta de la compra»

- Compartimento 1: factores biomédicos
- Compartimento 2: barreras psicosociales a la recuperación
- Compartimento 3: capacidades y restricciones de actividad y participación
- Compartimento 4: impedimentos físicos
- Compartimento 5: buena forma física
- Compartimento 6: dolor

Compartimento 1: factores biomédicos

Los fisioterapeutas están entrenados para tener una gran habilidad en la confección de la historia y la valoración física del dolor musculoesquelético. Parte de la preparación actual que se imparte en casi todo el mundo incluye la realización de triage y del reconocimiento de patologías o lesiones graves, y la presencia de trastornos en los que resulte apropiado efectuar una derivación del paciente para valoración y tratamiento médico apropiado que, probablemente, sea beneficioso para el paciente (Muncaey 2002a).

Sin embargo, la gran mayoría de los estados de dolor musculoesquelético que se observan en medicina primaria y que llegan a los fisioterapeutas es de origen benigno, pero resulta difícil ofrecerles un diagnóstico útil y exacto, teniendo hasta la fecha pocas opciones de intervención biomédica de valor probado (Nachemson 2000). Ciertamente, se ha hablado de la preocupación acerca del tratamiento médico inadecuado que, en ocasiones, puede causar deterioro (Alan & Waddell 1989, Waddell 1998).

En el contexto del pensamiento biomédico y basado en el tejido, se sugiere que los fisioterapeutas consideren las siguientes preguntas relacionadas con sus pacientes (Gifford 2002c).

¿Es grave la enfermedad y requiere una investigación adicional o un tratamiento médico apropiado e intervención? Es preciso considerar lo siguiente (véase Royal College of General Practice 1996, Waddell 1998):

- Enfermedad, trastorno o lesión neurológica.
- Patologías graves: tumor, fractura o inestabilidad biomecánica.
- Enfermedad inflamatoria.

¿Es competente el sistema nervioso? Esto requiere una diestra valoración de los reflejos, de la sensibilidad y de la fuerza muscular. Los fisioterapeutas se suelen implicar en el tratamiento de los trastornos dolorosos en los que es evidente el franco deterioro de la función nerviosa, por ejemplo, en el tratamiento y rehabilitación de problemas de una raíz nerviosa como es la ciática. Es muy deseable la colaboración con los médicos de atención primaria, pero la derivación al especialista no suele ser esencial, a menos que se produzca una disfunción neurológica rápida, grave y progresiva (Waddell 1998). Las directrices para el tratamiento del dolor lumbar destacan particularmente la necesidad de la derivación urgente ante la evidencia del síndrome de la cola de caballo. Para algunos problemas de la raíz nerviosa, la solución puede ser quirúrgica, pero la derivación no es urgente a menos que el deterioro sea rápido (Royal College of General Practice 1996, Waddell 1998).

Un examen neurológico competente que revele una función normal proporciona una seguridad excelente tanto al terapeuta como al paciente. Por ello, se recomienda que los profesionales clínicos se tomen su tiempo para explicar los hallazgos al paciente y les infundan confianza (Klaber Moffett 2002a, Linton 1998). También son comunes los déficit funcionales modestos, y, por la misma razón, es necesario explicarlos y regularizarlos en cuanto sea posible.

¿El tejido que duele o que puede ser responsable del daño está estable o es lo bastante fuerte para recibir una carga progresiva y para mantener y restaurar su función? Dado que la reactivación temprana es el objetivo primario recomendado, los médicos y sus pacientes necesitan tener la confianza de que las estructuras que duelen o son responsables del daño puedan soportar carga.

La aplicación de carga y la reactivación progresiva puede lograrse únicamente en una atmósfera de confianza. Para lograrlo, los profesionales clínicos tienen que considerar aspectos como el tiempo transcurrido desde el inicio, los detalles del mecanismo de lesión y las fuerzas implicadas, la estabilidad mecánica de los tejidos y el tiempo o etapa de curación, además de la salud general, la edad y el bienestar del paciente.

El punto de vista que tiene Waddell de la salud es muy amplio (Cuadro 40.2).

Cuadro 40.2 • Visión fisiológica de la salud, de Waddell

- El uso continuado es esencial para el mantenimiento de la salud: «úsalo o piérdelo»
- La función estimula y mantiene la estructura
- El uso conduce a la mejora de la capacidad funcional, la buena forma física y la realización
- El movimiento promociona la recuperación de la salud

(Reimpresión con autorización de Watson 2000. Copyright 2000 Elsevier Ltd.)

Puede resultar relevante la consideración de los mecanismos del tejido y de si los procesos subyacentes son adaptativos o no lo son. Por ejemplo, un mecanismo inflamatorio puede estar funcionando en asociación con una curación inicial normal, y a partir de ahí puede ser considerado como adaptativo. La opción clínica consiste, entonces, en evitar intervenciones que pueden lesionar los mecanismos inflamatorios, y centrarse en el ritmo apropiado de la rehabilitación. En la actualidad,

se recomienda mucho la movilización gradual de la actividad de los tejidos en curación, en combinación con el control y el tratamiento adecuado del dolor (Waddell 1998).

Si la inflamación se considera mal adaptada o indeseable, las opciones de tratamiento suelen incluir la aplicación de la mayoría de las modalidades de fisioterapia, asociadas al empleo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos y de otros fármacos modificadores de la inflamación. Será de consideración vital el mantenimiento, modificación y restauración de la función.

¿Qué mecanismos dolorosos están funcionando? ¿Se les puede considerar adaptativos y útiles o todo lo contrario? Es importante destacar que la localización del mecanismo del dolor (Gifford & Butler 1997) suele ser tentativa. Incluso entonces, para los terapeutas suele ser útil racionalizar y buscar el sentido de la presentación. Éstos pueden, entonces, usar su conocimiento para proporcionar al paciente una explicación bien razonada.

Por ejemplo, donde estén funcionando los mecanismos centrales mal adaptados, es muy posible que el dolor sea misterioso y preocupante y, con frecuencia, se le den explicaciones inadecuadas procedentes de encuentros médicos previos. Por lo general, estos pacientes agradecen una explicación bien documentada y racional de su dolor. Una explicación que reconceptualice el problema lejos de la noción de la debilidad y el deterioro del tejido, suele ser el punto a partir del cual pueden progresar los pacientes hasta ser capaces de encontrar sendas de recuperación productivas.

Un análisis de los mecanismos dolorosos también puede ayudar a encontrar la opción de tratamiento y control, además de proporcionar información en la que se base el desarrollo y el pronóstico. Por ejemplo, se sabe que los trastornos causados por mecanismos neurogénicos subyacentes tardan más tiempo en resolverse, y presentan un resultado menos favorable (Clinical Standards Advisory Group 1994, Spitzer et al 1995).

¿Hay alguna otra intervención disponible que pueda ayudar en el control o tratamiento de la presentación? Por ejemplo, la integración de las intervenciones psicológicas junto con la fisioterapia se han recomendado para el control del síndrome de dolor complejo regional (Stanton-Hicks et al 1998, Thacker & Gifford 2002).

¿Es la presentación un síndrome común? La identificación y categorización de las presentaciones en síndromes comunes pueden ser valiosas en cuanto a que muchos tienen historias naturales bien establecidas, que los profesionales clínicos necesitan transmitir a sus pacientes para que las puedan aceptar y ajustar a su situación. Por ejemplo, en una revisión de la literatura sobre el hombro congelado presentada por Stam (1994), la historia natural se dividía en tres fases solapadas: primero, la fase dolorosa de 2 $^1/_2$ a 9 meses de duración; después, el período de rigidez, que dura entre 4 y 12 meses; y, finalmente, un período de recuperación, que puede durar tan solo 5 meses o hasta 2 años y 2 meses. El período de duración total se extendía desde 12 meses a 3 $^1/_2$ años, con un período medio de resolución de 2 $^1/_2$ años. Éste no es un trastorno que se deba tratar de 2 a 3 veces por semana mes tras mes, sino que, para ello, se requiere información y estrategias para el tratamiento del dolor; además, la salud y la función de la articulación y el músculo se deben fomentar, mantener y seguir cuando sea necesario. Se requiere urgentemente la realización de muchas más investigaciones sobre la historia natural y la precisión de trastornos comunes como éste.

Un instinto humano básico consiste en sentir y llevar el control. La información útil ayuda a los pacientes a obtener mayor control, adaptarse a la situación y, de ese modo, reducir la incertidumbre. Aquí parece vital proporcionar a los pacientes información realista y honesta acerca de la naturaleza y la evolución de su enfermedad.

Compartimento 2: barreras psicosociales a la recuperación

Para identificar a los pacientes que corren el riesgo de presentar dolor crónico y problemas discapacitantes asociados, se alienta a los fisioterapeutas a que activen la detección, para identificar y luego tratar adecuadamente todos los componentes psicosociales relevantes (Main & Watson 1999, Watson 1999b, Watson & Kendall 2000). Se pone de relieve que lo que se busca no es etiquetar el problema de un paciente como mediado psicológicamente, sino que se trata de identificar algunas de las barreras para la recuperación que pueden estar presentes, y después controlarlas y tratarlas para, finalmente, mejorar el resultado para el paciente.

La iniciativa de la *bandera amarilla* para el dolor lumbar, con sus implicaciones para la valoración psicosocial, se ha redactado para los fisioterapeutas (Kendall & Watson 2000, Main & Watson 2002, Watson 2000b, Watson & Kendall 2000). La finalidad manifiesta del desarrollo de las banderas amarillas es la siguiente.

- Proporcionar un método para la investigación de los factores sociales.
- Proporcionar un enfoque sistemático para la valoración de los factores psicosociales.
- Sugerir estrategias para el mejor tratamiento de los que sufren dolor y presentan mayor riesgo de cronicidad.

Se centraron, particularmente, en la identificación de varios factores sociales clave (Main & Watson 2002).

- Presencia de la creencia de que el dolor de espalda es dañino y gravemente discapacitante.
- Patrones de temor: evitación con reducción de los niveles de actividad.
- Tendencia al humor deprimido y a la retirada de la interacción social.
- Expectativa de que los tratamientos pasivos pueden ayudar más que la participación activa.

Estos factores se han dividido, con gran utilidad, en tres categorías (Main & Watson 2002): véase Cuadro 40.3.

Se ha recomendado a los fisioterapeutas que reestructuren su investigación psicosocial y el razonamiento narrativo asociado en torno a siete áreas clave clasificadas alfabéticamente «ABCDEFG» (véase Cuadro 40.4).

Cuadro 40.3 Factores psicosociales importante a valorar

Características del paciente
- Malentendido respecto a la causa (herida igual a daño)
- Niveles altos de malestar al comienzo del problema de dolor agudo
- Sensación de catástrofe (temor a lo peor)
- Lugar externo del control (pasivo, esperando que otros curen el problema)
- Búsqueda variada de tratamiento y médico
- Enfado sustancial (con la causa primaria, el dolor mismo y la profesión médica)
- Evitación por temor al dolor y a la actividad

Influencias externas
- Trabajo y beneficios
- Compensación y litigio
- Refuerzo familiar de la enfermedad

Factores que dependen del médico o del terapeuta
- Diagnóstico incierto o mensajes diversos de diferentes médicos y terapeutas
- Explicaciones poco claras del dolor
- Valoración o examen inadecuado
- Promesas de resultados optimistas poco realistas
- Refuerzo de la pasividad del paciente
- Confianza únicamente en la medicación o en la derivación rápida

Cuadro 40.4 Las siete áreas de investigación para los factores psicosociales

- A: actitudes y creencias sobre el dolor
- B: conductas
- C: temas económicos y de compensación
- D: temas de diagnóstico y tratamiento
- E: emoción
- F: familia
- G: trabajo

Para asistir en esta tarea, Main & Watson (2002) han adaptado el trabajo de Kendall et al (Kendall et al 1997) para proporcionar un conjunto útil de preguntas y variantes que se puedan emplear o adaptar por los médicos para valorar cada componente.

Por ejemplo, los asuntos relacionados con las actitudes del paciente y sus creencias sobre el dolor (A) pueden revelar que, desde su punto de vista, tienen los huesos o las articulaciones gravemente lesionadas o desgastadas, y que cualquier actividad indebida puede dañarles y empeorar su situación. Las presuntas relacionadas con la B (conducta) pueden facilitar que revelen si el paciente está adoptando una actitud muy pasiva frente a su recuperación descansando mucho, evitando la actividad, tomando muchos medicamentos, empleando varios dispositivos de ayuda para caminar y para sostenerse y retirándose de las rutinas normales. Está claro que las intervenciones de la fisioterapia necesitan ayudar al paciente a revaluar las situaciones, a ver las posibles consecuencias (como el descondicionamiento) y, después, a estar de acuerdo y sentirse cómodo con el inicio de un programa gradual de reactivación y recuperación de la actividad habitual, orientado según unos objetivos.

En el tratamiento de los estados de dolor agudo, todavía son muy relevantes las preguntas sobre los factores sociales y su manejo, resultando muy necesario solucionar estas cuestiones. El resultado de los programas preventivos iniciales, como los publicados por Linton (1998) es muy persuasivo:

> ... comprobamos que el programa de prevención secundaria en la atención primaria, para los que lo padecían por primera vez, redujo significativamente la discapacidad y el riesgo de cronicidad hasta una octava parte en comparación con el «tratamiento habitual». El programa incluía un examen minucioso por parte del médico y el fisioterapeuta, información diseñada para reducir el temor, la incertidumbre y la ansiedad, recomendaciones de autocuidado y recomendaciones para seguir estando activo y continuar con las rutinas diarias.
>
> (Linton 1998)

Las consideraciones del *modelo del organismo maduro*, detallado anteriormente, permiten la integración de los posibles efectos psicofisiológicos referentes a la inflamación y a la eficacia de la curación en un marco razonable. Por ejemplo, en todas las interacciones con el paciente existe la posibilidad de que el terapeuta pueda provocar cambios en las creencias relacionadas con el problema, la ansiedad y el malestar, y que esos cambios tengan una conexión con los cambios fisiológicos de los tejidos. Los estados de alta ansiedad están asociados con la producción de una respuesta de estrés, cuyo propósito biológico consiste en promocionar procesos conductuales y fisiológicos unidos a la supervivencia. Así pues, la respuesta al estrés está asociada, por un lado, con el incremento de la fisiología catabólica (destrucción), cuyo fin es proporcionar la energía necesaria para la posible acción física; y por otro lado, por la inhibición de los procesos anabólicos (construcción) asociados con el crecimiento y la reparación del tejido que son para conservar energía. Reduciendo el estrés asociado con un estado doloroso, por medio, por ejemplo, de un examen detallado y explicaciones que infundan confianza, bien se pudieran lograr cambios fisiológicos e influir positivamente en la eficiencia del proceso de recuperación del tejido (véase Gifford 2002d). Además, al reducir la ansiedad sobre el dolor o el problema, suele conseguirse que el paciente le preste menos atención y pueda recuperar la actividad (Nidal et al 1995).

Se pide a los profesionales clínicos que tengan en cuenta la conducta potencial y el impacto fisiológico impartido no sólo por las terapias aplicadas, sino también por la atmósfera creada y la forma en que se lleva a cabo el examen, el programa de ejercicios y la información que se proporciona (véase Noon 2002).

Compartimento 3: capacidades y restricciones de actividad y participación

En la actualidad, tiene importancia el mantenimiento de la función; la actividad o el trabajo en el tratamiento agudo; el retorno temprano a la función y a la actividad en el tratamiento agudo y subagudo, y el restablecimiento de la función normal en los pacientes con dolor crónico discapacitante.

Las que se detallan a continuación son importantes consideraciones para todos los pacientes.

- Al mantenerse ocupado se desvía la atención del dolor.
- Permanecer inactivo conduce al descondicionamiento, y también está asociado a la retirada frente al trabajo y las actividades sociales. Sus consecuencias pueden ser la sensación de desesperanza e incapacidad, que puede significar el comienzo de la depresión.
- El movimiento favorece la circulación, el intercambio de metabolitos y la curación. Los tejidos lesionados tienden a cicatrizar alcanzando el nivel de fuerza requerido para cumplir con lo que se les exige (Harding 1999).
- La reactivación y la rehabilitación están fuertemente ligadas a las creencias y la conducta del paciente, particularmente las asociadas con el temor y la evitación (véase C*ompartimento 2: barreras psicosociales a la recuperación*). Los pacientes suelen estar temerosos de moverse o de realizar ejercicio porque carecen de confianza, y no se les ha proporcionado ningún consejo o directriz clara. En las situaciones en las que se sienten seguros y apoyados, pueden darse cuenta de que son capaces de comenzar a moverse con normalidad y sin ninguna repercusión particularmente negativa. Ésta es la habilidad singular proporcionada por la fisioterapia.
- Se sugiere un proceso usando los principios de la exposición gradual (Vlaeyen & Crombez 1999, Vlaeyen & Linton 2000). Aquí los pacientes comienzan con actividades y niveles de actividad que les inspiran confianza, y progresan a partir de ellas. Las «tácticas de abuso» de la fisioterapia de la vieja escuela y la prescripción determinada por el terapeuta referente al tipo y a la cantidad de ejercicio sin consultar al paciente ni estar de acuerdo con él, ya no están recomendadas.
- Es importante el establecimiento de un ritmo adecuado de reposo y actividad. En este caso, las cotas comienzan siendo fáciles y en pequeñas cantidades, aumentado mediante incrementos progresivos hasta una participación más regular y durante períodos mayores cada vez (Brook 2002, Harding 1998a-c, Shorland 1998). El principio es similar al empleado en el entrenamiento del condicionamiento físico y en la rehabilitación de las lesiones deportivas.
- Un requerimiento importante constituye la negociación de los objetivos adecuados y apropiados con los pacientes (Watson 2000a).
- Los pacientes suelen necesitar ayuda para el control y el manejo del dolor (véase C*ompartimento 6: dolor*, y Linton 1997).
- El tratamiento concomitante y la mejoría de los deterioros relevantes pueden resultar útiles en muchos casos. Por ejemplo, las mejorías en la amplitud del movimiento articular, la calidad del movimiento y la fuerza muscular suelen ir acompañados de una disminución del dolor y por un incremento de la confianza y el optimismo del paciente (Richardson & Jull 1995, Vicenzino & Wright 2002).

Los métodos para la valoración y medición de la función en el dolor de espalda agudo y crónico han sido propuestos, validados y descritos en detalle (Harding et al 1994, Simmonds 2002). El desarrollo y la validación de los instrumentos de medición funcional fiables para otras alteraciones que ven los fisioterapeutas, constituye una de las mayores exigencias que necesitan ser dirigidas.

Compartimento 4: impedimentos físicos

Los fisioterapeutas son expertos en la observación, el examen y la corrección de las anomalías físicas, por ejemplo, los impedimentos hallados en la anatomía del tejido y las articulaciones, en la biomecánica, en la tensión, en la amplitud de movimiento, en la movilidad, en la fuerza y en los patrones de movimiento y actividades funcionales.

Estos profesionales dominan muchas habilidades centradas en el deterioro, técnicas y enfoques, que también pueden ayudar por coincidencia o intencionadamente a aliviar el dolor y a mejorar la función (véase Cuadro 40.5).

Cuadro 40.5 Técnicas de fisioterapia y enfoques empleados habitualmente para el control de los impedimentos y del dolor asociado

- Movilización pasiva, manipulación y masaje (Boyling & Palastanga 2004, Vicenzino & Wright et al 1994)
- Ejercicios activos: equilibrio y estabilización muscular (Hides & Richardson 2002, Pitt-Brooke 1998, Richardson et al 1998); facilitación neuromuscular propioceptiva (Guymer 1994, Pitt-Brooke 1998); además de otras técnicas de ejercicio específicas (varias formas para estiramiento y resistencia) y técnicas generales (revisado en Boyling & Palastanga 2004, Kerr 1998a)
- Reentrenamiento del movimiento
- Programas de desensibilización
- Modalidades de dolor (véase *Compartimento 6: dolor*)

Compartimento 5: buena forma física

En su capítulo de revisión del contenido de los programas de la actividad física para el tratamiento del dolor crónico, Watson (2000a) afirma:

> La actividad física es quizás el componente más poderoso en los programas de tratamiento del dolor. La mejoría en la forma física es importante no sólo al revisar el síndrome de desuso, sino para transmitir a los pacientes la poderosa señal de que pueden recuperar cierto grado de control sobre su sistema musculoesquelético. Como consecuencia, es sumamente importante tanto desde el punto de vista físico como psicológico.
>
> (Watson 2000a)

En la actualidad, se revisan extensamente y están bien establecidos los perniciosos efectos de la inactividad, la inmovilización, el desuso, el descondicionamiento y la baja forma física, así como los efectos beneficiosos para la salud general relacionados con el aumento de la forma física y la actividad (véase Cuadro 40.6). Parece esencial que los fisioterapeutas, si están implicados en el tratamiento del dolor agudo o crónico, hagan participar rápidamente al paciente en el mantenimiento o mejora de su salud física general. Afortunadamente, gran parte de los efectos perjudiciales pueden ser reversibles mediante el esfuerzo.

Aunque es abrumadora la evidencia a favor de la forma física en relación al dolor, la evidencia de beneficios en relación a los estados del dolor es todavía escasa y equívoca. Al resumir la literatura relativa a la lumbalgia, Waddell (1998) manifiesta:

> Existen muchas ventajas para la salud en el mantenimiento de la forma física. Hay importantes razones teóricas y ciertas evidencias clínicas que sugieren que los pacientes con buena forma física pueden presentar una recuperación más rápida de la lumbalgia aguda y tienen menos probabilidades de presentar dolor crónico y discapacidad.
>
> En resumen, la buena forma física puede ayudar a reducir la posibilidad de presentar nuevos episodios de dolor de espalda, pero probablemente es más relevante si se trata una vez está presente.
>
> (Waddell 1998)

Cuadro 40.6 Algunos efectos perjudiciales de la inmovilización y la inactividad, que pueden ser relevantes para el establecimiento y mantenimiento del dolor y los estados de discapacidad relacionados con el mismo

- Desgaste, debilitamiento y pérdida de la resistencia muscular
- Degeneración y atrofia de todos los componentes de los tejidos musculoesqueléticos; por tanto, pérdida de fuerza y elasticidad
- Reducción del control motor y de la eficacia propioceptiva, y por tanto, disminución del equilibrio, enlentecimiento de los tiempos de reacción, y deterioro de los mecanismos de protección
- Rigidez articular, movimientos más lentos y movimientos accesorios anómalos
- Disminución de la capacidad para usar los sustratos de energía eficientemente
- Disminución de la transmisión neuromuscular y disminución de la eficiencia de reconstrucción de fibra muscular
- Cambios autónomos similares a los hallados en el síndrome de dolor crónico regional I (cambios en la sudoración, cambios en el color y la temperatura de la piel)
- Dolor e incremento en la sensibilidad al tacto y al movimiento (alodinia)
- Disfunción cognitiva
- Cambios de humor
- Disminución de la autosuficiencia
- Reducción de la capacidad de afrontamiento
- Pérdida de la vitalidad y de la energía
- Desincronización de los ritmos circadianos
- Aumento del riesgo de lesión laboral
- Incremento de los costes de las reclamaciones por compensaciones
- Mayor frecuencia de dolor de espalda
- Menor eficiencia metabólica
- Descondicionamiento cardiovascular

Bortz 1984, Buckley et al 1999, Buckwalter 1995, 1996, Gifford & Thacker 2002, Goodship et al 1994, Harding 1999, Harding et al 1998, Kerr 1998b, Michel & Wittink 1998, Troup & Videman 1989, Uhthoff & Jaworski 1978, Verbunt et al 2003.

El Cuadro 40.6 resume algunos de los efectos perjudiciales de la inmovilidad y la inactividad que pueden ser relevantes para los estados dolorosos. Se ha observado que la baja forma física representa un estado de vulnerabilidad que puede constituir un factor en la regulación de los sistemas de promoción del dolor central. (Watkins 2000, Ursin & Eriksen 2001).

Compartimento 6: dolor

Está claro que un objetivo importante del tratamiento fisioterapéutico consiste en reactivar a los pacientes. El tratamiento y control del dolor son importantes y, en ocasiones, una característica fundamental de la buena terapia. No siempre es esencial dirigirse a la fuente del dolor, pero la comprensión de los antecedentes de cómo aumenta y disminuye el dolor, suele ayudar a mejorar el tratamiento y las estrategias de control.

TRATAMIENTO Y CONTROL DEL DOLOR EN FISIOTERAPIA

Se ha revisado detalladamente el mecanismo mediante el cual los tratamientos fisioterapéuticos afectan al dolor y al estado tisular (Baxter & Barlas 2002, Sluka et al 2002, Vincenzino & Wright 2002, Watson 2000c, Wright 1995, 2002). La mayoría de las explicaciones recurren a mecanismos tisulares, pero también incluyen mecanismos del sistema nervioso central a nivel de la columna y el tronco encefálico, para englobar las vías descendentes moduladoras del dolor. Resultan de mayor importancia, aunque todavía se mencionen insuficientemente, el reconocimiento de los efectos psicofisiológicos mediados por la creencia y el entusiasmo (mediación paciente-terapeuta); el aprendizaje y condicionamiento; las expectativas; la alianza terapéutica y los cambios de atención y estrés, además de las vías inmunológicas, hormonales y neurológicas (Evans 2003, Lawes 2002, Noon 2002, Peters 2001, Price 1999, Roche 2002a,b).

En la actualidad, los fisioterapeutas están luchando con la prueba de la eficacia, el movimiento basado en la evidencia y la crítica común de las modalidades usadas «simplemente» como placebos o que son totalmente ineficaces. Esta situación es muy comprensible, porque la mayoría de las pruebas clínicas y metaanálisis de investigación de la eficacia de las modalidades de fisioterapia demuestran ser demasiado pobres en calidad, son inconcluyentes o muestran pocos efectos de validez (Gross et al 2002, Klaber Moffett 2002b, Koes et al 1996, Smith 2002, Thacker 1998, Thacker & Gifford 2002, Van der Windt et al 1999, Van Tulder et al 2000). Sin embargo, se ha propuesto la importante conclusión de que los ensayos principales muestran *falta de evidencia* en lugar de *evidencia de falta de efecto*, como se ha propuesto (Thacker & Gifford 2002).

Existen muchos asuntos que reconocer y problemas que vencer. Por ejemplo, cada persona es diferente como lo es cada terapeuta. Cada individuo determinado, probablemente, puede responder de manera diferente a cualquier modalidad determinada, incluso cuando, aparentemente, presenta el mismo trastorno doloroso. Los terapeutas, igual que los pacientes, tienden a dirigirse a técnicas y modalidades con las que se sienten cómodos, que disfrutan realizando y que encuentran más eficaces. La modulación satisfactoria del dolor requiere reunir y establecer un gran número de variables, y siempre se debe considerar dentro de un contexto fisiológico-psicológico y psicofisiológico amplio, ya mencionado al referirnos al modelo del organismo maduro. El amplio cuadro del dolor que experimenta el paciente no se puede obtener fácilmente dentro del paradigma de la investigación cuantitativa únicamente. Más bien, la investigación futura necesita el apoyo estratégico tanto de los paradigmas de la investigación cuantitativa como de la cualitativa o interpretativa para así obtener una visión amplia de las influencias psicosociales sobre las experiencias de dolor del paciente y de los efectos de un tratamiento más holístico, como aquí se recomienda (Jones & Higgs 2000, Miller & Crabtree 2000).

Además, la etiqueta de *placebo* no es útil en absoluto, pero ciertamente representa una mejor comprensión del término (véase Cap. 24).

> La incapacidad de demostrar la superioridad sobre el placebo no precisa implicar falta de eficacia; puede implicar únicamente similitud de mecanismos. La comparación de un tratamiento con el placebo no es, en consecuencia, una comparación de dos mecanismos, sino tan sólo la comparación de su capacidad para activar el mismo mecanismo...
>
> (Lawes 2002)

Un comportamiento natural y posiblemente muy evolucionado consiste en proporcionar apoyo y un tratamiento seguro –lo que a menudo implica contacto, atención y tratamiento pasivo– a aquellos que sienten un dolor agudo, y es necesario manifestar que está ligado a mecanismos positivos, favorecedores de la recuperación y fisiológicos (Gifford 2002d, Roche 2002b, Wall 1999).

Como se ha defendido a lo largo de este capítulo, dado que solamente las modalidades pasivas para el alivio del dolor no parecen adecuadas, no se deben considerar como la base de un plan de tratamiento dado. Se recomienda la retirada gradual de las modalidades pasivas para el alivio del dolor, y la rápida inclusión del control doloroso dirigido por el paciente, junto al autocontrol en las bases agudas y subagudas (Klaber Moffett 2002a).

Muchas terapias y enfoques utilizados por los fisioterapeutas, en particular las terapias complementarias, pero también muchas de las terapias manuales y modalidades usadas tradicionalmente, pueden asociarse con lo que Evans (2003) denomina «teorías de chalados». Sugiere que estas teorías promocionan un cisma continuo entre los enfoques ortodoxos y los complementarios (Evans 2003, p. 162). Desgraciadamente, como Evans (2003) señala,

> ...siempre existe la posibilidad de que la abolición de estas teorías de chalados que proporcionan terapias alternativas con algo de su atractivo pueda desproveerlas de su eficacia mediante la destrucción de la creencia vital que les permite movilizar la respuesta al placebo. La verdad puede robar a algunos pacientes sus recursos terapéuticos favoritos.
>
> (Evans 2003)

Las modalidades pasivas pueden ayudar a algunos pacientes individuales a solucionar algunos brotes de dolor. Su empleo se aconseja siempre que los pacientes permanezcan activos o vuelvan rápidamente a sus rutinas cotidianas, pero éstos siempre tienen que desempeñar un papel. Hace falta tener mucho cuidado para evitar la dependencia innecesaria de la terapia. Cuando se usa estratégicamente, el tratamiento selectivo (activo o pasivo) de deterioros físicos identificados puede proporcionar la dirección hacia muchos ejercicios de autotratamiento.

CONTROL DEL DOLOR EN FISIOTERAPIA

La comprensión del modelo biopsicosocial y la posterior integración de los principios y enfoques cognitivoconductuales en la fisioterapia ha producido algunos cambios y mejoras muy significativas en la práctica clínica (Harding & Williams 1995, Muncey 2000, 2002a).

En un extremo del espectro clínico, los fisioterapeutas han evolucionado en los componentes de la actividad física de los programas para el control multidisciplinario del dolor, para pacientes discapacitados a consecuencia del dolor crónico (Watson 2000a, Wittink & Michel 1997). En el otro, más agudo o casi final del espectro, los fisioterapeutas –además de centrarse en el mantenimiento o mejora de la función y en tratar y controlar el dolor– están comenzando a integrar y conceder mayor interés en tratar específicamente con los elementos psicosociales más relevante usando habilidades logradas por sus colegas que trabajan en los programas del tratamiento del dolor crónico. Aunque todavía estén en sus etapas formativas, a medida que se integran las nuevas habilidades van apareciendo resultados esperanzadores en los programas para la lumbalgia aguda y subaguda, que incluyen elementos cognitivoconductuales, si se comparan con el tratamiento estándar (Klaber Moffett & Frost 2000, Linton & Tulder 2001). Por ejemplo, un estudio controlado aleatorio sobre programas de «retorno a la buena forma física» para personas afectas de dolor de espalda cuyos problemas tenían entre 4 semanas y 6 meses de duración, demostró mejoras significativas a largo plazo (Klaber Moffett & Frost 2000, Klaber Moffett et al 1999). Los autores pusieron de relieve dos hallazgos importantes.

1. Un programa de ejercicios dirigidos por un fisioterapeuta en la comunidad, y basado en principios cognitivoconductuales, ayudó a los pacientes a afrontar mejor su dolor y a funcionar mejor, incluso 1 año después.
2. Los pacientes del grupo del programa tendieron a usar menos recursos de atención sanitaria y presentaron menos bajas laborales.

Un estudio de seguimiento de los programas de retorno a la buena forma física ha demostrado que los pacientes con puntuaciones elevadas en creencias que evitaban el temor se vieron particularmente beneficiados (Klaber Moffett et al 2004).

La siguiente lista resume algunas de las habilidades importantes requeridas en intervenciones cognitivoconductuales en el control del dolor (Harding 1998a, Harding & Williams 1995, Harding et al 1998, Muncey 2000b, Watson 2000a). Muchas de ellas se pueden adaptar y utilizar para problemas dolorosos menos gravemente instaurados que los que tratan los fisioterapeutas. El desafío actual se plantea a los educadores para que les proporcionen las habilidades requeridas y les muestren cómo pueden integrarlas en los enfoques más tradicionales basados en los tejidos y, en ocasiones, en sustitución de éstos.

Algunos de los componentes útiles de las intervenciones cognitivas y conductuales para el tratamiento fisioterapéutico del dolor

Autocontrol

Las intervenciones van dirigidas a conceder el control al paciente y a ser orientadas por el mismo, en lugar de adherirse a cualquier plan de acción prescriptivo y rígido determinado por el terapeuta. De ahí que la intervención de este último requiera la provisión de información abierta, directrices y acuerdos negociados para cualquier tarea u objetivo.

Información

Se proporcionan explicaciones alentadoras y consejos claros, por ejemplo, sobre los pros y contras de los analgésicos y otros fármacos; las causas y el comportamiento del dolor; el diagnóstico del paciente; los procesos de curación y recuperación; la biomecánica y la ergonomía; los hallazgos de la exploración física; la curación y salud de los tejidos, los resultados de las pruebas, como escáneres y radiografías e información sobre las intervenciones y objetivos fisioterapéuticos. La provisión de información suele ser muy útil, y debe estar dirigida en parte por la comprensión de las creencias y atribuciones del paciente respecto a su dolor y la naturaleza del problema que padece. Moseley (2003) centra su atención sobre los beneficios de la educación sobre el dolor para pacientes que lo padecen crónicamente, como un vehículo para disminuir el trato del valor del dolor por el paciente. Propone a los fisioterapeutas el concepto del aprendizaje profundo de la información, en contraposición con el aprendizaje superficial, en el que la información se recuerda pero no se comprende ni integra en las actitudes y creencias.

Habilidades de refuerzo

Las habilidades de refuerzo, por ejemplo, alientan a los pacientes a seguir con sus propios esfuerzos y les animan a reconocer sus mejoras y logros entonces atribuidos a sus esfuerzos.

Adquisición de habilidades para resolver problemas

Esto implica ayudar a los pacientes a trabajar y encontrar formas de resolver los problemas que se encuentran en sus programas de reactivación física, y luego a que sean capaces de generalizar la habilidad ante los problemas cotidianos.

Exposición gradual

La exposición gradual aborda las actividades y tareas físicas que se temen o evitan a causa del dolor o de la creencia de que lo provocarán en mayor grado y causarán una lesión. El proceso ayuda al paciente a restaurar la confianza física por medio de progresiones y caminos graduales. Por ejemplo, un paciente con dolor de espalda que teme inclinarse, puede estar de acuerdo con confianza en comenzar a efectuar suaves movimientos de contoneo pélvico o ejercicios de flexión recostado, y progresar hasta inclinarse mientras permanece sentado, antes de intentarlo mientras está de pie. A medida que mejoran la confianza y la habilidad, las etapas posteriores pueden incluir aumentar la carga y realizar tareas más funcionales, además de aumentar su rapidez.

Adecuación del ritmo

La adecuación del ritmo es una estrategia que permite a los pacientes controlar las exacerbaciones del dolor aprendiendo a regular su actividad y a descansar más eficientemente. Una vez se ha establecido el régimen de ejercicio o actividad de ritmo adecuado, el paciente puede incrementar gradualmente la cantidad realizada y avanzar hacia un objetivo pactado predeterminado. El objetivo principal consiste en prevenir el ciclo común de actividad excesiva-dolor-descanso que suele conducir al fracaso, el refuerzo del sistema de sensibilización al dolor y la reducción gradual de la realización de la actividad.

Establecimiento de objetivos

Watson (2000a) recomienda que los objetivos sean siempre alcanzables, personalmente relevantes, interesantes, mesurables y establecidos en tres dominios distintos:

- *físicos*, relacionados con los programas de ejercicio;
- tareas *funcionales* relacionadas con actividades cotidianas; y
- *sociales*, relacionados con actividades sociales placenteras.

COMENTARIO DE CONCLUSIÓN

Durante mucho tiempo, los fisioterapeutas han estado preocupados por su asignación a una posición baja dentro de la jerarquía médica. Últimamente, la fisioterapia ha avanzado mucho en la mejor integración de la ciencia y el razonamiento. Al hacerlo, ha resultado beneficioso que cuestionara sus propios fundamentos prácticos y teóricos. Se espera que este capítulo sirva para presentar la postura de la profesión ante pacientes que padecen dolor, de una forma nueva más enérgica, más dinámica y más clara.

Bibliografía

Allan D B, Waddell G 1989 An historical perspective on low back pain and disability. Acta Orthopaedica Scandinavica Supplement 60:1–23

Basbaum A I 1996 Memories of pain. Scientific American: Science and Medicine Nov–Dec:22–31

Baxter G D, Barlas P 2002 Electrophysiological agents in pain management. In: Strong J, Unruh A, Wright A et al (eds) Pain: a textbook for therapists. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 207–225

Borkan J M, Quirk M, Sullivan M 1991 Finding meaning after the fall: injury narratives from elderly hip fracture patients. Social Science and Medicine 33:947–957

Bortz W M 1984 The disuse syndrome. Western Journal of Medicine 141:691–694

Boyling J D, Palastanga N (eds) 2004 Grieve's modern manual therapy, 3rd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh

Brook S 2002 Improving fitness and function in complex regional pain syndrome. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 3. Sympathetic nervous system and pain. Pain management. Clinical effectiveness. CNS Press, Falmouth, p 161–171

Buckley J, Holmes J, Mapp G 1999 Exercise on prescription. Cardiovascular activity for health. Butterworth Heinemann, Oxford

Buckwalter J A 1995 Activity vs. rest in the treatment of bone, soft tissue and joint injuries. Iowa Orthopaedic Journal 15(42):29–42

Buckwalter J A 1996 Effects of early motion on healing of musculoskeletal tissues. Hand Clinics 12(1):13–24

Butler D S 1998 Integrating pain awareness into physiotherapy—wise action for the future. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 1. Whiplash—science and management. Fear-avoidance behaviour and beliefs. CNS Press, Falmouth, p 1–23
Butler D 2000 The sensitive nervous system. NOI Group Publications, Adelaide
Butler D, Moseley L 2003 Explain pain. Noigroup Publications, Adelaide
Clinical Standards Advisory Group 1994 Report of a Clinical Standards Advisory Group committee on back pain. HMSO, London
Cohen M L 1995 The clinical challenge of secondary hyperalgesia. In: Shacklock M O (ed) Moving in on pain. Butterworth Heinemann, Australia, p 21–26
Dacr-White G, Carr A J, Harvey I et al 1999 A randomised controlled trial: shifting boundaries with doctors and physiotherapists in orthopaedic outpatient departments. Journal of Epidemiology and Community Health 53:1–7
Damasio A R 2003 Looking for Spinoza. Joy, sorrow and the feeling brain. William Heinemann, London
Deyo R A 1993 Practice variations, treatment fads, rising disability. Do we need a new clinical research paradigm? Spine 18(15):2153–2162
Evans D 2003 Placebo. The belief effect. Harper Collins, London
Fordyce W E, McMahon R, Rainwater G et al 1981 Pain complaint–exercise performance relationship in chronic pain. Pain 10:311–321
Gibson L, Allen S, Strong J 2002 Re-integration into work. In: Strong J, Unruh A, Wright A et al (eds) Pain: a textbook for therapists. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 267–287
Gifford L S (ed) 1998a Topical issues in pain 1. Whiplash—science and management. Fear-avoidance beliefs and behaviour. CNS Press, Falmouth
Gifford L S 1998b Central mechanisms. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 1. Whiplash—science and management. Fear-avoidance beliefs and behaviour. CNS Press, Falmouth, p 67–80
Gifford L S 1998c Pain. In: Pitt-Brooke (ed) Rehabilitation of movement: theoretical bases of clinical practice. Saunders, London, p 196–232
Gifford L S 1998d The mature organism model. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 1. Whiplash—science and management. Fear-avoidance beliefs and behaviour. CNS Press, Falmouth, p 45–56
Gifford L S 1998e Pain, the tissues and the nervous system: a conceptual model. Physiotherapy 84(1):27–36
Gifford L S (ed) 2000 Topical issues in pain 2. Biopsychosocial assessment. Relationships and pain. CNS Press, Falmouth
Gifford L S (ed) 2002a Topical issues in pain 3. Sympathetic nervous system and pain. Pain management. Clinical effectiveness. CNS Press, Falmouth
Gifford L S (ed) 2002b Topical issues in pain 4. Placebo and nocebo. Pain management. Muscles and pain. CNS Press, Falmouth
Gifford L S 2002c Perspectives on the biopsychosocial model part 2: the shopping basket approach. Touch, the Journal of the Organisation of Chartered Physiotherapists in Private Practice Spring(99):11–22
Gifford L S 2002d An introduction to evolutionary reasoning: diet, discs, fevers and the placebo. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 4. Placebo and nocebo. Pain management. Muscles and pain. CNS Press, Falmouth, p 119–144
Gifford L S, Butler D S 1997 The integration of pain sciences into clinical practice. Hand Therapy 10(2):86–95
Gifford L S, Thacker M 2002 Complex regional pain syndrome: part 1. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 3. Sympathetic nervous system and pain. Pain management. Clinical effectiveness. CNS Press, Falmouth, p 53–74
Goodship A E, Birch H L, Wilson A M 1994 The pathobiology and repair of tendon and ligament injury. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice 10(2):323–349
Gross A R, Kay T, Hondras M et al 2002 Manual therapy for mechanical neck disorders: a systematic review. Manual Therapy 7(3):131–149
Guymer A J 1994 The neuromuscular facilitation of movement. In: Wells P E, Frampton V, Bowsher D (eds) Pain management by physiotherapy. Butterworth Heinemann, Oxford, p 89–99
Harding V 1998a Application of the cognitive-behavioural approach. In: Pitt-Brooke J, Reid H, Lockwood J et al (eds) Rehabilitation of movement: theoretical bases of clinical practice. Saunders, London, p 539–583
Harding V 1998b Cognitive-behavioural approach to fear and avoidance. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 1. Whiplash—science and management. Fear-avoidance beliefs and behaviour. CNS Press, Falmouth, p 173–191
Harding V 1998c Minimising chronicity after whiplash injury. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain. Whiplash—science and management. Fear avoidance behaviour and beliefs. CNS Press, Falmouth, p 105–114
Harding V 1999 The role of movement in acute pain. In: Max M (ed) Pain 1999—an updated review. Refresher course syllabus. IASP Press, Seattle, p 159–169
Harding V, Williams C d C 1995 Extending physiotherapy skills using a psychological approach: cognitive-behavioural management of chronic pain. Physiotherapy 81(11):681–688
Harding V R, Williams A C d C, Richardson P H et al 1994 The development of a battery of measures for assessing physical functioning of chronic pain patients. Pain 58:367–375
Harding V R, Simmonds M J, Watson P 1998 Physical therapy for chronic pain. Pain Clinical Updates 6(3):1–4
Hides J, Richardson C A 2002 Exercise and pain. In: Strong J, Unruh A M, Wright A et al (eds) Pain: a textbook for therapists. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 245–266
Indahl A, Velund L, Reikeraas O 1995 Good prognosis for low back pain when left untampered. A randomized clinical trial. Spine 20(4):473–477
Jones M A 1987 The clinical reasoning process in manipulative therapy. In: Dalziel B A, Snowsill J C (eds) Proceedings of the Fifth Biennial Conference of the Manipulative Therapists Association of Australia, p 62–69
Jones M A 1992 Clinical reasoning in manual therapy. Physical Therapy 72(12):875–884
Jones M A, Higgs J 2000 Will evidence-based practice take the reasoning out of practice? In: Higgs J, Jones M A (eds) Clinical reasoning in the health professions, 2nd edn. Butterworth-Heinemann, Oxford, p 307–315
Jones M, Rivett D (eds) 2004 Clinical reasoning for manual therapists. Butterworth Heinemann, Oxford
Jones M A, Jensen G, Rothstein J 1995 Clinical reasoning in physiotherapy. In: Higgs J, Jones M A (eds) Clinical reasoning in the health professions. Butterworth-Heinemann, Oxford, p 72–87
Jull G, Trott P, Potter H et al 2002 A randomized controlled trial of exercise and manipulative therapy for cervicogenic headache. Spine 27:1835–1843
Katz J, Melzack R 1990 Pain 'memories' in phantom limbs: review and clinical observations. Pain 43:319–336
Kendall N, Watson P 2000 Identifying psychosocial yellow flags and modifying management. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 2. Biopsychosocial assessment and management. Relationships and pain. CNS Press, Falmouth, p 131–139
Kendall N A S, Linton S J, Main C J 1997 Guide to assessing psychosocial yellow flags in acute low back pain: risk factors for long-term disability and work loss. Accident Rehabilitation and Compensation Insurance Corporation of New Zealand and the National Health Committee, Wellington
Kerr K 1998a Exercise in rehabilitation. In: Pitt-Brooke (ed) Rehabilitation of movement: theoretical bases of clinical practice. Saunders, London, p 423–457
Kerr K 1998b Exercise in health. In: Pitt-Brooke (ed) Rehabilitation of movement: theoretical bases of clinical practice. Saunders, London, p 400–422
Klaber Moffett J 2000 Pain: perception and attitudes. In: Gifford L (ed) Topical issues in pain 2. Biopsychosocial assessment and management. Relationships and pain. CNS Press, Falmouth, p 141–151
Klaber Moffett J 2002a Back pain: encouraging a self-management approach. Physiotherapy Theory and Practice 18:205–212
Klaber Moffett J 2002b Evidence-based physical therapy management of back pain. In: Giamberardino M A (ed) Pain 2002—an updated review: refresher course syllabus. IASP Press, Seattle, p 197–202
Klaber Moffett J, Frost H 2000 Back to fitness programme: 'the manual for physiotherapists to set up the classes'. Physiotherapy 86(6):295–305
Klaber Moffett J, Torgerson D, Bell-Syer S et al 1999 Exercise for low back pain: clinical outcomes, costs, and preferences. British Medical Journal 319:279–283
Klaber Moffett J, Carr J, Howarth E 2004 High fear-avoiders of physical activity benefit from an exercise program for patients with back pain. Spine 29(11):1167–1172
Koes B W, Assendelft W J, van de Heijden G J et al 1996 Spinal manipulation and mobilisation for low back pain: an updated systematic review of randomised clinical trials. In: van Tulder M W, Koes B W, Bouter L M (eds) Low back pain in primary care: effectiveness of diagnostic and therapeutic interventions. Institute for Research in Extramural Medicine, Amsterdam
Lawes N 2002 The reality of the placebo response. In: Gifford L (ed) Topical issues in pain 3. Sympathetic nervous system and pain. Pain management. Clinical effectiveness. CNS Press, Falmouth
Lethem J, Slade P D, Troup J D G et al 1983 Outline of a fear-avoidance model of exaggerated pain perception—1. Behaviour Research and Therapy 21:401–408
Levine J D, Gordon N C, Smith R et al 1982 Post operative pain: effect of extent of injury and attention. Brain Research 34:500–504
Linton S J 1997 Overlooked and underrated? The role of acute pain intensity in the development of chronic back pain problems. Pain Forum 6(2):145–147
Linton S J 1998 The socioeconomic impact of chronic back pain: is anyone benefiting? Pain 75:163–168
Linton S J 1999 Cognitive-behavioral interventions for the secondary prevention of chronic musculoskeletal pain. In: Max M (ed) Pain 1999—an updated review. Refresher course syllabus. IASP Press, Seattle, p 535–544
Linton S J, van Tulder M W 2001 Preventive interventions for back and neck pain problems. Spine 26:775–787
Mackin G A 1997 Medical and pharmacologic management of upper extremity neuropathic pain syndromes. Journal of Hand Therapy 10(2):96–109
Main C J 1983 The modified somatic perception questionnaire. Journal of Psychosomatic Research 27:503–514
Main C J, Spanswick C C 2000 Pain management. An interdisciplinary approach. Churchill Livingstone, Edinburgh
Main C J, Watson P J 1999 Psychological aspects of pain. Manual Therapy 4(4):203–215
Main C J, Watson P J 2002 The distressed and angry low back pain patient. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 3. Sympathetic nervous system and pain. Pain management. Clinical effectiveness. CNS Press, Falmouth, p 177–204
Main C J, Spanswick C C, Watson P 2000a Wider applications of the principles of pain management in health-care settings. In: Main C J, Spanswick C C (eds) Pain management: an interdisciplinary approach. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 389–401
Main C J, Spanswick C C, Watson P 2000b The nature of disability. In: Main C J, Spanswick C C (eds) Pain management: an interdisciplinary approach. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 89–106
Melzack R 1996 Gate control theory. On the evolution of pain concepts. Pain Forum 5(2):128–138
Michel T H, Wittink H 1998 Pathophysiology of activity intolerance. In: Wittink H, Michel T H (eds) Chronic pain management for physical therapists. Butterworth-Heinemann, Boston, p 93–118
Miller W L, Crabtree B F 2000 Clinical research. In: Denzin N K, Lincoln Y S (eds) Handbook of qualitative research, 2nd edn. Sage Publications, London, p 607–631
Moseley G L 2003 A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. Manual Therapy 8(3):130–140
Muncey H 2000 The challenge of change in practice. In: Gifford L (ed) Topical issues in pain 2. Biopsychosocial assessment and management. Relationships and pain. CNS Press, Falmouth, p 37–54
Muncey H 2002a The biopsychosocial approach and low back pain. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 4. Placebo and nocebo. Pain management. Muscles and pain. CNS Press, Falmouth, p 147–156

Muncey H 2002b Explaining pain to patients. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 4. Placebo and nocebo. Pain management. Muscles and pain. CNS Press, Falmouth, p 157–166
Nachemson A L 2000 Introduction. In: Nachemson A L, Jonsson E (eds) Neck and back pain. The scientific evidence of causes, diagnosis, and treatment. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p 1–12
Nagi S Z 1991 Disability concepts revisited: implications for prevention. In: Pope A M, Tarlov A R (eds) Disability in America: toward a national agenda for prevention. Division of Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, p 309–327
Noon M 2002 Placebo and the therapeutic alliance. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 4. Placebo and nocebo. Muscles and Pain. Pain Management. CNS Press, Falmouth
Payton O D 1985 Clinical reasoning process in physical therapy. Physical Therapy 65:924–928
Peters D (ed) 2001 Understanding the placebo effect in complementary medicine. Churchill Livingstone, Edinburgh
Pitt-Brooke J 1998 Neuromuscular therapeutic techniques and approaches. In: Pitt-Brooke (ed) Rehabilitation of movement: theoretical bases of clinical practice. Saunders, London, p 361–399
Price D D 1999 Psychological mechanisms of pain and analgesia. Progress in pain research and management, vol 15. IASP Press, Seattle
Richardson C A, Jull G A 1995 Muscle control—pain control. What exercises would you prescribe? Manual Therapy 1:2–10
Richardson C, Jull G, Hides J et al 1998 Therapeutic exercise for spinal segmental stabilisation in lower back pain: scientific basis and practical techniques. Churchill Livingstone, Edinburgh
Roche P A 2002a Placebo analgesia—friend not foe. In: Strong J, Unruh A M, Wright A et al (eds) Pain: a textbook for therapists. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 81–97
Roche P A 2002b Placebo and patient care. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 4. Placebo and nocebo. Pain management. Muscles and pain. CNS Press, Falmouth, p 19–39
Rothstein J M, Echternach J L 1986 Hypothesis-oriented algorithm for clinicians. A method for evaluation and treatment planning. Physical Therapy 66:1388–1394
Royal College of General Practice 1996 Clinical guidelines for the management of acute low back pain. RCGP, London
Sandkuhler J 2000 Learning and memory in pain pathways. Pain 88(2):113–118
Shacklock M O 1995 Moving in on pain. Butterworth-Heinemann, Australia
Shorland S 1998 Management of chronic pain following whiplash injuries. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 1. Whiplash—science and management. Fear-avoidance beliefs and behaviour. CNS Press, Falmouth, p 115–134
Simmonds M 1999 Physical function and physical performance in patients with pain: what are the measures and what do they mean? In: Max M (ed) Pain 1999—an updated review. Refresher course syllabus. IASP Press, Seattle, p 127–136
Simmonds M J 2002 The effect of pain and illness on movement: assessment methods and their meanings. In: Giamberardino M A (ed) Pain 2002—an updated review: refresher course syllabus. IASP Press, Seattle, p 179–187
Simmonds M J, Harding V R, Watson P et al 2000 Physical therapy assessment: expanding the model. In: Devor M, Rowbotham M C, Wiesenfeld-Hallin Z (eds) Proceedings of the 9th World Congress on Pain. Progress in pain research and management, vol 16. IASP Press, Seattle, p 1013–1030
Sluka K A, Hoeger M K, Skyba D A 2002 Basic science mechanisms of nonpharmacological treatments for pain. In: Giamberardino M A (ed) Pain 2002—an updated review. Refresher course syllabus. IASP Press, Seattle, p 189–201
Smith L L 2002 TENS and acupuncture for chronic pain: where's the evidence? In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 3. Sympathetic nervous system and pain. Pain management. Clinical effectiveness. CNS Press, Falmouth, p 215–224
Spanswick C C 2000 Medical component of the programme. In: Main C J, Spanswick C C (eds) Pain management. An interdisciplinary approach. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 269–283
Spitzer W O, Skorvan M L, Salmi L R 1995 Scientific monograph of the Quebec Task Force on Whiplash Associated Disorders: redefining whiplash and its management. Spine 20(suppl):10s–73s
Stam H W 1994 Frozen shoulder: a review of current concepts. Physiotherapy 80(9):588–598
Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R et al 1998 Complex regional pain syndrome: guidelines for therapy. Clinical Journal of Pain 14:155–166
Strong J, Unruh A M, Wright A et al (eds) 2002 Pain: a textbook for therapists. Churchill Livingstone, Edinburgh
Thacker M A 1998 Physiotherapy management of whiplash injuries: a review. In: Gifford L S (ed) Physiotherapy Pain Association Yearbook 1998–1999. Topical issues in pain whiplash—science and management. Fear-avoidance beliefs and behaviour. CNS Press, Falmouth, p 93–104
Thacker M, Gifford L S 2002 A review of the physiotherapy management of complex regional pain syndrome. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 3. Sympathetic nervous system and pain. Pain management. Clinical effectiveness. CNS Press, Falmouth, p 119–142
Troup J D G, Videman T 1989 Inactivity and the aetiopathogenesis of musculoskeletal disorders. Clinical Biomechanics 4:173–178
Uhthoff H K, Jaworski Z F G 1978 Bone loss in response to long-term immobilization. Journal of Bone and Joint Surgery 60B:420–429
Ursin H, Eriksen H R 2001 Sensitization, subjective health complaints and sustained arousal. Annals of the New York Academy of Sciences 933:119–129
van der Windt D A W N, van der Heijden G J M G, van den Berg S G M et al 1999 Ultrasound therapy for musculoskeletal disorders: a systematic review. Pain 81:257–271
van Tulder M W, Goossens M, Waddell G et al 2000 Conservative treatment of chronic low back pain. In: Nachemson A L, Jonsson E (eds) Neck and back pain: the scientific evidence of causes, diagnosis and treatment. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, p 271–304
Verbunt J A, Seelen H A, Vlaeyen J W et al 2003 Disuse and deconditioning in chronic low back pain: concepts and hypotheses on contributing mechanisms. European Journal of Pain 7:9–21
Vicenzino B, Wright A 2002 Physical treatments. In: Strong J, Unruh A M, Wright A et al (eds) Pain: a textbook for therapists. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 187–206
Villemure C, Bushnell C 2002 Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? Pain 95:195–199
Vlaeyen J W S, Crombez G 1999 Fear of movement/(re)injury, avoidance and pain disability in chronic low back pain patients. Manual Therapy 4(4):187–195
Vlaeyen J W S, Linton S J 2000 Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. Pain 85(3):317–332
Waddell G 1987 A new clinical model for the treatment of low back pain. Spine 12:632–644
Waddell G 1998 The back pain revolution. Churchill Livingstone, Edinburgh
Waddell G, Main C J, Morris E W et al 1984 Chronic low back pain, psychologic distress, and illness behavior. Spine 9:209–213
Wall P 1999 Pain. The science of suffering. Weidenfeld & Nicolson, London
Watkins L R 2000 The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. Annual Review of Psychology 51:29–57
Watson P J 1999a Non-physiological determinants of physical performance in musculoskeletal pain. In: Max M (ed) Pain 1999—an updated review. Refresher course syllabus. IASP Press, Seattle, p 153–158
Watson P J 1999b Psychosocial assessment. The emergence of a new fashion, or a new tool in physiotherapy for musculoskeletal pain? Physiotherapy 85(10):530–535
Watson P 2000a Physical activities programme content. In: Main C J, Spanswick C C (eds) Pain management: an interdisciplinary approach. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 285–301
Watson P 2000b Psychosocial predictors of outcome from low back pain. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 2. Biopsychosocial assessment and management. Relationships and pain. CNS Press, Falmouth, p 85–109
Watson T 2000c The role of electrotherapy in contemporary physiotherapy practice. Manual Therapy 5(3):132–141
Watson P 2002 Psychophysiological models of pain. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 4. Placebo and nocebo. Pain management, muscles and pain. CNS Press, Falmouth, p 181–198
Watson P, Kendall N 2000 Assessing psychosocial yellow flags. In: Gifford L S (ed) Topical issues in pain 2. Biopsychosocial assessment and management. Relationships and pain. CNS Press, Falmouth, p 111–129
Wells P E, Frampton V, Bowsher D (eds) 1994 Pain management by physiotherapy. Butterworth Heinemann, Oxford
Wittink H, Michel T H 1997 Chronic pain management for physical therapists. Butterworth-Heinemann, Boston
Wright A 1995 Hypoalgesia post-manipulative therapy: a review of a potential neurophysiological mechanism. Manual Therapy 1(1):11–16
Wright A 2002 Neurophysiology of pain and pain modulation. In: Strong J, Unruh A, Wright A et al (eds) Pain: a textbook for therapists. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 43–64
Zimmermann M 2001 Pathobiology of neuropathic pain. European Journal of Pain 429:25–37
Zusman M 1992 Central nervous system contribution to mechanically produced motor and sensory responses. Australian Journal of Physiotherapy 38(4):245–255
Zusman M 1994 The meaning of mechanically produced responses. Australian Journal of Physiotherapy 40:35–39
Zusman M 1997 Instigators of activity intolerance. Manual Therapy 2(2):75–86
Zusman M 1998 Structure-oriented beliefs and disability due to back pain. Australian Journal of Physiotherapy 44:13–20

CAPÍTULO 41

Mecanismos básicos del dolor somático profundo

Hans-Georg Schaible

Resumen

La principal sensación procedente de los tejidos profundos, como las articulaciones y los músculos es el dolor. El dolor de los tejidos profundos es a menudo sordo y continuo y mal delimitado, por lo que es distinto del dolor cutáneo. Las causas más importantes son las enfermedades inflamatorias, los traumatismos, las sobrecargas y las enfermedades degenerativas. En este capítulo se describe la participación del sistema nervioso en la producción del dolor articular y muscular.

Las articulaciones y los músculos están inervados por nociceptores que en condiciones normales, se activan exclusiva o predominantemente por estímulos dolorosos no fisiológicos que lesionan las estructuras profundas (p. ej., sobrecarga, torcedura, compresión intensa, contracción en isquemia). Durante la inflamación o después de un traumatismo, los nociceptores de las articulaciones y músculos son muy sensibles, sobre todo a los estímulos mecánicos. La mayoría de los receptores del dolor son quimiosensibles a los mediadores de la inflamación, como la bradicinina, las prostaglandinas y otros. Estos mediadores pueden aplicarse a la articulación y al músculo para simular parcialmente la sensibilización periférica causada por la inflamación. Según las características de la respuesta a los estímulos mecánicos, en la médula espinal se distinguen dos tipos de neuronas que procesan la información nociceptiva procedente de las articulaciones y músculos. Estas neuronas reciben aferencias convergentes de la piel y del tejido profundo, o bien se activan exclusivamente por los estímulos mecánicos aplicados sobre el tejido profundo. Muchas neuronas de este último grupo son específicamente nociceptivas.

Los campos receptores del tejido profundo a menudo abarcan una articulación y sus músculos adyacentes. Durante la inflamación de ambas estructuras, las neuronas de la médula espinal que reciben aferencias profundas presentan una gran hiperexcitabilidad. De este modo, emiten una intensa respuesta al estímulo mecánico del tejido inflamado y del tejido normal adyacente y a distancia, y el campo receptor se expande. Las neuronas nociceptivas medulares que reciben información de tejidos profundos están sujetas a una fuerte inhibición descendente, que abarca el control inhibidor difuso nocivo (CIDN). Esta inhibición descendente es más intensa durante la inflamación aguda, pero parece normalizarse durante la inflamación crónica. En el tálamo y la corteza cerebral, algunas neuronas procesan las aferencias profundas de las articulaciones y los músculos. La mayoría de estas neuronas presentan aferencias convergentes de la piel y del tejido profundo. Se han detectado cambios importantes en las características de la descarga neuronal durante la inflamación articular (p. ej., respuesta de un mayor número de neuronas a la estimulación del tejido profundo que en condiciones normales).

Por último, el sistema nervioso retroinfluye sobre la inflamación a través de las neuronas aferentes primarias que liberan neuropéptidos en sus terminaciones periféricas, a través de los axones simpáticos posganglionares eferentes en los músculos y las articulaciones, y a través de los sistemas neuroendocrinos que actúan sobre los tejidos periféricos, como el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS). Tanto las fibras aferentes primarias como los reflejos simpáticos pueden agravar las lesiones inflamatorias. Una disminución en la liberación de hormonas tales como el cortisol, los andrógenos suprarrenales y la testosterona da lugar a una pérdida relativa de la actividad antiinflamatoria.

INTRODUCCIÓN

El dolor originado en las articulaciones, los músculos y otros tejidos somáticos profundos es frecuente y tiene una gran trascendencia clínica. Los tejidos profundos sufren a menudo traumatismos (p. ej., lesiones deportivas), procesos inflamatorios (p. ej., artritis reumatoide) y enfermedades degenerativas con dolor crónico (p. ej., artrosis). En este capítulo se resumen los mecanismos neuronales que intervienen en la nocicepción del tejido somático profundo. Se hace hincapié en los estudios electrofisiológicos que describen la actividad neuronal provocada por la estimulación dolorosa del músculo y la articulación, y por los trastornos patológicos del tejido profundo. En el Capítulo 69 se detallan los mecanismos del dolor procedente del hueso y el periostio.

Dolor de articulaciones y músculos

La información sensitiva procedente de los músculos y de las articulaciones influye en el sistema motor e interviene en la percepción del movimiento y la posición, pero en su mayoría es inconsciente. La sensación más importante que se origina en el tejido profundo (p. ej., articulaciones y músculos) es el dolor. El dolor tisular profundo suele ser sordo, continuo y mal delimitado, por lo que es distinto del dolor cutáneo. Las diferencias en la experiencia subjetiva condujo a los investigadores a creer que el dolor cutáneo y el dolor del tejido profundo tenían una organización neuronal diferente (Lewis 1938).

En una articulación normal, el dolor suele estar causado por una torsión o por un traumatismo directo. Las pruebas invasivas experimentales de la sensibilidad en personas conscientes pusieron de manifiesto que, en una articulación normal, se desencadena dolor aplicando estímulos nocivos mecánicos o químicos sobre las estructuras fibrosas, como los ligamentos y la cápsula fibrosa (Lewis 1942, Kellgren & Samuel 1950, McEwan 1943). La estimulación del cartílago no genera dolor, mientras que la estimulación del tejido sinovial normal lo hace en raras ocasiones (Kellgren & Samuel 1950). La aplicación de un estímulo mecánico inocuo sobre las estructuras fibrosas provoca una sensación de presión. En el músculo normal, la compresión del vientre muscular provoca dolor local. El dolor muscular suele ser sordo, espasmódico y difícil de delimitar, y suele irradiarse a otros tejidos profundos, como otros músculos, tendones, aponeurosis, articulaciones y ligamentos (Kellgren 1938). La estimulación térmica de alta intensidad (48 ºC) del músculo también produce dolor (Graven-Nielsen et al 2002). A diferencia del dolor cutáneo, el dolor muscular desencadena de forma característica un descenso brusco de la presión arterial, sudoración y náuseas (Feinstein et al 1954), lo que indica que existen diferencias en la transmisión de las aferencias nociceptivas de la piel y de los tejidos profundos.

Dolor durante las enfermedades articulares y musculares

La inflamación articular se caracteriza por hiperalgesia y un dolor persistente en reposo que, habitualmente, es sordo y mal delimitado (Kellgren 1939, Kellgren & Samuel 1950, Lewis 1938, 1942, Obletz et

al 1949). Los estímulos nocivos dan lugar a un dolor más intenso de lo normal, y el dolor es provocado incluso por estímulos mecánicos cuya intensidad en condiciones normales no desencadena dolor, como es el caso del movimiento en el arco funcional y la presión leve (p. ej., durante la palpación). El dolor de la artropatía degenerativa muestra semejanzas y diferencias con el dolor de la artritis. Al igual que en la artritis, el dolor aumenta al someter la articulación a una carga. Sin embargo, a veces se alivia al caminar, y es particularmente intenso durante el reposo nocturno, cuando la articulación permanece inmóvil.

Son muchas las enfermedades que pueden provocar dolor continuo, dolor provocado por la presión, inflamación (dolor a la presión y rigidez), debilidad y parestesias (sensación de presión y tensión) en el músculo. Algunas causas concretas son los traumatismos agudos (desgarros y contusiones), la sobrecarga (p. ej., ejercicio, y en particular la contracción excéntrica) y la miositis. Las contracciones en isquemia y los espasmos también producen dolor muscular. Un síndrome doloroso concreto es el dolor referido desencadenado por los puntos gatillo que se localizan en el músculo. Otros síndromes dolorosos que constan de dolor muscular son la fibromialgia y el síndrome del dolor miofascial, pero en estos casos no está clara la fisiopatología. Por el contrario, hay enfermedades musculares importantes, como la muerte celular lenta durante la distrofia muscular, que no provocan dolor (Mense 1993, 1997).

NEURONAS AFERENTES PRIMARIAS DE LA ARTICULACIÓN Y EL MÚSCULO

Inervación de la articulación y el músculo

Nervios

Las articulaciones están inervadas por ramos descendentes de los troncos nerviosos principales o de sus ramos musculares, cutáneos o periósticos. Un nervio articular característico contiene fibras mielínicas gruesas A beta (grupo II), fibras mielínicas delgadas A delta (grupo III) y una proporción elevada (aproximadamente, el 80%) de fibras amielínicas C (grupo IV). Estas últimas se dividen al 50% entre aferentes sensitivas y eferentes simpáticas (Schaible & Grubb 1993). Los nervios musculares contienen axones procedentes de las motoneuronas, de las neuronas sensitivas y de las neuronas simpáticas posganglionares. Por ejemplo, en el nervio del músculo gastrocnemio-sóleo (GS) del gato, cerca de un tercio de los axones son mielínicos (aproximadamente, el 60% de éstos proceden de motoneuronas y el 40% son sensitivos) y dos tercios de las fibras son amielínicas. En este último grupo, aproximadamente el 50% de las unidades son sensitivas y el otro 50% son eferentes simpáticas (Mense 1993).

Terminaciones nerviosas

Las fibras A beta articulares finalizan en la cápsula fibrosa, los ligamentos articulares, los meniscos y el periostio adyacente en forma de corpúsculos parecidos a los de Ruffini, Golgi y Pacini (Johannson et al 1991). Las fibras articulares A delta y C acaban como terminaciones nerviosas libres o no corpusculares en la cápsula fibrosa, el tejido adiposo, los ligamentos, los meniscos y el periostio. Las técnicas de tinción de fibras nerviosas y neuropéptidos también han permitido identificar terminaciones en la sinovial. El cartílago no está inervado (Schaible & Grubb 1993). El músculo tiene una inervación algo parecida. Las fibras mielínicas gruesas aferentes acaban en estructuras definidas (husos musculares, órganos tendinosos), mientras que las fibras A delta y C forman terminaciones libres. La mayoría de estas últimas se sitúan en la pared de las arteriolas del vientre muscular y en el tejido conjuntivo circundante (Mense 1993).

Las terminaciones nerviosas libres de los músculos y las articulaciones están cubiertas por células de Schwann; sin embargo, hay algunas zonas desnudas que podrían actuar como receptores. Estas zonas expuestas tienen un aspecto arrosariado (Heppelmann et al 1990). El examen de las terminaciones del músculo con el microscopio electrónico identificó varias estructuras diferentes, pero éstas todavía no se han relacionado con una función concreta (Andres et al 1985).

Neuropéptidos

Una gran proporción de las neuronas sensitivas de las articulaciones y músculos son peptidérgicas. Los neuropéptidos principales de los nervios articulares y musculares son la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la somatostatina. En las fibras aferentes articulares se han detectado, además, neurocinina A, galanina, encefalinas y el neuropéptido Y. Los neuropéptidos influyen en el proceso inflamatorio periférico y modifican la transmisión medular de la información procedente de músculos y articulaciones (Mense 1993, Schaible & Grubb 1993). También actúan sobre las propias neuronas aferentes primarias (véase más adelante). Sin embargo, estos neuropéptidos no son específicos de las fibras aferentes profundas.

Mecanosensibilidad de las fibras aferentes articulares y musculares

Las neuronas aferentes primarias se han clasificado según su mecanosensibilidad en los registros de una sola fibra. Estos registros identificaron un tipo de neuronas aferentes primarias que codifican los estímulos nocivos aplicados sobre la articulación y el músculo, por lo que son adecuadas para enviar señales de los episodios mecánicos nocivos que pueden causan dolor en individuos despiertos.

Fibras aferentes articulares

Mecanosensibilidad en condiciones normales. Las aferencias articulares se han registrado fundamentalmente en nervios articulares de la rodilla de gato y de la rodilla y el tobillo de rata. Se caracterizaron en función de su respuesta a los estímulos mecánicos inocuos y nocivos. Los estímulos inocuos consisten en aplicar a la articulación una presión leve o moderada (lo cual provoca únicamente una sensación de presión indolora) y movimientos dentro del arco articular funcional que, en condiciones normales, son indoloros. Los estímulos nocivos consisten en una presión fuerte, con una intensidad que se percibe como dolor, y en un movimiento que supera el arco funcional de la articulación, como la rotación contra la resistencia del tejido.

La Figura 41.1 contiene la clasificación de las fibras aferentes articulares según su sensibilidad al movimiento (Schaible & Schmidt 1983a, 1983b). En la Figura 41.1A se muestra una fibra A delta de umbral bajo con dos campos receptores en la cápsula fibrosa (puntos) que responden fásicamente a la extensión de la rodilla. Esta fibra se activa poderosamente con la rotación interna funcional de la rodilla. Las respuestas más intensas las desencadenan los movimientos nocivos, como la rotación interna nociva. Es característico que estas neuronas también se activan por una compresión leve del campo receptor. La fibra A delta de la Figura 41.1B, que tiene un campo receptor en el ligamento rotuliano (punto), muestra una respuesta débil durante la rotación externa funcional y una respuesta intensa a la rotación externa nociva. La fibra C de la Figura 41.1C, con un campo receptor en la cápsula fibrosa, no reacciona a los movimientos inocuos, pero su respuesta a la rotación externa nociva es intensa. Estas neuronas también necesitan una presión muy intensa para provocar una respuesta al sondear el campo receptor. La Figura 41.1D muestra una fibra A delta con un campo receptor en la cápsula anterior que no responde a ningún movimiento, inocuo o nocivo, pero sí a la compresión nociva del campo receptor. Existe otro grupo más de neuronas sensitivas que, en condiciones normales, son insensibles a los estímulos mecánicos. Son los denominados nociceptores silenciosos, ya que se vuelven mecanosensibles durante la inflamación (véase más adelante).

La Figura 41.2 indica la proporción en la que se encuentran las fibras A beta, A delta y C en las categorías definidas en la Figura 41.1 (Dorn

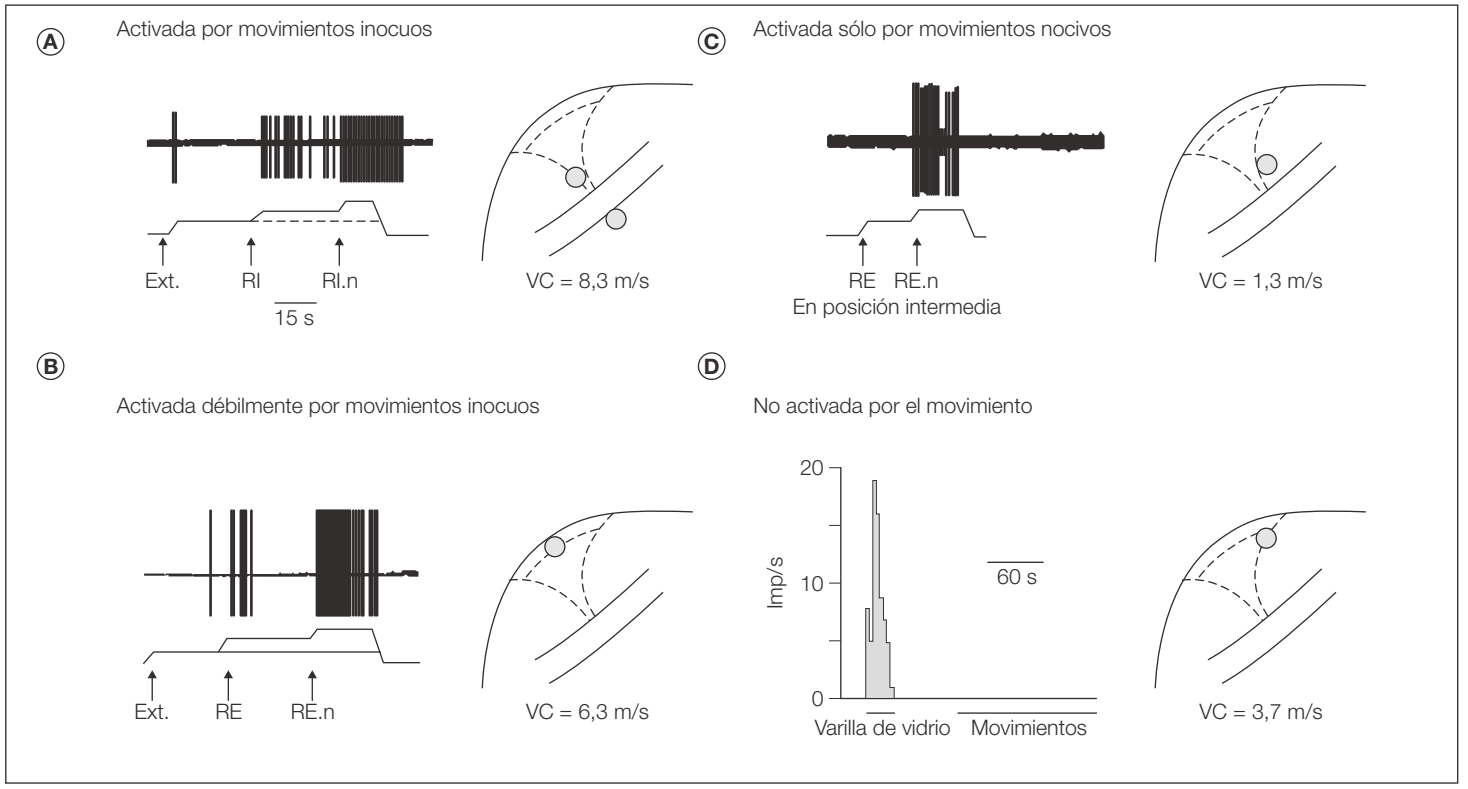


Fig. 41.1 Las cuatro fibras aferentes distintas de la articulación de la rodilla del gato son un ejemplo de los tipos de fibras aferentes según su respuesta al movimiento pasivo. Puntos en las figuras: campos receptores identificados mediante sondeo de la articulación. Ext, extensión; RI, rotación interna (pronación); pos int, posición intermedia (de reposo); RI.n y RE.n, rotación interna y rotación externa nocivas; RE, rotación externa (supinación). (Reproducido de Schaible & Grubb 1993. Copyright 1993, en International Association for the Study of Pain.)

et al 1991, Schaible & Schmidt 1983b, 1985). En ella se incluyen sólo las neuronas con un campo receptor detectable, no aquellas que, inicialmente, son insensibles a los estímulos mecánicos. La mayoría de las fibras A beta se activan intensa o débilmente por estímulos inocuos, mientras que más del 50% de las fibras A delta y aproximadamente el 70% de las fibras C se clasifican como unidades de umbral elevado.

Muchas fibras A delta y A beta de umbral bajo presentes en la cápsula fibrosa y en los ligamentos, como el ligamento cruzado anterior (Krauspe et al 1992), se activan en el intervalo inocuo, pero alcanzan su respuesta máxima en el intervalo nocivo. Es posible que la respuesta a los estímulos inocuos sirva para controlar el movimiento y para evitar los movimientos antifisiológicos. Sin embargo, aunque la velocidad de la descarga indica la intensidad del estímulo situado entre los intervalos inocuo y nocivo, no indica la presencia de un estímulo en sí mismo nocivo. Por ejemplo, un estímulo mecánico inocuo determinado puede desencadenar una respuesta más intensa que un estímulo mecánico nocivo (p. ej., un movimiento nocivo en otra dirección).

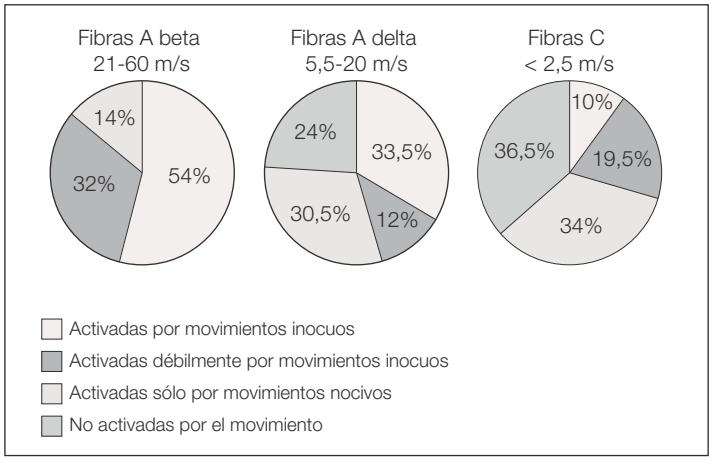


Fig. 41.2•Mecanosensibilidad de las neuronas aferentes primarias que inervan la articulación normal de la rodilla en el gato. El gráfico muestra la proporción de las fibras A beta, A delta y C en las diferentes clases de sensibilidad. (Reproducido de Schaible & Grubb 1993. Copyright 1993, en International Association for the Study of Pain.)

Alteración de la mecanosensibilidad durante la inflamación articular. Una articulación inflamada duele durante los movimientos fisiológicos y durante la palpación, así como en reposo. En esta intensificación de la sensación dolorosa participa de manera importante el aumento de la mecanosensibilidad en las fibras articulares aferentes. A medida que aparece la inflamación, algunas fibras A beta de umbral bajo presentan un aumento transitorio de la respuesta al movimiento articular en las primeras horas de evolución. Estas fibras no sufren descargas en reposo. Es importante señalar que en la mayoría de las fibras A delta y C se produce un incremento de la mecanosensibilidad. Numerosas fibras A delta y C de umbral bajo muestran una mayor respuesta a los movimientos funcionales. Más sorprendente es observar que una gran proporción de las fibras aferentes de umbral alto (véase la Figura 41.1C y D) están tan sensibilizadas que reaccionan al movimientos articular fisiológico. Muchas unidades presentan descargas continuas en la posición de reposo (Coggeshall et al 1983, Grigg et al 1986, Schaible & Schmidt 1985, 1988a). Se han detectado incrementos de la mecanosensibilidad en la artritis crónica, lo que indica que la sensibilización mecánica es un mecanismo neurológico importante de la hiperalgesia persistente y crónica en la articulación inflamada (Grubb et al 1991, Guilbaud et al 1985).

Además, las neuronas aferentes que al principio son insensibles a los estímulos mecánicos (nociceptores silenciosos) se sensibilizan y se hacen mecanosensibles (Grigg et al 1986, Schaible & Schmidt 1988a). La Figura 41.3 muestra la inducción de la mecanosensibilidad en una fibra C inicialmente insensible. Esta unidad se identificó mediante la estimulación eléctrica del nervio articular, pero no respondía a la estimulación mecánica de la articulación (control). Al comenzar la inflamación, sin embargo, la unidad empezó a responder al movimiento de la articulación inflamada, y se pudo identificar un campo receptor en la cara anterior. Así pues, los nociceptores silenciosos se reclutan durante un proceso inflamatorio para señalizar los acontecimientos nocivos. Es difícil realizar un cálculo válido de la proporción de fibras aferentes articulares que son inicialmente insensibles al estímulo mecánico; según un cálculo somero, éstas constituyen aproximadamente un tercio de las fibras C sensitivas y un porcentaje pequeño de las fibras A delta.

Fibras aferentes musculares

Mecanosensibilidad en condiciones normales. Numerosas fibras A delta y C del músculo se activan sólo mediante estímulos mecánicos nocivos (Bessou & Laporte 1960, Franz & Mense 1975, Iggo 1961, Kaufman et al 1982, Kumazawa & Mizumura 1977, Mense & Meyer 1985, Paintal 1960). Los nociceptores musculares no responden a los estímulos cotidianos, como la presión local débil, la contracción y el estiramiento muscular dentro de los límites fisiológicos, sino que, para activarse rápidamente, requieren estímulos potencialmente nocivos. El mejor estímulo es apretar el vientre muscular con una intensidad que provoque dolor en los seres humanos. Los nociceptores también responden al estiramiento antifisiológico y a la contracción máxima. En la Figura 41.4 se muestra la respuesta de un nociceptor clásico del músculo gastrocnemio-sóleo (GS) del gato (Mense 1997). El umbral de un nociceptor se sitúa muy por debajo de las intensidades que lesionan los tejidos (respuesta pequeña a una presión moderada), pero la presión nociva y la bradicinina activan claramente la unidad (véase más adelante). Los campos receptores de los nociceptores miden desde un punto hasta varios centímetros cuadrados en la superficie del músculo, pero es imposible establecer con precisión su tamaño dentro del vientre muscular (Kumazawa & Mizumura 1997, Mense & Meyer 1985). Algunas unidades tienen al menos dos campos receptores. Se han detectado unidades similares en gatos, perros, ratas y seres humanos. La estimulación eléctrica de estas fibras en los seres humanos provoca sensaciones parecidas a un calambre (Simone et al 1994). Para desencadenar una sensación dolorosa, la frecuencia de electroestimulación debe situarse entre 5 y 6 Hz. Se desconoce por qué es necesaria una frecuencia tan elevada. Podría explicarse por el hecho de que un número pequeño de fibras aferentes musculares estimulan a las neuronas medulares sólo durante la facilitación temporal, bien porque constituyen menos sinapsis con las neuronas que las fibras aferentes cutáneas o bien porque la inhibición descendente de las neuronas nociceptivas medulares es más intensa para las aferencias profundas que para las cutáneas (véase más adelante).

Sólo una parte de las unidades sensitivas con terminaciones nerviosas libres son nociceptores mecanosensibles (p. ej., en el músculo GS del gato, el 33% de las fibras A delta y el 43% de las fibras C sensitivas). El resto de las unidades de conducción lenta o bien son más sensibles y responden a estímulos fisiológicos tales como el estiramiento y la contracción, o bien son mecánicamente insensibles. Las unidades de umbral bajo que emiten respuestas de alta frecuencia frente a estímulos inocuos se consideran ergorreceptores. Estos receptores se consideran importantes para las adaptaciones respiratorias y circulatorias durante el ejercicio físico (Mense 1993). Las unidades mecánicamente insensibles pueden ser nociceptores silenciosos, ya que responden a la inyección intraarterial de bradicinina en el músculo.

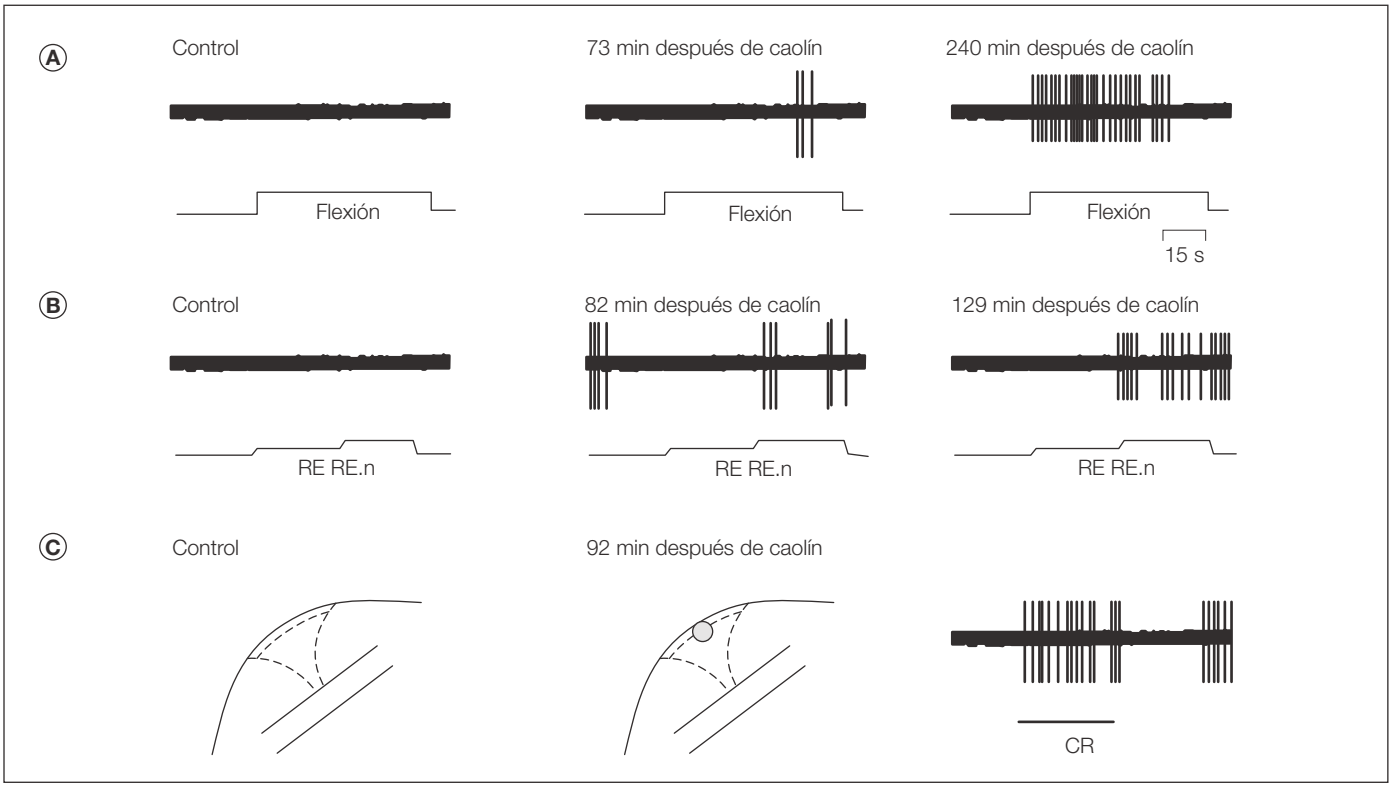


Fig. 41.3•Inducción de mecanosensibilidad en una fibra C inicialmente insensible a estímulos mecánicos de la articulación de la rodilla del gato. Antes de la inflamación (control) no hay respuestas a la estimulación mecánica (sondeo, movimientos). Respuestas al movimiento (**A, B**) y a la presión (**C**) durante la inflamación provocada con caolín o carragenato. RE, rotación externa (supinación); RE.n, RE nociva; CR, campo receptor. (Reproducido de Schaible & Schmidt 1988a. Copyright 1998, con autorización de la American Physiological Society.)

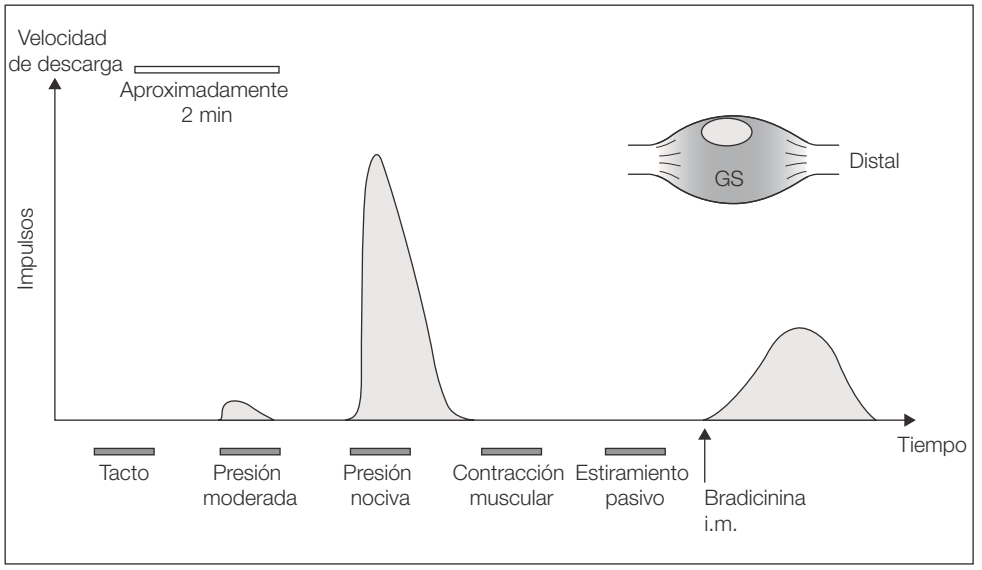


Fig. 41.4•Esquema de las características de la respuesta de un nociceptor muscular clásico. Se aplicó presión local sobre el músculo gastrocnemio-sóleo (GS) expuesto. Se realizó una inyección local de bradicinina en el campo receptor. (Reproducido de Mense 1997.)

Alteraciones de la mecanosensibilidad en situaciones fisiopatológicas. La inflamación experimental aumenta la proporción de fibras A delta que emiten descargas en reposo, así como la velocidad de descarga en las fibras con actividad espontánea. Estos cambios producen, probablemente, un dolor espontáneo y disestesias en el músculo inflamado. Además, el umbral mecánico disminuye notablemente en numerosas fibras C sensitivas. Éste parece ser el mecanismo nervioso periférico del dolor provocado por la palpación en el músculo inflamado (Berberich et al 1988, Diehl et al 1988).

La mecanosensibilidad también se altera en condiciones de isquemia. La interrupción de la irrigación de un músculo en reposo no duele a menos que se prolongue en el tiempo. De hecho, la ligadura de arterias del músculo no activa a las fibras A delta y C hasta pasados los cinco primeros minutos (Mense & Stahnke 1983). Una interrupción completa y prolongada del riego sanguíneo genera descargas en reposo en las fibras aferentes musculares en un plazo de 15 a 60 minutos, seguidas de un bloqueo de la producción o conducción de los potenciales de acción (Mense 1993). Sin embargo, si se obliga al músculo a contraerse en isquemia, aparece rápidamente un dolor intenso (Lewis et al 1931). Durante la isquemia, un porcentaje pequeño de fibras C sensitivas responden a la contracción; se trata de unidades cuya respuesta a la contracción es mínima o nula cuando el riego sanguíneo permanece indemne (Bessou & Laporte 1958, Mense & Stahnke 1983). En la Figura 41.5 se muestra un ejemplo. Este incremento en la mecanosensibilidad puede deberse a las sustancias que se liberan durante la isquemia. Los candidatos son la bradicinina, las prostaglandinas, el ion potasio, los protones y el CGRP (Mense 1993).

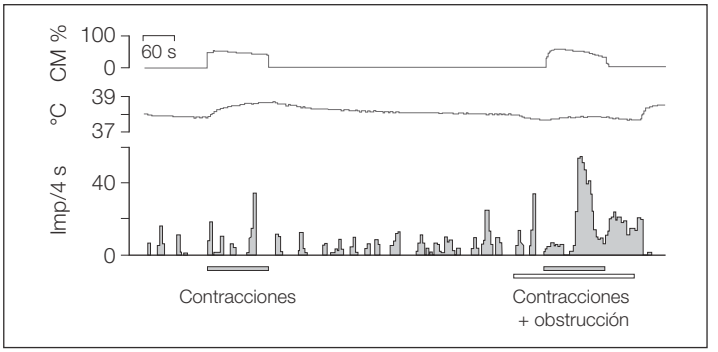


Fig. 41.5•Activación de una fibra C muscular mediante una contracción en isquemia. El trazado superior muestra la fuerza desarrollada por el músculo, y el trazado intermedio representa la temperatura dentro del músculo. El trazado inferior indica la actividad de la fibra. CM, contracción máxima. (Reproducido de Mense & Stahnke1983.)

Quimiosensibilidad de las fibras aferentes articulares y musculares

La clave de los cambios en la mecanosensibilidad de las fibras A delta y C sensitivas está en su quimiosensibilidad. Una gran proporción de estas fibras expresan receptores para sustancias endógenas que se sintetizan y se liberan en condiciones fisiopatológicas. Los mediadores pueden excitar o sensibilizar, o ambas cosas, a las neuronas aferentes primarias en respuesta tanto a estímulos mecánicos como a estímulos químicos. Estos mediadores también suelen producir alteraciones vasculares y de otro tipo en el tejido; es decir, contribuyen al proceso inflamatorio propiamente dicho.

En la Tabla 41.1 se muestran los efectos de los mediadores sobre las características de la respuesta de las fibras aferentes de la articulación de la rodilla y el tobillo, registrada *in vivo*. En las fibras aferentes musculares se han observado efectos equiparables. Los mediadores inflamatorios clásicos, como la bradicinina, las prostaglandinas E_2 e I_2, y la serotonina, excitan a las neuronas aferentes articulares, y las sensibilizan frente a los estímulos mecánicos. Las propiedades comunes de estos mediadores son:

1. Afectan únicamente a las fibras A delta y C, no a las fibras A beta.
2. El efecto sólo se desencadena en subpoblaciones de unidades.
3. Las fibras A delta y C de umbral alto y de umbral bajo se afectan o no se afectan.

Además, cada una de estas sustancias posee unas características propias en cuanto a su efecto (p. ej., duración), pero a pesar de todo interactúan y producen acciones sinérgicas. Después de una inyección en bolo en las arterias articulares o musculares, el efecto excitador de la *bradicinina* sobre las fibras aferentes articulares y musculares (Franz y Mense 1975) es breve (duración inferior a un minuto), mientras que la sensibilización de dichas fibras a los estímulos mecánicos (Mense & Meyer 1988, Neugebauer et al 1989) dura varios minutos incluso cuando la bradicinina no excita a la neurona. La *PGE_2* y la *PGI_2* provocan descargas continuas o sensibilización, o ambas cosas, frente a la estimulación mecánica de la articulación. El efecto de la PGE_2 tiene un inicio lento y una duración de minutos, mientras que la acción de la PGI_2 comienza rápidamente y es breve (Schaible & Schmidt 1988b, Schepelmann et al 1992). En el tobillo de rata, la PGI_2 excita y sensibiliza a una proporción mucho mayor de unidades que la PGE_2 (Birrell

Tabla 41.1 Quimiosensibilidad de las fibras A delta y C de articulaciones normales

	Actividad en reposo		Mecanosensibilidad		
Mediador	⇑	⇓	⇑	⇓	Fuente
Bradicinina	•		•		Kanaka et al 1985 Neugebauer et al 1989 Birrell et al 1993
Prostaglandina E_2	•		•		Schaible & Schmidt 1998b Grubb et al 1991 Schepelmann et al 1992 Birrell et al 1993
Prostaglandina I_2		•		•	Grubb et al 1991 Birrell et al 1991, 1993 Schepelmann et al 1992 McQueen et al 1991
Serotonina	•		•		Birrell et al 1990 Herbert & Schmidt 1992
Capsaicina/anandamida		•			He et al 1990 Gauldie et al 2001
Óxido nítrico		•			Kelly et al 2001
ATP	•				Dowd et al 1998a, 1998b
Adenosina	•				Dowd et al 1998b
Sustancia P	(•)	•			Heppelmann & Pawlak 1997a Herbert & Schmidt 2001
Agonista de receptor NK2					Pawlak et al 2002
Somatostatina				•	Heppelmann & Pawlak 1997b
Galanina			•	•	Heppelmann et al 2000
Neuropéptido Y	•		•	•	Just & Heppelmann 2001
Nociceptina			•	•	McDougall et al 2000

⇑, inducción o incremento; ⇓, disminución.
Nota: la tabla sólo recoge los efectos positivos de las sustancias.

et al 1991). Además, tengan o no un efecto excitador por sí mismas, estas prostaglandinas sensibilizan a las fibras aferentes articulares y musculares frente a los efectos de la bradicinina (Mense 1981, Schaible & Schmidt 1988b). Juntas, la PGE_2 y la bradicinina causan una sensibilización más intensa que la estimulación mecánica generada por cada una de ellas por separado (Neugebauer et al 1989). Por el contrario, los *antiinflamatorios no esteroideos* (AINE), como la aspirina y la indometacina, disminuyen las descargas espontáneas desde las articulaciones que presentan inflamación aguda o crónica, y atenúan las respuestas a los estímulos mecánicos (Grubb et al 1991, Guilbaud & Iggo 1985, Heppelmann et al 1986). La disminución de la síntesis de prostaglandinas también reduce el efecto de la bradicinina sobre las fibras aferentes del músculo, lo cual indica que en la acción de la bradicinina interviene una prostaglandina (Mense 1993). La *serotonina* también sensibiliza a las fibras A delta y C del nervio muscular frente a la acción de la bradicinina (Mense 1981) y a los estímulos mecánicos. En los seres humanos, la inyección intramuscular combinada de bradicinina y serotonina da lugar a dolor muscular (Babenko et al 1999).

En la Tabla 41.1 se muestra la acción excitadora de otros mediadores, como la capsaicina y la anandamida (lo que indica la presencia del receptor TRPV1), ATP y adenosina. La capsaicina provoca, además, dolor muscular en humanos (Witting et al 2000). También se han detectado efectos con los neuropéptidos. Mientras que la sustancia P aumenta y la somatostatina disminuye la mecanosensibilidad en numerosas fibras aferentes, los péptidos galanina, neuropéptido Y y nociceptina sensibilizan a algunas neuronas y disminuyen la respuesta en otras. En la actualidad, no se sabe si los diferentes efectos de los péptidos (excitación o inhibición) dependen del estado funcional de la neurona. En general, se ha propuesto que la presencia simultánea de diferentes neuropéptidos regula la excitabilidad de las fibras aferentes.

No se ha investigado exhaustivamente qué subtipos de receptores se expresan en las fibras aferentes del músculo y las articulaciones. Los regis-

tros de fibras aferentes de articulaciones normales e inflamadas mostraron que la proporción de neuronas que manifiestan el efecto de un mediador puede ser diferente a la proporción existente en la situación de referencia. Todavía queda por establecer si esto es un reflejo de la regulación de la expresión del receptor o de los cambios producidos en el medio.

NEURONAS MEDULARES QUE RECIBEN INFORMACIÓN DE LA ARTICULACIÓN Y DEL MÚSCULO

Terminación en la médula espinal de las fibras aferentes del músculo y de la articulación

Los nervios articulares que inervan la rodilla o el codo de la rata, el gato y el mono, y los nervios procedentes del músculo, llegan a la médula espinal a través de varias raíces dorsales y, por tanto, se proyectan hacia varios segmentos raquídeos. La amplitud de la zona de proyección rostrocaudal hace que las fibras aferentes influyan sobre las neuronas sensitivas y las vías reflejas en varios segmentos medulares. Los estudios con tinción de todos los nervios con peroxidasa de rábano (HRP) proporcionaron resultados algo contradictorios en lo relativo a la terminación intramedular de las vías aferentes. En algunas investigaciones se observaron proyecciones densas de las neuronas aferentes de las articulaciones y los músculos hacia la lámina I y hacia otras más profundas, como IV, V y VI (y VII). La Figura 41.6A muestra la proyección del nervio articular posterior de la rodilla de gato en el segmento L7 (Craig et al 1988). Sin embargo, otros estudios han descrito proyecciones principalmente hacia las láminas II y III. La tinción intraaxonal de las fibras A delta musculares aisladas demostró que las fibras A delta de umbral alto se proyectan en la lámina I o en las láminas I, IV y V (Mense 1993, Schaible & Grubb 1993).

Electrofisiología de las neuronas medulares con aferencias articulares y musculares

Las neuronas con aferencias procedentes de las estructuras profundas se sitúan en posiciones superficiales y profundas del asta posterior, y especialmente en el gato y el mono también en el asta anterior. Esta distribución se corresponde con la terminación medular de las aferencias articulares y musculares. Dentro de la sustancia gris, las neuronas que reciben la información de los nociceptores son distintas a las neuronas que conectan con los propioceptores de bajo umbral implicados en la transmisión de la información sensitiva de los husos musculares. Estas últimas suelen emitir descargas regulares, a veces de frecuencia alta, que son moduladas por la posición de la extremidad inferior. En los párrafos siguientes se tratará exclusivamente de las neuronas que intervienen en la nocicepción.

En cuanto a las neuronas nociceptivas, los estudios sobre los mecanismos medulares del dolor articular (Grubb et al 1993, Neugebauer et al 1993, Schaible et al 1986, 1987a) y del dolor muscular (Craig & Kniffki 1985, Hoheisel & Mense 1990, Pomeranz et al 1968, Sessle & Hu 1991, Yu & Mense 1990a, 1990b) han obtenido resultados convergentes. La información nociceptiva procedente de la articulación y del músculo se transmite bien a las neuronas que reciben exclusivamente aferencias de los tejidos profundos o bien a las que reciben aferencias convergentes de la piel y de las estructuras profundas. Algunas neuronas pueden, además, recibir información procedente de las vísceras.

Neuronas activadas exclusivamente desde el tejido profundo

Se excitan al aplicar presión sobre el tejido profundo, pero no mediante la estimulación mecánica de la piel suprayacente. Sus campos receptores no se limitan a una estructura específica, como una articulación o un vientre muscular, sino que abarcan una articulación y los músculos adyacentes. En la Figura 41.6C se muestra una neurona de la médula espinal con campos

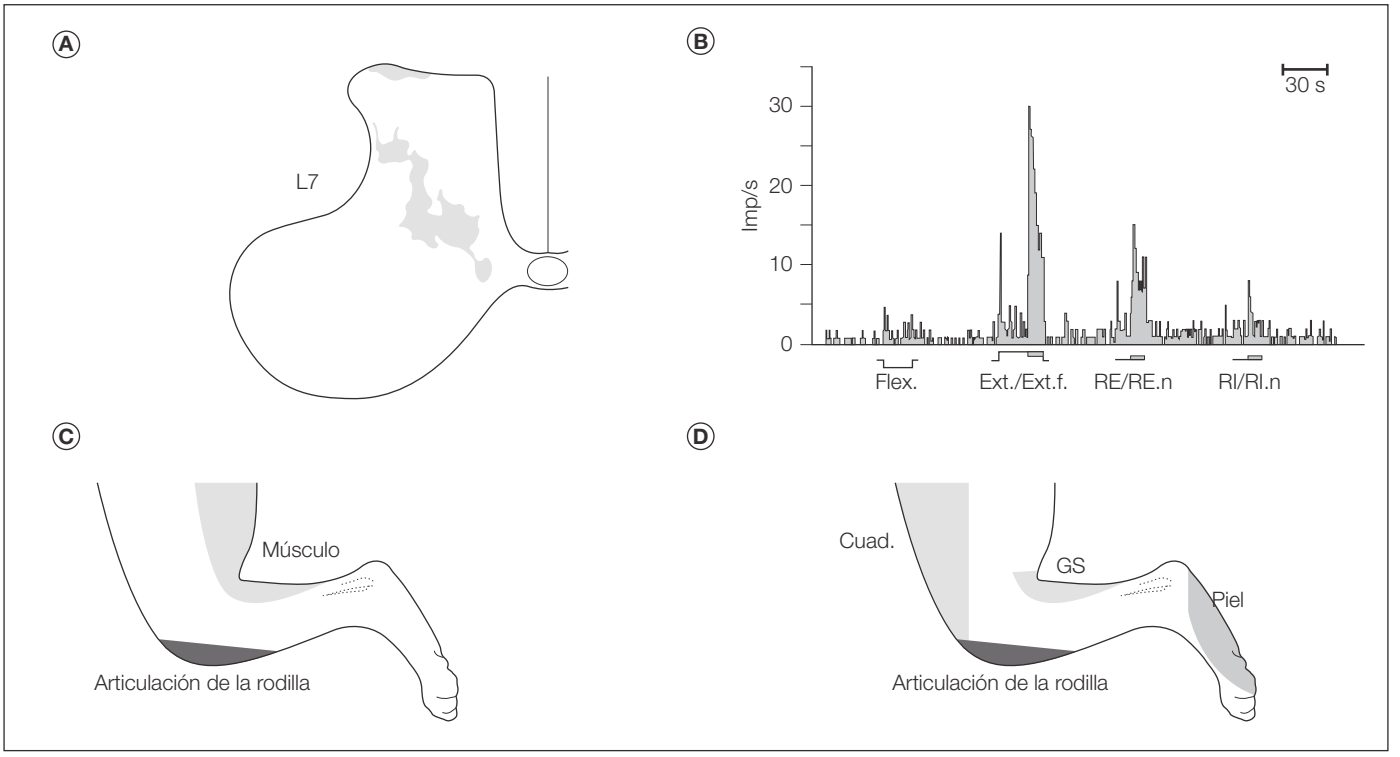


Fig. 41.6•A Campo de la terminación medular de las aferencias primarias marcadas con HRP del nervio articular posterior de la rodilla de gato en la sustancia gris del segmento medular L7. **B** Respuesta de una neurona de amplio rango dinámico con aferencias de la rodilla a los movimientos inocuos y nocivos de dicha articulación. Los histogramas muestran el grado de actividad desencadenado por los movimientos. **C** Campo receptor de una neurona raquídea de umbral alto excitada por una presión nociva sobre el músculo y la rodilla. **D** Campo receptor de una neurona medular de amplio rango dinámico excitada por presión sobre la rodilla y los músculos y sobre la piel. Ext, extensión; Ext.f., extensión forzada; Flex., flexión; GS, gastrocnemio-sóleo; RI, rotación interna; n, nocivo; Cuad., cuádriceps; RE, rotación externa. (**A** reproducido de Craig et al 1988; **B-D** reproducidos de Schaible et al 1987a.)

receptores en los músculos del muslo y de la pierna y en la articulación de la rodilla. Muchas de estas neuronas tienen un umbral alto, es decir, para activarse necesitan una presión nociva sobre la articulación, sobre los músculos o sobre ambos. Al igual que los nociceptores articulares, las neuronas que reciben aferencias de las articulaciones pueden activarse por movimientos nocivos, como la rotación contra la resistencia del tejido. Estas neuronas parecen tener una nocicepción específica (NE) para el tejido profundo. Las neuronas restantes son neuronas de amplio rango dinámico (ARD) que responden con una frecuencia creciente al aumentar la intensidad del estímulo desde el intervalo inocuo hasta el nocivo. Muchas neuronas con aferencias profundas sólo se localizan en láminas profundas de las astas posterior y anterior (Schaible et al 1986, 1987a).

Neuronas con aferencias convergentes del tejido profundo y de la piel

Estas neuronas se excitan al aplicar un estímulo mecánico sobre el tejido profundo (músculo, tendones, estructuras articulares) y mediante la estimulación mecánica de la piel. A menudo, los campos receptores del tejido profundo se sitúan más rostrales que los campos receptores cutáneos, lo cual permite identificar a ambos. En la Figura 41.6D se muestra el campo receptor de una neurona clásica. Ésta se activaba al aplicar presión sobre la articulación de la rodilla (cápsula, ligamentos) y al comprimir el cuádriceps y el músculo GS, y tenía un campo receptor cutáneo en la zarpa. La mayor parte de estas neuronas son de amplio rango dinámico. Responden a la presión inocua y nociva sobre el tejido profundo, y transmiten la intensidad del estímulo de forma gradual. Se activan por los movimientos fisiológicos, y emiten una respuesta mucho más intensa a los movimientos dolorosos. En la Figura 41.6B se muestran las respuestas de una neurona de amplio rango dinámico con aferencias articulares y cutáneas. La neurona reaccionaba con poca intensidad a la flexión, la extensión y la rotación externa de la rodilla en su arco fisiológico, pero la extensión forzada y la rotación externa nociva que superaba el límite fisiológico de la articulación provocaban respuestas considerables (Schaible et al 1986, 1987a).

Proyecciones de las neuronas medulares con aferencias profundas

Las neuronas con aferencias articulares y musculares se proyectan hacia diferentes estructuras supramedulares (cerebelo, núcleo espinocervical, tálamo, formación reticular) o hacia las interneuronas intramedulares (segmentarias) y las motoneuronas (Mense 1993, Schaible & Grubb 1993). En el gato se ha descrito un subgrupo de neuronas que tienen el cuerpo celular en el asta anterior, pertenecen a la vía espinorreticular y se excitan de manera predominante o exclusiva mediante la estimulación nociva del tejido profundo (Fields et al 1977, Maunz et al 1978, Meyers & Snow 1982).

Inhibición mediante sistemas inhibidores descendentes y heterotópicos

La mayoría de las neuronas medulares con aferencias articulares o musculares están sometidas a una inhibición tónica por parte de los sistemas inhibidores descendentes que modulan la actividad de la médula espinal (Cervero et al 1991, Hong et al 1979, Schaible et al 1991, Yu & Mense 1990a). La interrupción de esta inhibición descendente rebaja el umbral de excitación de las neuronas medulares frente a los estímulos mecánicos, aumenta de manera considerable su respuesta a la estimulación supraumbral y el tamaño de sus campos receptores, y da lugar a descargas continuas (de mayor intensidad). En las neuronas con aferencias convergentes de la piel y el músculo, la inhibición descendente es mucho más intensa para las respuestas a las aferencias profundas que para las respuestas a las aferencias cutáneas (Yu & Mense 1990a). Las neuronas con aferencias articulares y musculares también se inhiben por estímulos nocivos heterotópicos, de acuerdo con el concepto del control inhibidor difuso nocivo (CIDN). Esto significa que la aplicación de un estímulo doloroso en un punto del cuerpo puede disminuir el dolor en otro punto (LeBars & Villanueva 1988).

Reflejos motores

Los reflejos motores medulares y supramedulares regulan el movimiento y, además, ejercen una función protectora, como la de los reflejos flexores frente a un estímulo nociceptivo (Johannson et al 1991). Aunque este tema se escapa del objetivo del capítulo, es preciso describir brevemente un aspecto de los reflejos motores. La estimulación nociva de las aferencias articulares (Ferrell et al 1988, Schaible & Grubb 1993) y de las aferencias musculares (Mense 1993, 1997) puede provocar reflejos de huida del dolor. Efectivamente, la estimulación química aguda de la rodilla y la estimulación eléctrica de los nervios musculares aviva los reflejos motores medulares (Wolf & Wall 1986); lo mismo ocurre durante la inflamación articular (Ferrell et al 1988, He et al 1988). Este concepto ha dado pie a la teoría de que la estimulación nociva del músculo provoca un espasmo muscular, el cual a su vez aumenta el dolor del músculo; así se cierra un círculo vicioso. Esta respuesta se puede desencadenar mediante la activación tanto de las motoneuronas alfa como de las gamma. Sin embargo, hay dudas de que el concepto sea válido durante las situaciones de dolor muscular prolongado:

1. En ausencia de aferencias descendentes, las motoneuronas alfa se activan sólo débilmente por aferencias musculares y articulares.
2. Durante la miositis se ha observado un descenso de la activación refleja de las motoneuronas gamma en lugar de un aumento (Mense 1997), y durante la inflamación articular experimental algunas motoneuronas gamma presentan una inhibición progresiva en lugar de una facilitación (He et al 1988).
3. En los pacientes, muchos músculos dolorosos muestran una actividad EMG baja en lugar de alta (Mense 1997).

Así pues, la estimulación nociceptiva prolongada provoca realmente una disminución de los reflejos motores, con una posible atrofia y pérdida de fuerza, y es evidente que estos síntomas se observan a menudo en las enfermedades musculares y articulares crónicas (Mense 1997, Schaible & Grubb 1993). Sin embargo, los puntos gatillo dolorosos en los músculos adyacentes, la disfunción articular y la distensión ligamentosa pueden causar una contractura muscular (Mense 1997).

Hiperexcitabilidad de las neuronas medulares con aferencias profundas durante la inflamación periférica

Durante la inflamación articular o muscular, las neuronas medulares con aferencias profundas se encuentran en un estado de hiperexcitabilidad conocido como sensibilización central. Tanto la sensibilización periférica como la sensibilización central son importantes mecanismos neurológicos del dolor que tiene trascendencia clínica. La Figura 41.7 A muestra el proceso de la sensibilización central en una neurona medular con aferencias de la rodilla, durante la inflamación articular aguda provocada. Se registró la actividad de la neurona durante varias horas antes y después de causar la inflamación. Al principio, la neurona sólo respondía al aplicar una presión nociva sobre la rodilla y sobre los músculos adyacentes del muslo y de la pierna. La presión en el tobillo o la zarpa no desencadenaba respuestas. Después de provocar la inflamación mediante una inyección intraarticular de caolín o de carragenato en la rodilla, la respuesta a la compresión nociva de la rodilla aumentó notablemente; en el plazo de una hora, la neurona empezó a responder

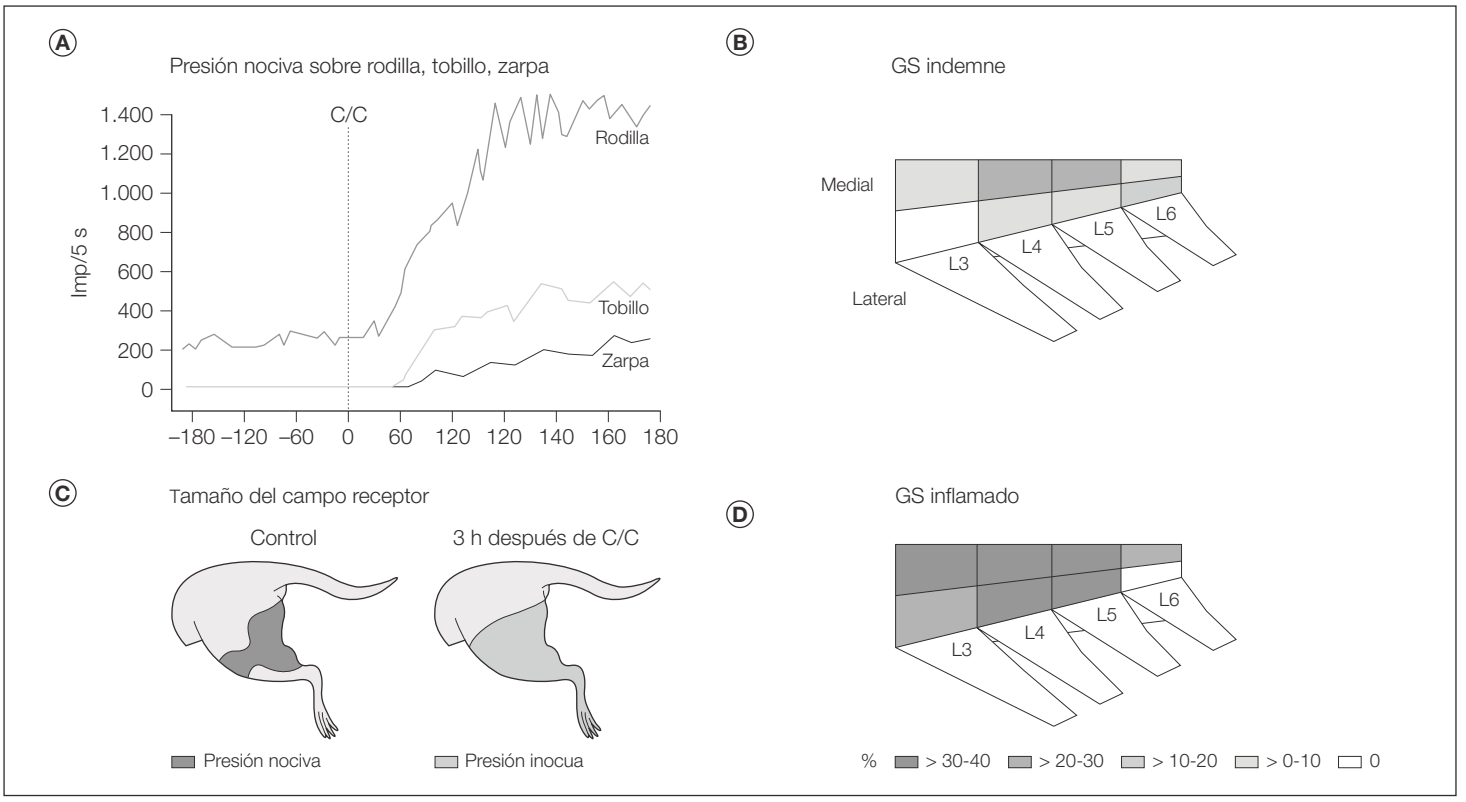


Fig. 41.7•A y **C** Aparición de hiperexcitabilidad en una neurona medular con aferencias de la rodilla y de los músculos adyacentes. **A** Histograma que muestra las respuestas de la neurona medular a la presión nociva aplicada sobre la rodilla, el tobillo o la zarpa, antes y después de la inyección de caolín y carrageno (C/C) en la articulación de la rodilla. **C** Campo receptor (área sombreada) de la neurona antes (control) y durante la inflamación de la rodilla (3 horas después de C/C). **B** y **D** Análisis de la proporción de neuronas medulares que respondían a la electroestimulación del nervio del músculo gastrocnemio-sóleo (GS) normal (**B**) o inflamado (**D**). (Reproducido de Mense 1997.)

también a la presión sobre el tobillo y la zarpa. Así pues, el campo receptor se ampliaba desde la rodilla hasta la zarpa (Figura 41.7C), y la neurona que anteriormente tenía un umbral alto se activaba incluso por una presión inocua ligera.

El aumento de la respuesta a los estímulos aplicados sobre la articulación inflamada se debe, con mayor probabilidad, a un incremento de las sinapsis de las unidades aferentes que se han sensibilizado durante la estimulación. Sin embargo, la aparición de respuestas a la estimulación del tobillo y de la zarpa debe tener un mecanismo medular, ya que estas regiones no están inflamadas. En general, tanto en las neuronas de nocicepción específica como en las de amplio rango dinámico con aferencias articulares se observa una mayor respuesta a los estímulos nocivos aplicados sobre la articulación inflamada; en las neuronas de nocicepción específica se produce una disminución del umbral mecánico, de modo que ahora se pueden activar por estímulos inocuos (Neugebauer & Schaible 1990, Neugebauer et al 1993, Schaible et al 1987a).

Los estudios sobre la sensibilización central de las neuronas medulares con aferencias musculares han demostrado que se producen cambios semejantes cuando el músculo se inflama. Además, la población de neuronas que responden a la estimulación de un músculo se amplía durante la inflamación. En la Figura 41.7C se muestra cómo responden muchas neuronas de los segmentos L3-L6 a la electroestimulación de los nervios del GS normal e inflamado. En la mayoría de los segmentos aumenta la proporción de neuronas sensibles y se amplía el área total de neuronas sensibles (Hoheisel et al 1994). La conclusión es que hay numerosas sinapsis que son demasiado débiles para activar la neurona en condiciones normales, pero cuando la neurona se vuelve hiperexcitable, dichas sinapsis ineficaces pasan a ser eficaces. Esto explicaría la expansión del campo receptor de las neuronas por separado, y la expansión de la población de neuronas que responden al estímulo de un tejido determinado. Es probable que estos cambios observados en la médula espinal sean la causa del dolor referido e intenso del tejido profundo, que provoca la estimulación nociva del tejido profundo en los seres humanos (Arendt-Nielsen et al 2000).

La sensibilización central puede persistir durante la inflamación crónica. En ratas con artritis unilateral (Grubb et al 1993), así como en ratas con poliartritis crónica (Menetréy & Besson 1982), las neuronas medulares son, por término medio, más sensibles, y sus campos receptores en el tejido profundo y en la piel son más amplios. Es interesante observar que la estimulación de las neuronas aferentes primarias en el tejido profundo (músculo y articulación) provoca una facilitación del reflejo flexor nociceptivo más duradera que la estimulación de las aferencias cutáneas (Woolf & Wall 1986), y que la inyección de capsaicina en el tejido profundo provoca una hiperalgesia más prolongada que la inyección de capsaicina en la piel (Sluka 2002). Ambos hechos sugieren que la aferencia profunda tiene la capacidad especial de inducir alteraciones de larga duración en el sistema nociceptivo.

Las alteraciones medulares secundarias a una inflamación intensa y persistente también se observaron utilizando *c-fos* como marcador neuronal. Durante la inflamación aguda del tobillo provocada mediante cristales de ácido úrico, así como durante la inflamación crónica de la zarpa provocada por el adyuvante completo de Freund (FCA) (Menetréy et al 1989) y durante la poliartritis inducida por el FCA (Abbadie & Besson 1992), numerosas neuronas de la lámina I, de la porción profunda del asta posterior y también del asta anterior de varios segmentos expresaban *c-fos*. En la inflamación crónica, la expresión de *c-fos* permanecía elevada durante semanas, hasta que se producía la curación, y lo que es más interesante, *c-fos* se observaba fundamentalmente en la porción profunda del asta posterior y sólo de forma marginal en la porción superficial del asta posterior.

Sin embargo, existen influencias inhibidoras que amortiguan hasta cierto punto la sensibilización medular. La inhibición descendente tóni-

ca (Cervero et al 1991, Danziger et al 1999, Schaible et al 1991), así como las influencias inhibidoras heterotópicas (Calvino et al 1987, Danziger et al 2001) se potencian durante la inflamación aguda, pero se normalizan en la fase crónica de la inflamación (Danziger et al 1999, 2001).

Transmisores, mediadores y receptores implicados en la activación sináptica de las neuronas medulares con aferencias profundas. Mecanismos de la sensibilización medular

La sensibilización central se produce y se mantiene por la acción de diversos sistemas de transmisores y receptores de la médula espinal. Durante la sensibilización, las neuronas aferentes primarias liberan mayor cantidad de transmisor en sus terminaciones medulares en respuesta a una estimulación periférica (componente presináptico). Además, los cambios en la sensibilidad del receptor aumentan la excitabilidad de las neuronas medulares (componente postsináptico).

Aminoácidos excitadores

La aplicación mediante iontoforesis de antagonistas de los receptores AMPA/cainato (no NMDA) próximos a las neuronas medulares que reciben aferencias articulares disminuye la respuesta a la presión inocua y nociva, mientras que los antagonistas de los receptores NMDA sólo disminuyen la respuesta a la estimulación mecánica nociva. Así pues, los receptores NMDA parecen activarse exclusivamente mediante la estimulación nociva de la articulación normal (Neugebauer et al 1993). Durante la inflamación articular aguda aumenta la liberación intramedular de glutamato (Sluka & Westlund 1992, Sorkin et al 1992). La aplicación de antagonistas en los receptores AMPA/cainato y NMDA impide que aparezca una hiperexcitabilidad en el transcurso de la inflamación articular (Neugebauer et al 1993) y de la inflamación muscular (Mense 1997). Es importante el hecho de que los antagonistas de ambos tipos de receptores pueden disminuir la respuesta de las neuronas a la estimulación mecánica de la articulación, cuando ya se ha establecido la inflamación (Neugebauer et al 1993), incluso en un modelo de inflamación crónica (Neugebauer et al 1994). Así pues, los receptores de glutamato intervienen en la producción y el mantenimiento de la hiperexcitabilidad medular provocada por la inflamación, incluso a largo plazo.

Neuropéptidos

La compresión nociva de la articulación normal aumenta la liberación intramedular de sustancia P, neurocinina A y CGRP por encima de los valores basales, lo que no ocurre con la compresión inocua. Cuando la articulación está inflamada, el patrón de liberación varía. Durante la inflamación aguda, estos mediadores se liberan incluso con un estímulo inocuo. Así pues, en presencia de inflamación se libera en la médula espinal un «combinado» de transmisores o de moduladores, o de ambas cosas, que es probable que contribuya a la transmisión sináptica (Hope et al 1990, Schaible et al 1990, 1994).

Los neuropéptidos excitadores facilitan la respuesta de las neuronas medulares y pueden «abrir» las vías sinápticas de tal manera que aumenta el número de neuronas que responden a la estimulación (Mense 1997). La aplicación medular de antagonistas de los receptores de neurocinina 1, neurocinina 2 y CGRP disminuye la respuesta de las neuronas medulares a la presión nociva aplicada sobre la articulación normal, lo cual concuerda con la liberación de los péptidos respectivos ante una estimulación nociva. Estos antagonistas atenúan la aparición de hiperexcitabilidad desencadenada por la inflamación, y disminuyen la hiperexcitabilidad una vez establecida (Neugebauer et al 1995, 1996a, 1996b). Sin embargo, los antagonistas de los receptores de neuropéptidos son menos antinociceptivos que los antagonistas de los receptores de glutamato.

Prostaglandinas y óxido nítrico

Durante la inflamación articular, se produce una liberación tónica de PGE_2 en las astas posteriores y anteriores (Ebersberger et al 1999, Yang et al 1996). Probablemente, esto sea la consecuencia del aumento de la COX-2 medular que se observa tres horas después de haber provocado la inflamación articular de la rodilla (Ebersberger et al 1999). La aplicación tópica de PGE_2 sobre la superficie de la médula espinal facilita la respuesta de las neuronas medulares a la estimulación mecánica de la articulación, semejante a la inflamación articular de la rodilla (Vasquez et al 2001). La aplicación tópica de indometacina, un inhibidor de la COX, en la médula espinal antes de la inflamación atenuaba el desarrollo de la hiperexcitabilidad (Vásquez et al 2001). Así pues, las prostaglandinas medulares intervienen en la hiperexcitabilidad medular desencadenada por la inflamación.

Los registros de las neuronas medulares con aferencias musculares muestran que el óxido nítrico está implicado en las descargas espontáneas de las neuronas medulares. Se ha propuesto que el aumento de la actividad espontánea durante la inflamación se debe a una disminución de la síntesis de óxido nítrico, ya que el bloqueo de la sintasa de óxido nítrico desinhibe las descargas espontáneas (Hoheisel et al 1995).

NEURONAS SUPRAMEDULARES CON AFERENCIAS ARTICULARES Y MUSCULARES

Los registros del tálamo y de la corteza cerebral han demostrado la existencia de neuronas nociceptivas que se activan por aferencias nociceptivas profundas del músculo y de la articulación. Asimismo, los registros realizados en ratas con inflamación o poliartritis han puesto de manifiesto importantes alteraciones en la transmisión de las señales sensitivas en esos niveles. Sin embargo, la transmisión supramedular del dolor somático profundo no está tan estudiada como la transmisión del dolor cutáneo.

Neuronas nociceptivas del tálamo y la corteza cerebral con aferencias musculares y articulares

En el gato, las neuronas nociceptivas que reciben información del músculo y del tendón se han identificado, principalmente, en la periferia ventral y posterolateral del núcleo ventral posterior lateral (VPL) y en la zona de transición entre el núcleo VPL y el ventral lateral. La mayoría de estas neuronas tienen aferencias convergentes de la piel y del tejido profundo, pero hay una pequeña proporción de neuronas que responde exclusivamente a la estimulación nociva del músculo y del tendón (Kniffki & Mizumura 1983). La estimulación eléctrica de las fibras A delta en el nervio articular medial de la rodilla del gato (Hutchinson et al 1992) y la inyección de sustancias algésicas en la arteria de la rodilla (Hutchinson et al 1994) activaba en estas zonas del tálamo a neuronas de amplio rango dinámico con aferencias convergentes profundas y cutáneas. En la rata, sin embargo, se han observado neuronas nociceptivas con aferencias cutáneas y articulares entremezcladas con neuronas táctiles a lo largo de todo el complejo ventrobasal (Guilbaud et al 1980). En el gato se han detectado neuronas nociceptivas con campos receptores muy grandes y a menudo bilaterales, y aferencias convergentes de la piel y el tejido profundo en el complejo posterior (Guilbaud et al 1977, Hutchinson et al 1992) y en el núcleo medial del tálamo (Dong et al 1978).

En el gato, la información de las fibras A beta y A delta del músculo se transmite a las áreas corticales 3a y 4 de SI y SII (Iwamura et al 1981, Mense 1993). En la rata, la corteza somatosensorial contiene una gran proporción de neuronas que responden a la estimulación nociva, y un pequeño porcentaje de éstas se activa por las aferencias profundas (Lamour et al 1983a). La estimulación eléctrica de las fibras A beta y A delta en el nervio articular posterior de la rodilla de la rata provoca potenciales de campo en SI y SII (Heppelmann et al 2001).

Cambios durante la inflamación

En las ratas con poliartritis, una gran proporción de las neuronas del complejo ventrobasal responden al movimiento y a la presión leve de las articulaciones inflamadas y, a menudo, se observan descargas de larga duración, mientras que en las ratas normales sólo responden a estos estímulos unas pocas neuronas. Algunas neuronas emiten también descargas paroxísticas. Además, en el núcleo central lateral hay neuronas que reciben aferencias de la articulación inflamada que no se observan en los animales normales (Gautron & Guilbaud 1982). Del mismo modo, las neuronas de las capas corticales superficiales que no responden a la estimulación articular en las ratas normales empiezan a responder a la estimulación articular en las ratas poliartríticas (Lamour et al 1983b, 1983c). Estas observaciones indican que en el nivel talamocortical existe una neuroplasticidad importante que podría contribuir al dolor inflamatorio del tejido profundo. No se sabe si estas alteraciones son un reflejo de la alteración de la transmisión medular o si se producen elementos adicionales de neuroplasticidad propiamente dicha en el tálamo y en la corteza cerebral.

EFECTOS EFERENTES DEL SISTEMA NERVIOSO

Numerosas observaciones han puesto de manifiesto los efectos eferentes del sistema nervioso sobre los procesos inflamatorios. Aunque estos bucles de retroalimentación son importantes en la producción y el mantenimiento del dolor, porque la inflamación es en sí misma una fuente importante de dolor, hacer un resumen detallado de los efectos de las neuronas eferentes sobre la inflamación no forma parte de los objetivos de este capítulo sobre los mecanismos del dolor. Sólo se presentarán unas observaciones básicas.

Las interacciones entre la articulación y el músculo y el sistema nervioso se llevan a cabo a través de varias vías:

- Las neuronas aferentes primarias que liberan neuropéptidos desde sus terminaciones periféricas y producen lo que se denomina inflamación neurógena.
- Los axones eferentes simpáticos posganglionares que están presentes en el músculo y en la articulación (Mense 1993, Schaible & Grubb 1993).
- Los sistemas neuroendocrinos que actúan sobre los tejidos periféricos, p. ej., el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) (Straub & Cutolo 2001).

Se desconoce si las motoneuronas y los reflejos motores intervienen en estas interacciones. Tampoco se sabe si el sistema nervioso parasimpático cumple también una función importante (Tracey 2002).

La desaferenciación mediante capsaicina y la alteración funcional del sistema nervioso simpático disminuyen la intensidad de la poliartritis, lo cual demuestra que tanto las fibras aferentes primarias como los reflejos simpáticos pueden agravar las lesiones inflamatorias (Coderre et al 1990, Levine et al 1986). La liberación de neuropéptidos en las terminaciones de los nervios sensitivos podría deberse a una activación de los nociceptores en sus terminales periféricas, pero hay pruebas recientes de que los reflejos de la raíz dorsal también podrían activar las fibras aferentes primarias que, a su vez, producirían una inflamación neurógena (Willis 1999). El efecto de los sistemas humoral y nervioso simpático parece ser proinflamatorio o antiinflamatorio en función de la dosis de los mediadores adrenérgicos (Coderre et al 1991).

Por último, durante la inflamación crónica existe una disminución de la liberación de hormonas tales como el cortisol, los andrógenos suprarrenales y la testosterona. Todas estas hormonas inhiben la respuesta inmunitaria; así pues, la carencia relativa de dichos mecanismos antiinflamatorios favorece la inflamación y el dolor crónicos (Straub & Cutolo 2001). Estas observaciones demuestran que la función del sistema nervioso no se limita a la nocicepción y al dolor, sino que también afecta, más de lo que hasta ahora sabemos, al proceso de la enfermedad inflamatoria.

Bibliografía

Abbadie C, Besson J-M 1992 C-fos expression in rat lumbar spinal cord during the development of adjuvant-induced arthritis. Neuroscience 48:985–993

Andres K H, von Düring M, Schmidt R F 1985 Sensory innervation of the Achilles tendon by group III and IV afferent fibres. Anatomy and Embryology 172:145–156

Arendt-Nielsen L, Laursen R J, Drewes A M 2000 Referred pain as an indicator for neural plasticity. In: Sandkühler J, Bromm B, Gebhart G F (eds) Progress in Brain Research, Vol 129. Elsevier, Amsterdam, p 343–356

Babenko V, Graven-Nielsen T, Svensson P et al 1999 Experimental human muscle pain and muscular hyperalgesia induced by combinations of serotonin and bradykinin. Pain 82:1–8

Berberich P, Hoheisel U, Mense S 1988 Effects of a carrageenan-induced myositis on the discharge properties of group III and IV muscle receptors in the cat. Journal of Neurophysiology 59:1395–1409

Bessou P, Laporte Y 1958 Activation des fibres afferentes amyeliniques d´órigine musculaire. Comptes Rendus. Societe de Biologie (Paris) 152:1587–1590

Bessou P, Laporte Y 1960 Activation des fibres afferentes myelinisees de petit calibre d´órigine musculaire (fibres du group III). Journal of Physiology (Paris) 52:19–20

Birrell G J, McQueen D S, Iggo A et al 1991 PGI_2-induced activation and sensitization of articular mechanoreceptors. Neuroscience Letters 124:5–8

Birrell G J, McQueen D S, Iggo A et al 1993 Prostanoid-induced potential of the excitatory and sensitizing effects of bradykinin on articular mechanoreceptors in the rat ankle joint. Neuroscience 54:537–544

Birrell G J, McQueen D S, Iggo A et al 1990 The effect of 5-HT on articular sensory receptors in normal and arthritic rats. British Journal of Pharmacology 101:715–721

Calvino B, Villanueva L, LeBars D 1987 Dorsal horn (convergent) neurones in the intact anaesthetized arthritic rat. II. Heterotopic inhibitory influences. Pain 31:359–379

Cervero F, Schaible H-G, Schmidt R F 1991 Tonic descending inhibition of spinal cord neurones driven by joint afferents in normal cats and in cats with an inflamed knee joint. Experimental Brain Research 83:675–678

Coderre T J, Basbaum A I, Dallmann M F et al 1990 Epinephrine exacerbates arthritis by an action at presynaptic β_2-adrenoceptors. Neuroscience 34:521–523

Coderre T J, Basbaum A I, Helms C et al 1991 High-dose epinephrine acts at $alpha_2$-adrenoreceptors to suppress experimental arthritis. Brain Research 544:325–328

Coggeshall R E, Hong K A P, Langford L A et al 1983 Discharge characteristics of fine medial articular afferents at rest and during passive movements of inflamed knee joints. Brain Research 272:185–188

Craig A D, Kniffki K-D 1985 Spinothalamic lumbosacral lamina I cells responsive to skin and muscle stimulation in the cat. Journal of Physiology 365:197–221

Craig A D, Heppelman B, Schaible H-G 1988 The projection of the medial and posterior articular nerves of the cat's knee to the spinal cord. Journal of Comparative Neurology 276:279–288

Danziger N, Weil-Fugazza J, LeBars D et al 1999 Alteration of descending modulation of nociception during the course of monoarthritis in the rat. Journal of Neuroscience 19:2394–2400

Danziger N, Weil-Fugazza J, LeBars D et al 2001 Stage-dependent changes in the modulation of nociceptive neuronal activity during the course of inflammation. European Journal of Neuroscience 13:230–240

Diehl B, Hoheisel U, Mense S 1988 Histological and neurophysiological changes induced by carrageenan in skeletal muscle of cat and rat. Agents and Actions 25:210–213

Dong W K, Ryu H, Wagman I H 1978 Nociceptive responses of neurons in medial thalamus and their relationship to spinothalamic pathways. Journal of Neurophysiology 41:1592–1613

Dorn T, Schaible H-G, Schmidt R F 1991 Response properties of thick myelinated group II afferents in the medial articular nerve of normal and inflamed knee joints of the cat. Somatosensory and Motor Research 8:127–136

Dowd E, McQueen D S, Chessell I P et al 1998a P2X receptor-mediated excitation of nociceptive afferents in the normal and arthritic rat knee joint. British Journal of Pharmacology 125:341–346

Dowd E, McQueen D S, Chessell I P et al 1998b Adenosine A1 receptor-mediated excitation of nociceptive afferents innervating the normal and arthritic rat knee joint. British Journal of Pharmacology 125:1267–1271

Ebersberger A, Grubb B D, Willingale H L et al 1999 The intraspinal release of prostaglandin E_2 in a model of acute arthritis is accompanied by an upregulation of cyclooxygenase-2 in the rat spinal cord. Neuroscience 93:775–781

Feinstein B, Langton J N K, Jameson R M et al 1954 Experiments on pain referred from deep somatic tissues. Journal of Bone and Joint Surgery 36:981–997

Ferrell W R, Wood L, Baxendale R H 1988 The effect of acute joint inflammation on flexion reflex excitability in the decerebrate, low spinal cat. Quarterly Journal of Experimental Physiology 373:353–365

Fields H L, Clanton C H, Anderson S D 1977 Somatosensory properties of spinoreticular neurons in the cat. Brain Research 120:49–66

Franz M, Mense S 1975 Muscle receptors with group IV afferent fibres responding to application of bradykinin. Brain Research 92:369–383

Gauldie S D, McQueen D S, Pertwee R et al 2001 Anandamide activates peripheral nociceptors in normal and arthritic rat knee joints. British Journal of Pharmacology 132:617–621

Gautron M, Guilbaud G 1982 Somatic responses of ventrobasal thalamic neurones in polyarthritic rats. Brain Research 237:459–471

Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Mense S 2002 Thermosensitivity of muscle: high intensity thermal stimulation of muscle induces muscle pain in humans. Journal of Physiology 540:647–656
Grigg P, Schaible H-G, Schmidt R F 1986 Mechanical sensitivity of group III and IV afferents from posterior articular nerve in normal and inflamed cat knee. Journal of Neurophysiology 55:635–643
Grubb B D, Birrell J, McQueen D S et al 1991 The role of PGE_2 in the sensitization of mechanoreceptors in normal and inflamed ankle joints of the rat. Experimental Brain Research 84:383–392
Grubb B D, Stiller R U, Schaible H-G 1993 Dynamic changes in the receptive field properties of spinal cord neurons with ankle input in rats with unilateral adjuvant-induced inflammation in the ankle region. Experimental Brain Research 92:441–452
Guilbaud G, Iggo A 1985 The effect of acetylsalicylate on joint mechanoreceptors in rats with polyarthritis. Experimental Brain Research 61:164–168
Guilbaud G, Caille D, Besson J-M et al 1977 Single unit activities in ventral posterior and posterior group thalamic nuclei during nociceptive and non nociceptive stimulations in the cat. Archives Italiennes de Biologie 115:38–56
Guilbaud G, Peschanski M, Gautron M et al 1980 Neurones responding to noxious stimulation in VB complex and caudal adjacent regions in the thalamus of the rat. Pain 8:303–318
Guilbaud G, Iggo A, Tegner R 1985 Sensory receptors in ankle joint capsules of normal and arthritic rats. Experimental Brain Research 58:29–40
He X, Proske U, Schaible H-G et al 1988 Acute inflammation of the knee joint in the cat alters responses of flexor motoneurones to leg movements. Journal of Neurophysiology 59:326–340
He X, Schepelmann K, Schaible H-G et al 1990 Capsaicin inhibits responses of fine afferents from the knee joint of the cat to mechanical and chemical stimuli. Brain Research 530:147–150
Heppelmann B, Pawlak M 1997a Sensitisation of articular afferents in normal and inflamed knee joints by substance P in the rat. Neuroscience Letters 223:97–100
Heppelmann B, Pawlak M 1997b Inhibitory effect of somatostatin on the mechanosensitivity of articular afferents in normal and inflamed knee joints of the rat. Pain 73:377–382
Heppelmann B, Pfeffer A, Schaible H-G et al 1986 Effects of acetylsalicylic acid (ASA) and indomethacin on single groups III and IV units from acutely inflamed joints. Pain 26:337–351
Heppelmann B, Messlinger K, Neiss W et al 1990 Ultrastructural three-dimensional reconstruction of group III and group IV sensory nerve endings (free nerve endings) in the knee joint capsule of the rat: evidence for multiple receptive sites. Journal of Comparative Neurology 292:103–116
Heppelmann B, Just S, Pawlak M 2000 Galanin influences the mechanosensitivity of sensory endings in the rat knee joint. European Journal of Neuroscience 12:1567–1572
Heppelmann B, Pawlak M, Just S et al 2001 Cortical projection of the rat knee joint innervation and its processing in the somatosensory areas SI and SII. Experimental Brain Research 141:501–506
Herbert M K, Schmidt R F 1992 Activation of normal and inflamed fine articular afferent units by serotonin. Pain 50:79–88
Herbert M K, Schmidt R F 2001 Sensitisation of group III articular afferents to mechanical stimuli by substance P. Inflammation Research 50:275–282
Hoheisel U, Mense S 1990 Response behavior of cat dorsal horn neurones receiving input from skeletal muscle and other deep somatic tissues. Journal of Physiology 426:265–280
Hoheisel U, Koch K, Mense S 1994 Functional reorganization in the rat dorsal horn during an experimental myositis. Pain 59:111–118
Hoheisel U, Sander B, Mense S 1995 Blockade of nitric oxide synthase differentially influences background activity and electrical excitability in rat dorsal horn neurones. Neuroscience Letters 188:143–146
Hong S K, Kniffki K-D, Mense S et al 1979 Descending influences on the responses of spinocervical tract neurones to chemical stimulation of fine muscle afferents. Journal of Physiology 290:129–140
Hope P J, Jarrott B, Schaible H-G et al 1990 Release and spread of immunoreactive neurokinin A in the cat spinal cord in a model of acute arthritis. Brain Research 533:292–299
Hutchison W D, Lühn M A, Schmidt R F 1992 Knee joint input into the peripheral region of the ventral posterior lateral nucleus of cat thalamus. Journal of Neurophysiology 67:1092–1104
Hutchison W D, Lühn M A B, Schmidt R F 1994 Responses of lateral thalamic neurons to algesic stimulation of the cat knee joint. Experimental Brain Research 101:452–454
Iggo A 1961 Non-myelinated afferent fibres from mammalian skeletal muscle. Journal of Physiology 155:52–53
Iwamura Y, Kniffki K-D, Mizumura K et al 1981 Responses of feline SI neurones to noxious stimulation of muscle and tendon. Pain 1:213
Johannson H, Sjölander P, Sojka P 1991 Receptors in the knee joint ligaments and their role in biomechanics of the joint. CRC Critical Reviews in Biomedical Engineering 18:341–368
Just S, Heppelmann B 2001 Neuropeptide Y changes the excitability of fine afferent units in the rat knee joint. British Journal of Pharmacology 132:703–708
Kanaka R, Schaible H-G, Schmidt R F 1985 Activation of fine articular afferent units by bradykinin. Brain Research 327:81–90
Kaufman M P, Iwamoto G A, Longhurst J C et al 1982 Effects of capsaicin and bradykinin on afferent fibres with endings in skeletal muscle. Circulation Research 50:133–139
Kellgren J H 1938 Observations on referred pain arising from muscle. Clinical Science 3:175–190
Kellgren J H 1939 Some painful joint conditions and their relation to osteoarthritis. Clinical Science 4:193–205
Kellgren J H, Samuel E P 1950 The sensitivity and innervation of the articular capsule. Journal of Bone and Joint Surgery 4:193–205
Kelly D C, Asghar-Aziz U R, Marr C G et al 2001 Nitric oxide modulates articular sensory discharge and responsiveness to bradykinin in normal and arthritic rats in vivo. NeuroReport 12:121–125
Kniffki K-D, Mizumura K 1983 Responses of neurons in VPL and VPL–VL region of the cat to algesic stimulation of muscle and tendon. Journal of Neurophysiology 49:649–661
Krauspe R, Schmidt M, Schaible H-G 1992 Sensory innervation of the anterior cruciate ligament: an electrophysiological study of the response properties of single identified mechanoreceptors in the cat. Journal of Bone and Joint Surgery 7:390–397
Kumazawa T, Mizumura K 1977 Thin-fibre receptors responding to mechanical, chemical and thermal stimulation in the skeletal muscle of the dog. Journal of Physiology 273:179–194
Lamour Y, Willer J C, Guilbaud G 1983a Rat somatosensory (Sm I) cortex. I. Characteristics of neuronal responses to noxious stimulation and comparison with responses to non-noxious stimulation. Experimental Brain Research 49:35–45
Lamour Y, Willer J C, Guilbaud G 1983b Rat somatosensory (Sm I) cortex. II. Laminar and columnar organization of noxious and non-noxious inputs. Experimental Brain Research 49:46–54
Lamour Y, Willer J C, Guilbaud G 1983c Altered properties and laminar distribution of neuronal responses to peripheral stimulation in the Sm I cortex of the arthritic rat. Brain Research 273:183–187
LeBars D, Villanueava L 1988 Electrophysiological evidence for the activation of descending inhibitory controls by nociceptive afferent pathways. In: Fields H L, Besson J-M (eds) Progress in Brain Research, Vol 77. Elsevier, Amsterdam, p 275–299
Levine J D, Dardick S J, Roizen M F et al 1986 Contribution of sensory afferents and sympathetic efferents to joint injury in experimental arthritis. Journal of Neuroscience 6:3423–3429
Lewis T 1938 Suggestions relating to the study of somatic pain. British Medical Journal 1:321–325
Lewis T 1942 Pain. McMillan, London
Lewis T, Pickering G W, Rothschild P 1931 Observations upon muscular pain in intermittent claudication. Heart 15:359–383
Maunz R A, Pitts N G, Peterson B W 1978 Cat spinoreticular neurones: locations, responses and changes in responses during repetitive stimulation. Brain Research 148:365–379
McDougall J J, Pawlak M, Hanesch U et al 2000 Peripheral modulation of rat knee joint afferent mechanosensitivity by nociceptin/orphanin FQ. Neuroscience Letters 288:123–126
McEwan C A 1943 The genesis of pain from joint. Res Neur Ment Dis Proc 23:245–251
McQueen D S, Iggo A, Birrell G J et al 1991 Effects of paracetamol and aspirin on neural activity of joint mechanoreceptors in adjuvant arthritis. British Journal of Pharmacology 104:178–182
Menetréy D, Besson J-M 1982 Electrophysiological characteristics of dorsal horn cells in rats with cutaneous inflammation. Pain 13:343–364
Menetréy D, Gannon A, Levine J D et al 1989 Expression of c-fos protein in interneurons and projection neurons of the rat spinal cord in response to noxious somatic, articular, and visceral stimulation. Journal of Comparative Neurology 285:177–195
Mense S 1981 Sensitization of group IV muscle receptors to bradykinin by 5-hydroxytryptamine and prostaglandin E_2. Brain Research 225:95–105
Mense S 1993 Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. Pain 54:241–289
Mense S 1997 Pathophysiologic basis of muscle pain syndromes. Myofascial Pain – Update in Diagnosis and Treatment 8:23–53
Mense S, Meyer H 1985 Different types of slowly conducting afferent units in cat skeletal muscle and tendon. Journal of Physiology 363:403–417
Mense S, Meyer H 1988 Bradykinin-induced modulation of the response behaviour of different types of feline group III and IV muscle receptors. Journal of Physiology 398:49–63
Mense S, Stahnke M 1983 Responses in muscle afferent fibres of slow conduction velocity to contractions and ischemia in the cat. Journal of Physiology 342:383–397
Meyers D E R, Snow P J 1982 The responses to somatic stimuli of deep spinothalamic tract cells in the lumbar spinal cord of the cat. Journal of Physiology 329:355–371
Neugebauer V, Schaible H-G 1990 Evidence for a central component in the sensitization of spinal neurons with joint input during development of acute arthritis in cat's knee. Journal of Neurophysiology 64:299–311
Neugebauer V, Schaible H-G, Schmidt R F 1989 Sensitization of articular afferents for mechanical stimuli by bradykinin. Pflügers Archiv 415:330–335
Neugebauer V, Lücke T, Schaible H-G 1993 N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptor antagonists block the hyperexcitability of dorsal horn neurons during development of acute arthritis in rat's knee joint. Journal of Neurophysiology 70:1365–1377
Neugebauer V, Lücke T, Grubb B D et al 1994 The involvement of N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptors in the responsiveness of rat spinal neurons with input from the chronically inflamed ankle. Neuroscience Letters 170:237–240
Neugebauer V, Weiretter F, Schaible H-G 1995 The involvement of substance P and neurokinin-1 receptors in the hyperexcitability of dorsal horn neurons during development of acute arthritis in rat's knee joint. Journal of Neurophysiology 73:1574–1583
Neugebauer V, Rümenapp P, Schaible H-G 1996a The role of spinal neurokinin-2 receptors in the processing of nociceptive information from the joint and in the generation and maintenance of inflammation-evoked hyperexcitability of dorsal horn neurons in the rat. European Journal of Neuroscience 8:249–260
Neugebauer V, Rümenapp P, Schaible H-G 1996b Calcitonin gene-related peptide is involved in the generation and maintenance of hyperexcitability of dorsal horn neurons observed during development of acute inflammation in rat's knee joint. Neuroscience 71:1095–1109
Obletz B E, Lockre L M, Milch E et al 1949 Early effects of partial sensory denervation of the hip for relief of pain in chronic arthritis. Journal of Bone and Joint Surgery 31:805–814
Paintal A S 1960 Functional analysis of group III afferent fibres of mammalian muscles. Journal of Physiology 152:250–270
Pawlak M, Schmidt R F, Nitz C et al 2002 The neurokinin-2 receptor is not involved in the sensitisation of primary afferents of the rat knee joint. Neuroscience Letters 326:113–116
Pomeranz B, Wall P D, Weber V V V 1968 Cord cells responding to fine myelinated afferents from

viscera, muscle and skin. Journal of Physiology 199:511–532
Schaible H-G, Grubb B D 1993 Afferent and spinal mechanisms of joint pain. Pain 55:5–54
Schaible H-G, Schmidt R F 1983a Activation of groups III and IV sensory units in medial articular nerve by local mechanical stimulation of knee joint. Journal of Neurophysiology 49:35–44
Schaible H-G, Schmidt R F 1983b Responses of fine medial articular nerve afferents to passive movements of knee joint. Journal of Neurophysiology 49:1118–1126
Schaible H-G, Schmidt R F 1985 Effects of an experimental arthritis on the sensory properties of fine articular afferent units. Journal of Neurophysiology 54:1109–1122
Schaible H-G, Schmidt R F 1988a Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis. Journal of Neurophysiology 60:2180–2195
Schaible H-G, Schmidt R F 1988b Excitation and sensitization of fine articular afferents from cat's knee joint by prostaglandin E_2. Journal of Physiology 403:91–104
Schaible H-G, Schmidt R F, Willis W D 1986 Responses of spinal cord neurones to stimulation of articular afferent fibres in the cat. Journal of Physiology 372:575–593
Schaible H-G, Schmidt R F, Willis W D 1987a Convergent inputs from articular, cutaneous and muscle receptors onto ascending tract cells in the cat spinal cord. Experimental Brain Research 66:479–488
Schaible H-G, Schmidt R F, Willis W D 1987b Enhancement of the responses of ascending tract cells in the cat spinal cord by acute inflammation of the knee joint. Experimental Brain Research 66:489–499
Schaible H-G, Jarrott B, Hope P J et al 1990 Release of immunoreactive substance P in the cat spinal cord during development of acute arthritis in cat's knee: a study with antibody bearing microprobes. Brain Research 529:214–223
Schaible H-G, Neugebauer V, Cervero F et al 1991 Changes in tonic descending inhibition of spinal neurons with articular input during the development of acute arthritis in the cat. Journal of Neurophysiology 66:1021–1032
Schaible H-G, Freudenberger U, Neugebauer V et al 1994 Intraspinal release of immunoreactive calcitonin gene-related peptide during development of inflammation in the joint in vivo – a study with antibody microprobes in cat and rat. Neuroscience 62:1293–1305
Schepelmann K, Messlinger K, Schaible H-G et al 1992 Inflammatory mediators and nociception in the joint: excitation and sensitization of slowly conducting afferent fibers of cat's knee by prostaglandin I_2. Neuroscience 50: 237–247
Sessle J B, Hu J W 1991 Mechanisms of pain arising from articular tissues. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 69:617–626
Simone D A, Marchettini P, Caputi G et al 1994 Identification of muscle afferents subserving sensation of deep pain in humans. Journal of Neurophysiology 72:883–889
Sluka K A 2002 Stimulation of deep somatic tissue with capsaicin produces long-lasting mechanical allodynia and heat hypoalgesia that depends on early activation of the cAMP pathway. Journal of Neuroscience 22:5687–5693
Sluka K A, Westlund K 1992 An experimental arthritis in rats: dorsal horn aspartate and glutamate increases. Neuroscience Letters 145:141–144
Sorkin L S, Westlund K N, Sluka K A et al 1992 Neural changes in acute arthritis in monkeys. IV: time course of amino acid release into the lumbar dorsal horn. Brain Research Reviews 17:39–50
Straub R H, Cutolo M 2001 Involvement of the hypothalamic–pituitary–adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 44:493–507
Tracey K J 2002 The inflammatory reflex. Nature 420:853–859
Vasquez E, Bär K-J, Ebersberger A et al 2001 Spinal prostaglandins are involved in the development but not the maintenance of inflammation-induced spinal hyperexcitability. Journal of Neuroscience 21:9001–9008
Willis W D 1999 Dorsal root potentials and dorsal root reflexes: a double-edged sword. Experimental Brain Research 124:395–421
Witting N, Svensson P, Gottrup H et al 2000 Intramuscular and intradermal injection of capsaicin: a comparison of local and referred pain. Pain 84:407–412
Woolf C J, Wall P D 1986 Relative effectiveness of C primary afferent fibres of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. Journal of Neuroscience 6:1433–1442
Yang L C, Marsala M, Yaksh T L 1996 Characterization of time course of spinal amino acids, citrulline and PGE_2 release after carrageenan/kaolin-induced knee inflammation: a chronic microdialysis study. Pain 67:345–354
Yu X-M, Mense S 1990a Response properties and descending control of rat dorsal horn neurons with deep receptive fields. Neuroscience 39:823–831
Yu X-M, Mense S 1990b Somatotopical arrangement of rat spinal dorsal horn cells processing input from deep tissues. Neuroscience Letters 108:43–47

CAPÍTULO 42

Dolor postoperatorio y su tratamiento

Jørgen B. Dahl y Henrik Kehlet

Resumen

En el dolor postoperatorio están implicados numerosos mecanismos fisiológicos que dan lugar a una constelación de experiencias mentales, emocionales y sensitivas desagradables, desencadenadas por un traumatismo quirúrgico, y que se acompañan de respuestas autónomas, endocrinometabólicas, fisiológicas y de conducta. Durante los últimos decenios, se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de la función de los sistemas nerviosos central y periférico, así como de los mecanismos del dolor agudo. También se ha obtenido abundante información acerca de las acciones y los efectos adversos de diversas intervenciones, técnicas y fármacos que se emplean con fines analgésicos en los pacientes quirúrgicos. Gran parte de esta información procede de revisiones sistemáticas cualitativas y cuantitativas. En este capítulo se describen las estrategias terapéuticas para el dolor postoperatorio desde la perspectiva basada en la evidencia de las pruebas y datos científicos.

A pesar de los adelantos recientes, varios informes insisten aún en que la calidad del tratamiento del dolor agudo o postoperatorio es relativamente baja, y una gran proporción de los pacientes experimentan un dolor entre moderado e intenso después de una intervención quirúrgica. Por ello, se hace hincapié en la necesidad de mejorar en el futuro los aspectos organizativos, fisiopatológicos y farmacológicos del tratamiento del dolor. Las cuestiones organizativas abarcan el establecimiento de unidades de dolor agudo, así como la aplicación de forma óptima, por parte de las unidades del dolor, de las técnicas analgésicas basadas en la evidencia científica existente para cada procedimiento concreto. No hay que olvidar la necesidad de que los anestesiólogos, las unidades del dolor agudo, los cirujanos y las enfermeras de los servicios quirúrgicos mantengan una estrecha colaboración para proporcionar el máximo beneficio a los pacientes.

INTRODUCCIÓN

El dolror posquirúrgico es un tipo de dolor agudo causado por un traumatismo quirúrgico que desencadena una reacción inflamatoria y una descarga neuronal aferente. En algunos pacientes puede cronificarse. Este dolor abarca una constelación de experiencias mentales, emocionales y sensitivas desagradables, desencadenadas por un traumatismo quirúrgico, y que van acompañadas de respuestas autónomas, endocrinometabólicas, fisiológicas y de conducta.

Durante los últimos decenios se ha avanzado enormemente en el conocimiento de la función de los sistemas nerviosos central y periférico. Esto, junto con la disponibilidad de diferentes tipos de analgésicos, debería ayudar a resolver el problema aparentemente sencillo de conseguir una analgesia posquirúrgica suficiente. Al mismo tiempo, se han logrado varios adelantos organizativos mediante el desarrollo de unidades del dolor agudo (Bardiau et al 2003, Stamer et al 2002, Werner et al 2002). Se han publicado diversas directrices (Bandolier 2003, Warfield & Kahn 1995), los organismos estatales han establecido criterios (Anónimo 1995) y la Joint Comission on Accreditation of Healthcare Organizations ha publicado recientemente las normas de acreditación para los tratamientos del dolor (Agency for Health Care Policy and Research 1992a,b, Joint Comission on Accreditation of Healthcare Organizations). Por último, se ha progresado mucho en la interpretación de la eficacia y los efectos nocivos de los analgésicos perioperatorios gracias a la provisión de valores tales como el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para observar un desenlace, y el número de pacientes necesarios para producir un efecto adverso (NNH, del inglés *number needed to harm*) obtenidos a partir de las tablas de la Liga de Oxford (McQuay & Moore 1998).

Teniendo en cuenta estos avances, el tratamiento del dolor postoperatorio debería ser de gran calidad en todas partes. Sin embargo, algunos informes recientes insisten todavía en que la calidad del tratamiento del dolor agudo o postoperatorio es relativamente escasa, y una gran proporción de pacientes experimenta un dolor entre moderado e intenso después de una intervención quirúrgica (Apfelbaum et al 2003, Dolin et al 2002, Huang et al 2001). Además, aunque las unidades del dolor agudo son útiles, deben reanalizarse para definir su estructura ideal, su eficacia a la hora de proporcionar una analgesia suficiente y su rentabilidad (Rawal 2002, Werner et al 2002).

En este capítulo se actualizan los conocimientos más recientes acerca de las consecuencias fisiopatológicas del dolor posquirúrgico y los efectos del alivio del dolor sobre el desenlace quirúrgico. La fisiología del dolor agudo se comenta sólo brevemente en el contexto de la analgesia basada en el mecanismo del dolor (Woolf & Max 2001) y como fundamento para comprender asuntos actuales tales como la analgesia preventiva para el dolor postoperatorio. La fisiología del dolor agudo se describe minuciosamente en otros capítulos. Asimismo, se expone la eficacia de diferentes estrategias para el tratamiento del dolor y se ofrecen recomendaciones para el control del tratamiento del dolor postoperatorio. Finalmente, se describen las estrategias para el futuro, como la integración de la analgesia postoperatoria en una rehabilitación posquirúrgica multimodal.

FISIOLOGÍA DEL DOLOR POSTOPERATORIO

En el dolor postoperatorio intervienen diversos mecanismos fisiológicos (Fig. 42.1) (Scholz & Woolf 2002, Woolf & Salter 2000) e influyen numerosos factores psicológicos, de conducta y emocionales. La anatomía, la neurobiología y la farmacología del dolor ya se describieron en capítulos anteriores. En la Tabla 42.1 se sintetizan los elementos fundamentales de la transmisión neurobiológica de los estímulos que lesionan los tejidos, y se describen los mecanismos de acción de numerosos analgésicos utilizados para tratar el dolor posquirúrgico.

Las terminaciones periféricas de los nociceptores detectan la información de una lesión tisular potencial o real. En el tejido indemne, la activación del sistema de dolor suele dar lugar a una respuesta que guarda una relación coherente y proporcionada con el estímulo. El dolor que se experimenta en estas circunstancias se denomina *dolor fisiológico*, y sirve para proteger al organismo frente a un posible daño (Woolf & Salter 2000). Las terminaciones periféricas de los nociceptores actúan como transductores que convierten la energía química, mecánica o térmica producida en el lugar del estímulo (la cirugía) en

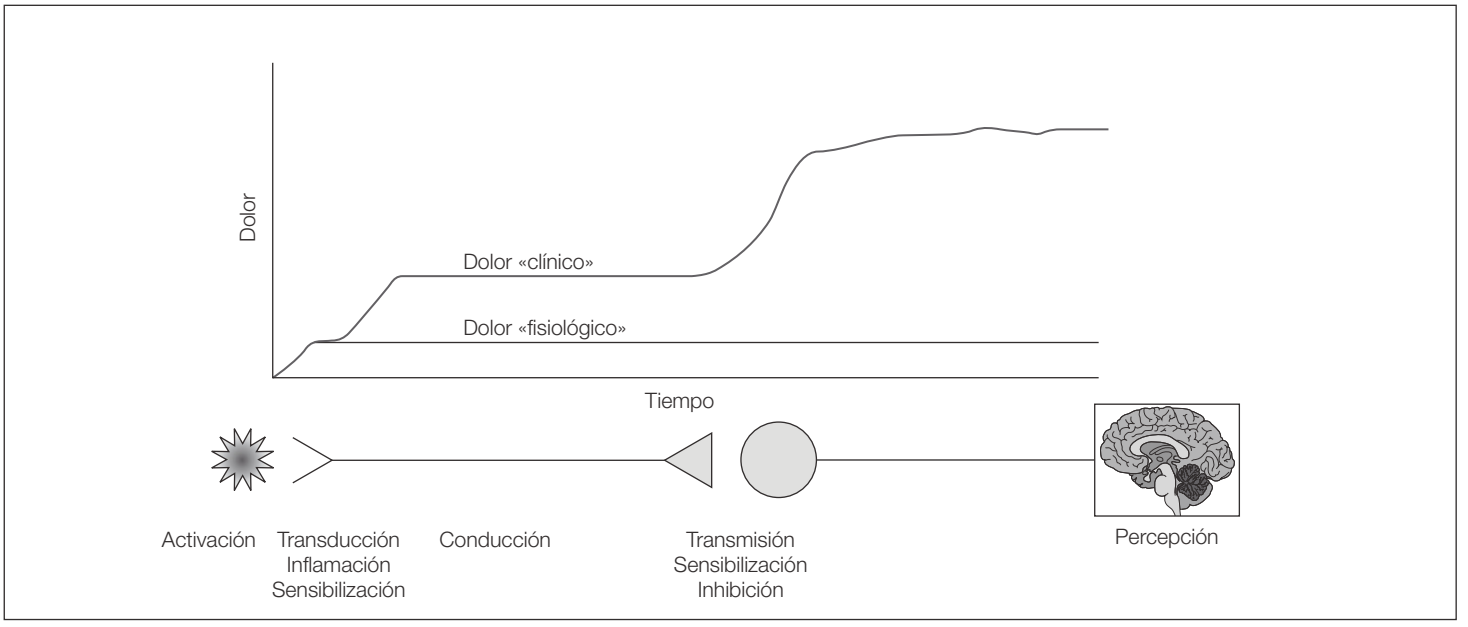


Fig. 42.1 Mecanismos del dolor agudo. Además de la nocicepción, la sensibilización periférica y central aumenta el rendimiento del sistema, dando lugar a una hipersensibilidad al dolor y a un dolor de mayor intensidad (dolor clínico).

Tabla 42.1 Mecanismos del dolor agudo y opciones terapéuticas actuales para el dolor postoperatorio de acuerdo con los mecanismos del dolor agudo

Mecanismo	Explicación	Posible fármaco o método analgésico
Transducción	Transformación de la energía de la lesión quirúrgica en potenciadas de acción	AINE, Coxib, opioides tópicos, esteroides
Sensibilización periférica	Descenso del umbral nociceptor debido a los cambios sufridos por los propios transductores (autosensibilización) o a un incremento de la excitabilidad de la membrana terminal, iniciado por agentes sensibilizantes (heterosensibilización)	
Conducción	Propagación de los impulsos eléctricos de los nervios aferentes primarios hacia la médula espinal	Anestésicos locales (infiltración de la herida, bloqueo nervioso periférico, epidural, raquídeo), clonidina
Transmisión	Transmisión de las señales dolorosas desde las fibras aferentes primarias hasta las neuronas nociceptivas secundarias del asta posterior mediante la liberación y la captación de neurotransmisores	Opioides, adenosina, agonistas α_2 (clonidina), neostigmina
Inhibición	Regulación de la excitación neuronal central a través de la activación de neuronas inhibidoras descendentes y segmentarias	
Sensibilización central	Aumento de la sensibilidad de las neuronas centrales de la transmisión del dolor debido a la amplificación del potencial de acción (fenómeno de *urind up*), a la facilitación de las respuestas sinápticas y a una menor inhibición	Analgesia preventiva, antagonistas de los receptores NMDA (ketamina, dextrometorfano), AINE, Coxib, gabapentina
Modificación	Alteraciones permanentes o duraderas tanto en las neuronas sensitivas primarias como en las vías centrales de transmisión del dolor, debidas a una alteración de la regulación génica, a una alteración de la conectividad y a la muerte celular	¿Analgesia perioperatoria protectora enérgica?
Percepción	Reconocimiento e interpretación de la señal final del dolor en la corteza somatosensitiva y en otras áreas del cerebro	Opioides, preparación psicológica, tranquilizantes

Nota: muchos neurotransmirores y receptores están ampliamente distribuidos por todo el sistema nociceptivo o se expresan en lugares diferentes en respuesta a la lesión tisular. Diferentes analgésicos pueden tener mecanismos de acción más o menos selectivos, y fármacos que actúan sobre dianas moleculares distintas pueden lograr resultados semejantes en lo que al alivio sintomático y del dolor se refiere. Incluso los tratamientos con dianas muy concretas pueden alterar múltiples mecanismos. En consecuencia, la utilización de analgésicos para el diagnóstico farmacológico de los mecanismos del dolor plantea numerosas dificultades.

actividad eléctrica, la cual a continuación es conducida hasta el asta posterior del sistema nervioso central, como se describe detenidamente en el Capítulo 1. Los experimentos preclínicos han proporcionado abundante información acerca de la transmisión medular de las señales del dolor (véanse los Capítulos 4 y 5). Aunque es probable que todas las neuronas sensitivas primarias utilicen glutamato como neurotransmisor, muchas liberan también otros neuromoduladores cuando se activan (Capítulo 4), lo cual proporciona varias alternativas de inter-

vención farmacológica. La existencia de diversos sistemas de control descendente bien definidos (Capítulo 7) añade nuevas posibilidades para el desarrollo de los analgésicos.

La lesión tisular provoca alteraciones reversibles (modulación o sensibilización) en la excitabilidad tanto de los nociceptores periféricos como de las vías centrales del dolor (véanse los Capítulos 1 y 5). Dichos cambios contribuyen sin duda alguna al dolor y a la sensibilidad anormal que presentan muchos pacientes durante el período postoperatorio. Estos mecanismos constituyen un objetivo atractivo para el desarrollo de los analgésicos, ya que ofrecen la esperanza de bloquear el dolor anormal sin alterar el dolor fisiológico (con su función protectora). Por último, las alteraciones en la producción de moléculas de señalización, la elevada expresión de los receptores y la estimulación de nuevos productos genéticos producen trastornos de larga duración tanto en las neuronas sensitivas primarias como en las vías centrales. Una despolarización central excesiva puede dar lugar a una pérdida de interneuronas inhibidoras y a muerte celular (desinhibición). Es probable que la formación de nuevas sinopsis entre mecanorreceptores de umbral bajo y neuronas del asta posterior (reorganización sináptica) sea irreversible y resistente al tratamiento farmacológico. En consecuencia, el dolor agudo puede causar, a largo plazo, modificaciones irreversibles en el sistema nociceptivo periférico, en el sistema nociceptivo central o en ambos, lo que resultaría en un dolor crónico.

Mecanismos del dolor postoperatorio: datos de los estudios preclínicos y clínicos

Hasta ahora, la mayor parte de nuestros conocimientos sobre la patogenia del dolor postoperatorio procede de la información obtenida a partir de estudios experimentales básicos. Sin embargo, en los últimos años se ha descubierto la importancia de diversos mecanismos del dolor durante y después de la cirugía. Ello ha sido posible gracias al desarrollo y la caracterización de modelos de dolor inflamatorio y quirúrgico en animales y en seres humanos (Pedersen 2000, Petersen & Rowbotham 1999, Zahn et al 2002), a las pruebas de diferentes modalidades sensitivas, además de la valoración tradicional del dolor en reposo y durante la actividad en los pacientes quirúrgicos (Richmond et al 1993, Stubhaug et al 1997, Wilder-Smith et al 2003) y a los estudios farmacológicos en los que se utilizaron métodos analgésicos (p. ej., analgesia preventiva) o fármacos selectivos (p. ej., antihiperalgésicos) para investigar los mecanismos.

Modelos preclínicos y clínicos de incisión e inflamación

Las intervenciones quirúrgicas se caracterizan por una lesión por incisión de la piel y de otros diversos tejidos (incluido el nervioso), por la aplicación de estímulos térmicos y químicos sobre la herida y, a menudo, por una tracción y una manipulación prolongadas de las estructuras somáticas y viscerales. El dolor nociceptivo se considera a menudo como la clave del dolor postoperatorio agudo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, además, pueden intervenir los mecanismos del dolor inflamatorio, visceral y neuropático. También se ha hablado mucho acerca de la importancia relativa de la sensibilización neuronal en los pacientes recién operados.

Se ha demostrado la hiperalgesia primaria y secundaria en un modelo de dolor incisional en ratas (Zahn et al 2002) y en seres humanos (Kawamata et al 2002). Los resultados del modelo de dolor incisional en ratas indican que la hiperalgesia primaria constituye un mecanismo importante del dolor quirúrgico, pero no ocurre lo mismo con la sensibilización central mediada por los receptores NMDA (Zahn et al 2002). Sin embargo, los resultados de los modelos de dolor inflamatorio agudo en seres humanos (con quemaduras o con sensibilización de la piel mediante una combinación de calor y capsaicina; Pedersen 2000, Petersen & Rowbotham 1999) señalan que los mecanismos mediados por los receptores NMDA intervienen en la hiperalgesia secundaria provocada por dichos modelos (Pedersen 2000). En un modelo de dolor visceral agudo en seres humanos, la hipersensibilidad secundaria al dolor viscerovisceral y viscerosomático indica que la sensibilización central puede contribuir a los trastornos del dolor visceral (Sarkar et al 2000).

La hiperalgesia primaria y secundaria en relación con las incisiones quirúrgicas en los seres humanos no está tan bien descrita. La hiperalgesia de las heridas después de la cirugía se ha descrito como angustiosa, además de interferir en el bienestar general y de dificultar el uso de una indumentaria normal, pero estos informes son anecdóticos. En los seres humanos se ha descrito la existencia de alodinia e hiperalgesia cerca de las incisiones quirúrgicas (Ilkjaer et al 2000, Richmond et al 1993, Stubhaug et al 1997). Estas observaciones abarcan una disminución del umbral doloroso o de sensaciones anormales («quemazón» o «dolor a la palpación») a diversas distancias (5-10 cm) de las heridas quirúrgicas, detectables varios meses después de la intervención (Ilkjaer et al 2000). En un estudio, la zona de hiperalgesia en los pacientes fue menor durante la infusión de ketamina en comparación con placebo, pero la calificación global del dolor no disminuyó con ketamina (Stubhaug et al 1997). Se ha demostrado en los pacientes quirúrgicos que la hiperalgesia de las heridas y la hiperalgesia secundaria provocada por calor responden bien a la infusión de remifentanilo (Dirks et al 2002b). Este dato indica que la hiperalgesia secundaria provocada por el calor y la hiperalgesia de las heridas comparten un mecanismo común: la sensibilización nerviosa central. Los efectos del remifentanilo sobre las puntuaciones de la hiperalgesia, no obstante, no guardaban una relación estadística con las puntuaciones del dolor en una escala visual analógica (Dirks et al 2002b).

Resulta útil considerar la hiperalgesia secundaria que aparece alrededor de una herida quirúrgica como un síntoma de sensibilización central, más que como un problema aislado. La sensibilización central da lugar al fenómeno de la hiperalgesia secundaria (que puede valorarse directamente), pero también intensifica el dolor en reposo y durante el movimiento (lo que es difícil de demostrar). Dicho de otra manera, es posible que la cuestión fundamental en los pacientes posquirúrgicos no sea el parámetro auxiliar de la hiperalgesia secundaria sino el mecanismo básico de la sensibilización central. ¿Tiene este mecanismo un impacto significativo sobre la percepción global del dolor del paciente, sobre su capacidad para moverse o sobre su capacidad para recuperarse? Hay que encontrar una respuesta a todos estos interrogantes.

Analgesia preventiva

El concepto de analgesia preventiva se basa en las observaciones experimentales que demuestran que si se impide que las señales aferentes del dolor alcancen las neuronas nociceptivas centrales mediante la administración de analgésicos antes de que tenga lugar la lesión, la sensibilización de las neuronas centrales disminuirá o no se producirá. Por el contrario, un tratamiento semejante después de la lesión no logrará revertir la sensibilización central, una vez establecidas dichas alteraciones. Estas observaciones condujeron a la hipótesis de que un tratamiento analgésico instaurado antes del acto quirúrgico podría resultar más eficaz que un tratamiento parecido instaurado después de la lesión quirúrgica (Wall 1988). En consecuencia, para demostrar la hipótesis de que la sensibilización central es un importante intensificador del dolor postoperatorio se han comparado diversas intervenciones analgésicas iniciadas antes o después de la cirugía.

Sin embargo, una revisión sistemática de la bibliografía clínica en la que se analizaron más de 80 ensayos clínicos comparativos y aleatorizados demostró que el momento de instauración de la analgesia no influía por sí sola en la calidad del alivio del dolor postoperatorio, con inde-

pendencia del tipo de analgesia preventiva utilizado (Moiniche et al 2002). La revisión puso de manifiesto la falta de pruebas científicas de que el tratamiento preventivo con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), opioides intravenosos, ketamina intravenosa, anestésicos locales periféricos y analgesia caudal aporte algún beneficio para la analgesia postoperatoria, comparado con un tratamiento posquirúrgico similar. Además, la interpretación global de todos los regímenes de analgesia epidural continua no respaldó la hipótesis de que el tratamiento analgésico preventivo aporta alguna ventaja sobre la administración de analgesia una vez comenzado el acto quirúrgico. Los estudios realizados con ketamina fueron uniformemente negativos, lo cual era previsible porque los antagonistas de los receptores NMDA no sólo son capaces de evitar la sensibilización central sino también de revertirla (Møiniche et al 2002).

Existen numerosas explicaciones posibles para la ausencia de efectos sustanciales de la analgesia preventiva en los estudios clínicos, comparados con los estudios experimentales (Tabla 42.2). En la mayoría de estos últimos, los estímulos nociceptivos no implicaban una lesión tisular continua intensa, y los diferentes tipos de estímulos nocivos (estimulación de fibras C y lesiones térmicas, químicas, inflamatorias y nerviosas) diferían de las situaciones clínicas. Además, es posible que los métodos analgésicos convencionales aporten un bloqueo aferente insuficiente durante la cirugía, y que la sensibilización central no se genere únicamente durante el acto quirúrgico sino también en el período postoperatorio. En otras palabras, los regímenes preventivos que han sido investigados en los estudios clínicos realizados hasta ahora podrían haber sido insuficientes (tanto en intensidad como en duración) para evitar o incluso disminuir las alteraciones neuronales centrales. Por tanto, es posible que los resultados negativos de los estudios clínicos sobre la analgesia preventiva no descarten la hipótesis de que la sensibilización central es un mecanismo importante en el dolor postoperatorio.

Tabla 42.2 Analgesia preventiva: posibles explicaciones para las discrepancias entre los estudios experimentales y los estudios clínicos

Característica	Estudios experimentales	Estudios clínicos
Lesión tisular	Limitada y localizada	Amplia; incluye estructuras somáticas y viscerales
Duración del impulso nocivo en el sistema nervioso central	Breve	Prolongado; incluye el período postoperatorio
Intervención analgésica	Suficiente en intensidad y duración	*¿Insuficiente* en intensidad y duración?
Sensibilización central	Evitada	*No* evitada

Antihiperalgésicos

Además de la analgesia preventiva, recientemente se ha dirigido la atención hacia diversos fármacos antihiperalgésicos para el tratamiento del dolor postoperatorio. El mecanismo de acción de los antihiperalgésicos es distinto del de los analgésicos clásicos, ya que carecen de efecto sobre las aferencias nociceptivas, pero previenen la sensibilización del sistema nervioso central (Gilron 2002), e incluso pueden devolver un sistema sensibilizado a su estado fisiológico (Woolf & Thompson 1991). Así pues, es previsible que los antagonistas de los receptores NMDA y otros antihiperalgésicos manifiesten sus efectos únicamente después de una agresión tisular, como por ejemplo la cirugía, donde la lesión quirúrgica provoca la sensibilización de las neuronas del asta posterior.

La ketamina y el dextrometorfano son antagonistas de los receptores NMDA; ambos poseen cierto potencial analgésico o antihiperalgésico, demostrado en numerosos estudios clínicos sobre el dolor postoperatorio (Ilkjaer et al 2000, Schmid et al 1999). La gabapentina, un antiepiléptico, se utiliza mucho para el tratamiento del dolor crónico. Los estudios experimentales en modelos de sensibilización nerviosa central han confirmado que la gabapentina ejerce un efecto antihiperalgésico sin afectar a la transmisión del dolor agudo (Gilron 2002). También se han comprobado, mediante estudios clínicos, los efectos analgésicos y de ahorro de opioides de la pregabalina y la gabapentina en pacientes con dolor postoperatorio agudo (Dirks et al 2002a, Fassoulaki et al 2002, Hill et al 2001). En un estudio con pacientes programadas para una mastectomía radical, una dosis única de 1.200 mg de gabapentina por vía oral antes de la intervención quirúrgica redujo el consumo total de morfina durante las cuatro horas siguientes a la operación desde una media de 29 mg hasta 15 mg; el dolor durante el movimiento disminuyó en la escala visual analógica desde 41 mm hasta 22 mm dos horas después de la intervención, y desde 31 mm hasta 9 mm a las cuatro horas de la intervención (Dirks et al 2002a).

Los resultados positivos de estos estudios se suman a las pruebas de que la sensibilización central potencia el dolor postoperatorio. Sin embargo, como destacaron Woolf & Max (2001), incluso los tratamientos que tienen una diana muy específica alteran numerosas aferencias, y fármacos que actúan sobre dianas moleculares diferentes pueden dar lugar a resultados parecidos en lo que al alivio sintomático y al dolor se refiere (Woolf & Max 2001). Así pues, la utilización de analgésicos para el diagnóstico farmacológico de los mecanismos del dolor plantea numerosas dificultades.

En conclusión, los resultados de los estudios clínicos indican que en el dolor postoperatorio agudo participan numerosos mecanismos, como la sensibilización de las vías nerviosas periféricas y centrales. Todavía está por determinar la contribución relativa de estos mecanismos a la calidad, la intensidad y la duración globales del dolor posquirúrgico.

Diagnóstico y tratamiento basados en el mecanismo del dolor: trascendencia en el dolor postoperatorio

Se ha apuntado que la estrategia correcta del diagnóstico y el tratamiento del dolor debe consistir en identificar los mecanismos que intervienen en el proceso, dirigir el tratamiento específicamente hacia dichos mecanismos y medir el efecto del tratamiento (Woolf & Max 2001). Aunque este enfoque parece eficaz en los pacientes con síndromes de dolor crónico, en el paciente intervenido quirúrgicamente no es sencillo actuar de acuerdo con el mecanismo del dolor. El dolor postoperatorio requiere un tratamiento inmediato, y en la actualidad no se dispone de instrumentos diagnósticos específicos para identificar un mecanismo determinado en un paciente quirúrgico concreto (Woolf & Max 2001). En el dolor postoperatorio se combinan los mecanismos del dolor nociceptivo, inflamatorio, visceral y neuropático, y la contribución de cada uno de ellos varía según el tipo de cirugía y en cada intervención. Como ya se ha dicho, todavía no se ha establecido por completo la importancia *relativa* que tienen los diferentes mecanismos nociceptivos y psicológicos sobre la intensidad, la duración y la calidad del dolor posquirúrgico. Por el contrario, se ha propuesto que los analgésicos tradicionales no se comportan de manera diferente en los diferentes modelos de dolor postoperatorio (Edwards et al 1999). En consecuencia, el diagnóstico y el tratamiento del dolor postoperatorio basados en los mecanismos del dolor son más un asunto de investigación que un instrumento práctico para el ejercicio clínico diario.

Desde hace mucho tiempo se sabe que no se puede lograr una analgesia posquirúrgica óptima mediante un único método o fármaco. Por ello, se aconseja combinar varios analgésicos (analgesia equilibrada o multimodal) como estrategia terapéutica para los pacientes quirúrgi-

cos. El objetivo de esta pauta es lograr una analgesia suficiente gracias a los efectos sinérgicos o aditivos de los diferentes analgésicos, los cuales actúan sobre distintos mecanismos del dolor postoperatorio.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Los estudios experimentales y clínicos han demostrado que cada persona responde de manera muy distinta a los estímulos nocivos agudos, como el dolor postoperatorio. Gran parte de esta diversidad se debe a factores psicológicos, como las diferencias culturales, el aprendizaje por la observación, el significado del dolor, el miedo y la ansiedad, las neurosis, la extroversión y el control que se percibe sobre los acontecimientos (Peck 1986). Aunque de manera intuitiva, se sabe que la aplicación de métodos psicológicos, como las intervenciones conductistas y cognitivas, ayudan a los pacientes posquirúrgicos a controlar su dolor, no existen pruebas concluyentes (sino más bien indicios de falta de efecto) que confirmen la utilidad de dichos métodos por sí solos sobre la intensidad del dolor, sobre la necesidad de analgésicos o sobre la convalecencia. Además, las técnicas psicológicas avanzadas resultan difíciles de aplicar en una unidad de cuidados intensivos o de recuperación quirúrgica.

No obstante, el hecho de que antes de la operación los cirujanos, los anestesistas y el personal de enfermería proporcionen al paciente la información pertinente y detallada acerca de la intervención quirúrgica, las experiencias sensitivas previsibles, el tratamiento analgésico y el período de recuperación, posiblemente reduzca la ansiedad y favorezca la curación (Carr & Goudas 1999, Kiecolt-Glaser et al 1998). La hipnosis puede aportar efectos beneficiosos contra el dolor en los pacientes quirúrgicos (Montgomery et al 2000, 2002). También existen pruebas débiles que respaldan el uso de la relajación en el dolor agudo (Seers & Carroll 1998). Sin embargo, esto no es concluyente porque muchos de los estudios, ya sean positivos o negativos, presentan errores metodológicos (Seers & Carroll 1998).

CONTROL DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

El dolor es una experiencia personal, y su cuantificación debe basarse en el registro de la descripción realizada por el propio paciente, ya que se ha demostrado que los cuidadores y el personal sanitario infravaloran el dolor y sobrevaloran los efectos del tratamiento. El dolor y la respuesta al tratamiento de un paciente deben comprobarse con regularidad durante uno o varios días dependiendo de la técnica quirúrgica realizada. Las evaluaciones del dolor se anotarán en una hoja fácilmente disponible y visible, junto con las constantes vitales.

El seguimiento del dolor postoperatorio no sólo debe reflejar la intensidad del dolor en reposo sino también el dolor dinámico asociado con la actividad y los efectos secundarios del tratamiento. Para ello, han de utilizarse métodos y protocolos estandarizados. El dolor durante la actividad y los efectos secundarios tales como la sedación, las náuseas, los vómitos y los mareos pueden prolongar la rehabilitación y la estancia hospitalaria.

Se han utilizado y validado numerosos sistemas de valoración, como las escalas visuales analógicas y las categóricas (véase el Capítulo 18). Las escalas categóricas de la intensidad del dolor describen con palabras la magnitud del dolor, como dolor ausente, leve, moderado o intenso. En las escalas de alivio del dolor suelen utilizarse términos como «ninguno», «moderado», «bueno» y «completo». La escala visual analógica consiste en una línea de 10 cm en la que a la izquierda pone «sin dolor» y a la derecha se lee «el peor dolor posible».

Aparentemente, existe una buena correlación entre las valoraciones de la escala categórica de la intensidad del dolor y las de la escala visual analógica. Collins y colaboradores demostraron que cuando los pacientes registran una puntuación inicial en la escala visual analógica superior a 30 mm, es probable que en la escala categórica del dolor de cuatro puntos hayan calificado su dolor por lo menos como moderado (Collins et al 1997).

Las escalas de alivio del dolor son más cómodas que las de intensidad del dolor, sobre todo para los estudios sobre los analgésicos, ya que los pacientes tienen el mismo alivio inicial (cero); la intensidad basal del dolor, sin embargo, puede ser diferente. No obstante, lo que más se utiliza en el período postoperatorio inmediato, por lo menos después de intervenciones quirúrgicas mayores, son las escalas de intensidad del dolor categóricas o visuales analógicas. El motivo de ello es que la analgesia suele instaurarse antes de que el paciente se despierte, de modo que es imposible valorar el alivio inicial.

Los cuestionarios complejos, como el Cuestionario del dolor, de McGill (*McGill Pain Questionnaire*, véase el Capítulo 18), aportan una descripción más completa de los diferentes elementos que contribuyen al dolor postoperatorio. Sin embargo, su aplicación rara vez es factible en la práctica clínica diaria o no resulta útil para orientar el tratamiento.

TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: RESULTADOS DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS Y DE LOS ESTUDIOS COMPARATIVOS Y ALEATORIZADOS

Se ha acumulado una gran cantidad de información acerca de los efectos y, hasta cierto punto, de los efectos secundarios, de las diferentes intervenciones, técnicas y fármacos analgésicos utilizados en los pacientes quirúrgicos. En los últimos años, gran parte de estos conocimientos se han obtenido a partir de las revisiones sistemáticas cualitativas y cuantitativas. Más adelante se exponen algunos de estos datos, así como los procedentes de los estudios comparativos pertinentes (Tabla 42.3). En la Tabla 42.4 se muestra la clasificación de las pruebas científicas que más se utiliza.

Es importante insistir en que un nivel de evidencia alto no significa necesariamente que un tratamiento o método analgésico determinado sea el mejor o el más idóneo en cada situación. Únicamente significa que se dispone de un conocimiento bastante bueno de la eficacia analgésica previsible y, ocasionalmente, de los efectos secundarios de esa modalidad terapéutica. Además, tanto las revisiones sistemáticas como los estudios aleatorizados pueden estar lastrados por carencias metodológicas. La clave para valorar la utilidad de la información procedente de un estudio clínico o de una revisión sistemática está en hacer una evaluación crítica de los datos, sopesando sistemáticamente su validez y sus resultados, así como su relevancia en general y en relación con la situación clínica real. Por desgracia, raras veces existe una respuesta definitiva.

Opioides

Los opioides a menudo son necesarios como analgésico de rescate en el período postoperatorio inmediato, cuando el dolor es intenso. Una dosis de morfina de 10 mg por vía intramuscular posee un NNT de 2,9 (Tabla 42.3), el cual puede parecer sorprendentemente elevado. Sin embargo, los opioides permiten ajustar rápidamente la dosis al efecto, y el NNT mejora incrementando progresivamente la dosis.

A pesar de los conocidos y frecuentes efectos secundarios de los opioides, a menudo se administran de forma sistemática. No existen pruebas científicas importantes de que la administración de opioides mediante métodos alternativos, como la vía sublingual o transdérmica, los dispositivos de analgesia controlada por el paciente o la analgesia continua epidural o intravenosa, ofrezcan grandes ventajas en cuanto al efecto analgésico, los efectos secundarios o la convalecencia. Obviamente, los métodos de administración alternativos están indicados en pacientes con problemas concretos.

Tabla 42.3 Nivel de evidencia y eficacia de determinados fármacos y métodos analgésicos para el tratamiento del dolor postoperatorio

Referencia	Fármaco o método analgésico	Nivel de evidencia	Eficacia[a]
Analgésicos por vía oral frente a placebo, dosis única			
Moore et al 2003	Paracetamol 1.000 mg	1	NNT 3,8 (IC 95%: 3,4-4,4)
Moore et al 2003	Paracetamol 1.000 mg + codeína 60 mg	1	NNT 2,2 (IC 95%: 1,7-2,9)
Moore et al 2003	Ibuprofeno 400 mg	1	NNT 2,4 (IC 95%: 2,3-2,6)
Barden et al 2002	Rofecoxib 50 mg	1	NNT 2,3 (IC 95%: 2,0-2,6)
Barden et al 2003b	Celecoxib 200 mg	1	NNT 4,5 (IC 95%: 3,3-7,2)
Barden et al 2003a	Valdecoxib 40 mg	1	NNT 1,6 (IC 95%: 1,4-1,8)
Edwards et al 2003	Metamizol 500 mg	1	NNT 2,4 (IC 95%: 1,9-3,2)
Moore et al 2003	Tramadol 100 mg	1	NNT 4,8 (IC 95%: 3,8-6,1)
Moore et al 2003	Codeína 60 mg	1	NNT 16,7 (IC 95%: 11,0-48,0)
Analgésicos por vía parenteral frente a placebo, dosis única			
Moore et al 2003	Morfina i.m. 10 mg	1	NNT 2,9 (IC 95%: 2,6-3,6)
Moore et al 2003	Meperidina (petidina) i.m. 100 mg	1	NNT 2,9 (IC 95%: 2,3-3,9)
Moore et al 2003	Ketorolaco i.m. 30 mg	1	NNT 3,4 (IC 95%: 2,5-4,9)
Barden et al 2003a	Parecoxib i.v. 40 mg	1	NNT 2,3 (IC 95%: 2,0-2,6)
Otros métodos analgésicos (frente a placebo, si no se indica lo contrario)			
Rømsing et al 2002	Propacetamol i.v.	1	Interpretación global: menor puntuación del dolor y menor necesidad de analgésicos que en los controles. Análisis por subgrupo de la intensidad del dolor: DMP – 9 mm en la EVA
Walder et al 2001	Analgesia controlada por el paciente (PCA) frente al mismo opioide por vía i.v., i.m. o s.c.	1	Interpretación global: puntuación del dolor y necesidad de analgésicos iguales que en los controles. Análisis por subgrupo de la preferencia del paciente: posiblemente se prefiera la PCA (NNT 4,2)
Dahl et al 1999	Opioides espirales (cesárea)	1	Sin cuantificar La morfina intratecal es más eficaz que el control, pero los efectos secundarios son significativos (prurito, náuseas, vómitos) Efecto postoperatorio no significativo con los opioides liposolubles
Gupta et al 2001, Kalso et al 1997, 2002	Opioides intraarticulares frente a placebo o tratamiento sistémico	1	Sin cuantificar No concluyente de acuerdo con varias revisiones sistemáticas. Probablemente, 5 mg de morfina sean eficaces en las primeras 24 horas postoperatorias
Picard et al 1997	Opioides en la incisión quirúrgica	1	Ausencia de evidencia de su efecto
Murphy et al 2000	Opioides perineurales	1	Ausencia de evidencia de su efecto
Rømsing et al 2002	AINE por vía tópica	1	Sin cuantificar Los AINE intraarticulares probablemente sean más eficaces que una dosis similar por vía sistémica Ausencia de evidencia del efecto de AINE en la incisión quirúrgica
Jorgensen et al 2003	Anestésico local (AL) epidural con o sin opioides, cirugía abdominal	1	Análisis por subgrupo: los AL epidurales son más eficaces que los opioides sistémicos AL epidural frente a opioide epidural: no concluyente AL epidural frente a AL epidural + opioide: DMP – 20 mm en la EVA a favor de la combinación (primer día postoperatorio)

Tabla 42.3 Nivel de evidencia y eficacia de determinados fármacos y métodos analgésicos para el tratamiento del dolor postoperatorio (*Cont.*)

Referencia	Fármaco o método analgésico	Nivel de evidencia	Eficacia[a]
Choi et al 2003	AL epidural con o sin opioides, cirugía ortopédica	1	Interpretación global: la AL epidural con o sin opioides resulta más eficaz que la analgesia sistémica
Armand et al 1998	Clonidina epidural como adyuvante del AL epidural	1	Probablemente resulte eficaz, pero no se ha cuantificado el efecto
Møiniche et al 1998	AL en la incisión quirúrgica	1	Sin cuantificar Eficaz para la herniorrafia (analgesia clínicamente importante de 2-7 horas de duración) Ausencia de evidencia de su efecto tras cirugía mayor
Hollis et al 2003	AL por vía tópica después de amigdalectomía	1	Ausencia de evidencia de un efecto clínicamente importante
Møiniche et al 2000	AL intraperitoneal	1	Análisis por subgrupo: bloqueo intraperitoneal y de mesosalpinx moderadamente eficaz (DMP – 13 mm y – 19 mm en la EVA, respectivamente) Ausencia de evidencia de efecto clínicamente importante con la infiltración de los puntos de entrada
Møiniche et al 1999	AL intraarticular	1	Interpretación global: intensidad del dolor y necesidad de analgésicos ligeramente menores que en el control Análisis por subgrupo de la intensidad del dolor: DMP – 11 mm en la EVA en el período postoperatorio inmediato
Murphy et al 2000	Adyuvantes de los bloqueos nerviosos periféricos (aparte de los opioides)	1	Sin cuantificar La clonidina puede ser eficaz, pero la mayoría de los estudios carecen de un control sistémico Ausencia de evidencia de un efecto clínicamente importante con neostigmina
Schmid et al 1999	Ketamina sistémica y epidural	1-2	Sin cuantificar Evidencia considerable de un efecto analgésico clínicamente importante a partir de los estudios aleatorizados de ketamina i.v., i.m. y epidural Importantes efectos secundarios psicomiméticos
Ilkjaer et al 2000	Dextrometorfano sistémico (oral e i.m.)	2	Sin cuantificar Algunos estudios aleatorizados y controlados han demostrado efectos moderados sobre el dolor y la necesidad de analgésicos
Unlugenc et al 2003	Magnesio por vía sistémica (i.v.)	2	Ausencia de evidencia de un efecto clínicamente importante
Dirks et al 2002a	Gabapentina	2	Sin cuantificar Estudios aleatorizados y controlados han demostrado una disminución del dolor, de la necesidad de analgésicos o de ambas cosas, comparado con el grupo placebo
Chia et al 1998	Antagonistas de los canales del sodio por vía sistémica (i.v.): lidocaína	2	Ausencia de evidencia de efectos clínicamente importantes
Dahl & Raeder 2000, Power & Barratt 1999	Neostigmina neuroaxial	2	Sin cuantificar Eficaz, pero con efectos secundarios importantes (náuseas, vómitos)
Dahl & Raeder 2000, Power & Barratt 1999	Adenosina i.v.	2	Sin cuantificar Puede ser eficaz, pero la importancia clínica es dudosa
Campbell et al 2001	Canabinoides	1-2	Ausencia de evidencia clínica importante
Kerrick et al 1993	Antidepresivos	2	Ausencia de evidencia de efectos clínicamente importantes
Bonicalzi et al 1997, Wiffen et al 2003	Antiepilépticos	1-2	Ausencia de evidencia de efectos clínicamente importantes
Møiniche et al 2002	Analgesia preventiva	1	Ausencia de evidencia de efectos clínicamente importantes (para cualquier analgésico)

(Continúa)

Tabla 42.3 Nivel de evidencia y eficacia de determinados fármacos y métodos analgésicos para el tratamiento del dolor postoperatorio (*Cont.*)

Referencia	Fármaco o método analgésico	Nivel de evidencia	Eficacia[a]
Hyllested et al 2002, Rømsing et al 2002	Combinación de paracetamol y AINE	1	Sin cuantificar La combinación de paracetamol + AINE es más eficaz que el paracetamol solo; sin embargo, paracetamol + AINE puede no ser más eficaz que el AINE solo
Holte & Kehlet 2002b	Glucocorticoides	1	Sin cuantificar Puede calmar el dolor tras una cirugía dental, probablemente por una disminución del edema local
Intervenciones no farmacológicas			
Bjordal et al 2003	Estimulación eléctrica transcutánea	1	Sin cuantificar, pero puede ser eficaz si se aplica correctamente
Carroll et al 1996	Acupuntura	1	No concluyente debido a la mala calidad de los estudios originales. Falta de evidencia de efectos clínicamente importantes
Montgomery et al 2000, 2002	Hipnosis	1	Sin cuantificar Puede ser eficaz, aunque los criterios de valoración están mal definidos
Seers & Carroll 1998	Técnicas de relajación	1	No concluyentes debido a la mala calidad de los estudios originales. Falta de evidencia de efectos clínicamente importantes

[a] *Basado en las conclusiones de los autores. NNT, número de pacientes que es necesario tratar para que un paciente logre un alivio del dolor del 50%; IC, intervalo de confianza; DMP, diferencia media ponderada entre los grupos comparados; EVA, escala visual analógica (0 = sin dolor; 100 mm = el peor dolor imaginable).*

Tabla 42.4 Clasificación de la evidencia en orden descendente de credibilidad

Nivel de credibilidad	Evidencia
1	Fuerte evidencia en, por lo menos, una revisión sistemática de numerosos estudios aleatorizados y controlados bien diseñados
2	Fuerte evidencia en, por lo menos, un estudio comparativo aleatorizado y controlado, con un número adecuado de pacientes
3	Evidencia en estudios bien diseñados, como estudios no aleatorizados, estudios de cohortes, series de tiempo o estudios de casos y controles emparejados
4	Evidencia en estudios no experimentales bien diseñados y realizados en más de un Centro o por más de un grupo de investigación
5	Opiniones de expertos (basadas en la experiencia clínica), estudios descriptivos o informes de comités de expertos

En un metaanálisis reciente se comparó la administración de opioides mediante analgesia controlada por el paciente con la administración intermitente tradicional por vía subcutánea, intravenosa o intramuscular. No se detectaron diferencias entre los dos grupos en cuanto al consumo acumulado de opioides, la puntuación del dolor, la duración del ingreso hospitalario o los efectos secundarios de los opioides. No obstante, los pacientes quedaron más satisfechos con la analgesia controlada por ellos mismos (Walder et al 2001). En cuanto al dolor secundario a la cesárea, existen pruebas de que la morfina por vía intratecal consigue una reducción clínicamente significativa del dolor postoperatorio y del consumo de analgésicos, frente al débil efecto obtenido con fentanilo y sufentanilo. Los efectos secundarios son frecuentes: de cada 100 mujeres que recibieron 0,1 mg de morfina intratecal añadida al anestésico raquídeo, 43 presentaron prurito, 10 náuseas y 12 vómitos durante el período postoperatorio; estas pacientes no habrían sufrido estos efectos si no se les hubiera administrado el opioide por vía intrarraquídea (Dahl et al 1999). Se desconoce si es posible extrapolar estos resultados a otras intervenciones quirúrgicas.

Con la atención puesta en la recuperación precoz de la función orgánica y en la provisión de una analgesia que permita la función normal, el uso tradicional de los opioides debería limitarse probablemente a aquellas situaciones en las que no hay otras alternativas (Kehlet & Dahl 2003). Los efectos secundarios digestivos, en particular, convierten a los opioides en medicamentos menos que óptimos tras una cirugía abdominal, y es posible que sólo deban administrarse como analgésicos de rescate (Kehlet & Dahl 2003). Además, los opioides de larga duración pueden demorar la recuperación y el alta en las intervenciones ambulatorias (Kehlet & Dahl 2003). Por todo ello, el tratamiento del dolor postoperatorio moderno aspira al ahorro de opioides, si bien todavía hay que determinar cuál es el grado de ahorro alcanzable en cada operación.

Opioides por vía intraarticular, perineural y en la incisión quirúrgica

El efecto analgésico clínico de los opioides intraarticulares está controvertido (Gupta et al 2001, Kalso et al 1997, 2002). Los datos más recientes indican que 5 mg de morfina inyectados intraarticularmente en la rodilla proporcionan un alivio del dolor postoperatorio de hasta 24 horas (Kalso et al 2002). No existen pruebas de que la administración perineural o en la herida quirúrgica de opioides consiga un efecto clínicamente importante (Murphy et al 2000, Picard et al 1997).

Paracetamol, AINE e inhibidores de la ciclooxigenasa-2

El grupo de Oxford ha realizado un trabajo formidable para documentar y cuantificar los efectos de diferentes analgésicos orales y parenterales para el tratamiento del dolor postoperatorio. Gran parte de la información presentada en la sección siguiente procede de este trabajo,

que se ha publicado en numerosas revisiones sistemáticas y en un libro de texto reciente (Moore et al 2003).

El efecto del paracetamol por vía oral (Moore et al 2003) y del propacetamol por vía intravenosa (Rømsing et al 2002) en el tratamiento del dolor postoperatorio está bien documentado. Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto, se han propuesto efectos antiinflamatorios tanto centrales como periféricos. Una dosis de paracetamol de 1.000 mg por vía oral posee un NNT de 3,8 después de una dosis única (Tabla 42.3), y ofrece la posibilidad de reducir las necesidades de opioides después de una intervención quirúrgica mayor. Las combinaciones de 1.000 mg de paracetamol con 60 mg de codeína (NNT = 2,2; Moore et al 2003) y de paracetamol con AINE (Hyllested et al 2002, Rømsing et al 2002) son significativamente más eficaces que cualquiera de los fármacos por separado. En la mayoría de las operaciones se recomienda utilizar paracetamol como componente analgésico básico, debido a que tiene escasos efectos secundarios.

Los AINE tradicionales son ligeramente más eficaces en el período postoperatorio que el paracetamol, con un NNT que oscila entre 2 y 3 para las dosis únicas más frecuentes (Moore et al 2003). Sin embargo, los posibles efectos secundarios de los AINE (hemorragia digestiva y de la herida quirúrgica, insuficiencia renal) limitan su uso en los pacientes de alto riesgo (personas con úlcera gástrica o disfunción renal preexistentes; Power & Barratt 1999) o en determinadas intervenciones quirúrgicas, como la amigdalectomía (Marret et al 2003, Møiniche et al 2003) y las operaciones de cirugía estética. Datos recientes indican que en muchos casos en los que está indicado un tratamiento breve pueden sustituirse los AINE tradicionales por inhibidores de la ciclooxigenasa (Cox)-2 (Coxib) (Gajraj 2003, Gilron 2003). Así pues, los Coxib parecen tener una potencia analgésica semejante (Barden et al 2002, 2003a,b) pero mejor perfil de seguridad con respecto al aparato digestivo (Stoltz et al 2002) y la función plaquetaria (Noveck et al 2001). Su efecto sobre la función renal todavía está por determinar (Gajraj 2003). Por consiguiente, es posible que en el futuro se amplíen las indicaciones de esta clase de fármacos hasta abarcar a los pacientes para quienes están contraindicados los AINE.

Aplicación periférica de los AINE

Los AINE por vía intraarticular pueden lograr un efecto analgésico clínicamente importante e incluso superior al conseguido con una dosis semejante por vía sistémica (Rømsing et al 2000). No se ha demostrado de forma convincente que la infiltración de la herida quirúrgica con AINE proporcione beneficios significativos comparada con la administración por vía sistémica (Rømsing et al 2000).

Anestésicos locales epidurales, asociados o no con opioides

Comparada con la analgesia con opioides, la infusión continua de anestésicos locales por vía epidural logra un alivio eficaz del dolor y una mejor función digestiva tras una cirugía abdominal (Jorgensen et al 2003). La analgesia epidural también es eficaz después de las artroplastias de las extremidades inferiores, si bien los efectos analgésicos a veces se limitan al período posquirúrgico inmediato (Choi et al 2003). Este método está indicado después de una cirugía mayor de tórax, abdominal u ortopédica, y es una condición necesaria para favorecer la recuperación en dichas intervenciones.

La adición de opioides a los anestésicos locales administrados por vía epidural consigue una mejor analgesia que los anestésicos locales por separado (Jorgensen et al 2003), pero se pierde la ventaja del menor riesgo de íleo asociado con estos últimos (Holte & Kehlet 2002c, Jorgensen et al 2003). Los efectos secundarios que se producen con la combinación de anestésicos locales y opioides por vía epidural consisten en hipotensión, retención urinaria, debilidad motora, depresión respiratoria, náuseas y vómitos y prurito (Kehlet 2002). Los estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado que la infusión epidural posquirúrgica es, por lo general, segura y eficaz, y que puede controlarse en las salas posquirúrgicas generales con mínimas complicaciones (Kehlet 2002, Kehlet & Dahl 2003).

Hay que señalar que los métodos más técnicos, como la analgesia controlada por el paciente y la analgesia epidural continua, se asocian con posibles complicaciones importantes (Bates et al 1995, Werner et al 2002). La utilización de dichos métodos exige una observación sistemática del paciente por personal sanitario competente para detectar los problemas que puedan surgir, como un mal funcionamiento de los dispositivos técnicos o un bloqueo insuficiente. Sin embargo, cuando la analgesia epidural continua se aplica en una unidad del dolor agudo que funciona correctamente (Rygnestad et al 1997, Wheatley et al 2001), los efectos secundarios son escasos y los beneficios superan a los riesgos.

Otros adyuvantes de los anestésicos locales epidurales

La clonidina, un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 (Armand et al 1998), se añade habitualmente a los anestésicos locales y a los opioides para potenciar la calidad y la duración de la analgesia epidural en el período posquirúrgico. No obstante, en una extensa revisión de los estudios clínicos comparativos se llegó a la conclusión de que los datos ofrecidos por tales estudios eran difíciles de interpretar, debido a las grandes variaciones observadas en cuanto a la dosis de clonidina, el nivel de la inyección extradural, el momento de la administración, el tipo de anestesia, el tipo de cirugía y los fármacos de referencia y de rescate (Armand et al 1998). Se ha demostrado que la adrenalina mejora el efecto analgésico de las infusiones epidurales de anestésicos locales y opioides después de diferentes intervenciones quirúrgicas (Curatolo 2002, Niemi & Breivik 2003), pero los datos disponibles hasta la fecha no bastan para formular una serie de indicaciones generales. Tampoco existe información suficiente para recomendar la adición de ketamina a los anestésicos locales epidurales como pauta general (Schmid et al 1999).

Anestesia local en la herida quirúrgica, intraperitoneal e intraarticular

La administración de anestésicos locales en la herida quirúrgica resulta eficaz después de una cirugía menor, por ejemplo una herniotomía (Møiniche et al 1998) (pero no en la amigdalectomía; Hollis et al 2003), aunque no existen datos de que esta técnica consiga efectos clínicamente significativos después de las intervenciones de cirugía mayor (Møiniche et al 1998). El efecto de la infusión continua de anestésicos locales en la herida quirúrgica con anestésicos locales resulta prometedor, pero todavía está controvertido (Rowlingson 2001). Las infiltraciones intraperitoneales y del mesosalpinx con anestésicos locales obtienen un efecto analgésico moderado después de las intervenciones por vía laparoscópica (Møiniche et al 2000). Existen pruebas de que el dolor postoperatorio en pacientes sometidos a una artroscopia de rodilla disminuye con la administración intraarticular de anestésicos locales; esta reducción, aunque es leve o moderada y de corta duración, puede tener trascendencia clínica en la cirugía ambulatoria (Møiniche et al 1999).

Bloqueo de nervios periféricos

Los bloqueos de nervios periféricos con anestésicos locales, como en las técnicas paravertebrales, intercostales e interpleurales, calman el dolor que aparece después de una amplia gama de intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, la bibliografía existente no permite extraer

conclusiones ni indicaciones generales sobre determinados bloqueos, sobre las pautas posológicas o sobre la eficacia y seguridad comparadas con otros métodos analgésicos. Los estudios preliminares señalan que la infusión continua de anestésicos locales para los bloqueos de nervios periféricos resulta muy eficaz y segura, incluso en la cirugía ambulatoria (Rawal et al 2002). La adición de clonidina a los anestésicos locales proporciona una analgesia suficiente, pero la mayoría de los estudios controlados tienen como defecto la falta de vigilancia de los efectos sistémicos. Así pues, no hay bastantes datos para recomendar la adición de clonidina a los bloqueos de nervios periféricos como norma general (Murphy et al 2000).

Otras intervenciones farmacológicas y no farmacológicas

Tratamiento farmacológico

El magnesio bloquea los receptores NMDA y sus canales iónicos asociados. El resultado es que impide la sensibilización central causada por la estimulación nociceptiva periférica, pero el transporte de magnesio desde la sangre hasta el líquido cefalorraquídeo es escaso en las personas sanas. Numerosos estudios clínicos han evaluado el efecto del magnesio intravenoso sobre el dolor postoperatorio y han obtenido resultados contradictorios (Unlugene et al 2003), por lo que no se puede recomendar la administración sistemática de magnesio por vía intravenosa.

La administración de antagonistas del sodio tales como lidocaína por vía sistémica está consolidada para el diagnóstico y el tratamiento del dolor neuropático. La lidocaína sistémica a concentraciones plasmáticas bajas inhibe la producción de impulsos ectópicos en los nervios periféricos que presentan una lesión crónica, mientras que concentraciones superiores inhiben la sensibilización central y la hiperexcitabilidad neuronal central (véase el Capítulo 67). El efecto de la lidocaína sistémica sobre el dolor postoperatorio es objeto de debate (Chia et al 1998).

La administración intratecal y epidural de neostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, proporciona una analgesia posquirúrgica eficaz, pero su utilidad clínica está limitada por la importancia de sus efectos secundarios, en particular las náuseas y vómitos (Dahl & Raeder 2000, Power & Barratt 1999).

Se ha demostrado que la adenosina, en dosis sistémicas inferiores a 80 μg/kg/min, posee un efecto antinociceptivo y antihiperalgésico en los pacientes quirúrgicos (Dahl & Raeder 2000, Power & Barratt 1999). En un estudio reciente se comparó el efecto analgésico postoperatorio de una infusión intravenosa intraoperatoria de adenosina con el de una infusión intravenosa de remifentanilo en pacientes sometidos a cirugía mayor. Los resultados demostraron que la puntuación inicial del dolor postoperatorio fue un 60% menor en el grupo de la adenosina que el grupo del remifentanilo, además de mantenerse más baja a lo largo de las primeras 48 horas desde la intervención quirúrgica. Además, las necesidades de morfina durante el período postoperatorio fueron un 42% menores en el grupo de la adenosina. No está claro si estos resultados se deben al efecto analgésico de la adenosina o a un efecto hiperalgésico o de retirada de opioides del remifentanilo intraoperatorio (Fukunaga et al 2003).

Los canabinoides parecen tener un efecto analgésico equiparable al de 60 mg de codeína para el tratamiento del dolor postoperatorio (Fukunaga et al 2003). Dado que está bien demostrado que una dosis de 60 mg de codeína resulta insuficiente como analgesia posquirúrgica (NNT = 16 para un alivio del dolor de por lo menos el 50%; Moore et al 2003), y dado que los canabinoides ejercen un efecto depresor importante sobre el sistema nervioso central, es poco probable que éstos encuentren un lugar como analgésicos postoperatorios (Campbell et al 2001).

Una revisión sistemática de los antiepilépticos como analgésicos para el dolor postoperatorio identificó un único estudio comparativo con placebo. En dicho estudio no se demostró un efecto analgésico con valproato sódico (Wiffen et al 2003). Sin embargo, en otro estudio se ha observado que lamotrigina posee efectos analgésicos tras una prostatectomía transuretral (Bonicalzi et al 1997). No existen pruebas de que los antidepresivos tengan consecuencias clínicamente relevantes sobre el dolor posquirúrgico (Kerrick et al 1993).

Se ha observado que la administración de una sola dosis de glucocorticoides reduce el dolor postoperatorio, en especial en las intervenciones de cirugía menor (Bisgaard et al 2003). Los datos indican que el efecto analgésico de los glucocorticoides podría ser debido a una disminución del edema local (Holte & Kehlet 2002b).

Intervenciones no farmacológicas

El efecto de la estimulación eléctrica transcutánea (TENS) sobre el dolor postoperatorio está controvertido (Bjordal et al 2003, Carroll et al 1996). En la revisión más reciente de estudios comparativos aleatorizados se llegó a la conclusión de que la aplicación de TENS con una intensidad alta subnociva y una frecuencia adecuada en la zona de la herida quirúrgica disminuye el consumo de analgésicos durante el período postoperatorio (Bjordal et al 2003). La utilidad de la acupuntura en el tratamiento del dolor agudo no está confirmada debido a la mala calidad general de los estudios originales (Ernst & Pittler 1998).

Analgesia multimodal

Como ya se ha comentado, el dolor en el período perioperatorio es la consecuencia de numerosos mecanismos nociceptivos, por lo que combinar modalidades terapéuticas distintas que actúen sobre mecanismos del dolor diferentes constituye una pauta correcta. De este modo, se mejora la analgesia y disminuyen los efectos secundarios (Curatolo & Sveticic 2002, Kehlet 2002).

Desde un punto de vista teórico, la estrategia del tratamiento del dolor postoperatorio consiste en mantener el sistema nociceptivo en un modo fisiológico. Por tanto, el objetivo debe ser disminuir la nocicepción durante el tiempo que el sistema nervioso central esté recibiendo aferencias nociceptivas, y evitar o disminuir la sensibilización central y periférica. La combinación de un bloqueo nervioso con anestésicos locales, fármacos antiinflamatorios y antihiperalgésicos parece bastante sensata. Hasta ahora, las combinaciones de anestésicos locales epidurales con opioides, de opioides con AINE, y de paracetamol con AINE han demostrado mejorar la analgesia en varios estudios aleatorizados (Kehlet & Dahl 2003, Walker et al 2002). Aunque la asociación de otros analgésicos (como ketamina, clonidina y tramadol) ha obtenido resultados positivos, se necesita más información para definir cuál es la técnica analgésica óptima en cada intervención quirúrgica.

CONSECUENCIAS FISIOLÓGICAS DEL DOLOR POSTOPERATORIO

La lesión quirúrgica desencadena una cascada orquestada de acontecimientos endocrinos, metabólicos e inflamatorios que, finalmente, contribuyen al dolor, así como a la disfunción orgánica, la morbilidad, la necesidad de ingreso hospitalario y la mortalidad. Dado que muchas de estas respuestas en cascada se producen de forma simultánea, resulta imposible analizar y comprender por separado la importancia relativa de los diferentes componentes para poder modificar una o varias de las respuestas de estrés a la cirugía. Esto también es aplicable al dolor postoperatorio, cuya magnitud está relacionada con la de la agresión

quirúrgica. Aunque el estímulo de la lesión quirúrgica provoca por sí solo dolor, el dolor a su vez desencadena alteraciones endocrinas y metabólicas. Lo que es más importante es que el alivio del dolor puede reducir determinadas respuestas de estrés y, por tanto, el riesgo de disfunción orgánica y morbilidad posquirúrgicas (Fig. 42.2).

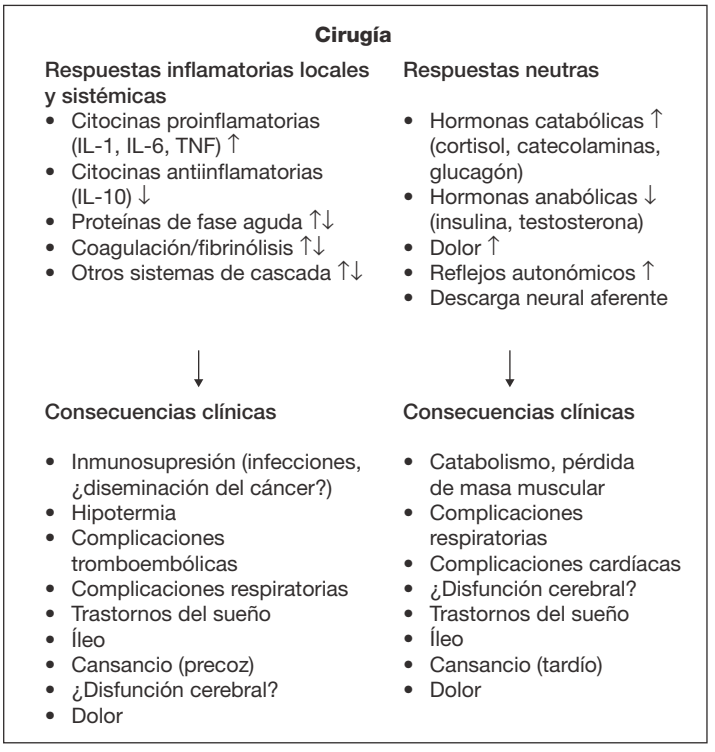


Fig. 42.2 La respuesta de estrés a la cirugía y sus consecuencias clínicas. IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

Efecto del alivio del dolor postoperatorio sobre las respuestas endocrinas y metabólicas a la cirugía

El alivio del dolor postoperatorio es una condición necesaria para lograr la rehabilitación posquirúrgica, pero el efecto sobre las respuestas de estrés y la disfunción orgánica depende del tipo de actuación analgésica.

AINE y Coxib

Estos fármacos se utilizan de forma sistemática para tratar el dolor agudo, pero a pesar de su efecto analgésico (que es únicamente moderado), influyen poco sobre las hormonas de estrés catabólicas clásicas, sobre la respuesta de las proteínas de fase aguda y sobre la economía de las proteínas (Kehlet 1998 2000). Sin embargo, en intervenciones quirúrgicas menores o moderadas pueden disminuir la hipertermia reactiva y, de este modo, reducir levemente el catabolismo. Además, los AINE constituyen un componente importante del tratamiento multimodal para mejorar la analgesia posquirúrgica y, por tanto, para reducir la disfunción orgánica y la morbilidad.

Opioides

Los opioides en dosis habitualmente bajas administrados por vía sistémica mediante dispositivos de analgesia controlada por el paciente o siguiendo una pauta intermitente convencional tienen un escaso efecto reductor del estrés (Kehlet 1998 2000), en comparación con la transitoria pero intensa reducción del estrés *intraoperatorio* que consigue la anestesia con dosis altas de opioides. Lo mismo puede decirse de la administración epidural o intratecal de opioides, aunque la bibliografía es menos consistente, y es posible que exista cierto efecto reductor del estrés por parte de las hormonas catabólicas en las operaciones menores.

Bloqueo nervioso con anestésicos locales

La activación de los sistemas nerviosos periférico y central es muy importante en la puesta en marcha de las respuestas hormonales y metabólicas a la cirugía. Por tanto, un bloqueo eficaz de las neuronas aferentes mediante anestésicos locales puede modificar dichas respuestas. Los efectos del bloqueo nervioso con anestésicos locales sobre las respuestas endocrinas, metabólicas e inflamatorias de las intervenciones quirúrgicas programadas se resumen en la Tabla 42.5. Para lograr una disminución intensa de la respuesta de las hormonas catabólicas y mejorar así la economía proteica es necesario un bloqueo epidural eficaz intraoperatorio y postoperatorio con anestésicos locales durante, por lo menos, 24 horas (Holte & Kehlet 2002a, Kehlet 2000). Un bloqueo epidural continuo más prolongado reduce aún más el catabolismo. A diferencia del intenso efecto que el bloqueo nervioso ejerce sobre las respuestas endocrinas y metabólicas clásicas, las respuestas inflamatorias se mantienen inalteradas en gran medida (Tabla 42.5). Actualmente, la analgesia epidural continua con anestésicos locales representa la técnica más eficaz disponible para reducir el catabolismo postoperatorio en la cirugía mayor.

Otras técnicas analgésicas

No se ha estudiado detenidamente el efecto de otros analgésicos como la clonidina, la ketamina, los opioides débiles (p. ej., tramadol) y la gabapentina, pero los datos disponibles indican que estos fármacos, a pesar de conseguir cierto alivio del dolor, carecen de un efecto cuantitativamente importante sobre las respuestas endocrinas y metabólicas o sobre la respuesta inflamatoria.

Efecto de la analgesia postoperatoria sobre la disfunción orgánica posquirúrgica

De acuerdo con el escaso efecto que tienen los opioides, los AINE y otros analgésicos (ketamina, clonidina, gabapentina, tramadol, etc.) en las dosis convencionales sobre las respuestas de estrés, estas técnicas por separado influyen poco sobre la disfunción orgánica posquirúrgica, como el deterioro clásico de la función respiratoria, el aumento de la demanda cardíaca, el íleo, los trastornos del sueño, la disfunción cognitiva postoperatoria, el cansancio o el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Sin embargo, la analgesia multimodal sin opioides, que permite un ahorro de estos últimos, disminuye las disfunciones orgánicas relacionadas con los opioides, como naúseas y vómitos, íleo, trastornos del sueño y sedación.

Por el contrario, la consecución de un alivio eficaz del dolor durante la actividad por medio de una analgesia epidural continua con anestésicos locales ejerce un intenso efecto favorable sobre la disfunción orgánica posquirúrgica. Esta técnica mejora la función respiratoria postoperatoria (Holte & Kehlet 2003a), disminuye la demanda cardíaca (Kehlet & Holte 2001), modifica la hipercoagulabilidad posquirúrgica mediante una mejoría de la fibrinólisis y un descenso de la coagulación (Kehlet 1998) y reduce el íleo paralítico (Holte & Kehlte 2002a,c). Todo ello, añadido a la mejoría demostrada del dolor durante la actividad, constituye un elemento importante de la estrategia multimodal para mejorar la rehabilitación.

Tabla 42.5 Efecto del bloqueo nervioso con anestésicos locales sobre las respuestas endocrinas, metabólicas e inflamatorias a la cirugía electiva

Tipo de respuesta	Inhibición o mejoría	Sin efecto importante	Sin datos
Hipofisaria	β-lipotropina Corticotropina β-endorfina Somatotropina Arginina-vasopresina Tirotropina Hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante Prolactina	T3 y T4 Péptido relacionado con el gen de la calcitonina Coagulación y fibrinólisis Proteína de fase aguda e interleucina-6 Equilibrio hidroelectrolítico Granulocitosis y función de los neutrófilos Enzimas hepáticas y eliminación de antipirina Hipertermia	Péptidos digestivos Testosterona Estradiol Somatomedina Equilibrio de Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{+} y fosfatos Péptidos derivados de macrófagos (interleucinas, factor de necrosis tumoral)
Suprarrenal, renal y del sistema nervioso	Cortisol Aldosterona Renina Adrenalina Noradrenalina	–	–
Metabólica	Hiperglucemia e intolerancia a la glucosa Resistencia a la insulina Lipólisis Aminoácidos musculares Balance nitrogenado Producción de urea hepática Consumo de oxígeno Excreción urinaria de potasio	–	–
Inmunitaria	Activación del complemento (C3a, C5a) Linfocitopenia Inhibición de linfocitos citolíticos	–	–

DOLOR POSTOPERATORIO COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DOLOR CRÓNICO

La activación nerviosa periférica, así como los cambios neuroplásticos que sufre el cerebro, se correlacionan con la intensidad del dolor postoperatorio. Se ha formulado la hipótesis de que dichos cambios pueden perpetuarse en algunos pacientes hasta llegar a una situación de dolor postoperatorio crónico. Numerosos estudios han demostrado que el dolor postoperatorio crónico puede ser una secuela importante de intervenciones quirúrgicas como la herniorrafia inguinal, la amputación de extremidades, la colecistectomía, la cirugía pulmonar, la cirugía cardíaca y la mastectomía, que son las más investigadas (Bruce et al 2003, Hazelrigg et al 2002, Jung et al 2003, Kalso et al 2001, Macrae 2001, Perkins & Kehlet 2000).

Los factores predictivos para la aparición del dolor crónico abarcan el dolor *preoperatorio* moderado o intenso, una intervención quirúrgica con riesgo de lesión nerviosa y la intensidad del dolor postoperatorio inmediato. En consecuencia, se ha propuesto la hipótesis de que la analgesia preventiva (es decir, la prevención de la neuroplasticidad central mediante una intervención precoz) podría reducir la intensidad del dolor postoperatorio agudo y, por tanto, el riesgo de transición hacia un estado de dolor crónico. Por desgracia, los datos procedentes de los estudios clínicos con diferentes tipos de analgesia preventiva no han logrado demostrar que el tratamiento analgésico previo a la lesión ofrezca beneficio alguno sobre el tratamiento posterior a la lesión, tanto en las situaciones de dolor agudo como en el riesgo de padecer dolor crónico (Møiniche et al 2002). Además, tampoco existen estudios que hayan investigado la capacidad del alivio eficaz del dolor postoperatorio durante la actividad, para reducir el riesgo de sufrir dolor postoperatorio crónico (Poobalan et al 2003).

El riesgo de transición desde un dolor agudo hasta una situación de dolor crónico es uno de los campos más importantes para las investigaciones futuras, que deberán abarcar la capacidad que tiene el tratamiento eficaz del dolor agudo (posiblemente, preventivo) para disminuir el riesgo de dolor crónico. En este contexto, están justificados los estudios sobre técnicas analgésicas multimodales más elaboradas que influyan en varios puntos de las vías nociceptivas, desde la periferia hasta la corteza cerebral.

EFECTO DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA SOBRE EL RESULTADO QUIRÚRGICO

Durante muchos años se ha dado por supuesto que un alivio suficiente del dolor durante la actividad mejora los resultados quirúrgicos, disminuye la morbilidad y la estancia hospitalaria y acorta la convalecencia. Esta suposición se basaba en el hecho de que el alivio óptimo del dolor (durante la actividad) es una condición necesaria para la recuperación postoperatoria precoz. Sin embargo, en los últimos años se ha llegado a la conclusión de que aparte del tratamiento del dolor perioperatorio, existen otros factores importantes para conseguir una recuperación postoperatoria y una rehabilitación óptimas (Cuadro 42.1). El resultado ha sido la conclusión de que para obtener los efectos beneficiosos esperados del alivio del dolor postoperatorio durante la actividad es necesario vigilar y revisar dichos factores. De acuerdo con estos datos, se ha elaborado el concepto de la rehabilitación postoperatoria multimodal o cirugía de recuperación precoz (*fast-track*) (Kehlet & Wilmore 2002).

Analgesia controlada por el paciente

La analgesia con diferentes opioides controlada por el paciente es una modalidad muy utilizada cuyos efectos favorables en cuanto a la mejoría de

Cuadro 42.1 Factores perioperatorios que retrasan la recuperación

- Dolor
- Respuestas de estrés a la cirugía y disfunción orgánica
- Hipotermia
- Náuseas, vómitos e íleo
- Sobrecarga hídrica
- Hipoxemia y trastornos del sueño
- Inmovilización
- Semiayuno
- Cansancio
- Cuidados tradicionales (sonda nasogástrica, drenajes, catéteres, restricciones, etc.)

la satisfacción de los pacientes y la disminución del tiempo de asistencia por parte de enfermería están bien demostrados (Kehlet & Holte 2001). Sin embargo, un metaanálisis de 33 estudios aleatorizados no detectó beneficios en la analgesia controlada por el paciente frente a la administración intermitente de opioides en cuanto a los parámetros de morbilidad o estancia hospitalaria (Walder et al 2001). Estos datos negativos se corresponden con la ausencia de un alivio eficaz del dolor durante la actividad con la analgesia controlada por el paciente sometido a cirugía mayor; las respuestas de estrés a la cirugía tampoco se modifican en su mayoría.

AINE

Los antiinflamatorios no esteroideos y los modernos Coxib son muy utilizados para el tratamiento del dolor perioperatorio, sobre todo dentro del concepto de analgesia multimodal o equilibrada. Sus efectos sobre las respuestas de estrés a la cirugía y sobre la disfunción orgánica son escasos, pero está bien demostrado que los AINE y los Coxib consiguen un 20-30% de ahorro de opioides. Esto tiene importantes consecuencias clínicas, porque permite mejorar los resultados, ya que disminuyen los efectos secundarios de los opioides, como la depresión respiratoria, la sedación, las náuseas y vómitos, el íleo, la disfunción de la vejiga urinaria y, posiblemente, los trastornos del sueño y la astenia. Sin embargo, únicamente en el 20% de los primeros estudios se observó un efecto positivo del ahorro de opioides sobre el resultado (Kehlet et al 1996). Posteriormente, se han publicado numerosos estudios con AINE y Coxib, con resultados parecidos, pero no se han realizado metaanálisis y, por tanto, no se ha alcanzado un acuerdo sobre los beneficios clínicos del ahorro de opioides.

Es probable que las consecuencias favorables del ahorro de opioides tengan mayor trascendencia clínica en la cirugía menor o moderada, en la que la importancia de la disfunción orgánica desencadenada por la lesión es menos destacada que la disfunción orgánica provocada por los opioides. Se necesitan más estudios para cuantificar los beneficios clínicos del ahorro de opioides conseguido con los AINE o Coxib en determinadas intervenciones quirúrgicas (Kehlet et al 1996, Kharasch 2004).

Técnicas de analgesia epidural

El bloqueo nervioso central con anestésicos locales es la técnica más eficaz para aliviar el dolor durante la actividad y para bloquear las respuestas de estrés a la cirugía y la disfunción orgánica. Así pues, es previsible que estas técnicas consigan una disminución adicional de la morbilidad posquirúrgica, especialmente cuando se mantienen durante el período postoperatorio (Holte & Kehlet 2002a). Un metaanálisis de la anestesia epidural o raquídea, predominantemente con un bloqueo mediante inyección única, demostró una disminución de la morbilidad al compararla con la anestesia general (Tabla 42.6; Rodgers et al 2000). Sin embargo, los resultados de este metaanálisis deben interpretarse con precaución, ya que muchos de los estudios tenían más de 15 años de antigüedad, y el tratamiento perioperatorio ha variado mucho desde entonces. Además, sólo se obtuvieron resultados positivos al analizar el subgrupo de cirugía ortopédica, mientras que no se demostraron beneficios significativos en la morbilidad en cirugía mayor vascular, urológica, abdominal o torácica.

El efecto de la analgesia epidural *continua* sobre la morbilidad postoperatoria sigue siendo dudoso, salvo la disminución de la morbilidad respiratoria (Ballantyne et al 1998, Kehlet & Holte 2001, Rigg et al 2002) y de la morbilidad cardíaca en algunas revisiones sistemáticas (Beattie et al 2001), pero no en todas (Kehlet & Holte 2001). Las consecuencias de la analgesia epidural continua sobre la morbilidad postoperatoria levantaron mayor polémica tras la publicación de los resultados de tres estudios aleatorizados de gran escala (Norris et al 2001, Park et al 2001, Rigg et al 2002), todos ellos con resultados desfavorables, salvo por la disminución de la morbilidad respiratoria en uno de ellos (Rigg et al 2002). Estos estudios, sin embargo, han sido criticados porque no se detallaba la técnica epidural o porque ésta se basaba fundamentalmente en opioides, los cuales no proporcionan los efectos fisiológicos favorables que se observan con los anestésicos locales (Holte & Kehlet 2002a).

Los estudios sobre la analgesia epidural continua con resultados negativos se oponen a los efectos fisiológicos beneficiosos que están comprobados, como el alivio eficaz del dolor durante la actividad, la mejora de la economía proteica, la disminución del íleo, la mejora de la función respiratoria posquirúrgica y la disminución de la demanda cardíaca (Holte & Kehlet 2002a). Resulta sorprendente y decepcionante que dichos efectos no se hayan traducido en una demostración más definida de la mejoría de la morbilidad postoperatoria en cirugía mayor. La explicación más verosímil de los resultados negativos es que el tratamiento perioperatorio, incluidos los numerosos factores que retrasan la recuperación postoperatoria (Tabla 42.6), no ha variado ni se ha modificado de acuerdo con los datos científicos más recientes (Kehlet & Wilmore

Tabla 42.6 Efectos de las técnicas regionales de analgesia o anestesia sobre la morbilidad postoperatoria comparadas con la anestesia general y la administración postoperatoria de analgésicos por vía sistémica

Complicaciones	Disminución de la morbilidad
Embolia pulmonar	~ 50%
Depresión respiratoria	~ 40%
Otras complicaciones tromboembólicas	~ 40%
Infecciones respiratorias	~ 30%
Complicaciones miocárdicas	~ 30%
Insuficiencia renal	~ 30%
Hemorragia y necesidad de transfusiones	~ 20-30%
Íleo	~ 2 días
Complicaciones cerebrales	Sin efecto
Otras complicaciones infecciosas (herida, etc.)	Sin efecto

Nota: los datos sobre la morbilidad respiratoria, cardíaca, tromboembólica, hemorrágica y la insuficiencia renal proceden fundamentalmente de un metaanálisis sobre las técnicas regionales con una dosis única en cirugía ortopédica (Rodgers et al 2000). En otras intervenciones de cirugía mayor se ha demostrado cierta mejoría en la morbilidad cardíaca y respiratoria (Ballantyne et al 1998, Beattie et al 2001, Kehlet & Holte 2001). La disminución del íleo con la analgesia epidural continua con anestésicos locales está bien demostrada (Holte & Kehlet 2002, Kehlet & Holte 2001).

2002). Esto anula las posibles ventajas de la analgesia epidural. Por otra parte, también existe la posibilidad de que la analgesia epidural continua con anestésicos locales no mejore la morbilidad.

Estudios recientes con técnicas de analgesia epidural continua en cirugía mayor abdominal, como las colectomías y las intervenciones por un aneurisma de aorta, han demostrado una disminución de la morbilidad y de la necesidad de ingreso hospitalario cuando la analgesia epidural continua se integraba en un programa de rehabilitación multimodal (Holte & Kehlet 2003b, Kehlet & Dahl 2003, Kehlet & Wilmore 2002). Por desgracia, no existen estudios aleatorizados con un programa de cirugía de recuperación precoz con o sin analgesia epidural en intervenciones de cirugía mayor, aunque un estudio sobre cirugía del colon señala una mejoría de la recuperación con un programa de recuperación semiprecoz (Carli et al 2002).

El concepto en auge de la cirugía de recuperación precoz con programas multimodales de rehabilitación posquirúrgica, más la demostración de que ésta mejora los resultados y disminuye la estancia hospitalaria, indican que es posible que los estudios previos acerca del efecto de la analgesia epidural continua sobre la morbilidad posquirúrgica estén mal diseñados, lo cual impide su interpretación y valoración adecuadas. En consecuencia, el análisis de los estudios clínicos previos puede no ser significativo y, probablemente, no aporte respuestas válidas. En su lugar, los futuros estudios aleatorizados acerca del efecto de la analgesia epidural continua sobre la morbilidad posquirúrgica deberán incluir un programa perioperatorio multimodal revisado que tenga como objetivo fomentar la recuperación. Dichos estudios también deberán abarcar una descripción minuciosa del régimen y de la composición (anestésicos locales u opioides) de la medicación epidural para obtener los beneficios fisiológicos plenos (de Leon-Casasola 2003).

En resumen, el efecto que ejerce una analgesia postoperatoria óptima sobre la morbilidad sigue siendo dudoso, a pesar de que es previsible que los beneficios clínicos sean obvios. En el futuro, los estudios de los resultados de cualquier técnica analgésica deberán integrar un programa de rehabilitación multimodal (Kehlet & Dahl 2003, Kehlet & Wilmore 2002); estos estudios se necesitan con urgencia, ya que existe la posibilidad de disminuir de manera notable la morbilidad y la necesidad de hospitalización; también son necesarios para documentar los beneficios esperables y la necesidad de recursos en las unidades del dolor agudo (Werner et al 2002).

TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO ESPECÍFICO SEGÚN EL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

A pesar de que existen varias guías generales para el tratamiento del dolor agudo, el tratamiento cotidiano del mismo todavía no es óptimo. Una de las explicaciones para esta evolución relativamente lenta del tratamiento del dolor agudo es que estos guías generales no proporcionan introducción práctica para su aplicación; por ejemplo, proporcionan información general sobre los analgésicos y sus efectos secundarios. Dicha información puede tener poca aplicación en la práctica diaria en lo que el anestesiólogo, el cirujano o la enfermera quirúrgica se enfrentan con pacientes que presentan problemas específicos de dolor después de una intervención quirúrgica determinada. Por tanto, parece más racional desarrollar guías de tratamiento específicas para cada procedimiento quirúrgico.

Uno de los problemas de las guías generales para el tratamiento del dolor agudo y de los valores NNT disponibles actualmente es que no se pueden aplicar a todos los tipos de intervención. Aunque algunos datos sobre el ácido acetilsalicílico en el dolor postoperatorio indican que el NNT es universalmente aplicable a operaciones diferentes, los datos disponibles son escasos (Edwards et al 1999). Otras revisiones señalan que el efecto analgésico sinérgico de la combinación de paracetamol con AINE podría disminuir al aumentar la intensidad del estímulo quirúrgico (Hyllested et al 2002). Esto mismo se podría aplicar a la combinación de tramadol con paracetamol (Edwards et al 2002). Así pues, es posible que los analgésicos no se comporten del mismo modo en modelos diferentes de dolor agudo y, en consecuencia, puede ser que los valores de NNT calculados en el modelo de dolor dental habitual no sean representativos del NNT para las intervenciones de cirugía mayor. El NNT se define como el número de pacientes que es necesario tratar para que un paciente logre un alivio del dolor del 50%. Por tanto, un analgésico que disminuye la puntuación en la escala visual analógica desde 40 hasta 20 mm en una intervención quirúrgica puede considerarse eficaz, mientras que una disminución desde 90 hasta 45 mm en otra operación se considera clínicamente insuficiente, aunque los valores del NNT sean iguales. Otra cuestión es si el paciente que refiere 50 mm en la escala visual analógica después de una intervención quirúrgica dental experimenta el mismo dolor que otro que sitúa su dolor en 50 mm después de una cirugía abdominal mayor, donde las consecuencias del dolor en cuanto a la capacidad de movimiento, la respiración y el restablecimiento de la función digestiva normal son completamente diferentes a las de la intervención dental.

También está demostrado que el tiempo que transcurre hasta la readministración del mismo analgésico en dosis idénticas varía considerablemente según el tipo de cirugía (Barden et al 2003a). Así pues, el tiempo de readministración de Coxib se sitúa en 15,5 horas después de una cirugía dental (Daniels et al 2001), en 6,3 horas después de una histerectomía (Bikhazi et al 2001) y en 5 horas después de una artroplastia de rodilla (Rasmussen et al 2002). Estas cifras demuestran con claridad que los analgésicos se comportan de forma diferente en los modelos de dolor agudo, y que esto se debe tener en cuenta cuando se trata de evaluar los resultados de los metaanálisis o de las revisiones sistemáticas de diversos analgésicos.

Por último, algunas modalidades analgésicas sólo son aplicables en determinadas intervenciones, como es el caso de los analgésicos intraperitoneales o intraarticulares. Los bloqueos centrales y periféricos, así como el dolor postoperatorio, dependen de la técnica quirúrgica, por ejemplo, del tipo de incisión y de la cirugía mínimamente invasiva.

A causa de los convenios de estas guías generales para el tratamiento del dolor y los valores del NNT se están desarrollando dos guías específicas para procedimientos quirúrgicos (PROSPECT, Rosenquist & Rosenberg 2003). El programa Procedure-specific Postoperative Pain Management (PROSPECT) proporcionará con el tiempo la información específica, incluidas las revisiones sistemáticas, para el tratamiento del dolor en las intervenciones quirúrgicas más habituales. Las directrices de Iowa (Rosenquist & Rosenberg 2003) proporcionarán pautas concretas para cada intervención, basadas en los datos bibliográficos combinados con las opiniones de expertos en la materia. Es de esperar que estos algoritmos en Internet se conviertan en instrumentos eficaces para mejorar el tratamiento del dolor agudo, en especial si se actualizan continuamente, como está previsto.

CONCLUSIONES Y ESTRATEGIAS FUTURAS

Los continuos informes de que el alivio del dolor postoperatorio es insuficiente indican que es necesario perfeccionarlo en el futuro, para lo cual hay que atender a los aspectos organizativos, fisiopatológicos y farmacológicos del tratamiento del dolor. Los aspectos organizativos abarcan la creación de unidades del dolor agudo en los hospitales que tengan una población asistencial suficiente, garantizando que en tales unidades se utilicen las técnicas analgésicas óptimas para una intervención concreta, de acuerdo con las evidencias científicas (Fig. 42.3). En este contexto, se espera que las directrices específicas para cada intervención ayuden a proporcionar un alivio adecuado del dolor. Los aspectos organizativos también abarcan la necesidad de mejorar la colabora-

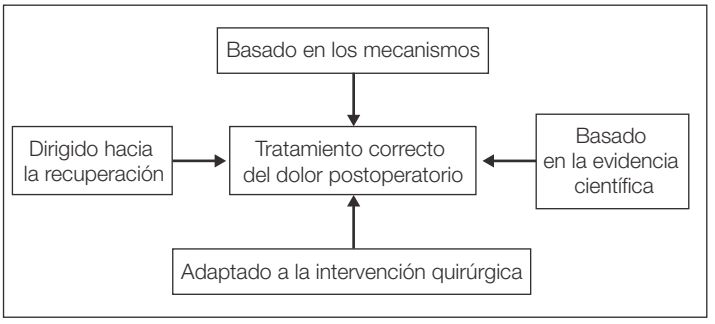


Fig. 42.3 Un enfoque racional para el tratamiento de dolor postoperatorio debe tener en cuenta los mecanismos del dolor y la evidencia científica disponible acerca de un determinado tratamiento. Debe adaptarse a la intervención quirúrgica actual y dirigirse hacia un plan definido de rehabilitación y recuperación.

ción entre anestesiólogos, unidades del dolor agudo, cirujanos y enfermeras quirúrgicas, para procurar a los pacientes el máximo beneficio.

Obviamente, es preciso conocer aún mejor la compleja fisiología del sistema nociceptivo y la importancia relativa que tienen los diferentes mediadores del dolor en el dolor postoperatorio. Dado que actuar sobre los segmentos más centrales (médula espinal y corteza cerebral) resulta extremadamente complicado y conlleva el riesgo de causar efectos secundarios graves, parece correcto mejorar el tratamiento del dolor agudo optimizando el tratamiento a nivel periférico (herida quirúrgica). Para ello se necesita conocer mejor los mecanismos nociceptivos implicados a nivel de la herida quirúrgica (Zahn et al 2002). Las intervenciones más obvias serían la elaboración de microesferas que incorporaran anestésicos locales de liberación lenta de acción local y de larga duración (Holte et al 2002, Kopacz et al 2003), la perfusión continua de la herida con anestésicos locales u otros analgésicos y los bloqueos continuos de nervios periféricos con dosis bajas, cuando estuviera indicado. Otras tendencias, como los opioides de liberación lenta y de larga duración, así como la administración de analgésicos por diferentes vías (intranasal, sublingual, percutánea, etc.) pueden resultar eficaces en determinadas intervenciones, si bien se necesita más documentación. También se debe avanzar más en el desarrollo de la analgesia multimodal, ya que la mayor parte de la bibliografía se ha concentrado en la combinación de dos analgésicos, y muy raramente en la combinación de tres, cuatro o incluso más analgésicos. En este ámbito, hay que sopesar los riesgos y los beneficios de los diferentes analgésicos (NNT frente a NNH) además de los aspectos económicos, antes de establecer las indicaciones específicas de cada analgésico para intervenciones quirúrgicas concretas.

Recientemente, se ha dado gran importancia a la valoración del dolor como la quinta constante vital, exigiendo una actuación si la puntuación del dolor es mayor de 3 en una escala visual analógica de 10 puntos. Aunque esto mejorará el grado de analgesia, las tendencias futuras deben abarcar una reevaluación del dolor postoperatorio para centrarse en la capacidad funcional, y no exclusivamente en la puntuación de la escala visual analógica. Es posible que la gran variabilidad individual en las respuestas de la escala visual analógica para una intervención quirúrgica determinada no siempre sea un reflejo de la capacidad funcional normal de cada persona, que es otro de los objetivos del tratamiento del dolor postoperatorio, además del alivio del dolor propiamente dicho. También es importante lograr un adecuado alivio del dolor durante la actividad en un régimen de rehabilitación multimodal (Kehlet & Dahl 2003), no sólo para mejorar el resultado en el contexto de la cirugía de recuperación precoz sino también para justificar los recursos, ya que una unidad del dolor agudo que funcione bien es una condición necesaria para el éxito de la cirugía de recuperación precoz (Werner et al 2002).

Por último, habrá que evaluar en el futuro los métodos necesarios para identificar *preoperatoriamente* a los pacientes con riesgo de sufrir un dolor *postoperatorio* muy intenso (y, por tanto, propensos al dolor postoperatorio crónico). Estas predicciones podrían realizarse bien mediante la identificación de subtipos de nociceptores específicos en las personas sensibles al dolor o bien mediante la identificación de los factores genéticos que predisponen al dolor (Bisgaard et al 2001, Kim et al 2003). Mientras se identifican estos genes y se evalúa su utilidad, pueden utilizarse técnicas más sencillas, como la respuesta nociceptiva preoperatoria a la lesión térmica (Granot et al 2003, Wilson et al 2002) o al agua helada (Werner et al 2004), para identificar a los pacientes propensos al dolor postoperatorio intenso. Estas técnicas no sólo son útiles para el tratamiento adecuado de los pacientes sino también para la evaluación futura de los analgésicos nuevos cuyos primeros estudios deberán llevarse a cabo en pacientes con puntuaciones de dolor postoperatorio previsiblemente altas.

En resumen, el problema relativamente sencillo de proporcionar una analgesia postoperatoria suficiente todavía necesita muchas investigaciones avanzadas, así como esfuerzos organizativos para lograr intervenciones quirúrgicas indoloras y sin riesgos.

Bibliografía

Agency for Health Care Policy and Research 1992a Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. 1. Clinical Pharmacy 11:309–311

Agency for Health Care Policy and Research 1992b Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. II. Clinical Pharmacy 11:391–414

[Anonymous] 1995 Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Acute Pain Section. Anesthesiology 82:1071–1081

Apfelbaum J L, Chen C, Mehta S et al 2003 Postoperative pain experiences: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. Anesthesia and Analgesia 97:534–540

Armand S, Langlade A, Boutros A et al 1998 Meta-analysis of the efficacy of extradural clonidine to relieve postoperative pain: an impossible task. British Journal of Anaesthesia 81:126–134

Ballantyne J C, Carr D B, deFerranti S et al 1998 The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. Anesthesia and Analgesia 86:598–612

Bandolier 2003 Acute pain. Online. Available: http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/acute.html 12 Nov 2004

Barden J, Edwards J E, McQuay H J et al 2002 Single-dose rofecoxib for acute postoperative pain in adults: a quantitative systematic review. BMC Anesthesiology 2:4

Barden J, Edwards J E, McQuay H J et al 2003a Oral valdecoxib and injected parecoxib for acute postoperative pain: a quantitative systematic review. BMC Anesthesiology 3:1

Barden J, Edwards J E, McQuay H J et al 2003b Single dose oral celecoxib for postoperative pain (Cochrane review). In: The Cochrane Library, issue 4. John Wiley, Chichester

Bardiau F M, Taviaux N F, Albert A et al 2003 An intervention study to enhance postoperative pain management. Anesthesia and Analgesia 96:179–185

Bates D W, Cullen D J, Laird N et al 1995 Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. Journal of the American Medical Association 274:29–34

Beattie W S, Badner N H, Choi P 2001 Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. Anesthesia and Analgesia 93:853–858

Bikhazi G B, Bajwa Z H, Snabes M C et al 2001 Parecoxib sodium effectively treats post-laparotomy pain. American Society for Reproductive Medicine 76(suppl 1):481 [Abstract]

Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J et al 2001 Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. Pain 90:261–269

Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H et al 2003 Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy. Annals of Surgery 238:651–660

Bjordal J M, Johnson M I, Ljunggreen A E 2003 Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) can reduce postoperative analgesic consumption. A meta-analysis with assessment of optimal treatment parameters for postoperative pain. European Journal of Pain 7:181–188

Bonicalzi V, Canavero S, Cerutti F et al 1997 Lamotrigine reduces total postoperative analgesic requirement: a randomized double-blind, placebo-controlled pilot study. Surgery 122:567–570

Bruce J, Drury N, Poobalan A S et al 2003 The prevalence of chronic chest and leg pain following cardiac surgery: a historical cohort study. Pain 104:265–273

Campbell F A, Tramèr M R, Carroll D et al 2001 Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. British Medical Journal 323:13–16
Carli F, Mayo N, Klubien K et al 2002 Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: results of a randomized trial. Anesthesiology 97:540–549
Carr D B, Goudas L C 1999 Acute pain. Lancet 353:2051–2058
Carroll D, Tramèr M, McQuay H et al 1996 Randomization is important in studies with pain outcomes: systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation in acute postoperative pain. British Journal of Anaesthesia 77:798–803
Chia Y Y, Tan P H, Wang K Y et al 1998 Lignocaine plus morphine in bolus patient-controlled intravenous analgesia lacks post-operative morphine-sparing effect. European Journal of Anaesthesiology 15:664–668
Choi P T, Bhandari M, Scott J et al 2003 Epidural analgesia for pain relief following hip or knee replacement. In: The Cochrane Library, issue 4. John Wiley, Chichester
Collins S L, Moore R A, McQuay H J 1997 The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? Pain 72:95–97
Curatolo M 2002 Is epinephrine unfairly neglected for postoperative epidural mixtures? Anesthesia and Analgesia 94:1381–1383
Curatolo M, Sveticic G 2002 Drug combinations in pain treatment: a review of the published evidence and a method for finding the optimal combination. Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology 16:507–519
Dahl V, Raeder J C 2000 Non-opioid postoperative analgesia. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 44:1191–1203
Dahl J B, Jeppesen I S, Jorgensen H et al 1999 Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. Anesthesiology 91:1919–1927
Daniels S E, Grossman E H, Kuss M E et al 2001 A double-blind, randomised comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. Clinical Therapeutics 23:1018–1031
de Leon-Casasola O 2003 When it comes to outcome, we need to define what a perioperative epidural technique is. Anesthesia and Analgesia 96:315–318
Dirks J, Fredensborg B, Christensen D et al 2002a A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. Anesthesiology 97:560–564
Dirks J, Møiniche S, Hilsted K L et al 2002b Mechanisms of postoperative pain: clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization. Anesthesiology 97:1591–1596
Dolin S J, Cashman J N, Bland J M 2002 Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. British Journal of Anaesthesia 89:409–423
Edwards J E, Oldman A D, Smith L A et al 1999 Oral aspirin in postoperative pain: a quantitative systematic review. Pain 81:289–297
Edwards J E, McQuay J, Moore R A 2002 Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. Journal of Pain and Symptom Management 23:121–130
Edwards J E, Meseguer F, Faura C C et al 2003 Single dose dipyrone for acute postoperative pain (Cochrane review). In: The Cochrane Library, issue 4. John Wiley, Chichester
Ernst E, Pittler M H 1998 The effectiveness of acupuncture in treating acute dental pain: a systematic review. British Dental Journal 184:443–447
Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C et al 2002 The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. Anesthesia and Analgesia 95:985–991
Fukunaga A F, Alexander G E, Stark C W 2003 Characterization of the analgesic actions of adenosine: comparison of adenosine and remifentanil infusions in patients undergoing major surgical procedures. Pain 101:129–138
Gajraj N M 2003 Cyclooxygenase-2 inhibitors. Anesthesia and Analgesia 96:1720–1738
Gilron I 2002 Is gabapentin a 'broad-spectrum' analgesic? Anesthesiology 97:537–539
Gilron I 2003 Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management. Anesthesiology 99:1198–1208
Granot M, Lowenstein L, Yarnitsky D et al 2003 Postcesarean section pain prediction by preoperative experimental pain assessment. Anesthesiology 98:1422–1426
Gupta A, Bodin L, Holmstrom B et al 2001 A systematic review of the peripheral analgesic effects of intraarticular morphine. Anesthesia and Analgesia 93:761–770
Hazelrigg S R, Cetindag I B, Fullerton J 2002 Acute and chronic pain syndromes after thoracic surgery. Surgical Clinics of North America 82:849–865
Hill C M, Balkenohl M, Thomas D W et al 2001 Pregabalin in patients with postoperative dental pain. European Journal of Pain 2:119–124
Hollis L J, Burton M J, Millar J M 2003 Perioperative local anaesthesia for reducing pain following tonsillectomy. In: The Cochrane Library, issue 4. John Wiley, Chichester
Holte K, Kehlet H 2002a Epidural anaesthesia and analgesia—effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. Clinical Nutrition 21:199–206
Holte K, Kehlet H 2002b Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. Journal of the American College of Surgeons 195:694–712
Holte K, Kehlet H 2002c Postoperative ileus. Progress towards effective management. Drugs 62:2603–2615
Holte K, Kehlet H 2003a Physiological, metabolic and immunological responses after intestinal resection. Clinics in Colon and Rectal Surgery 16:91–99
Holte K, Kehlet H 2003b Postoperative epidural analgesia and outcome—a research agenda. In: Tramèr MR (ed) Evidence-based resource in anesthesia and analgesia, 2nd edn. BMJ Books, London, p 175–183
Holte K, Werner M U, Lacouture P G et al 2002 Dexamethaxone prolongs local analgesia after subcutaneous infiltration of bupivacaine microcapsules in human volunteers. Anesthesiology 96:1331–1335
Huang N, Cunningham F, Laurito C E et al 2001 Can we do better with postoperative pain management? American Journal of Surgery 182:440–448
Hyllested M, Jones S, Pedersen J L et al 2002 Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. British Journal of Anaesthesia 2002; 88:199–214
Ilkjaer S, Bach L F, Nielsen P A et al 2000 Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy. Pain 86:19–24
Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations Pain management standards. Online. Available: http://www.jcaho.org/accredited+organizations/hospitals/standards/revisions/index.htm 7 May 2003
Jorgensen H, Wetterslev J, Møiniche S et al 2003 Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery (Cochrane review). In: The Cochrane Library, issue 4. John Wiley, Chichester
Jung B F, Ahrendt G M, Oaklander A L et al 2003 Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. Pain 104:1–13
Kalso E, Tramèr M R, Carroll D et al 1997 Pain relief from intra-articular morphine after knee surgery: a qualitative systematic review. Pain 71:127–134
Kalso E, Mennander S, Tasmuth T et al 2001 Chronic post-sternotomy pain. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 45:935–939
Kalso E, Smith L, McQuay H J et al 2002 No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour—lessons learned from IA morphine. Pain 98:269–275
Kawamata M, Watanabe H, Nishikawa K et al 2002 Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. Anesthesiology 97:550–559
Kehlet H 1998 Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications. In: Cousins M J, Bridenbaugh P O (eds) Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. Lippincott-Raven, Philadelphia, p 129–175
Kehlet H 2000 Manipulation of the metabolic response to clinical practice. World Journal of Surgery 24:690–695
Kehlet H 2002 Approach to the patient with postoperative pain. In: American College of Surgeons (ACS): principles and practice 2. Web MD, New York, p 1–14
Kehlet H, Dahl J B 2003 Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. Lancet 362:1921–1928
Kehlet H, Holte K 2001 Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. British Journal of Anaesthesia 87:62–72
Kehlet H, Wilmore D W 2002 Multimodal strategies to improve surgical outcome. American Journal of Surgery 183:630–641
Kehlet H, Rung D W, Callesen T 1996 Postoperative opioid analgesia—time for a reconsideration? Journal of Clinical Anesthesia 8:441–445
Kerrick J M, Fine P G, Lipman A G et al 1993 Low-dose amitriptyline as an adjunct to opioids for postoperative orthopedic pain: a placebo-controlled trial. Pain 52:325–330
Kharasch E D 2004 Perioperative COX-2 inhibitors: knowledge and challenges. Anesthesia and Analgesia 98:1–3
Kiecolt-Glaser J K, Page G G, Marucha P T et al 1998 Psychological influences on surgical recovery. Perspectives from psychoneuroimmunology. American Psychologist 53:1209–1218
Kim H, Neubert J K, Iadarola M J et al 2003 Genetic influence on pain sensitivity in humans: evidence of heritability related to single nucleotide polymorphisms in opioid receptor genes. In: Dostrovsky J O, Carr D B, Koltzenburg M (eds) Proceedings of the 10th World Congress on Pain. Progress in Pain Research and Management 24. IASP Press, Seattle, p 513–520
Kopacz D J, Lacouture P G, Wu D et al 2003 The dose response and effects of dexamethasone on bupivacaine microcapsules for intercostal blockade (T9 to T11) in healthy volunteers. Anesthesia and Analgesia 96:576–582
McQuay H, Moore A 1998 An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press, Oxford
Macrae W A 2001 Chronic pain after surgery. British Journal of Anaesthesia 87:88–98
Marret E, Flahault A, Samama C M et al 2003 Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. Anesthesiology 98:1497–1502
Møiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J et al 1998 A qualitative systematic review of incisional local anaesthesia for postoperative pain relief after abdominal operations. British Journal of Anaesthesia 81:377–383
Møiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J et al 1999 A systematic review of intra-articular local anesthesia for postoperative pain relief after arthroscopic knee surgery. Regional Anesthesia and Pain Medicine 24:430–437
Møiniche S, Jorgensen H, Wetterslev J et al 2000 Local anesthetic infiltration for postoperative pain relief after laparoscopy: a qualitative and quantitative systematic review of intraperitoneal, port-site infiltration and mesosalpinx block. Anesthesia and Analgesia 90:899–912
Møiniche S, Kehlet H, Dahl J B 2002 A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. Anesthesiology 96:725–741
Møiniche S, Rømsing J, Dahl J B et al 2003 Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. Anesthesia and Analgesia 96:68–77
Montgomery G H, DuHamel K N, Redd W H 2000 A meta-analysis of hypnotically induced analgesia: how effective is hypnosis? International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis 48:138–153
Montgomery G H, David D, Winkel G et al 2002 The effectiveness of adjunctive hypnosis with surgical patients: a meta-analysis. Anesthesia and Analgesia 94:1639–1645

Moore A, Edwards J, Barden J et al 2003 Bandolier's little book of pain. Oxford University Press, Oxford
Murphy D B, McCartney C J, Chan V W 2000 Novel analgesic adjuncts for brachial plexus block: a systematic review. Anesthesia and Analgesia 90:1122–1128
Niemi G, Breivik H 2003 The minimally effective concentration of adrenaline in a low-concentration thoracic epidural analgesic infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. A randomized, double-blind, dose-finding study. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 47:439–450
Norris E J, Beattie C, Perler B A et al 2001 Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. Anesthesiology 95:1054–1067
Noveck R J, Laurent A, Kuss M et al 2001 Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and non-elderly individuals. Clinical Drug Investigation 21:465–476
Park W Y, Thompson J S, Lee K K 2001 Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomised, controlled Veterans Affairs cooperative study. Annals of Surgery 234:650–659
Peck C L 1986 Psychological factors in acute pain management. In: Cousins M J, Phillips G D (eds) Acute pain management. Churchill Livingstone, New York, p 251
Pedersen J L 2000 Inflammatory pain in experimental burns in man. Danish Medical Bulletin 47:168–195
Perkins F M, Kehlet H 2000 Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. Anesthesiology 93:1123–1133
Petersen K L, Rowbotham M C 1999 A new human experimental pain model: the heat/capsaicin sensitization model. NeuroReport 10:1511–1516
Picard P R, Tramèr M R, McQuay H J et al 1997 Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials. Pain 72:309–318
Poobalan A S, Bruce J, Cairns W et al 2003 A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. Clinical Journal of Pain 19:48–54
Power I, Barratt S 1999 Analgesic agents for the postoperative period. Nonopioids. Surgical Clinics of North America 79:275–295
PROSPECT. Procedure-specific postoperative pain management. Online. Available: http://www.postoppain.org 12 Nov 2004
Rasmussen G L, Steckner K, Hogue C et al 2002 Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. American Journal of Orthopedics 31:336–343
Rawal N 2002 Acute pain services revisited—good from far, far from good? Regional Anesthesia and Pain Medicine 27:117–121
Rawal N, Allvin R, Axelsson K et al 2002 Patient-controlled regional analgesia (PCA) at home. Controlled comparison between bupivacaine and ropivacaine brachial plexus analgesia. Anesthesiology 96:1290–1296
Richmond C E, Bromley L M, Woolf C J 1993 Preoperative morphine pre-empts postoperative pain. Lancet 342:73–75
Rigg J R, Jamrozik K, Myles P S et al 2002 Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. Lancet 13:1276–1282
Rodgers A, Walker N, Schug S et al 2000 Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. British Medical Journal 321:1493–1497
Rømsing J, Møiniche S, Ostergaard D et al 2000 Local infiltration with NSAIDs for postoperative analgesia: evidence for a peripheral analgesic action. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 44:672–683
Rømsing M, Møiniche S, Dahl J B 2002 Rectal and parenteral paracetamol and paracetamol in combination with NSAIDs for postoperative analgesia. British Journal of Anaesthesia 88:215–226
Rosenquist R W, Rosenberg J 2003 Postoperative pain guidelines. Regional Anesthesia and Pain Medicine 28:279–288
Rowlingson J C 2001 How can local anesthetic in the wound not help? Anesthesia and Analgesia 92:3–4
Rygnestad T, Borchgrevink P C, Eide E 1997 Postoperative epidural infusion of morphine and bupivacaine is safe on surgical wards. Organisation of the treatment, effects and side-effects in 2000 consecutive patients. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 41:868–876
Sarkar S, Aziz Q, Woolf C J et al 2000 Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain. Lancet 356:1154–1159
Schmid R L, Sandler A N, Katz J 1999 Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. Pain 82:111–125
Scholz J, Woolf C J 2002 Can we conquer pain? Nature Neuroscience 5(suppl):1062–1067
Seers K, Carroll D 1998 Relaxation techniques for acute pain management: a systematic review. Journal of Advanced Nursing 27:466–475
Stamer U M, Mpasios N, Stüber F et al 2002 A survey of acute pain services in Germany and a discussion of international survey data. Regional Anesthesia and Pain Medicine 27:125–131
Stoltz R R, Harris S I, Kuss M E et al 2002 Upper GI-mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. American Journal of Gastroenterology 87:65–71
Stubhaug A, Breivik H, Eide P K et al 1997 Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 41:1124–1132
Unlugenc H, Ozalevli M, Guler T et al 2003 Postoperative pain management with intravenous patient-controlled morphine: comparison of the effect of adding magnesium or ketamine. European Journal of Anaesthesiology 20:416–421
Walder B, Schafer M, Henzi I et al 2001 Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 45:795–804
Walker S M, Goudas L C, Cousins M J et al 2002 Combination spinal analgesic chemotherapy: a systematic review. Anesthesia and Analgesia 95:674–715
Wall P D 1988 The prevention of postoperative pain. Pain 33:289–290
Warfield C A, Kahn C H 1995 Acute pain management. Programs in US hospitals and experiences and attitudes among US adults. Anesthesiology 83:1090–1094
Werner M U, Søholm L, Rotbøll P et al 2002 Does an acute pain service improve postoperative outcome? Anesthesia and Analgesia 95:1361–1372
Werner M U, Duun P, Kehlet H 2004 Prediction of postoperative pain by preoperative nociceptive responses to heat stimulation. Anesthesiology 100:115–119
Wheatley R G, Schug S A, Watson D 2001 Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. British Journal of Anaesthesia 87:47–61
Wiffen P, Collins S, McQuay H et al 2003 Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. In: The Cochrane Library, issue 4. John Wiley, Chichester
Wilder-Smith O H, Tassonyi E, Crul B J et al 2003 Quantitative sensory testing and human surgery: effects of analgesic management on postoperative neuroplasticity. Anesthesiology 98:1214–1222
Wilson S G, Smith S B, Chesler E J et al 2002 The heritability of antinociception: common pharmacogenetic mediation of five neurochemically distinct analgesics. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 304:547–559
Woolf C J, Max M B 2001 Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. Anesthesiology 95:241–249
Woolf C J, Salter M W 2000 Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science 288:1765–1769
Woolf C J, Thompson S W N 1991 The induction and maintenance of central sensitization is dependent on *N*-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. Pain 44:293–299
Zahn P K, Pogatzki E M, Brennan T J 2002 Mechanisms for pain caused by incisions. Regional Anesthesia and Pain Medicine 27:514–516

CAPÍTULO 43

Artrosis y artritis reumatoide

David L. Scott

Resumen

La artrosis, denominada a menudo *osteopatía degenerativa*, afecta al cartílago articular y al hueso subcondral. Se puede clasificar según las articulaciones implicadas (como la cadera o la rodilla) y según sea primaria o secundaria (relacionada con procesos metabólicos, anatómicos, traumáticos o inflamatorios). Parece que su causa es mecánica, si bien intervienen mediadores químicos para producir un intento de reparación, pero aberrante. Da lugar a una pérdida del cartílago articular, formación de hueso nuevo en la región subcondral y formación de cartílago y hueso nuevos en los márgenes articulares. Se caracteriza por dolor, rigidez, limitaciones funcionales y disminución de la calidad de vida. El dolor suele ser el motivo más frecuente de consulta médica y el determinante principal de la pérdida funcional.

La artritis reumatoide (AR) presenta un cuadro clínico diferente, centrado en la inflamación articular. Afecta tanto a las articulaciones pequeñas como a las grandes, suele ser una poliartritis y muestra una distribución simétrica. Se caracteriza por dolor y tumefacción articular, rigidez matutina prolongada y, en muchos casos, síntomas extraarticulares, como nódulos reumatoides. La mayoría de los pacientes padece alteraciones inmunitarias y positividad para el factor reumatoide. El estadio final de la AR es la insuficiencia articular, y en este contexto la enfermedad se convierte en una causa de artrosis secundaria.

La edad es el factor pronóstico más poderoso de artrosis, la cual se aprecia en algunas localizaciones en la mayoría de las personas mayores de 65 años. La artrosis de la rodilla, o gonartrosis, que es infrecuente (0,1%) en menores de 35 años, afecta al 30% de los mayores de 75 años. Las mujeres tienen el doble de probabilidades de padecer artrosis que los varones. Otros factores de riesgo, y en particular para la gonartrosis, son los antecedentes familiares de la enfermedad, obesidad, lesiones y alteraciones del desarrollo. La edad y el sexo femenino también son factores comunes en la AR, aunque los antecedentes familiares y el tabaquismo son factores de riesgo adicionales. La AR es uno de los trastornos de causa inmunitaria más habituales y afecta hasta al 1% de la población adulta.

La artrosis se trata mediante una combinación de educación y asesoramiento, modificaciones del estilo de vida (en particular, pérdida de peso y aumento del ejercicio), fisioterapia y ejercicios de fortalecimiento muscular, analgésicos simples como paracetamol, antiinflamatorios, corticoides locales o infiltraciones de ácido hialurónico y, en los casos más graves, mediante cirugía artroplástica.

Uno de los aspectos más importantes del tratamiento de la artrosis consiste en dilucidar si debe basarse en analgésicos simples, como paracetamol o tramadol, o si se deben utilizar antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para controlar el dolor. El analgésico dominante, paracetamol, es eficaz con una dosis única de 1.000 mg, que alivia el dolor en el 50% de casos durante 4 a 6 horas. Sus efectos analgésicos son bastante equiparables a los de los AINE, no existen prácticamente pacientes que no puedan tomarlo, las interacciones con otros tratamientos no suponen un problema, a la dosis recomendada no existen prácticamente efectos adversos, y es bien tolerado por los pacientes con úlceras pépticas. Desafortunadamente, es relativamente ineficaz, y los pacientes necesitan entre 6 y 8 comprimidos diarios para obtener un beneficio analgésico. Por lo general, los pacientes prefieren tomar AINE en lugar de paracetamol, aunque los primeros pueden ocasionar más efectos adversos, y su mortalidad, aunque pequeña, es importante. Los datos actuales inclinan la balanza hacia la utilización inicial de paracetamol, reservando los AINE para períodos breves y en pacientes que no responden lo suficiente.

El dolor de la AR se trata de forma similar al de la artrosis. Sin embargo, el eje principal consiste en controlar el proceso de la enfermedad mediante la utilización de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), como metrotexato y sulfasalazina. Estos fármacos disminuyen el dolor al disminuir la sinovitis inflamatoria. Los corticoides y los fármacos modernos que se centran en controlar las citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), también mitigan el dolor al disminuir la inflamación.

INTRODUCCIÓN

La artrosis y la artritis reumatoide son trastornos en los que el dolor se manifiesta, principalmente, en los tejidos articulares y periarticulares. La patogenia de ambos cuadros es radicalmente diferente, por lo que las estrategias para modificar la enfermedad también lo son. Sin embargo, algunos de los principios para proporcionar analgesia son similares.

ARTROSIS

Presentación clínica de la artrosis

La artrosis, denominada a menudo *osteopatía degenerativa*, afecta al cartílago articular y al hueso subcondral. Sus características principales son una pérdida del cartílago articular, formación de hueso nuevo en la región subcondral y formación de cartílago y hueso nuevos en los márgenes articulares. Se caracteriza por dolor, rigidez, limitaciones funcionales y disminución de la calidad de vida. Parece que su causa es mecánica, si bien intervienen mediadores químicos para producir un intento de reparación, pero aberrante. El dolor suele ser el motivo más frecuente de consulta médica, y también el determinante principal de la pérdida funcional. La artrosis es una de las variedades más habituales de artritis (Van Saase et al 1989).

Clasificación de la artrosis

La artrosis se ha clasificado de distinto modo según sus síntomas, los datos de la exploración y el estudio radiológico. No hay un comienzo discreto, una anomalía analítica o rasgos patognomónicos, y se expande a lo largo de un espectro patológico considerable. Puede clasificarse según las articulaciones implicadas (como la cadera, rodilla o mano, columna) o según sea primaria o secundaria, y en relación a cuadros metabólicos, anatómicos, traumáticos o inflamatorios. Esta clasificación se muestra en el Cuadro 43.1. La artrosis generalizada primaria afecta a las articulaciones interfalángicas distales y proximales de la mano, la primera articulación carpometacarpiana, las rodillas, las caderas y las articulaciones metatarsofalángicas.

En estudios epidemiológicos, la artrosis se define habitualmente por criterios radiológicos. Sin embargo, más de la mitad de los pacientes con signos radiológicos definidos en la rodilla están asintomáticos. Los

Cuadro 43.1 Clasificación de la artrosis

Primaria

Localizada
- Cadera
- Rodilla
- Mano
- Otras (hombro, codo, muñeca, tobillo)

Generalizada
- Manos (nódulos de Heberden), rodillas y caderas

Secundaria

Displásica
- Condrodisplasias
- Displasias epifisarias
- Desplazamiento articular congénito

Postraumática
- Aguda
- Repetitiva
- Postoperatoria

Insuficiencia estructural
- Osteonecrosis
- Osteocondritis

Postinflamatoria
- Infección
- Artropatías inflamatorias

Endocrina, metabólica y otras
- Acromegalia
- Ocronosis
- Hemocromatosis
- Síndromes de hipermovilidad
- Mucopolisacaridosis

Cuadro 43.2 Criterios de clasificación de la gonartrosis idiopática del American College of Rheumatology

Mediante anamnesis, exploración física y datos analíticos
Gonalgia más por lo menos cinco de los siguientes:
- Edad > 50 años
- Rigidez < 30 min
- Crepitación
- Dolor a la palpación ósea
- Hipertrofia ósea
- Ausencia de calor palpable
- Velocidad de sedimentación globular < 40 mm/h
- Factor reumatoide < 1:40
- Signos de artrosis en el líquido sinovial (LS)

Mediante anamnesis, exploración física y datos analíticos
Gonalgia más osteófitos más por lo menos uno de los siguientes:
- Edad > 50 años
- Rigidez < 30 min
- Crepitación

Mediante anamnesis y datos de la exploración física
Gonalgia más por lo menos uno de los siguientes:
- Edad > 50 años
- Rigidez < 30 min
- Crepitación
- Dolor a la palpación ósea
- Hipertrofia ósea
- Ausencia de calor palpable

(De Altman et al 1986. Copyright 1986. Reproducido con la autorización de Wiley-Liss, Inc., una filial de John Wiley & Sons, Inc.)

criterios radiológicos propuestos por Kellgren & Lawrence (1963) constituyen el método principal para definir la artrosis. Algunas modificaciones recientes son la categorización de los diferentes compartimentos de la rodilla (Spector et al 1992) y los grados de estenosis del espacio articular (Fife et al 1991). No todas las personas que presentan alteraciones radiológicas tienen dolor, y existe poca relación entre el dolor y la artrosis radiológica.

El American College of Rheumatology (ACR) ha elaborado unos criterios de clasificación para la artrosis de la rodilla, que se muestran en el Cuadro 43.2 (Altman et al 1986), y para otras articulaciones. Dichos criterios, debido a su dependencia de una exploración física y radiológica experta, tienen más aplicación cuando se refieren a datos específicos de la enfermedad, más que con propósitos epidemiológicos o para la práctica clínica o comunitaria diarias. Además, los criterios del ACR requieren la existencia de dolor articular la mayor parte de los días durante un mínimo de 1 mes. La aplicación de dichos criterios no se ha extendido, y los estudios que comparan criterios diferentes sugieren que los criterios del ACR carecen de sensibilidad y generan índices de prevalencia bajos.

Epidemiología de la artrosis

Los cálculos de incidencia de la artrosis son imprecisos debido a las dificultades diagnósticas. La mayoría de los estudios del dolor en la artrosis se han centrado en la rodilla. La incidencia del dolor de rodilla (como variable dicótoma, presente o ausente) en relación a la artrosis radiológica se ha mencionado en varios estudios comunitarios. La edad es el factor pronóstico más poderoso. La artrosis está presente en alguna localización en la mayoría de los individuos mayores de 65 años, y en más del 80% de los mayores de 75 años. El US National Health and Nutrition Examination Survey demostró que la incidencia de gonartrosis es rara (0,1%) en las personas de 25 a 34 años y aumenta por encima del 30% en los mayores de 75 años. Las mujeres tienen el doble de probabilidades que los varones de padecer gonartrosis (Davis et al 1992). El US Framingham Study puso de manifiesto que la incidencia de gonartrosis era del 30% entre los individuos de 65 a 74 años (Felson et al 1987). La incidencia de artrosis radiológica aumenta escalonadamente con la edad en todas las articulaciones. En la Figura 43.1 se muestra un ejemplo de la incidencia de gonartrosis radiológica.

Utilizando la pregunta «¿Ha tenido dolor en el último año en o alrededor de la rodilla la mayor parte de los días durante por lo menos 1 mes?», un estudio postal entre residentes del Reino Unido de 40 a 79 años detectó una respuesta positiva en el 25% (O'Reilly et al 1996). La incidencia de gonartrosis radiológica era del 76%. En otras articulaciones existen menos datos. Utilizando una definición de «dolor leve a intenso durante el último mes», Carman (1989) mencionó una incidencia de dolor en la mano del 37% en individuos de 50 a 74 años, de los cuales el 45% tenía una artrosis clara.

Los factores de riesgo principales para la artrosis son envejecimiento, obesidad, lesiones y anomalías congénitas (Hamerman 1989). La obesidad es un factor de riesgo bien reconocido y creciente para la gonartrosis. La asociación es más estrecha para la afectación bilateral que para la unilateral, y es más marcada en las mujeres que en los varones. El riesgo de gonartrosis aumenta un 15% por cada kg/m^2 de índice de masa corporal adicional por encima de 27 (Anderson & Felson 1988). El aumento de peso precede a la presentación de la gonartrosis y no es una consecuencia de la enfermedad. Es una creencia generalizada que el adelgazamiento disminuye el riesgo de afectación sintomática subsi-

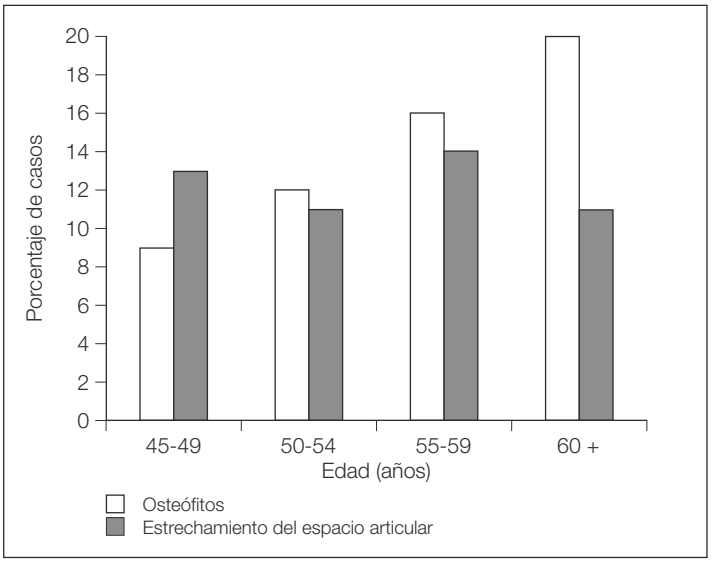


Fig. 43.1 Incidencia de osteófitos y del estrechamiento del espacio articular en mujeres de mediana edad en Chingford, Reino Unido, por grupos de edad, cada 5 años. (Modificado de Hart et al 1999. Copyright 1999. Reproducido con la autorización de Wiley-Liss, Inc., una filial de John Wiley & Sons, Inc.)

guiente de la rodilla. El peso podría actuar a través de diferentes mecanismos para contribuir al desarrollo de artrosis. El sobrepeso incrementa la cantidad de fuerza a través de una articulación de carga. El tejido adiposo también puede producir concentraciones atípicas de hormona o factor de crecimiento que afectan al cartílago o al hueso subyacente, predisponiéndolos al desarrollo de artrosis, si bien no se han identificado productos metabólicos específicos.

Los nutrientes pueden influir en la artrosis de diversas formas, como la protección de lesiones oxidativas excesivas, modulando la respuesta inflamatoria, la diferenciación celular y acciones biológicas relacionadas con la síntesis de hueso y colágeno (Sowers & Lachance 1999). Como los radicales de oxígeno son agentes potentes en la destrucción del cartílago y del tejido conjuntivo, la atención se ha dirigido hacia el uso de antioxidantes como las vitaminas A, C y E como medida para prevenir o aminorar el dolor y la discapacidad de la artrosis. Otro nutriente adicional, la vitamina D, puede desempeñar un papel potencialmente importante en la artrosis a través de la mineralización ósea y la diferenciación celular, que discurre paralela a las acciones de las vitaminas A y C.

Se sospecha que una serie de componentes genéticos en los constituyentes bioquímicos del hueso y el cartílago aumentan el riesgo de artrosis. La herencia desempeña un papel importante en la artrosis, por lo menos en algunos subgrupos, como la artrosis nodal posmenopáusica (Spector et al 1996). Otros factores de riesgo menos establecidos reflejan contribuciones sistémicas procedentes de hormonas, densidad mineral ósea, factores dietéticos y genéticos, y características locales de las articulaciones.

Patogenia de la artrosis

La artrosis se asocia con la destrucción y pérdida de cartílago, remodelación ósea e inflamación intermitente. La mayor parte de la investigación se ha centrado en la destrucción del cartílago articular. Sin embargo, en estadios precoces pueden detectarse alteraciones en el hueso subcondral, la sinovial y los ligamentos. La situación es compleja, ya que se puede detectar simultáneamente un aumento de la síntesis de componentes de la matriz del cartílago con una degradación de la matriz cartilaginosa (Matyas et al 1999). La pérdida de cartílago está mediada por una amplia gama de enzimas de degradación. Estas proteasas derivadas del cartílago desempeñan papeles vitales en la degradación de la matriz cartilaginosa, y las más importantes son las metaloproteasas y las agrecanasas de la matriz.

La degradación y la síntesis de los componentes de la matriz del cartílago guardan relación con la liberación de mediadores por parte de los condrocitos y los sinoviocitos. Estos mediadores abarcan citocinas, como la interleucina-1 y el TNF, óxido nítrico y factores de crecimiento (Amin 1999). El incremento de la liberación de dichos mediadores está relacionado con los cambios en la carga de los condrocitos desencadenados por una sobrecarga articular. Una lesión menor podría inducir el comienzo de la enfermedad en un ambiente con poca resistencia, mientras que en otros individuos, la articulación puede ser capaz de compensar una agresión más intensa. Aunque el cartílago compensa, a veces, la pérdida de matriz inducida por la agresión, cuando la compensación deja de ser posible puede volverse irreversible. Esto puede suceder cuando la afectación proteolítica es suficiente para partir el entramado de colágeno o se pierden las interacciones críticas entre los componentes de la matriz.

La inflamación articular provoca una sensibilización periférica, con un aumento de la sensibilidad de las neuronas aferentes primarias nociceptivas, y una sensibilización central, con hiperexcitabilidad de neuronas nociceptivas en el sistema nervioso central (Schaible et al 2002). Los procesos de sensibilización son las causas probables del dolor espontáneo y la hiperalgesia de la artrosis. La sensibilización periférica se produce por la acción de mediadores inflamatorios, como bradicinina, prostaglandinas, neuropéptidos y citocinas. Las pruebas sensitivas cuantitativas en la artrosis demuestran que existe una alteración difusa y persistente de las vías nociceptivas (dolorosas), con independencia del grado de actividad de la enfermedad subyacente (Kidd et al 2004). Los mediadores inflamatorios contribuyen a dicha plasticidad, ya sea a través de la activación directa de los receptores de umbral alto o, con mayor frecuencia, mediante la sensibilización de neuronas nociceptivas frente a estímulos diarios subsiguientes. Las interacciones entre una articulación lesionada y el sistema nervioso sensitivo no son ni mucho menos directas, y la actividad que surge de dichas interacciones no sólo puede producir dolor sino que también puede influir en la evolución de la enfermedad subyacente.

Características clínicas de la artrosis

Síntomas

La artrosis suele comenzar gradualmente en pacientes de mediada o de avanzada edad. Suele afectar a una o, posiblemente, a unas pocas articulaciones, y el dolor articular es el síntomas más precoz y dominante. El dolor suele empeorar con el ejercicio, y se alivia con el reposo. Los síntomas se concentran en las articulaciones. No aparecen síntomas generales. Las articulaciones que suelen afectarse son las rodillas y las caderas, aunque en algunas mujeres posmenopáusicas, el problema predominante suele localizarse en las articulaciones de los dedos de las manos y en las articulaciones carpometacarpianas. Los síntomas suelen llevar años cuando el paciente acude en busca de ayuda médica. Además del dolor articular, los pacientes suelen quejarse de rigidez, tumefacción, deformidad y pérdida funcional.

El dolor suele localizarse en la articulación. En ocasiones puede ser un dolor referido; por ejemplo, la coxartrosis puede presentarse con dolor en la rodilla. El dolor rara vez es intenso. Cualitativamente, es persistente y de intensidad variable. El movimiento y la carga lo exacerban, mientras que el reposo lo alivia, salvo en la artrosis avanzada, cuando el dolor se hace constante.

No está claro por qué algunos pacientes con artrosis refieren una intensidad del dolor mayor que otros. Parte de esta incertidumbre se debe a que las diferentes escalas del dolor miden facetas diferentes de la experiencia dolorosa en la artrosis y no se pueden utilizar de forma intercambiable (Creamer et al 1999). La impotencia percibida, la educación y la obesidad relativa son factores importantes a la hora de determinar la

intensidad del dolor que refiere cada paciente. Dicha complejidad para desenmarañar la naturaleza de los síntomas dolorosos de la artrosis dificulta la identificación de relaciones bien definidas entre los datos anatomopatológicos y la experiencia subjetiva del dolor. En general, la ausencia de una relación entre el dolor y la extensión de la afectación articular es un dato sumamente sorprendente; por ejemplo, muchos pacientes presentan una afectación radiológica marcada sin dolor, mientras que otros refieren mucho dolor sin afectaciones importantes.

El dolor es habitual en la artrosis, y más del 40% de los mayores de 65 años está afectado. La mayor parte del dolor es episódico, si bien las razones son inciertas. Resulta interesante señalar que la artrosis aislada de una articulación es la excepción más que la regla (Birrell 2004). Cuando existe dolor en presencia de alteraciones degenerativas radiológicas, es más probable que la enfermedad progrese hacia la necesidad de una artroplastia (Lane et al 2004), aunque la mayoría de los pacientes con artrosis tiene una enfermedad más estática que progresiva.

Existen diversas localizaciones potenciales para el dolor en la artrosis. Entre ellas están las lesiones articulares, el cartílago propiamente dicho, el hueso subcondral y la membrana sinovial. Actualmente, parece más probable que el hueso subcondral sea el responsable de gran parte del dolor de la artrosis, junto con una contribución de la sinovitis inflamatoria. La causa del dolor varía en los diferentes estadios de la enfermedad. En algunos casos, el dolor se asocia con episodios intermitentes de sinovitis de leve a moderada. Un rasgo más constante, incluso en la artrosis precoz, es la elevación de la presión intraósea ocasionada por la congestión vascular del hueso subcondral. En los estadios tardíos de la artrosis, parece que la fibrosis capsular y la contractura articular guardan una relación estrecha con el dolor. El dolor agudo de aparición brusca en el curso de un dolor persistente, pero menos intenso, sugiere la existencia de complicaciones como osteofitos fracturados o compresión de segmentos óseos avasculares.

La naturaleza exacta del dolor en cada paciente es variable, y probablemente refleja la variación existente en la autoevaluación del dolor que realiza cada paciente, más que una diferencia en la patología subyacente. Los estudios recientes con resonancia magnética (RM) se han centrado en la correlación de datos estructurales con el dolor (Conaghan & Felson 2004). Las rodillas artríticas dolorosas tienen un mayor número de anomalías apreciables mediante RM, y estas patologías a menudo están relacionadas, dificultando la valoración de las contribuciones individuales. Sin embargo, en estudios de cohortes a gran escala, tanto la hipertrofia sinovial como los derrames sinoviales grandes son frecuentes en los pacientes con gonalgia. Del mismo modo, las lesiones edematosas de la médula ósea subcondral determinadas mediante RM, y en particular en los huesos largos, se asocian con gonartrosis dolorosa. Los desgarros meniscales en las rodillas con artrosis, aunque son frecuentes, no se han relacionado con el dolor.

La rigidez es habitual y, al principio, es intermitente, en especial cuando los pacientes reanudan su actividad después de un período de reposo. Los pacientes refieren que la articulación se vuelve como un gel cuando se sientan, y tarda algún tiempo en soltarse cuando empiezan a moverse. Algunos pacientes pueden presentar también rigidez matutina, aunque es raro que ésta dure más de 30 minutos.

La tumefacción y la deformidad pueden resultar incómodas en las articulaciones superficiales como la rodilla o las articulaciones interfalángicas de los dedos de las manos. La tumefacción dolorosa de las articulaciones de los dedos de la mano dificultan el agarre de objetos o la acción de abrir tarros. El impacto que supone la pérdida funcional depende de la articulación afectada. Algunos ejemplos son la dificultad de agarre en la artrosis de la mano, y la limitación para caminar grandes distancias o la cojera en la artrosis de la cadera y la rodilla.

La artrosis de las articulaciones de la mano y de los dedos de las manos suele aparecer con mayor frecuencia en la quinta y sexta décadas de la vida. El dolor va apareciendo de forma gradual en las articulaciones interfalángicas distales. Los nódulos de Heberden, que inicialmente son tumefacciones quísticas que contienen ácido hialurónico gelatinoso, aparecen en las caras dorsolaterales de dichas articulaciones. Las articulaciones metacarpofalángicas suelen estar respetadas. La primera articulación carpometacarpiana en las manos suele afectarse con frecuencia en la artrosis, y puede existir de forma localizada. Una articulación con hipermovilidad puede tener una importancia etiológica en la artrosis primaria en la base del pulgar al concentrar fuerzas en la cara palmar de la articulación carpometacarpiana.

Los pacientes con gonartrosis suelen presentar dolor en la rodilla, pero a medida que va progresando la enfermedad suelen quejarse de inestabilidad o bloqueo. Esto supone un problema especial al bajar escaleras o al bajar bordillos. La coxartrosis se presenta tradicionalmente con dolor al cargar, que se percibe en la ingle, las nalgas o la cara interna del muslo. El dolor durante el sueño se debe a la pérdida de la función protectora del entablillado muscular. En algunos casos, los pacientes con coxartrosis experimentan un dolor agudo asociado con la rotura de un quiste subcondral en la articulación.

Exploración física

Aunque los pacientes pueden quejarse de síntomas en una o dos articulaciones, a menudo la afectación es poliarticular. La tumefacción y la deformidad son los rasgos más característicos. El dolor a la palpación, el engrosamiento sinovial, los derrames y los osteófitos marginales se detectan fácilmente en las rodillas y las manos, pero son difíciles de examinar en las caderas. Los casos de larga duración suelen presentar atrofia muscular.

En ocasiones, se aprecian signos locales de inflamación y, en particular, tumefacción de partes blandas, sobre todo en las articulaciones de la rodilla y de los dedos de las manos. En los brotes agudos, las características pueden ser sobre todo inflamatorias, por lo que resulta difícil distinguir entre la artrosis y otras variantes inflamatorias de la artritis.

La movilidad articular está restringida, al principio en una sola dirección, pero después de forma generalizada. Los crujidos articulares y la crepitación palpable son habituales, y probablemente sean consecuencia de irregularidades en las superficies articulares.

En los casos avanzados, puede detectarse una inestabilidad articular, en especial en la rodilla. Sin embargo, a diferencia de la AR, la artrosis suele estabilizarse por sí misma, lo que representa un beneficio inesperado de la remodelación y del crecimiento osteofítico.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico suele ser directo. Sin embargo, hay que considerar la posibilidad de otras enfermedades reumáticas. Entre ellas están la AR, las espondiloartropatías seronegativas (como la artritis psoriásica), la gota y la seudogota. La afectación artrósica fuera de las articulaciones habituales sugiere una artrosis secundaria, y es preciso estudiar su etiología para detectar la existencia de trastornos endocrinos, metabólicos y bioquímicos que puedan estar implicados.

Diagnóstico

El diagnóstico suele basarse en la presencia de síntomas y signos característicos, así como de alteraciones radiológicas clásicas (Fig. 43.2). Los signos radiológicos de la artrosis abarcan el estrechamiento del espacio articular, que es fundamentalmente unilateral en la gonartrosis precoz; la esclerosis del hueso subcondral; la formación de osteófitos en la periferia de las articulaciones, y la formación de seudoquistes en el hueso subcondral. Otras modalidades de imagen son la gammagrafía ósea, la RM (Fig. 43.3) y la ecografía. Actualmente, no existen datos de que estas pruebas tengan mayor relevancia diagnóstica ni pronóstica que las radiografías simples, pero las mejoras de imagen constituyen un campo funda-

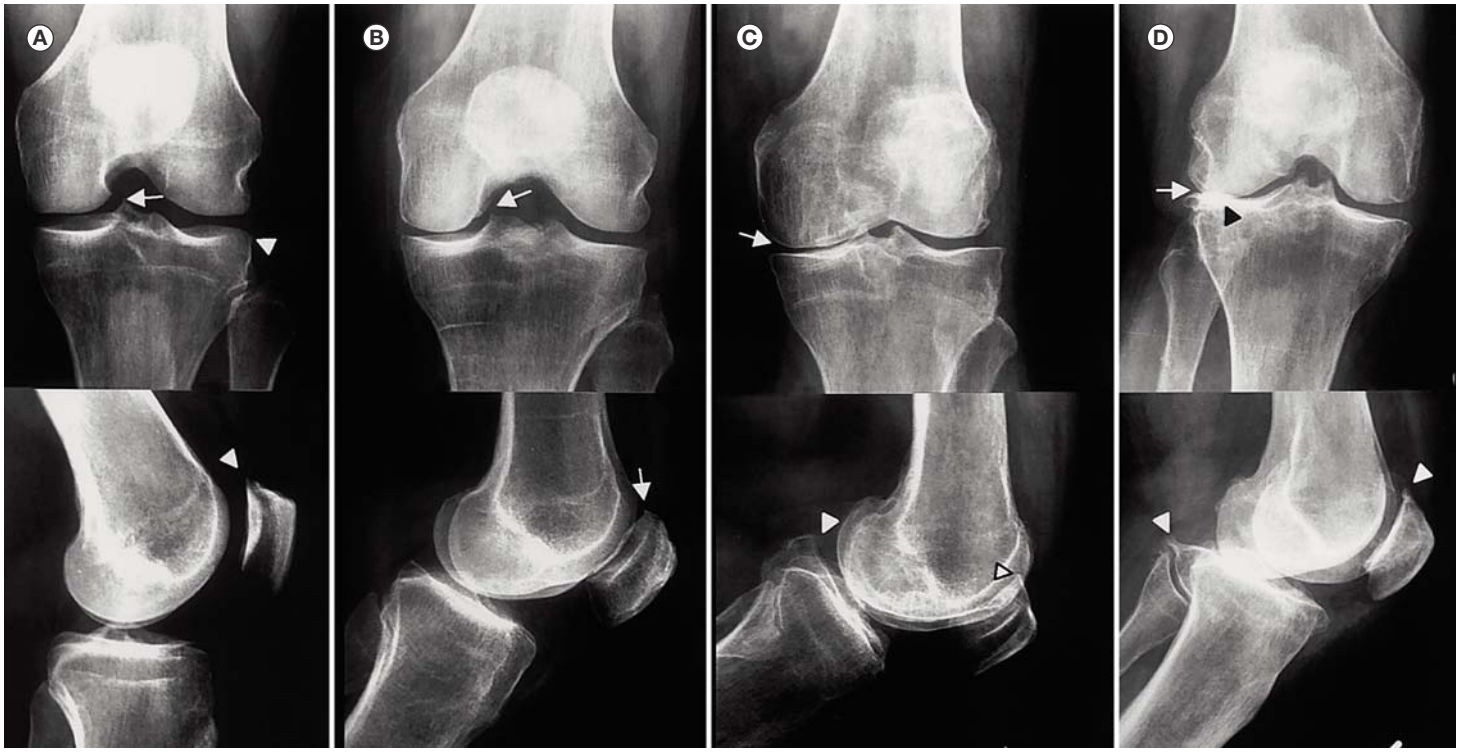


Fig. 43.2 Radiografías anteroposterior y lateral de una artrosis de rodilla de intensidad creciente, con puntuaciones de Kellgren-Lawrence de 1-4 (1: A, 2: B, 3: C, 4: D). (**A-D**) **A** Osteófitos mínimos en el cóndilo femoral interno (puntas de flecha) y afilamiento de la espina tibial interna (flecha). **B** Osteófitos definidos (flechas) con espacio articular conservado. **C** Afectación moderada del espacio articular (flecha) y osteófitos (puntas de flecha). **D**. Afectación sustancial del espacio articular (flecha), con osteófitos intensos (puntas de flecha blancas) y esclerosis del hueso subcondral (punta de flecha negra). (Modificado de Link et al 2003, con autorización de The Radiological Society of North America.)

mental de la investigación clínica en curso de la artrosis. Basándose en estas características, normalmente se clasifica la gravedad de la artrosis según la escala de Kellgren-Lawrence: 0, sin características de artrosis; 1, artrosis dudosa, con osteófitos diminutos; 2, artrosis mínima, con osteófitos definidos pero sin afectación del espacio articular; 3, artrosis moderada, con osteófitos y disminución moderada del espacio articular; y 4, artrosis grave, con afectación intensa del espacio articular y esclerosis del hueso subcondral. En los estadios precoces, la RM muestra las primeras alteraciones cuando la radiografía aún es relativamente normal.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) y otros marcadores de fase aguda suelen estar normales o ligeramente aumentados. Una VSG muy elevada no es un rasgo de artrosis. Otras pruebas analíticas sólo son útiles para excluir otras formas de artritis, como la AR y la gota. La aspiración del líquido sinovial suele proporcionar un líquido claro y viscoso.

Dolor en la artrosis

Medición

Los estudios epidemiológicos utilizan preguntas sencillas como «¿Ha tenido dolor en o alrededor de la rodilla la mayor parte de los días durante por lo menos 1 mes?». Se dice que los sujetos que responden afirmativamente «siempre» padecen dolor de rodilla. Aquellos que refieren dolor en el año previo tienen un dolor «presente». Dichas preguntas pueden ser demasiado específicas y no capturan a los individuos con dolor leve o intermitente. Alteraciones pequeñas en la expresión pueden dar lugar a diferencias grandes en la incidencia del dolor referido (O'Reilly et al 1996).

La intensidad es un componente independiente de la experiencia dolorosa. Los factores de riesgo para la presencia de dolor difieren, probablemente, de los de la intensidad. La intensidad subjetiva del dolor se gradúa convencionalmente utilizando la escala simple de Likert (desde ausencia de dolor a un dolor muy intenso) y escalas visuales analógicas de 10 cm. Algunas cuestiones habituales podrían ser una valoración simple de «¿Cómo de malo es su dolor en la rodilla (o cadera o mano)?». Se puede obtener información adicional preguntando sobre el dolor con diferentes actividades. Algunos ejemplos podrían ser subiendo o bajando escaleras, al caminar o en reposo. Es posible recopilar una información detallada mediante cuestionarios estándar diseñados para evaluar la artrosis de la extremidad inferior. El cuestionario Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) es el más ampliamente utilizado de todos ellos (Bellamy et al 1988).

Relaciones clínicas

Las probabilidades de referir dolor aumentan al hacerlo la gravedad radiológica, aunque muchas personas que manifiestan gonalgia tienen radiografías de rodilla normales. Paradójicamente, muchos individuos con gonartrosis inequívoca no experimentan un dolor significativo. En los estudios que examinan la intensidad del dolor en lugar de su presencia o ausencia, se demuestra la existencia de pruebas de estas discrepancias entre los signos radiológicos y los síntomas. Los pacientes con artrosis intensa no refieren necesariamente dolores más intensos que aquellos con una artrosis leve. Los estudios longitudinales también demuestran que las alteraciones radiológicas (Dieppe et al 1997, Ledingham et al 1995) y los síntomas no siempre discurren de forma paralela.

Existen diversas razones para la falta relativa de asociación entre el dolor y la afectación estructural. Las radiografías son valoraciones insensibles de la extensión de la lesión, y no evalúan muchas estructuras, como ligamentos y meniscos, que pueden ser causa de dolor. Las proyecciones radiológicas convencionales se centran en algunas articulaciones, pero no en otras; así, por ejemplo, las radiografías de la rodilla

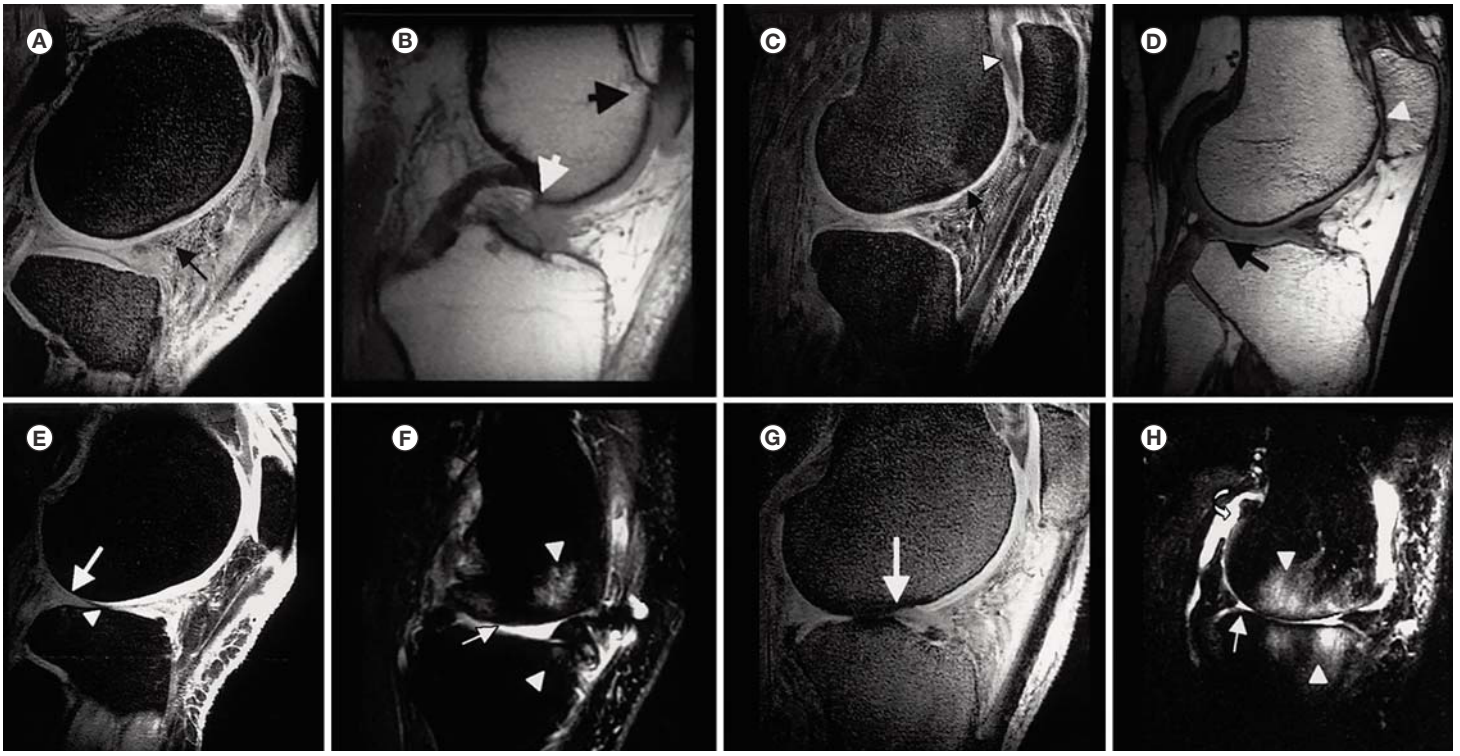


Fig. 43.3 Imágenes de resonancia magnética (RM) de dos rodillas, cada una de ellas con artrosis de intensidad creciente, con sus puntuaciones radiológicas de Kellgren-Lawrence correspondientes de 1-4 (1: A, B; 2: C, D; 3: E, F; 4: G, H) (**A-H**). **A** Adelgazamiento del cartílago (flecha). **B** Osteófitos leves (flechas). **C** Intensidad de señal heterogénea del cartílago del cóndilo femoral y adelgazamiento del cartílago y derrame articular intenso (punta de flecha). **D** Desgarro del cuerno posterior del menisco externo (flecha) y adelgazamiento intenso del cartílago (punta de flecha) en la articulación femororrotuliana. **E** Lesión (flecha) del cartílago del cóndilo femoral posterior, y lesión (punta de flecha) de la tibia. **F** Edema de médula ósea (puntas de flecha) de la porción anterior del fémur y la tibia, así como derrame articular (flecha). **G** Lesión cartilaginosa (flecha) del fémur y la tibia, mientras que la articulación femororrotuliana parece normal. **H** Edema intenso de la médula ósea (puntas de flecha) en el fémur y la tibia, y destrucción del cuerno posterior del menisco interno (flecha recta). Derrame articular (flecha curvada) que se extiende en un quiste poplíteo. (Modificado de Link et al 2003, con autorización de The Radiological Society of North America.)

se concentran en las proyecciones anteroposteriores, y en ellas no se muestran las articulaciones femororrotulianas, que son localizaciones frecuentes de artrosis.

El dolor de la artrosis es el resultado de una interacción compleja entre la alteración estructural, los mecanismos de procesamiento del dolor centrales y periféricos, y las diferencias subjetivas de lo que constituye el dolor. También está influenciado por factores culturales, de sexo y psicosociales. El dolor y las alteraciones radiológicas son aspectos independientes de la artrosis, con factores de riesgo diferentes y asociaciones clínicas diferentes (Davis et al 1992).

Los pacientes con otras características clínicas, como crepitación y rigidez matutina, tienen más probabilidades de referir dolor. Otras asociaciones incluyen el sexo, ya que las mujeres refieren dolor más a menudo que los hombres, el incremento del índice de masa corporal, y la debilidad muscular, siendo la debilidad del cuádriceps uno de los factores de riesgo principales de la gonalgia (McAlindon et al 1993). La edad no parece guardar relación con el dolor referido en la artrosis.

Dolor óseo

Las alteraciones óseas en el margen articular y por debajo de las áreas de cartílago lesionadas son fuentes importantes de dolor en la artrosis. El crecimiento de condrofitos y osteófitos da lugar a una elevación y un estiramiento del periostio, que está sumamente inervado. Muchos pacientes con artrosis tienen dolor localizado y dolor a la palpación en zonas de la articulación relacionadas con los osteófitos. En muchos pacientes con artrosis también existe una elevación de la presión intraósea, y esto también puede ser causa de dolor, y particularmente, en reposo (Arnoldi et al 1980).

Inflamación

La artrosis se ha considerado, tradicionalmente, un cuadro no inflamatorio, aunque existen pruebas crecientes de la existencia de un componente inflamatorio en algunos pacientes en algunas fases de la enfermedad (Yuan et al 2003). Aunque el número total de células en el líquido sinovial procedente de pacientes con artrosis es mucho menor que el de los pacientes con AR, el líquido sinovial de la mayoría de los pacientes con artrosis todavía tiene una cifra elevada de células mononucleares y un aumento de las concentraciones de inmunoglobulinas y del complemento. La membrana sinovial también muestra alteraciones inflamatorias crónicas. Estas alteraciones consisten en hiperplasia de las células de revestimiento sinovial, con infiltrado de células inflamatorias en el tejido subyacente. En algunos pacientes con artrosis, los datos anatomopatológicos de la membrana sinovial se parecen mucho a los de la sinovial de los pacientes con AR en sus fases iniciales.

Las causas de la inflamación de la artrosis son controvertidas, e incluyen la participación de macromoléculas derivadas del cartílago y cristales con calcio (Schumacher 1995). Una vez iniciada, la liberación de partículas de desgaste puede contribuir al ciclo de la inflamación y dar lugar a una activación adicional de la sinovial y a liberación de citocinas. La inflamación puede desempeñar un papel importante en los síntomas de la artrosis al modular la percepción del dolor (Kontinnen et al 1994).

Alteraciones de partes blandas

Las articulaciones están sumamente inervadas. Existe una amplia gama de fibras nerviosas sensitivas para transmitir la información de las fuerzas ejercidas sobre los tejidos articulares por estímulos mecánicos de

umbrales altos y bajos. Las aferencias nociceptivas de umbral alto finalizan, principalmente, en la sinovial y en el periostio (Grubb 2004). Habitualmente, sólo responden al movimiento de la articulación más allá de sus límites de trabajo. Después de la agresión articular, se combinan dos factores para alterar la sensibilidad mecánica de los nociceptores articulares. Las alteraciones físicas, como el derrame articular y el edema tisular, modifican las fuerzas en reposo e inducidas por el movimiento ejercidas sobre los tejidos articulares. En segundo lugar, los mediadores inflamatorios liberados en el interior del tejido lesionado sensibilizan a las aferencias nociceptivas articulares al unirse a receptores sobre las terminaciones nerviosas. Los ligamentos también son estructuras sensibles al dolor. El dolor periarticular es habitual en la artrosis, y puede surgir a partir de una serie de estructuras, como bolsas, tendones y sus inserciones (denominado *entesis*).

Factores psicosociales

Se desconocen los mecanismos por los cuales los factores psicosociales influyen en el dolor de la rodilla. El dolor crónico puede dar lugar a una serie de reacciones psicológicas, como incertidumbre, ansiedad, depresión e ira. Por el contrario, los procesos psicológicos propiamente dichos pueden ser responsables del dolor o de su amplificación. La ansiedad o la depresión pueden aumentar la tensión muscular, que puede resultar dolorosa. La ansiedad, manifestada por intentos persistentes de evitar el dolor de la rodilla, puede conducir a una pérdida de la masa muscular y a una pérdida de forma física generalizada, con pérdida de confianza. La fuerza del cuádriceps es un determinante importante del dolor y la función de la rodilla (McAlindon et al 1993), y es posible que una precaución excesiva por evitar determinados movimientos durante el dolor de rodilla conduzca a un ciclo crónico de inactividad, atrofia muscular y debilidad, con más dolor e inactividad. La depresión también puede dar lugar a estrategias de afrontamiento inadaptadas o afectar a las creencias del paciente sobre su capacidad para enfrentarse al dolor, lo que en sí mismo produce una mayor intensidad del dolor referido (Keefe et al 1987).

Tratamiento de la enfermedad en la artrosis

Estrategia global

El dolor es el síntoma dominante de la artrosis. En ausencia de terapias que modifiquen el proceso patológico subyacente, el tratamiento de la artrosis se evalúa principalmente por su capacidad para mitigar el dolor. Como la causa del dolor de la artrosis es incierto, el tratamiento, generalmente, es empírico. Cuatro áreas clave son: corregir el estrés mecánico anormal, controlar los procesos que conducen a la artrosis, modular la percepción central del dolor y, finalmente, la cirugía. En el Cuadro 43.3 se resume la asistencia médica global.

Cuadro 43.3 Normas de tratamiento del American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis del año 2000

Tratamiento no farmacológico
- •Educación del paciente
- •Programas de autotratamiento
- •Apoyo social personalizado mediante un teléfono de contacto
- •Pérdida de peso (si el paciente tiene sobrepeso)
- •Programas de ejercicio aeróbico
- •Ejercicios de terapia física de arco de movimiento
- •Ejercicios de fortalecimiento muscular
- •Dispositivos de ayuda para la locomoción
- •Vendaje rotuliano
- •Calzado apropiado
- •Plantillas con cuñas laterales (para genu varo)
- •Terapia ocupacional
- •Protección articular y ahorro energético
- •Dispositivos de ayuda para actividades de la vida diaria

Tratamiento farmacológico

Vía oral
- •Paracetamol
- •Inhibidor específico de la ciclooxigenasa-2
- •Antiinflamatorios no esteroideos no selectivos más misoprostol o inhibidor de la bomba de protones
- •Salicilato no acetilado

Otros analgésicos puros
- •Tramadol
- •Opiáceos

Vía intraarticular
- •Glucocorticoides
- •Ácido hialurónico

Vía tópica
- •Capsaicina
- •Metilsalicilato

[a]*Basado en el análisis experto de los datos disponibles a partir de estudios aleatorios controlados, y las opiniones de pacientes y médicos punteros en este campo.*

Factores biomecánicos

La reducción de la carga a nivel de la cadera o de la rodilla puede lograrse utilizando un bastón para caminar, el cual puede reducir la carga en un 20-30% sobre la articulación afectada, con una consecuente reducción de los síntomas. La adaptación de los zapatos, por ejemplo usando suelas que absorban los choques o cuñas laterales en los tacones (Keating et al 1993), también puede reducir el dolor. Otros aparatos ortopédicos, como vendajes y collares cervicales tienen como objetivo corregir la deformidad y la inestabilidad. A nivel de la rodilla, por ejemplo, los aparatos pueden corregir desviaciones laterales. Los pacientes con artrosis de la rodilla que tienen enfermedad en la articulación patelofemoral han evidenciado beneficios mediante el vendaje (*taping*) medial de la rótula (Cushnaghan et al 1994).

Muchos estudios transversales han demostrado una relación entre la artrosis y el sobrepeso, particularmente en la rodilla y en la mujer. La pérdida de peso se encuentra asociada con una menor posibilidad de desarrollar artrosis sintomática y artrosis incidental en las radiografías (Felson et al 1997). A pesar de la evidente importancia de la obesidad como un factor de riesgo potencialmente modificable en la artrosis de la rodilla, hay pocos estudios que demuestren que la reducción en el peso reduzca los síntomas. En un estudio de mujeres posmenopáusicas con sobrepeso con artrosis sintomática de la rodilla, la pérdida de peso después de un programa de 6 meses de duración consistente en una dieta controlada y ejercicio, se asoció con una reducción en el dolor y en la limitación funcional, medido por el WOMAC Osteoarthritis Index (Martin et al 1996). Otros datos reflejan que perder peso mediante sólo una dieta no es fácil, particularmente en los ancianos, quienes pueden encontrarse relativamente inmóviles.

Idealmente, todos los pacientes recientemente diagnosticados con artrosis de rodilla o de cadera deberían ser valorados por un fisioterapeuta (Chard y Dieppe 2001), quien se centrará principalmente en dos aproximaciones. La primera, en los programas específicos de fortalecimiento muscular. La segunda, en el acondicionamiento aeróbico general. Ambas mejoran el dolor y la discapacidad en la artrosis de rodilla. La debilidad de los cuádriceps puede ser un factor de riesgo para la artrosis radiográfica, y es un determinante importante de la función y el dolor. Varios estudios han documentado que los ejercicios de fortalecimiento

de los cuádriceps son efectivos para reducir el dolor y mejorar la función en pacientes con artrosis de rodilla (Fransen et al 2003, Hurley & Walsh 2001). El fortalecimiento de los cuádriceps se consigue mediante ejercicio tanto isométrico como isotónico de resistencia. La técnica preferida para los pacientes con artrosis de rodilla aún no está clara.

El ejercicio de acondicionamiento aeróbico, ya sea caminar de manera supervisada o el ejercicio acuático, han demostrado ser bien tolerados y más efectivos que la terapia física convencional o el cuidado médico habitual, en los pacientes con artrosis de cadera o de rodilla. Los ejercicios en casa son tan efectivos como la hidroterapia en la artrosis de cadera. Los estudios en adultos con artrosis de rodilla en la comunidad evidenciaron que se beneficiaban de programas de ejercicios en casa (O'Reilly et al 1999).

Inyecciones de ácido hialurónico

El ácido hialurónico forma la espina dorsal de la molécula de los proteoglicanos, y es el mayor constituyente del líquido sinovial. Además de su papel mecánico como lubricante, absorbente de golpes y regulador entre las superficies articulares cartilaginosas, también puede tener un papel en la unión de los mediadores inflamatorios y de los neuropéptidos, asociados con la producción del dolor.

Las preparaciones de ácido hialurónico se encuentran disponibles para uso intraarticular inyectable para la artrosis de rodilla. Varios estudios sugieren un modesto beneficio comparado con las inyecciones de placebo (Huskisson & Donnelly 1999, Maheu et al 2002) o comparado con inyecciones de esteroides intraarticulares (Leopold et al 2003). Dada la renuencia a usar AINE en los ancianos, puede que haya un papel para el ácido hialurónico intraarticular en el tratamiento de algunos pacientes ancianos seleccionados con artrosis de rodilla, por ejemplo, en aquellos en los cuales se encuentra contraindicada la cirugía, y cuyo dolor no se controla con analgesia oral o tópica. Las inyecciones son relativamente seguras (Hamburger et al 2003).

La glucosalina es un amino monosacárido que es esencial para la formación de los glucosaminoglicanos en el cartílago articular. Varios estudios sugieren que el glucosalino sulfato a corto plazo es más efectivo que el placebo en la reducción del dolor en la artrosis, con menos efectos adversos gastrointestinales (Hughes & Carr 2002, Noack et al 1994). Se ha demostrado que la glucosamina reduce la progresión de la artrosis (Reginster et al 2003). También hay alguna evidencia de ensayos clínicos de que otros suplementos dietarios y medicinas complementarias pueden reducir el dolor en la artrosis. Éstos incluyen el clavo picante, el aguacate, la soja, el fitodolor y la *S*-adenosil-L-metionina (Soeken 2004). Desafortunadamente, todos los estudios en esta área se encuentran abiertos a la crítica, y como mucho, la evidencia aún es incompleta y en algunos casos bastante contradictoria. Al mismo tiempo, los datos no indican evidencia de toxicidad significativa alguna asociada con estos suplementos.

ARTRITIS REUMATOIDE

Introducción

La artritis reumatoide es una poliartritis inflamatoria, crónica y mediada inmunológicamente. Afecta principalmente a las articulaciones sinoviales periféricas, usualmente de manera simétrica. Su curso clínico prolongado de exacerbaciones y remisiones va acompañado de características de enfermedad sistémica. El término artritis reumatoide data de las épocas victorianas (Storey et al 1994), y fue introducido por Sir Archibald Garrod para distinguir esta enfermedad de la gota y de la fiebre reumática. La causa de la AR es desconocida, y el punto de vista que prevalece es que son importantes los factores ambientales y hereditarios, mientras que las reacciones autoinmunes sistémicas precipitan una cascada de cambios inflamatorios. Usualmente, el diagnóstico de AR es simple, aunque puede ser difícil cuando existen características inespecíficas. En ausencia de estudios de laboratorio definitivos y hallazgos físicos confirmatorios en la enfermedad temprana, la prueba de oro sigue siendo la opinión del especialista reumatólogo. Estas opiniones se han usado para generar unos criterios de clasificación. El estándar internacional actual son los criterios ACR de 1987 (Arnet et al 1988). Se considera que la AR está presente cuando se cumplen cuatro de los siete criterios clasificatorios, como se muestra en el Cuadro 43.4.

Para diagnosticar una AR, deben haber estado presentes los criterios del 1 al 4 durante por lo menos 6 semanas; cuatro o más criterios deber estar presentes. El diagnóstico de AR no se debe hacer sólo por criterios, si definitivamente existe otra enfermedad sistémica asociada con la artritis.

Cuadro 43.4 Resumen de los criterios del American College of Rheumatology de 1987 para la clasificación de la artritis reumatoide

1. Rigidez matutina que dura más de 1 hora antes de mejorar
2. Artritis que afecta a tres o más zonas articulares
3. Artritis de las articulaciones de la mano
4. Artritis simétrica
5. Nódulos reumatoides
6. Factor reumatoide positivo en suero
7. Signos radiológicos de artritis reumatoide

Epidemiología de la artritis reumatoide

La artritis reumatoide aparece mundialmente (Symmons 2002), con una prevalencia en la región del 1% de los adultos. Existen amplias variaciones entre los diferentes grupos étnicos. La prevalencia de la AR puede haber cambiado en la población Europea y Norteamericana en los años recientes, y la opinión general es que ha decrecido levemente. La distribución de edad de la AR es unimodal. Hay una incidencia pico entre la cuarta y sexta décadas de la vida. Comparado con los hombres, las mujeres son dos o tres veces más propensas a desarrollar la enfermedad. Como una enfermedad crónica, la incidencia de casos nuevos de AR es relativamente infrecuente. Los estudios poblacionales sugieren que, en una población de 100.000 adultos, existirán alrededor de 36 casos nuevos en mujeres y 14 en hombres. La incidencia de casos nuevos aumenta exponencialmente con la edad, especialmente en los hombres. Existe alguna evidencia de que la incidencia de casos nuevos ha decrecido, de más de 60 por 100.000 en los años 1960, hasta por debajo de 40 por 100.000 en la pasada década.

Los genes tienen un papel significativo en la AR (Steer & MacGregor 2003). Los gemelos monocigóticos tienen una mayor concordancia de la enfermedad, cerca del 12%, que los gemelos dicigóticos, alrededor del 4%. Los estudios de herencia sugieren que el 60% de la predisposición a la AR se explica por factores genéticos. La AR se relaciona fuertemente con la presencia de antígeno de histocompatibilidad leucocitario (HLA)-DR4 y a un epítopo compartido en pequeñas regiones de los alelos DRB1*0401 y *0404. Aunque se han estudiado muchos otros factores de riesgo genéticos, no se han encontrado otras asociaciones fuertes. Existe debate sobre si los factores de riesgo genéticos contribuyen principalmente a la suceptibilidad de la enfermedad o a su gravedad. La evidencia favorece a la gravedad de la enfermedad.

El género es el factor de riesgo más obvio en la AR, y las mujeres constituyen hasta tres cuartas partes de los pacientes con AR. La edad es igualmente relevante. Aunque la AR puede producirse a cualquier edad, desde la niñez hasta la vejez, se ha considerado tradicionalmente como una enfermedad que aparece al inicio de la edad adulta, con una edad de aparición pico entre 20 y 45 años. Esto está cambiando, y el promedio de edad de aparición ha aumentado a 60 años.

Patología de la artritis reumatoide

La capa bordeante sinovial normal de las articulaciones diartródicas consiste en una delicada capa de tejido de hasta tres células de grosor y una estroma de tejido conjuntivo laxo, microvasculaturar y con linfáticos. La sinovitis inflamatoria es la característica patológica clave en la AR. Sus características son la hiperplasia sinovial, la infiltración por células inflamatorias, y su vascularización. Inicialmente, predomina el edema y el depósito de fibrina. Subsecuentemente, hay una hiperplasia de la capa bordeante sinovial que involucra a los sinoviocitos macrófago-like y fibroblasto-like. Esta hiperplasia va acompañada de infiltración de células T, células B, macrófagos y células plasmáticas en la capa inferior a la capa bordeante.

La formación de pannus junto con la formación de tejido sinovial localmente invasivo es la otra caraterística clásica de la AR, y está compuesto de células mononucleares y fibroblastos. Tiene altos niveles de expresión de enzimas proteolíticas, que permiten que el pannus penetre en el cartílago.

En la AR se encuentran involucrados una serie de diferentes mecanismos patológicos (Lee & Weinblatt 2001). Los linfocitos desempeñan un importante papel, y muchas células inflamatorias en la capa sinovial subbordeante son linfocitos, especialmente células T. Dos citocinas, el TNF-α y la interleucina-1, se encuentran presentes en grandes cantidades en el líquido sinovial y en el tejido de la AR, y se han convertido en objetivos terapéuticos para los fármacos modificadores de la enfermedad. Adicionalmente, hay altos niveles de enzimas metaloproteinasas de la matriz, que son enzimas destructivas producidas por las células de la capa sinovial bordeante.

Características clínicas de la artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad generalizada, que afecta de manera más frecuente a las articulaciones. Las formas graves de la enfermedad pueden asociarse a características tanto articulares como extraarticulares, y con los signos y síntomas de un proceso sistémico. Esto incluye malestar generalizado, laxitud, pérdida de peso, y aumento leve de la temperatura corporal.

En la mayoría de los pacientes, la AR tiene una aparición insidiosa. Los pacientes desarrollan las características de la AR en semanas o meses. Los síntomas iniciales pueden ser sistémicos, articulares o ambos. Algunos pacientes describen inicialmente fatiga, malestar, edema de manos y dolor articular difuso, con un compromiso tardío de las articulaciones. En el 5-10%, hay una aparición aguda, con un inicio explosivo de los síntomas en unos cuantos días. Algunos pacientes señalan el inicio de los síntomas en un momento específico o asociado a alguna actividad. Los síntomas progresan rápidamente en varios días o semanas, y pueden existir síntomas sistémicos marcados. Entre estos extremos, cerca del 20% tiene una aparición de tipo intermedio a lo largo de días y semanas.

Características clínicas de las articulaciones

La enfermedad reumatoide establecida es una típica poliartritis inflamatoria, simétrica y periférica, que involucra de manera más frecuente las articulaciones pequeñas de las manos y de las piernas, las muñecas, los tobillos, las rodillas y la columna cervical. Los hombros y codos pueden estar comprometidos, y las caderas y columna lumbar lo están con menor frecuencia. En las formas graves de la enfermedad, cualquier articulación sinovial puede encontrarse afectada.

En la enfermedad reumatoide activa temprana, hay dolor, edema y rigidez. El dolor y la rigidez de la inflamación activa es clásicamente peor en las primeras horas de la mañana, y mejoran con la actividad durante el día, aunque muchos pacientes desarrollan síntomas posteriormente, cuando se encuentran cansados en las primeras horas de la tarde. La congelación o la rigidez de las articulaciones con el reposo o la inactividad también es característico de la enfermedad inflamatoria. Al examen, la inflamación de las partes blandas de la articulación en la AR activa se debe a la hipertrofia y efusión de la sinovial, y está caliente y dolorido. La pérdida muscular aparece rápidamente alrededor de las articulaciones dolorosamente edematizadas, y a veces, hay edema inflamatorio periarticular. En la AR destructiva de estadio tardío, predominan los problemas de deformidad y pérdida de la función, con relativamente poca inflamación activa.

El compromiso de la mano es característico. La enfermedad activa temprana se encuentra asociada clásicamente con el compromiso de las articulaciones interfalángicas proximales, produciendo adelgazamiento de los dedos, y sinovitis de las articulaciones metacarpofalángicas. La hipertrofia sinovial también puede comprometer las túnicas de los tendones flexores de los dedos, produciendo inflamación difusa de la cara palmar de los dedos, y contribuyendo a la lesión del movimiento de los dedos y a un deficiente amarre. A medida que la AR progresa, se desarrollan deformidades características que incluyen la deformidad en cuello de cisne, la deformidad en botonera, y la deformidad en Z del pulgar.

Las pequeñas articulaciones de los pies se comprometen en estadios tempranos, causando una dificultad considerable al caminar. Tanto la sinovitis activa como los cambios radiológicos son más frecuentes en las articulaciones metatarsofalángicas, y se pueden detectar por la presencia de inflamación y dolor a la palpación alrededor de las articulaciónes. A medida que progresa la enfermedad, se producen una serie de cambios complejos en los pies, incluyendo la apertura del antepié, la subluxación dorsal de los dedos de los pies, y la subluxacion de las cabezas de los metatarsianos a un sitio subcutáneo de la superficie plantar. La deformidad reumatoide del pie más frecuente se encuentra asociada con la subluxación de las articulaciones metatarsofalángicas y con el desplazamiento distal del panículo graso que, normalmente, soporta la presión.

El compromiso de la rodilla es habitual en la AR temprana. La sinovitis activa de las rodillas se asocia con el edema y la efusión de las partes blandas, que son frecuentemente visibles alrededor de la misma rodilla y en la grasa suprapatelar. Con frecuencia se encuentra una efusión grande, que puede producir un quiste poplíteo o de Baker. Como el fluido que entra en este quiste no retorna, se generan presiones altas, y el quiste puede romperse dentro de la pantorrilla, provocando dolor y deformidad. La sinovitis crónica de la rodilla puede producir inestabilidad de la articulación por destrucción de los ligamentos cruzados o de los ligamentos mediales y laterales.

Aunque las caderas raramente se encuentran comprometidas en la AR temprana, cerca de la mitad de los pacientes con enfermedad establecida tienen alguna evidencia de enfermedad en la cadera. Cerca del 20% de los pacientes desarrollan importante dolor en la cadera con la alteración articular resultante.

Las efusiones sinoviales en el codo pueden producir limitación de la extensión de la articulación, y se pueden detectar clínicamente como un bulto que se palpa en cada lado del olécranon a medida que se realiza la extensión de la articulación. La pronación y la supinación pueden estar afectadas si se encuentra involucrada la articulación radiocubital superior.

En la enfermedad temprana, muchos pacientes presentan dolor cervical, que puede deberse a espasmo muscular. Durante el curso de la enfermedad, hasta el 90% de pacientes con AR tiene algún compromiso de la columna cervical, y es frecuente encontrarlo con la enfermedad crónica y el compromiso de múltiples articulaciones. Las subluxaciones importantes se producen hasta en un tercio de los casos. Como el deterioro neurológico puede ser irreversible en estos casos, es importante buscar signos sutiles de compromiso neurológico temprano. Las presentaciones más habituales son la subluxación atloaxoidea, que es la más frecuente, y la impactación atlantoaxial, que tambien se denomina invaginación basilar. La compresión de la médula cervical puede producirse tanto en la subluxación atlantoaxial como en la subaxial.

Cualquier articulación sinovial puede comprometerse en las formas más graves de AR. Pueden ocurrir tanto las formas unilaterales, como las bilaterales de compromiso mandibular, y afectar a la masticación y a la apertura bucal. La columna lumbar puede verse afectada por sinovitis de las articulaciones de las apófisis.

Características sistémicas

Entre el 20 y el 40% de casos de AR tienen compromiso extraarticular, especialmente en pacientes seropositivos con altos niveles de factor reumatoide. Las principales complicaciones extraarticulares se resumen en el Cuadro 43.5.

La artritis reumatoide ocasiona malestar general en adición a la sinovitis. Los pacientes se sienten cansados y sin energía. También tienen con frecuencia síntomas sistémicos similares a la gripe. Esto incluye la pérdida de apetito, la inhabilidad para dormir, cierta pérdida de peso y, en algunos casos, febrícula. Estos síntomas sistémicos son más notorios durante la aparición de la AR, especialmente en los casos de aparición explosiva. En general, estas características se observan en todas las enfermedades inflamatorias crónicas, y es probable que representen una respuesta inflamatoria inespecífica de inmunidad innata.

Existen varios síntomas neurológicos en la AR, y éstos pueden contribuir al grado de discapacidad, así como a algunos de los síntomas dolorosos. Los más habituales son síntomas del nervio periférico, que pueden aparecer por neuropatías de atrapamiento y mielopatías cervicales. Los sitios de atrapamiento incluyen la compresión del nervio mediano a nivel de la muñeca (síndrome del túnel carpiano), la compresión del nervio tibial posterior a nivel del tobillo, y la compresión del nervio cubital a nivel del codo. La mielopatía cervical es un resultado de la sinovitis que involucra a la columna cervical. La vasculitis de los vasos sanguíneos de los nervios provocan una enfermedad neurovascular, que va desde una neuropatía leve hasta una neuropatía sensitivomotora importante. Las neuropatías periféricas reumatoides presentan dos grupos de dolor: neuropatía sensoriomotora importante y neuropatía sensorial leve. La primera se asocia con una pérdida súbita de la función sensorial y motora, y a menudo escoge algunos nervios aislados en un patrón de mononeuritis múltiple. Se asocia a las formas más extremas de enfermedad nodular seropositiva, y con frecuencia se encuentra evidencia de vasculitis en otros lugares. Los estudios de conducción nerviosa generalmente informan de características de denervación muscular, y esta condición se supone que está producida por una vasculitis de los vasa nervorum. La neuropatía de tipo sensorial normalmente ocurre como una pérdida sensorial, con un patrón en guante o calcetín, y si hay signos motores, generalmente son menores.

Cuadro 43.5 Complicaciones extraarticulares de la artritis reumatoide: principales manifestaciones.

Nódulos
- Clásicamente en superficies extensoras

Vasculitis
- Pliegue ungueal
- Sistémica

Cutáneas
- Eritema palmar
- Piodermia gangrenosa
- Exantemas vasculíticos y úlceras en las piernas

Pulmonares
- Nódulos pulmonares
- Derrame pleural
- Alveolitis fibrosante

Oculares
- Queratoconjuntivitis seca
- Epiescleritis
- Escleritis

Cardíacas
- Pericarditis o derrame pericárdico
- Valvulopatía cardíaca
- Defectos de conducción

Neurológicas
- Atrapamiento nervioso
- Mielopatía cervical
- Neuropatía periférica
- Mononeuritis múltiple

Hallazgos de laboratorio

Los marcadores de laboratorio cuantitativos, como el ESR, son útiles para monitorizar, ya que son una consecuencia de la enfermedad sistémica. Los marcadores cualitativos, como el factor reumatoide, indican el pronóstico, y pueden tener una relevancia en la patogénesis (Wollheim 2000).

Asesoramiento radiológico

La radiología en la AR revela muchos cambios (Scott et al 2000). Estos cambios incluyen la inflamación de partes blandas, la osteoporosis periarticular, pérdida del espacio articular, erosiones óseas yuxtaarticulares, quistes subcondrales, subluxación y anquilosis. La mayoría de los cambios no son específicos, y los expertos a menudo no se ponen de acuerdo en cuanto a su presencia y extensión. Las erosiones son la característica diagnóstica mayor. La progresión de los cambios radiológicos proporciona una medida objetiva, que es útil tanto para el seguimiento del curso de la AR, como para el asesoramiento de los efectos a largo plazo del tratamiento. Una vez que comienza la cascada radiológica de lesiones, aparece una rápida progresión de la enfermedad durante los primeros años, con un enlentecimiento posterior. La rápida progresión radiológica indica la necesidad de un tratamiento más enérgico, especialmente en los estadios tempranos, donde podría evitarse o abortarse una lesión articular mayor. La progresión y el aumento de los datos radiográficos se correlaciona con la duración de la enfermedad.

Pronóstico y evolución de la artritis reumatoide

El control de la evolución de la AR tratada (Hewlet 2003) incluye el asesoramiento de la lesión articular, la discapacidad, la mortalidad, y los costes de la enfermedad. Se encuentran interrelacionados, y los pacientes que muestran una lesión radiológica marcada tambien presentan la mayor discapacidad, la mayor mortalidad, y los mayores costes. Sin embargo, hay variaciones individuales marcadas; muchos pacientes tienen lesiones radiológicas considerables, pero poca discapacidad, y viceversa, algunos pacientes tienen una discapacidad considerable y pocas lesiones.

En la AR temprana, el cambio clave es el desarrollo de erosiones yuxtaarticulares. En los primeros años de la AR, entre el 50 y el 75% de los pacientes desarrollarán una o más erosiones en sus manos y muñecas. Después de 20 años de AR, cerca del 20% de las articulaciones se encuentran completamente lesionadas, y muchas de ellas requerirán un reemplazo quirúrgico. La discapacidad promedio en los pacientes con AR aumenta con la duración de la enfermedad. Después de 5 años de AR, las puntuaciones de discapacidad promedio son de cerca del 25% del máximo. Éstos aumentan en un 1-2% por año, de manera que a los 20 años se encuentran alrededor del 40% del máximo.

Terapia de la artritis reumatoide

Las decisiones para el tratamiento más efectivo dependen del estadio y de la actividad de la enfermedad (Scot et al 1998). Cuando hay inflamación temprana y activa, se debe prestar atención a la supresión de la inflamación mediante medidas generales y fármacos antirreumáticos. En los estadios más tardíos, cuando predominan la enfermedad destructiva y la artrosis secundaria, el objetivo principal del tratamiento cambia hacia el alivio del dolor mediante analgésicos, la mejoría de la función articular, y la cirugía reconstructiva. El pronóstico en la mayoría de los pacientes es razonable, y el objetivo del tratamiento es suprimir el proceso patológico para prevenir y limitar la aparición de erosiones y el desarrollo de deformidades y de discapacidad.

Medidas generales

El tratamiento efectivo y de alta calidad de la AR es polifacético, e involucra a médicos generales, reumatólogos, enfermeros, fisioterapeutas, podólogos y otros. Una aproximación compartida en el cuidado del paciente entre los médicos de atención primaria y secundaria, facilitado por el equipo de enfermería especializado en reumatología, aseguran una monitorización óptima de la eficacia y toxicidad de la terapia farmacológica, y la identificación temprana de las complicaciones de la AR y sus tratamientos.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) son fármacos que tienen un efecto benéfico en el curso de la AR, y que también proporcionan un alivio sintomático. La aparición del beneficio es lenta, entre 4 y 16 semanas (Simon 2000).

Existe una fuerte evidencia, por ensayos controlados con placebo, de que los FAME reducen los síntomas en la AR. Estos ensayos muestran una mejoría en el dolor articular, el edema y el dolor a la palpación, y en la duración e importancia de la rigidez matutina. Los FAME también mejoran el estado general referido tanto por los pacientes como por los médicos. Los marcadores inflamatorios como la velocidad de sedimentación eritrocítica (ESR), la proteína C reactiva (PCR), y un conteo plaquetario elevado se reducen de manera significativa con el uso de los FAME, y esto se encuentra asociado con un mejor resultado a largo plazo. También existe evidencia consistente de que los FAME tienen un efecto benéfico en el estado funcional. La mayoría de los FAME han demostrado tener algún efecto retardante de la progresión radiológica de la enfermedad. Los FAME deben introducirse lo antes posible. La mayor duración de la enfermedad anterior al inicio de los FAME no influye en el efecto benéfico sobre los síntomas, pero sí afecta de manera adversa a su evolución funcional. El retardo en el inicio de los FAME lleva a obtener efectos negativos de larga duración en el curso de la enfermedad, y los pacientes con enfermedades tempranas responden mejor al tratamiento.

El metotrexato es un antimetabolito. En bajas dosis, se usa para tratar la AR y otros trastornos crónicos inflamatorios, porque inhibe la actividad del sistema inmunitario, reduciendo consecuentemente la inflamación. Aunque su uso ha evolucionado en los últimos 50 años, actualmente es el FAME más ampliamente recetado. Generalmente, se empieza con una dosis baja (7,5 mg semana) y se aumenta gradualmente a 15 mg/semana o más. Para reducir la toxicidad hepática, se receta junto con ácido fólico.

La sulfasalacina se ha usado desde hace más de 20 años. El régimen normal es empezar con 0,5-1,0 g al día, de la forma con recubierta entérica, y aumentar la dosis semanalmente hasta un máximo de 1 gramo tres veces al día. Los beneficios se manifiestan progresivamente después de cerca de 6 semanas. Cerca del 50-60% de pacientes a los que se les administra la medicación continúan tomándola después de 3 años.

La leflunomida es el FAME de introducción más reciente. Inhibe el metabolismo de los linfocitos activados y es, por tanto, efectiva en las enfermedades inflamatorias como la AR. Tiene una eficacia similar a la de la sulfasalazina y el metotrexato. Su umbral de acción es rápido.

Los antimaláricos, como la cloroquina y la hidroxicloroquina, son menos efectivos, pero más seguros que algunos otros fármacos modificadores de la enfermedad. Los problemas gastrointestinales son poco habituales, y estos agentes carecen de los efectos colaterales hematológicos y renales que tienen los fármacos antirreumáticos más potentes.

Las sales de oro se han utilizado en el tratamiento de la AR desde 1930. El aurotiomalato sódico intramuscular (Myocristin) es la sal de oro más utilizada, aunque también hay una preparación oral recientemente introducida. En una pauta comúnmente usada, después de una prueba de dosis crecientes, se administra el fármaco en dosis de 50 mg semanales, en inyecciones intramusculares, hasta un máximo de 1 gramo, o hasta que se observe remisión de la enfermedad o aparezca toxicidad.

La azatioprina, ciclosporina y ciclofosfamida son utilizadas en pacientes ocasionalmente, pero no son particularmente efectivas, y los últimos dos fármacos pueden producir una toxicidad significativa.

Corticoides

Los efectos antiinflamatorios y de alivio sintomático de los corticoides están bien establecidos (Lim & Conn 2001). Los corticoides orales, como la prednisolona, a menudo pueden tener efectos importantes en el alivio de los síntomas. Los estudios recientes han demostrado que este beneficio no se sostiene más allá de 9 meses, cuando se da en bajas dosis continuas de corticoides (7,5 mg/día) o una terapia descendente de dosis altas, como adyuvante junto con los AINE o los FAME. Desafortunadamente, una vez que los pacientes empiezan con los esteroides es muy difícil, si no imposible, retirarlos. Los pacientes que reciben corticoides durante años con frecuencia desarrollan efectos adversos importantes, como osteoporosis, hipertensión arterial, atrofia dérmica y suceptibilidad aumentada a las infecciones. A la larga, esto generalmente sobrepasa los beneficios de aliviar los síntomas de la artritis.

Antagonistas de las citocinas

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) es un mediador proinflamatorio que ha sido identificado como una molécula clave en la patogénesis de la AR. El Etanercept es una proteína de fusión del receptor del TNF humano recombinante que inhibe la unión del TNF a su receptor de superficie celular. Se da mediante inyección subcutánea, en una dosis de 25 mg dos veces por semana. El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, que se une con una alta afinidad al TNF-α, neutralizando su actividad. Puede ser usado en combinación con el metotrexato para tratar la AR y parar la progresión de la lesión articular. El cotratamiento con metotrexato reduce el riesgo de desarrollar anticuerpos. El infliximab se da por infusión intravenosa, a intervalos de 2 meses, después de que el tratamiento se encuentre establecido por infusiones a las 0, 2 y 6 semanas.

El etanercept y el infliximab se usan actualmente en pacientes con AR que tienen continuamente enfermedad clínica activa que no ha respondido adecuadamente por lo menos a dos FAME. Ambos fármacos aumentan la probabilidad de infecciones, ya que causan una inhibición inmunológica significativa, y por tanto, requieren una monitorización cuidadosa. Son tratamientos de muy alto coste, y no producirán la remisión de la enfermedad (Emery et al 2001).

Terapia analgésica

Fármacos antiinflamatorios. Este diverso grupo es uno de los usados con mayor frecuencia que actúan sobre la ciclooxigenasa (Cox), por ejemplo la Cox-1, responsable de la producción de prostaglandinas «pro-

tectoras de casa», que son básicas para el funcionamiento normal del tejido, y la Cox-2, una enzima inducible regulada en los sitios de inflamación (Simon 1999). Todos los AINE tienen propiedades antiinflamatorias y son, a menudo, el primer tratamiento dado a los pacientes con artritis, incluyendo a los pacientes con artrosis. Prácticamente, todos los AINE alivian el dolor cuando se usan en dosis sustancialmente menores que aquellas que se requieren para demostrar supresión de la inflamación, y esto es importante al usarlas para el tratamiento de la artrosis.

Aunque se han desarrollado muchos AINE, en la práctica clínica la mayoría de los especialistas usan solamente unos cuantos fármacos. Dar AINE frecuentemente proporciona una mayor flexibilidad en la obtención de la mejor dosis para un individuo específico. Al mismo tiempo, tambien significa tomar más pastillas a intervalos relativamente más frecuentes. Dar un AINE una vez al día es a menudo más conveniente, pero este beneficio se ve agravado por su toxicidad relativamente mayor. Los riesgos de toxicidad con los AINE convencionales pueden minimizarse dando la menor dosis compatible con el alivio de los síntomas, y reduciendo o parando el tratamiento cuando los pacientes han conseguido una buena respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad. A la hora de escoger entre los difenretes AINE convencionales, es importante tener en cuenta que las revisiones sistemáticas no han encontrado grandes diferencias en la eficacia entre los AINE actualmente disponibles, en una serie de dosis. Sin embargo, sí han encontrado diferencias en las reacciones adversas.

Un tema clave en el tratamiento de la artrosis es si los AINE son superiores a los analgésicos simples, como el paracetamol. El balance de la evidencia de los ensayos clínicos aleatorios es que sí son más efectivos (Lee et al 2004). En general, proporcionan mayor alivio de dolor, particularmente del dolor en reposo y del dolor al caminar. Generalmente, son preferidos por médicos y pacientes, y son útiles cuando en la artrosis sólo hay dolor, o dolor combinado con inflamación.

Los AINE tienen habitualmente efectos adversos. El riesgo aumenta considerablemente con la edad, por lo que los AINE se deben usar de manera cuidadosa en los ancianos. Los efectos adversos menores, como la dispepsia y la cefalea, son frecuentes. Los efectos colaterales del sistema nervioso central, como el mareo y la confusión, se subestiman frecuentemente. Los efectos hematológicos colaterales son muy infrecuentes. Los AINE también pueden exacerbar el asma y producir eccemas, aunque generalmente son leves.

El mayor problema de los AINE es la toxicidad gastrointestinal. El rango de efectos adversos incluye la dispepsia, las erosiones gástricas, la úlcera péptica, el sangrado, la perforación, la hematemesis o las melenas, la inflamación del intestino delgado, las pérdidas sanguíneas ocultas y la anemia. Muchos pacientes que presentan complicaciones gastrointestinales importantes, no tienen dispepsia previa. En ausencia de signos de alarma, no hay una forma de saber si un paciente se encuentra a punto de desarrollar un problema importante. Por tanto, si es inevitable el uso de los AINE, se necesita alguna estrategia de protección, particularmente en aquellos pacientes que presentan un riesgo elevado. Existen varias opciones posibles (Madhok et al 2000).

Una opción es recetar a la vez un inhibidor de la bomba de protones, como el omeprazol. Esto es efectivo y aceptable para los pacientes. Los antagonistas del receptor H2 tambien ayudan, pero son menos efectivos que los inhibidores de la bomba de protones. Una tercera opción es recetar análogos de las prostaglandinas, como el misoprostol. Esto también es efectivo, pero causa efectos colaterales adicionales, como la diarrea, y es peor tolerado que los inhibidores de la bomba de protones. La última opción es usar un AINE más seguro, uno de los fármacos Cox-2.

Los AINE más nuevos, los coxibs, que inhiben específicamente la Cox-2 evitando la Cox-1, se consideran útiles para reducir los efectos adversos gastrointestinales de los AINE. Se conocen cuatro fármacos de esta clase: celecoxib, valdecoxib, eterocoxib y lumiracoxib. El celecoxib se introdujo hace varios años, mientras que el valdecoxib, eterocoxib y lumiracoxib son fármacos nuevos en este campo. Hay una evidencia sustancial de los grandes ensayos clínicos, algunos de los cuales son de larga duración, que demuestra que los coxibs son más efectivos que el placebo, e igualmente efectivos que los AINE comunes en dosis diarias máximas (como el diclofenaco y el naproxeno). Aunque los coxibs, comparados con el placebo, incrementan la incidencia de eventos gastrointestinales adversos, la magnitud es sustancialmente menor que con la terapia con AINE comunes. La evidencia clave se centra en su efecto en la úlcera péptica, las perforaciones y los sangrados. Esto ha sido estudiado en varios ensayos importantes involucrando a miles de pacientes. El balance de la evidencia es que estos fármacos reducen los eventos adversos importantes del tracto gastrointestinal alto, al mismo nivel que los eventos vistos en el grupo del placebo, y sustancialmente por debajo de los detectados en el grupo con AINE convencionales.

El valor general de los coxibs en el tratamiento de la artrosis ha sido cuestionado por el retiro reciente del rofecoxib por su riesgo aumentado de eventos cardíacos adversos, especialmente infartos de miocardio y muerte súbita (Dieppe et al 2004). Actualmente, no hay evidencia de que esto sea un efecto de clase, presente en todos los coxibs. Sin embargo, es un área en la que hay que tener precaución.

Escogiendo entre AINE y paracetamol. Si los clínicos deben o no usar primero un analgésico simple como el paracetamol o un AINE ha preocupado a los médicos durante años. Courtney & Doherty (2002) estudiaron una amplia gama de evidencia actual, y recomendaron dar al paracetamol un papel central en el tratamiento farmacológico de la artrosis sintomática, y consideraron que los AINE debían ser tomados como tratamiento adicional y definir su uso según los factores individuales del paciente. En contraste, la revisión de Cochrane sobre el paracetamol (Towheed et al 2003), que estudió seis ensayos con 1.689 pacientes, concluyó que los AINE eran superiores al paracetamol. Sin embargo, esta revisión se enfocó exclusivamente en los ensayos, e ignoró las fuentes ajenas a los ensayos, que pueden ser más importantes a la hora de definir los efectos tóxicos del tratamiento.

Existen dificultades en establecer un equilibrio en las diferencias en la eficacia y la toxicidad de estos fármacos. Los AINE tienen una toxicidad significativa, pero no existen reglas para definir el equilibrio entre esto y su eficacia. Algunos efectos le dan un mayor peso a la toxicidad, y por tanto, favorecen al paracetamol, mientras que otros se centran en la eficacia, y por ello prefieren los AINE. El advenimiento de los coxibs ha reducido algunos riesgos de efectos adversos importantes de los AINE, y esto puede inclinar la balanza hacia los fármacos antiinflamatorios (Hochberg 2002). En la artrosis, parece eminentemente sensible para los pacientes empezar con el paracetamol antes de tomar los AINE. Sin embargo, la mayoría de los pacientes ya habrán tomado paracetamol antes de buscar ayuda médica. Por tanto, la estrategia de que los clínicos recomienden siempre el paracetamol no parece ser práctica en el día a día. Por otro lado, dar siempre AINE parece igualmente incorrecto. Una aproximación equilibrada, tratando el dolor con paracetamol y AINE solos o en combinación, parece más apropiada, con la previsión de que los pacientes no deben exponerse a los AINE durante mucho tiempo, y que se deben evitar en los ancianos, en la medida de lo posible.

Tratamiento tópico. El tratamiento tópico es una opción adicional para aquellos pacientes que no pueden tolerar la terapia sistémica. Tanto los AINE tópicos como la capsaicina son efectivos. Un metaanálisis ha demostrado que más del 65% de los pacientes que reciben tratamiento activo con AINE tópico obtienen buenas respuestas, en comparación con el 30% de los pacientes que reciben placebo (Moore et al 1998). Los AINE tópicos raramente causan efectos colaterales sistémicos, y son seguros en pacientes con problemas gastrointestinales. Un metaanálisis de ensayos controlados con placebo de la capsaicina en la

artrosis demostró que es bien tolerada, con un efecto analgésico mayor que el del placebo (Zhang et al 1994).

Tratamientos intraarticulares. Los esteroides intraarticulares se usan frecuentemente. Los estudios controlados, confinados a la rodilla, han proporcionado una evidencia relativamente buena de su eficacia a corto plazo (Creamer 1997) y alguna evidencia de eficacia sostenida (Raynauld et al 2003). La práctica clínica también sugiere que algunos pacientes tienen respuestas sostenidas que duran 6 meses o más. Han fracasado todos los esfuerzos para identificar los predictores de respuesta, aunque algunos estudios han reportado que la presencia de efusión (Gaffney et al 1995) o dolor a la palpación local (Jones y Doherty 1996) se encuentran asociados con mejores respuestas.

Existe bastante menos información sobre las inyecciones de esteroides en otras articulaciones que no sean las rodillas. Existe evidencia anecdótica de mejoría en el dolor, la rigidez y en el rango de movimiento, después de una inyección con esteroides o anestésicos en la cadera, y ambas inyecciones son igualmente efectivas. La inyeccion en la articulación carpometacarpo puede ser útil en la artrosis de la base del pulgar.

Fármacos analgésicos que carecen de actividad antiinflamatoria. El paracetamol sigue siendo el analgésico dominante. Es efectivo con una dosis única de 1.000 mg. El paracetamol proporciona más del 50% de alivio del dolor durante 4-6 horas, en el dolor moderado o intenso, comparado con el placebo. Su efecto analgésico es ampliamente comparable con el de los AINE, prácticamente no hay pacientes que no puedan tomarlo, las interacciones con otros tratamientos no son un problema, en la dosis recomendada casi no tiene efectos colaterales, y es bien tolerado por los pacientes con úlceras pépticas.

La evidencia en los ensayos controlados sobre el beneficio del paracetamol en la artrosis es limitada (Towheed et al 2003). Se realizaron seis estudios, que reclutaron a 1.689 participantes, uno comparando el paracetamol con el placebo, y cinco comparándolo con los AINE. El paracetamol fue claramente superior al placebo, con un perfil de seguridad similar, y el número necesario a tratar para conseguir una mejoría en el dolor fue 2. Sin embargo, el paracetamol fue menos efectivo que los AINE en términos de reducción del dolor y en el asesoramiento del estado global, sin claros beneficios en su seguridad, aunque los pacientes que tomaban AINE tenían más posibilidades de retirarse por efectos adversos gastrointestinales. Adicionalmente, los pacientes prefieren tomar paracetamol. El resultado de la evidencia favorece el uso inicial del paracetamol, dando AINE a los pacientes que no responden adecuadamente.

El tramadol es efectivo en el alivio del dolor moderado a moderadamente intenso. Es útil en algunos pacientes con artrosis. El tramadol es un analgésico sintético de acción central, con algunas propiedades opioides, pero causa menos estreñimiento que los opioides, y la dependencia no es clínicamente relevante. Para ser completamente efectivo, el tramadol necesita administrarse en una dosis de 50-100 mg cada 4 a 6 horas. Los preparados de liberación lenta son útiles cuando el dolor nocturno es un problema en particular. Existe buena evidencia de que el tramadol es efectivo en el alivio del dolor en muchos pacientes con artrosis (Babul et al 2004).

Los analgésicos compuestos combinan el paracetamol con un opioide leve como agente único o en tabletas compuestas. El coproxamol, que es una combinación de paracetamol con dextropropoxifeno (un agente que raramente se usa solo), es históricamente popular entre los clínicos. No hay una razón obvia para esto. Las alternativas son la combinación de paracetamol con codeína (cocomadol), o dihidrocodeína (codidramol). Los fármacos compuestos tienen el mismo efecto y las mismas reacciones adversas que los fármacos individuales. Se usan con frecuencia en el tratamiento de la artrosis, aunque la evidencia a favor de usar estos fármacos es limitada.

Tratamiento psicológico. Los tratamientos cognitivo-comportamentales, diseñados para enseñar a los pacientes formas de convivir con el dolor tambien son beneficiosos. Estas intervenciones hacen énfasis en el control del dolor mediante el entendimiento de la interacción de las emociones y la mente, con los aspectos físicos y comportamentales del dolor. En un estudio, los pacientes con artrosis de la rodilla que participaron en un programa que involucraba a su pareja obtuvieron una mayor mejoría del dolor, de la discapacidad psicológica, de la autoeficacia, y de la conducta hacia el dolor, así como un mejor ajuste marital y una mayor capacidad de adaptación, comparado con los pacientes que participaron en un programa tradicional sin sus parejas (Keefe et al 1996).

Educación del paciente. La educación del paciente es un tratamiento efectivo, especialmente si se incluye dentro de un curso de autoayuda de artritis, que ha demostrado ser efectivo. Este curso consiste en seis sesiones semanales educativas enfocadas en el ejercicio, técnicas de relajación, técnicas de protección de las articulaciones, y una descripción de varios fármacos utilizados en el tratamiento de los pacientes con artritis. Los estudios de Lorig et al han demostrado que los pacientes con artrosis que participan en este programa tienen una mejoría significativa en el conocimiento, en el dolor y en la calidad de vida, y una disminución de la cantidad de visitas al médico y un menor coste sanitario (Lorig & Holman 1993).

Cirugía

Las intervenciones quirúrgicas han constituido el desarrollo más importante en el manejo de la artrosis. En contraste con el tratamiento médico, modifican las consecuencias de la enfermedad en las articulaciones específicas en las cuales se usa, y proporcionan un menor dolor o ningún dolor en dichas articulaciones durante varias décadas. Los reemplazos articulares totales y parciales permiten a mucha gente ponerse de pie, caminar, y vivir vidas relativamente normales después de una cirugía con éxito. A medida que mejora el diseño, una transferencia del estrés más fisiológica entre el hueso y el implante preservará al hueso de revisiones posteriores y evitará la protección que se origina postartrosis y la absorción ósea. La mejoría en los materiales disminuirá la osteólisis. Articulaciones totales de metal con metal y de cerámica con cerámica pueden haber cambiado la corriente en la osteólisis causada por el polietileno. El crecimiento interno poroso reemplaza la fijación con cemento y está disminuyendo el aflojamiento protésico. El diseño de los componentes protésicos puede disminuir la protección que se origina postartrosis, preservando el hueso y disminuyendo los problemas del número creciente de intervenciones de revision (Schurman & Smith 2004).

La literatura disponible, la mayoría de la cual procede de estudios observacionales más que de ensayos controlados, sugiere que una cirugía como la artroplastia total de rodilla mejora el dolor, la función y la calidad de vida de muchos pacientes. Desafortunadamente, no existen indicaciones basadas en la evidencia, no hay comparaciones con otros tipos de terapia, y no hay conocimiento de cuáles son los pacientes que se beneficiarían particularmente del procedimiento (Dieppe et al 1999). Los cambios altamente significativos en el dolor, la mobilidad, la función social y el estado global de la salud son detectables a los 3 meses, con una mejoría que se continúa hasta 1 año (Liang et al 1990). Existe evidencia de una amplia variación en la utilización de los reemplazos articulares, a pesar del hecho de que la prevalencia de artrosis grave de la rodilla probablemente no es muy diferente, lo cual sugiere que en algunas áreas la cirugía de reemplazo está o sobreutilizada o subutilizada.

Se están desarrollando nuevas técnicas. Un avance importante ha sido la introducción de la artroplastia unicompartimental de rodilla. Algunos informes iniciales han sugerido que el reemplazo del compartimiento medial no daba resultados iniciales lo suficientemente buenos

para ser una opción viable a largo plazo, aunque el reemplazo del compartimiento lateral parece ser prometedor. Sin embargo, a principios de la década de 1980, se publicaron buenos reslutados iniciales de los reemplazos mediales y laterales, y aumentó el entusiasmo por el procedimiento. La artroplastia unicompartimental de la rodilla tiene ahora unos resultados a 10 años fiables, en pacientes adecuadamente seleccionados con artrosis que recibieron un diseño adecuado propiamente implantado. La artroplastia unicondilar de rodilla puede ser una alternativa atractiva a la osteotomía, o a la artroplastia total de rodilla, especialmente en algunas mujeres de mediana edad (Deshmukh & Scott 2001). Otro cambio ha sido la introducción de la cirugía de reemplazo de cadera con incisiones mínimas, que permite al cirujano realizar un reemplazo de cadera a través de una o dos incisiones pequeñas. Los candidatos para los procedimientos con incisiones mínimas son, clásicamente, más delgados, más jóvenes, más sanos y más motivados a tener una recuperación más rápida. Se necesitan instrumentos especialmente diseñados para preparar la cavidad y el fémur, y para colocar los implantes adecuadamente. La cadera artificial se implanta de la misma manera, pero hay menos disección de partes blandas que con las incisiones mayores (Tang 2004).

En la artrosis, la cirugía está indicada para el alivio del dolor y la prevención de la pérdida de la función cuando las medidas médicas son inadecuadas. El programa está mejor planeado en una clínica combinada donde estén de manera conjunta el reumatólogo y el cirujano ortopédico. En la enfermedad temprana, la sinovectomía puede ser útil sintomáticamente cuando la inflamación sinovial se encuentra localizada en una o dos articulaciones, y no han aparecido erosiones significativas. La tenosinovectomía puede ser útil cuando la hipertrofia sinovial involucra la cápsula del tendón y cuando está afectando la función de la mano o amenazando con la rotura tendinosa. Se puede requerir una descompresión para el alivio de los síndromes de atrapamiento del nervio. En los casos avanzados, los reemplazos articulares están ahora disponibles para una serie de articulaciones, y se encuentran en continua mejoría. Los reemplazos de cadera y de rodilla son los más comunes y los más exitosos. Se encuentran disponibles los reemplazos articulares de hombro, codo y tobillo. Otros procedimientos quirúrgicos que se utilizan ocasionalmente incluyen la artroplastia de escisión, la fusión y la reparación de los tendones rotos.

La cirugía proporciona alguna evidencia de que el dolor en la artritis reumatoide difiere del dolor en la artrosis. Esto ocurre principalmente porque la sinovitis de la artritis reumatoide es un factor importante en la producción del dolor, y por tanto, los procedimientos quirúrgicos como la sinovectomía pueden reducir el dolor. Sin embargo, en la artrosis el dolor es principalmente debido a cambios en el hueso subcondral, y por esta razón usualmente se requiere el reemplazo articular para reducir el dolor. Sin embargo, como el resultado final de la artritis reumatoide es el fallo articular, que puede considerarse como una forma de artrosis secundaria, en el reemplazo articular tardío por artrosis, también es necesario, a menudo, resolver el dolor local entre las articulaciones deterioradas.

DESARROLLOS FUTUROS

Es poco probable que se produzca un progreso acelerado en el tratamiento de la artrosis, por varias razones. Primero, su aparición en la edad adulta y en ancianos, y la lenta progresión, hacen que los estudios de intervención sean difíciles. En segundo lugar, es una enfermedad heterogénea, y lo que funciona para la artrosis en un sitio, puede no funcionar en el otro. Pueden incluso haber diferencias dentro de la misma articulación; por ejemplo, en la rodilla los factores de riesgo y la progresión de la artrosis patelofemoral puede ser diferente de los de la artrosis tibiofemoral. Finalmente, no hay un acuerdo claro de lo que constituye una artrosis, y ninguna forma fácil de diagnosticar la enfermedad temprana. Sin embargo, los avances en las técnicas de imagen, como la RM, tienen un gran potencial no sólo en el diagnóstico sino también en el asesoramiento de las intervenciones, por ejemplo, permitiendo la cuantificación del volumen del cartílago.

Un área de posible nueva investigación es el desarrollo de mejores marcadores bioquímicos, del metabolismo del cartílago y del hueso. Esto puede permitir la detección temprana de la enfermedad y la predicción de la progresión. También es posible que haya desarrollos en el tratamiento de la artrosis y del dolor que causa. El desarrollo de los inhibidores selectivos de la Cox-2, ya ha proporcionado unos AINE más seguros, y puede haber más progreso en esta área. Finalmente, es posible que se desarrollen agentes que, con éxito, enlentezcan, o incluso paren, la progresión de la lesión articular en la artrosis.

Bibliografía

Altman R, Asch E, Bloch D et al 1986 Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis and Rheumatism 29:1039–1049

American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines 2000 Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. Arthritis and Rheumatism 43:1905–1915

Amin A R 1999 Regulation of tumor necrosis factor-α and tumor necrosis factor converting enzyme in human osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage 7:392–394

Anderson J J, Felson D T 1988 Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. American Journal of Epidemiology 128:179–189

Arnett F C, Edworthy S M, Bloch D A et al 1988 The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 31(3):315–324

Arnoldi C C, Djurhuus J C, Heerfordt J et al 1980 Intraosseous phlebography, intraosseous pressure measurements and 99mTc polyphosphate scintigraphy in patients with painful conditions in the hip and knee. Acta Orthopaedica Scandinavica 51:19–28

Babul N, Noveck R, Chipman H et al 2004 Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. Journal of Pain and Symptom Management 28:59–71

Bellamy N, Buchanan W W, Goldsmith C H et al 1988 Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. Journal of Rheumatology 15:1833–1840

Birrell F N 2004 Patterns of joint pain: lessons from epidemiology. Rheumatology (Oxford) 43:408–409

Carman W J 1989 Factors associated with pain and osteoarthritis in the Tecumseh Community Health Study. Seminars in Arthritis and Rheumatism 18:10–13

Chard J, Dieppe P 2001 The case for nonpharmacologic therapy of osteoarthritis. Current Rheumatology Reports 3:251–257

Conaghan P G, Felson D T 2004 Structural associations of osteoarthritis pain: lessons from magnetic resonance imaging. Novartis Foundation Symposium 260:191–201

Courtney P, Doherty M 2002 Key questions concerning paracetamol and NSAIDs for osteoarthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 61:767–773

Creamer P 1997 Intra-articular steroid injections in osteoarthritis: do they work and if so how? Annals of the Rheumatic Diseases 56:634–635

Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg M C 1999 Determinants of pain severity in knee osteoarthritis: effect of demographic and psychosocial variables using 3 pain measures. Journal of Rheumatology 26:1785–1792

Cushnaghan J, McCarthy C, Dieppe P 1994 Taping the patella medially: a new treatment for osteoarthritis of the knee joint? British Medical Journal 308:753–755

Davis M, Ettinger W, Neuhaus J et al 1992 Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis. Journal of Rheumatology 19:1943–1949

Deshmukh R V, Scott R D 2001 Unicompartmental knee arthroplasty: long-term results. Clinical Orthopaedics 392:272–278

Dieppe P A, Cushnaghan J, Shepstone L 1997 The Bristol 'OA500' study: progression of osteoarthritis (OA) over 3 years and the relationship between clinical and radiographic features at the knee joint. Osteoarthritis and Cartilage 5:87–97

Dieppe P, Basler H D, Chard J et al 1999 Knee replacement surgery for osteoarthritis: effectiveness, practice variations, indications and possible determinants of utilization. Rheumatology (Oxford) 38:73–83

Dieppe P A, Ebrahim S, Martin R M et al 2004 Lessons from the withdrawal of rofecoxib. British Medical Journal 329:867–868

Emery P, Reginster J Y, Appelboom T et al 2001 WHO Collaborating Centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 40(6):699–702

Felson D T, Naimark A, Anderson J et al 1987 The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The

Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis and Rheumatism 30:914–918
Felson D T, Zhang Y, Hannan M T et al 1997 Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly. Arthritis and Rheumatism 40:728–733
Fife R S, Brandt K, Braunstein E et al 1991 Relationship between arthroscopic evidence of cartilage damage and radiographic evidence of joint space narrowing in early osteoarthritis of the knee. Arthritis and Rheumatism 34:377–382
Fransen M, McConnell S, Bell M 2003 Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. Cochrane Database of Systematic Reviews 3:CD004286
Gaffney K, Ledingham J, Perry J D 1995 Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response. Annals of the Rheumatic Diseases 54:379–381
Grubb B D 2004 Activation of sensory neurons in the arthritic joint. Novartis Foundation Symposium 260:28–36
Hamburger M I, Lakhanpal S, Mooar P A et al 2003 Intra-articular hyaluronans: a review of product-specific safety profiles. Seminars in Arthritis and Rheumatism 32:296–309
Hamerman D 1989 The biology of osteoarthritis. New England Journal of Medicine 320:1322–1330
Hart D J, Doyle D V, Spector T D 1999 Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. Arthritis and Rheumatism 42:17–24
Hewlett S A 2003 Patients and clinicians have different perspectives on outcomes in arthritis. Journal of Rheumatology 30(4):877–879
Hochberg M C 2002 New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism 32(3 suppl 1):4–14
Hughes R, Carr A 2002 A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. Rheumatology (Oxford) 41:279–284
Hurley M, Walsh N 2001 Physical, functional and other non-pharmacological interventions for osteoarthritis. Best Practice and Research Clinical Rheumatology 15:569–581
Huskisson E C, Donnelly S 1999 Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. Rheumatology (Oxford) 38:602–607
Jones A, Doherty M 1996 Intra-articular corticosteroids are effective in osteoarthritis but there are no clinical predictors of response. Annals of the Rheumatic Diseases 55:829–832
Keating E M, Faris P M, Ritter M A et al 1993 Use of lateral heel and sole wedges in the treatment of medial osteoarthritis of the knee. Orthopedic Review 22:921–924
Keefe F J, Caldwell D S, Queen K T et al 1987 Pain coping strategies in osteoarthritis patients. Journal of Consulting and Clinical Psychology 55:208–212
Keefe F J, Caldwell D S, Baucom D et al 1996 Spouse-assisted coping skills training in the management of osteoarthritic knee pain. Arthritis Care and Research 9:279–291
Kellgren J H, Lawrence J S 1963 The epidemiology of chronic rheumatism: atlas of standard radiographs, vol 2. Blackwell Scientific, Oxford
Kidd B L, Photiou A, Inglis J J 2004 The role of inflammatory mediators on nociception and pain in arthritis. Novartis Foundation Symposium 260:122–133
Kontinnen Y T, Kemppinen P, Segerberg M et al 1994 Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis with particular reference to treatment of inflammation and pain. Arthritis and Rheumatism 37:965–982
Lane N E, Nevitt M C, Hochberg M C et al 2004 Progression of radiographic hip osteoarthritis over eight years in a community sample of elderly white women. Arthritis and Rheumatism 50:1477–1486
Ledingham J, Regan M, Jones A et al 1995 Factors affecting radiographic progression of knee osteoarthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 54:53–58
Lee D M, Weinblatt M E 2001 Rheumatoid arthritis. Lancet 358(9285):903–911
Lee C, Straus W L, Balshaw R et al 2004 A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. Arthritis and Rheumatism 51:746–754
Leopold S S, Redd B B, Warme W J et al 2003 Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. Journal of Bone and Joint Surgery American Volume 85-A(7):1197–1203
Liang M, Fossel A, Larson M 1990 Comparison of five health status instruments for orthopaedic evaluation. Medical Care 28:632–642
Lim S S, Conn D L 2001 The use of low-dose prednisone in the management of rheumatoid arthritis. Bulletin of Rheumatic Diseases 50:1–4
Link T M, Steinbach L S, Ghosh S et al 2003 Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. Radiology 226:373–381
Lorig K R, Holman H R 1993 Arthritis self management studies: a 12 year review. Health Education Quarterly 20:17–28
McAlindon T, Cooper C, Kirwan J R et al 1993 Determinants of disability in osteoarthritis of the knee. Annals of the Rheumatic Diseases 52:258–262
Madhok R, Kerr H, Capell H A 2000 Recent advances: rheumatology. British Medical Journal 321:882–885
Maheu E, Ayral X, Dougados M 2002 A hyaluronan preparation (500–730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: a review of clinical trials with Hyalgan. International Journal of Clinical Practice 56:804–813
Martin K, Nicklas B J, Bunyard L B et al 1996 Weight loss and walking improve symptoms of knee osteoarthritis. Arthritis and Rheumatism 39(suppl):S225
Matyas J R, Ehlers P F, Huang D et al 1999 The early molecular natural history of experimental osteoarthritis. Arthritis and Rheumatism 42:993–1002
Moore R A, Tramer M R, Carroll D et al 1998 Review: topical non-steroidal anti-inflammatory drugs are effective and safe for pain. British Medical Journal 316:333–338
Noack W, Fischer M, Foster K K et al 1994 Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis and Cartilage 2:51–59
O'Reilly S, Muir K R, Doherty M 1996 Screening for pain in knee osteoarthritis: which question? Annals of the Rheumatic Diseases 55:931–933
O'Reilly S C, Muir K R, Doherty M 1999 Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial. Annals of the Rheumatic Diseases 58:15–19
Raynauld J P, Buckland-Wright C, Ward R et al 2003 Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis and Rheumatism 48:370–377
Reginster J Y, Bruyere O, Lecart M P et al 2003 Naturocetic (glucosamine and chondroitin sulfate) compounds as structure-modifying drugs in the treatment of osteoarthritis. Current Opinion in Rheumatology 15:651–655
Schaible H G, Ebersberger A, Von Banchet G S 2002 Mechanisms of pain in arthritis. Annals of the New York Academy of Sciences 966:343–354
Schumacher H R Jr 1995 Synovial inflammation, crystals, and osteoarthritis. Journal of Rheumatology Supplement 43:101–103
Schurman D J, Smith R L 2004 Osteoarthritis: current treatment and future prospects for surgical, medical, and biologic intervention. Clinical Orthopaedics 427(suppl):S183–S189
Scott D L, Shipley M, Dawson A et al 1998 The clinical management of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: strategies for improving clinical effectiveness. British Journal of Rheumatology 37:546–54
Scott D L, Pugner K, Kaarela K et al 2000 The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 39(2):122–132
Simon L S 1999 Osteoarthritis. Current Rheumatology Reports 1:45–47
Simon L S, Yocum D 2000 New and future drug therapies for rheumatoid arthritis. Rheumatology 39(Suppl 1):36–42
Soeken K L 2004 Selected CAM therapies for arthritis-related pain: the evidence from systematic reviews. Clinical Journal of Pain 20:13–18
Sowers M, Lachance L 1999 Vitamins and arthritis. The roles of vitamins A, C, D, and E. Rheumatic Disease Clinics of North America 25:315–332
Spector T D, Cooper C, Cushnaghan J 1992 Radiographic atlas of knee osteoarthritis. Springer, London
Spector T D, Cicuttini F, Baker J et al 1996 Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. British Medical Journal 312:940–943
Steer S, MacGregor A J 2003 Genetic epidemiology: disease susceptibility and severity. Current Opinion in Rheumatology 15(2):116–121
Storey G O, Comer M, Scott D I 1994 Chronic arthritis before 1876: early British cases suggesting rheumatoid arthritis. Annals of Rheumatic Diseases 53:557–60
Tang Z 2004 Minimally invasive total hip replacement. Issues in Emerging Health Technologies 60:1–4
Towheed T E, Judd M J, Hochberg M C et al 2003 Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2:CD004257
Van Saase J L C M, Van Romunde L K J, Cats A et al 1989 Epidemiology of osteoarthritis: the Zoetermeer survey. Annals of the Rheumatic Diseases 48:271–280
Wollheim F A 2000 Markers of disease in rheumatoid arthritis. Current Opinion in Rheumatology 12(3):200–204
Yuan G H, Masuko-Hongo K, Kato T et al 2003 Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. Arthritis and Rheumatism 48:602–611
Zhang W Y, Li-Wan-Po A 1994 The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. European Journal of Clinical Pharmacology 46:517–522

CAPÍTULO 44

Dolor miofascial y síndrome de fibromialgias

I. Jon Russell y Christiane S. Bieber

Resumen

El síndrome de fibromialgia (SFM) es una condición común, crónica y dolorosa de las partes blandas, de etiología desconocida. A medida que se aprende más de su patogénesis, parece estar compuesta de varias entidades clínicamente similares. Todas tienen dolor persistente que se extiende ampliamente, dolor a la palpación en algunos puntos anatómicamente definidos localizados en estructuras musculoesqueléticas de las partes blandas. Los síntomas sistémicos asociados incluyen insomnio, disfunción cognitiva, depresión, ansiedad, cefaleas recurrentes, mareos, fatiga, rigidez matutina, síndrome del intestino irritable y síndrome de la vejiga irritable.

El diagnóstico de SFM basado en criterios, puede conseguirse de manera fiable aun en presencia de otras condiciones médicas, como el síndrome de fatiga crónica, el síndrome de dolor miofascial o la enfermedad reumática. Los criterios de la clasificación de 1990 del American College of Rheumatology se desarrollaron para su aplicación en los estudios de investigación, y deben ser eventualmente complementados con la definición de un caso clínico para ayuda de la comunidad médica. Los estudios epidemiológicos indican que el SFM se encuentra presente en, por lo menos, el 2% de la población general, y que es mucho más frecuente en las mujeres que en los hombres. Su historia natural es que permanece sin cambios posteriores, y que no produce una nueva condición dolorosa.

Las causas precipitantes del SFM pueden variar entre individuos, pero los síntomas dolorosos pueden estar relacionados con la sensibilización central de las vías somatosensoriales que conllevan una amplificación de la percepción del dolor. Las anormalidades biológicas que se detectan en la mayoría de los pacientes incluyen: disfunción en el sueño, documentada por polisomnografía; evidencia fisiológica y bioquímica de sensibilización central; sumatoria temporal de un segundo dolor; disminución del umbral al dolor inducido por presión, detectado por imagenología cerebral; niveles bajos de aminas biogénicas en la inhibición descendente de la nocicepción; niveles elevados de sustancia P en los líquidos espinales, y sólo en el SFM, niveles elevados de factor de crecimiento neuronal en el líquido espinal.

Aún no existe cura para el SFM, por lo que el tratamiento es sintomático y multidimensional, enfocándose en la educación, modalidades físicas y medicación, que apuntan a las vías nerviosas centrales para disminuir el dolor. Los objetivos de la rehabilitación incluyen la mejoría de la función física, la adaptación social, el equilibrio emocional y una mejor calidad de vida. Varias series de ensayos clínicos controlados con placebo han hecho posible la utilización de nueva medicación con mecanismos terapéuticos únicos.

HISTORIA

En el siglo XVIII los médicos distinguían entre reumatismo articular (ahora se ha extendido hasta más de 100 enfermedades artríticas) y reumatismo muscular (ahora más de 100 condiciones de dolor de las partes blandas). Durante más de 200 años, hubo confusión con relación a dos conceptos del reumatismo muscular: los nódulos musculares dolorosos y los sitios o puntos dolorosos a la palpación.

La propuesta de Graham de que el citoplasma muscular cambiaba de estado de solución a gel puede haber llevado a desarrollar el término germánico de *Myogelosen* (endurecimientos musculares). Retrospectivamente, éste puede haber sido el momento histórico en el que nuestro entendimiento actual sobre el síndrome de dolor miofascial, con nódulos musculares palpables (bandas tensas) diverge del SFM, que no presenta nódulos. En 1940, el cirujano ortopédico estadounidense Steindler fue el primero que usó el término *punto de provocación* para describir las áreas del cuerpo desde donde el dolor era referido a una zona de referencia (otra característica del síndrome de dolor miofascial y no del SFM). Casi al mismo tiempo, Good en Inglaterra, Kelly en Australia y Travell en Estados Unidos notaron que el dolor irradiado desde los puntos de provocación en músculos individuales seguía patrones reproducibles que podían utilizarse con finalidad diagnóstica para localizar el músculo afectado. Travell acuñó el término *síndrome de dolor miofascial* en este contexto.

En 1904, el neurólogo británico Gowers acuñó el término *fibrositis* para describir una forma de lumbalgia persistente. Más tarde, en 1976, Hench introdujo el término *fibromialgia* para enfatizar el dolor de las partes blandas como la principal característica clínica. Se reconoce a Smythe por su énfasis en los puntos dolorosos a la palpación en localizaciones discretas como ayuda para el diagnóstico del SFM. Cada uno de estos puntos dolorosos era localmente doloroso al aplicar presión, pero no presentaba dolor referido como lo hacían los puntos de provocación del síndrome de dolor miofascial. En 1990, un estudio multicéntrico de pacientes con SFM, supervisado por el American College of Rheumatology, resultó en el desarrollo estadístico de la clasificación del SFM (Wolf et al 1990), basado en el dolor ampliamente diseminado y en los múltiples puntos dolorosos a la palpación de las partes blandas. Para más información de la historia de estas enfermedades, se remite al lector a las revisiones publicadas (Reynolds 1983, Simons 1976, Smythe 1989, Wallace 1984).

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR DE LAS PARTES BLANDAS

El término *reumatismo muscular* dio paso, gradualmente, al término de *reumatismo monoarticular* y, más recientemente, al término de *síndromes dolorosos de las partes blandas*, que puede abreviarse a DPB en los cuadros clínicos como una categoría de examen. El Cuadro 44.1 proporciona una clasificación útil de los DPB. Los subtítulos principales dividen los DPB en categorías locales, regionales y generalizadas.

La mayoría de las condiciones locales se cree que son resultado de lesiones mecánicas repetitivas a tejidos acondicionados de manera inadecuada. Éstos fueron denominados anatómicamente, y se manifiestan con una historia clásica sumada al dolor a la palpación exquisita durante la palpación digital de la estructura afectada. Los síndromes regionales se encuentran limitados desde el punto de vista anatómico a una región o cuadrante en el cuerpo. La categoría generalizada implica un proceso sistémico que afecta el sistema musculoesquelético de una manera más global.

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE DOLOR MIOFASCIAL

Los miembros clínicos del American Pain Society, que regularmente tratan el dolor, fueron encuestados acerca del síndrome de dolor miofascial (Harden et al 2000).

Cuadro 44.1 Clasificación de algunos síndromes dolorosos de las partes blandas

Local
- Bursitis (bubacromial, olecraneana, trocantérica, prepatelar, anserina)
- Tenosinovitis (bíceps, supraespinoso, infrapatelar y aquiliano)
- Entesopatías (epicondilitis lateral, epicondilitis medial)

Regional
- Síndrome de dolor miofascial (síndrome de dolor miofascial que involucra los músculos del tronco y las extremidades)
- Síndrome disfuncional de dolor miofascial (síndrome de dolor miofascial que involucra los músculos faciales)
- Síndrome de dolor regional complejo (tipos I y II)

Generalizado
- Síndrome de fibromialgia (SFM)
- Síndrome de fatiga crónica (SFM-like cuando se presenta con dolor corporal diseminado)
- Síndrome de hipermovilidad

De una muestra de 403 encuestados, el 88,5% consideraron que el síndrome de dolor miofascial era una enfermedad clínica válida, y el 81% opinaron que era una entidad diferente del SFM. En su opinión, los criterios mínimos para el diagnóstico del síndrome de dolor miofascial fueron una distribución regional de los signos y síntomas, la presencia de puntos de provocación, y un examen neurológico normal.

La forma más habitual de presentación de los criterios diagnósticos del síndrome de dolor miofascial (Simons et al 1999) incluyen cada uno de los siguientes:

- Dolor regional corporal y rigidez.
- Arcos de movimiento del músculo afectado limitados.
- La respuesta al pinzamiento produce una banda tensa.
- Puntos de provocación.
- Dolor referido (detonante) desde un punto de provocación a una zona de referencia.
- Resolución de los síntomas al anestesiar el punto de provocación.

Casi cualquier músculo esquelético puede desarrollar síndrome de dolor miofascial. Existe una creciente evidencia que sugiere que la fisiopatología de los puntos de provocación puede ser una placa distal neuromuscular disfuncional (Simons & Mense 1998), pero se ha propuesto un mecanismo alternativo que involucra al huso muscular (Rivner 2001). Quizás ambos participan en la disfunción del proceso del arco reflejo.

Algunos clínicos han considerado el síndrome de dolor miofascial como un componente del SFM, con su dolor ampliamente distribuido y sus sitios de hipersensibilidad a la palpación, pero varios hallazgos bien documentados se encuentran en contra de esta hipótesis.

- Los pacientes con SFM no presentan nódulos subcutáneos dolorosos a la palpación, diseminados en los músculos esqueléticos.
- Los puntos dolorosos del SFM no tienen un dolor referido a una zona de referencia, como lo tienen los puntos de provocación del síndrome de dolor miofascial.
- Los clásicos puntos de provocación del síndrome de dolor miofascial regional pueden coexistir con los puntos dolorosos típicos del SFM.
- Los puntos de provocación del síndrome de dolor miofascial son más difíciles de tratar cuando aparecen en un paciente con SFM que cuando se producen en el contexto del síndrome de dolor miofascial únicamente.

La Tabla 44.1 proporciona una comparación clínica del síndrome de dolor miofascial y el SFM. El punto crítico es que el síndrome de dolor miofascial puede presentarse con el compromiso de un solo músculo (ocasionalmente con dos o más músculos afectados) que involucra una región determinada.

Tabla 44.1 Distinciones clínicas entre síndrome de dolor miofascial y síndrome de fibromialgia

Características clínicas	Dolor miofascial	Fibromialgia
Patrón del dolor	Local o regional	Generalizado
Distribución mínima	Un solo músculo	11 puntos dolorosos
Espasmo muscular	+++	++
Puntos de provocación	Local, regional	No es una característica
Puntos dolorosos a la palpación	No es una característica	Común, diseminado
Bandas tensas	++	–
Respuesta al estímulo eléctrico	++	–
Dolor referido	+++	–
Fatiga	+	++++
Trastornos del sueño	+++	++++
Parestesias	Regional	Distal
Cefaleas	Cefalea referida	Origen occipital
Síndrome del intestino irritable	No es una característica	+++
Sensación de hinchazón	+	++

CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE FIBROMIALGIA

Antes de 1990, se usaron múltiples criterios para el diagnóstico de SFM. Los resultados de un estudio de investigación multicéntrico sancionado por el American College of Rheumatology (Wolfe et al 1990) llevó al desarrollo de criterios de investigación uniformes para la clasificación de SFM. Estos criterios sólo requerían dos simples componentes: una historia de dolor ampliamente diseminado de por lo menos 3 meses de duración, y sensibilidad dolorosa a la presión digital de 4 kg, en 11 o más de los 18 puntos dolorosos definidos anatómicamente (véase Fig. 44.1). Encontraron una sensibilidad moderadamente alta (88,4%) y una especificidad (81,1%) para los pacientes con SFM, en comparación con controles normales y sujetos controles enfermos con otros trastornos dolorosos. Estos criterios han sido cuestionados porque son, en gran medida, subjetivos.

ASESORAMIENTO DE LA SEVERIDAD DEL DOLOR EN EL SÍNDROME DE FIBROMIALGIA

Puntos dolorosos a la palpación

La localización anatómica del dolor a la palpación en los puntos dolorosos del SFM es más profunda con relación a la piel, en las estructuras de las partes blandas, como los músculos esqueléticos, ligamentos y bursas, pero aún no hay evidencia convincente de que los tejidos dolorosos sean histológicamente anormales. De acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology, por lo menos 11 de los 18 puntos dolorosos deben presentar sensibilidad dolorosa a la palpación digital con una presión de 4 kg. Este valor de la presión puede estanda-

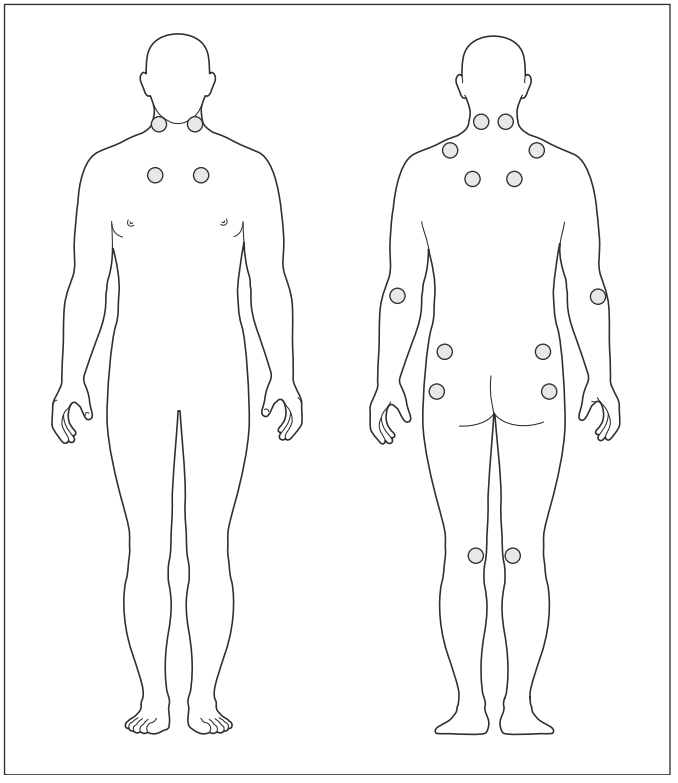


Fig. 44.1• Las localizaciones anatómicas de los puntos dolorosos del American College of Rheumatology (puntos). 1 y 2, occipucio, a nivel de la inserción muscular suboccipital; 3 y 4, cervicales inferiores, en los aspectos anteriores de los espacios intertransversos a nivel de C5-C7; 5 y 6, trapecio, en el punto medio del borde muscular superior; 7 y 8, supraespinoso, cerca de los orígenes, por encima de la espina de la escápula; 9 y 10, segunda costilla, superficie superior justo lateral a la segunda unión costocondral; 11 y 12, epicóndilo lateral, músculo extensor, 2 cm distal al epicóndilo; 13 y 14, glúteos, en los cuadrantes superiores externos de los glúteos en el pliegue anterior del músculo; 15 y 16, trocánter mayor, posterior a la eminencia trocantérica; 17 y 18, rodillas, en el cojín de grasa medial proximal a la línea articular y el cóndilo.

rizarse con una prueba de algesimetría, pero una estimación razonablemente precisa del valor adecuado de presión puede obtenerse presionando el pulgar del examinador contra una superficie hasta que el flujo sanguíneo de la porción media de la uña del pulgar se torne blanca.

La confiabilidad de este examen puede encontrarse influenciada por la cantidad de presión aplicada y por la tasa a la cual se aplica. El nivel de incomodidad percibida puede prolongarse y acentuarse aplicando un estímulo de manera repetitiva para inducir una sumación. Durante la palpación de los puntos dolorosos, los pacientes reaccionan con frecuencia retirándose, activando los músculos erectores del pelo en la piel, o presentando lagrimación espontánea. La sensación dolorosa local resultante en cada punto doloroso examinado puede persistir durante días. El uso de puntos de control para excluir dolor a la palpación de etiología histérica psicosomática no tiene ninguna utilidad.

Asesoramiento clínico de la severidad del dolor

Se han utilizado tres medidas clínicas para el asesoramiento global de la severidad del dolor, en un paciente con SFM: el conteo total de puntos dolorosos a la palpación (PDT), el índice de puntos dolorosos (IPD, también conocido como el puntaje miálgico), y el umbral doloroso promedio (UDP). El PDT es el número de puntos dolorosos (intervalo de 0-18) afectados que refiere el paciente durante la palpación digital con una presión de 4 kg. Aunque un PDT de 11 o más es crítico en la clasificación del SFM, esta medición carece de sensibilidad al cambio como un indicador de resultados. El IPD es más sensible a los cambios de la severidad del dolor con el tiempo. Se obtiene por la sumatoria de la severidad del dolor a la palpación con presión digital de 4 kg en los 18 puntos dolorosos, utilizando la siguiente escala: 0, sin dolor a la palpación; 1, dolor a la palpación sin respuesta física; 2, dolor a la palpación con retirada; 3, dolor a la palpación con retirada exagerada, y 4, demasiado dolor para permitir el examen (intervalo de 0 a 72). En los estudios de investigación, es habitual el uso de exámenes de algesimetría de los puntos dolorosos a la palpación, para proporcionar una variable continua promedio (UDP) de 18 puntos dolorosos, con el fin de representar el umbral de dolor a la presión (UDP) en cada punto doloroso. Los umbrales dolorosos inferiores a lo normal en el SFM conllevan a la ya establecida definición de alodinia, por lo que el SFM puede considerarse como el modelo humano para determinar la «alodinia crónica ampliamente diseminada».

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de fibromialgia se ha encontrado en todos los grupos étnicos estudiados hasta la fecha. No se encuentra limitado a naciones industrializadas. Debe considerarse como un trastorno médico común, ya que presenta una prevalencia que oscila entre el 2 a casi el 12% de la población general (Wolfe et al 1995). Su prevalencia aumenta con la edad, de manera más espectacular en las mujeres, con un pico en la séptima década (7,4%; véase Fig. 44.2). Las mujeres adultas son de cuatro a siete veces más propensas a desarrollar este trastorno que los hombres adultos. En contraste, la distribución por géneros del SFM en los niños es casi igual, y muchos de ellos presentan una desaparición de los síntomas durante el crecimiento (Buskila 1996). Sobre el 15% de los pacientes que se atienden en las clínicas reumatológicas se clasifican como pacientes con SFM, mientras que la prevalencia de SFM es alrededor del 6% en otros lugares de práctica. El coste directo anual del cuidado del SFM en Estados Unidos fue de más de 2.000 dólares por paciente en 1997 (Wolfe et al 1997a). Multiplicado por los 5 millones de pacientes con SFM que existen en Estados Unidos, se calcula un coste directo anual de más de 10.000 millones de dólares.

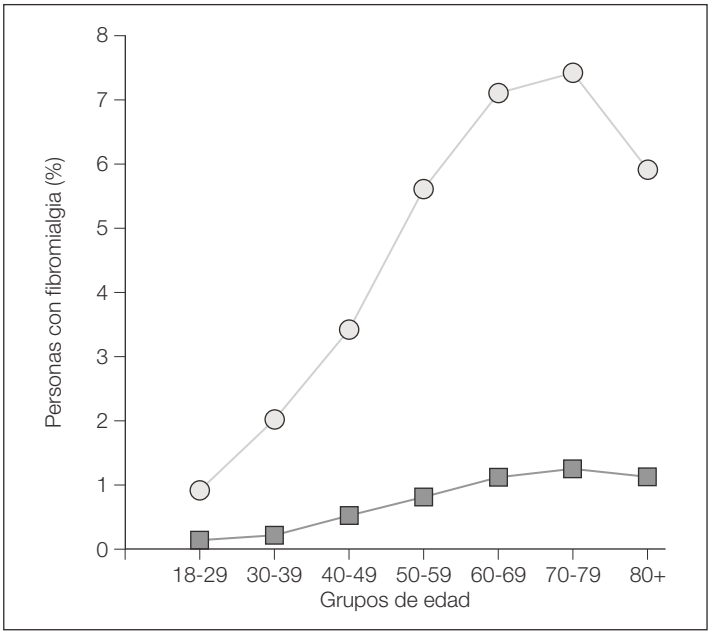


Fig. 44.2• La prevalencia del síndrome de fibromialgia con la edad, por décadas, para mujeres (círculos) y hombres (cuadrados). Nótese que los patrones son similares, pero la prevalencia es mucho más alta en las mujeres en todas las edades. (Adaptado de Wolfe et al 1995. Copyright 1995. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss, Inc., un subsidiario en John Wiley & Sons, Inc.)

Poco se sabe acerca de la incidencia del SFM, pero los factores de riesgo para su desarrollo incluyen el traumatismo físico, la enfermedad febril o una historia familiar de SFM. Un estudio realizado en Israel mostró que los accidentes de tráfico con lesión cervical por latigazo provocaban con mayor frecuencia SFM sintomática, que cuando se producían accidentes industriales que se limitaban a fracturas óseas de una extremidad inferior (22 contra el 2% para todos los sujetos, más del 30% para las víctimas de accidentes de género femenino) (Buskila et al 1997).

Las manifestaciones clínicas del SFM son, usualmente, más complejas que el simple dolor corporal. Los síntomas asociados, con frecuencia requieren una investigación posterior y un manejo específico. Por ejemplo, los pacientes manifiestan trastornos del sueño, fatiga, disfunción cognitiva, mareos, cefaleas, estrés psicológico, depresión, ansiedad, dolor torácico, intolerancia al frío, piernas inquietas, síndrome del intestino irritable y síndrome de vejiga irritable (véase Tabla 44.2). Estos síntomas contribuyen de manera clara a la experiencia dolorosa de los pacientes con SFM.

Tabla 44.2 Frecuencia de las manifestaciones clínicas comunes del síndrome de fibromialgia

Características clínicas y síntomas asociados	Prevalencia
Dolor diseminado	100%
Generadores de dolor periférico	70%
Trastornos del sueño	90%
Fatiga	80%
Depresión: prevalencia puntual	20-40%
Depresión: prevalencia de toda la vida	58-71%
Síndrome del intestino irritable	30-50%
Síndrome de la vejiga irritable	12%
Urgencia urinaria	60%
Cefalea: del tipo de contractura muscular severa	A menudo
Intolerancia al frio	A menudo
Déficit cognitivo	A menudo
Palpitaciones, dolor torácico que imita la angina de pecho	A menudo
Rigidez matutina	A menudo
Mareos	Ocasionalmente

Disfunción cognitiva

Los pacientes con SFM se quejan con frecuencia de una función cognitiva disminuida. Estos síntomas van desde dificultad para concentrarse en la lectura de un libro hasta pérdida de la memoria a corto plazo. Los estudios de investigación sugieren que los pacientes con SFM presentan deterioro en determinadas tareas cognitivas (Park et al 2001), pero la principal evidencia de alteración proviene de experimentos con múltiples tareas y experimentos de distracción.

Distrés psicológico

Antes, el SFM era interpretado más bien como una condición de sensibilización central, y a menudo se sospechaba que los pacientes con esta condición tenían un trastorno psicógéno. Hay un subgrupo de pacientes con SFM con depresión asociada o ansiedad, pero es poco probable que un trastorno afectivo sea la causa del SFM. Un punto de vista acerca de este fenómeno (Epstein et al 1999) era que del 22-40% de los pacientes con SFM que presentaba depresión mayor tenían una alta prevalencia, a lo largo de su vida, de depresión, ansiedad o trastornos de pánico (a lo largo de su vida, el 16-33%, actual el 7%). Sin embargo, se cuestionaron estos números por sesgos en la investigación y por no utilizar evaluadores ciegos (Ahles et al 1991). Si menos del 40% de los pacientes se encontraban deprimidos en el momento del diagnóstico de SFM, entonces el 60% de los pacientes con SFM no estaban deprimidos. La depresión también se observa en la artritis reumatoide (20-30%), el cáncer y otras condiciones crónicas (14-33%), en donde se cree que son resultado del dolor y de las limitaciones físicas que imponen dichas enfermedades. Lo mismo podría ser cierto en el SFM. Se ha discutido que los pacientes con SFM que han buscado tratamiento médico son más propensos a presentar síntomas de depresión que aquellos en la comunidad que no han buscado cuidados (Aaron et al 1996). El abuso sexual infantil ya no es una hipótesis viable como etiología del SFM (Raphael et al 2001).

Insomnio

Más del 90% de los pacientes con SFM experimentan insomnio crónico. Algunos tienen dificultad para quedarse dormidos (insomnio de conciliación), mientras que la mayoría se levantan sintiéndose preocupadamente despiertos después de sólo algunas horas de sueño (insomnio medio) y entonces son incapaces de reanudar el sueño tranquilamente hasta por la mañana (insomnio terminal). Las personas con el SFM se despiertan clásicamente por la mañana sintiéndose dolorosamente rígidos, cognitivamente enturbiados y sin sentirse refrescados por el sueño. Por tanto, es sorprendente que tengan tanta dificultad para hacer una siesta durante el día. Moldofsky (2002) observó un patrón electroencefalográfico de la arquitectura del sueño llamado intrusiones de la onda alfa en la onda delta profunda del sueño no-REM (sueño con movimiento rápido de ojos), que se encuentra relacionado con la fatiga subjetiva y distrés psicológico pero que no es específico del SFM. Cerca del 60% de los pacientes con SFM presentan esta alteración, mientras que su prevalencia sólo fue del 25% en los sujetos control sanos y en aquellos con insomnio o distimias (Gupta & Moldofsky 1986). Los pacientes con el SFM también pueden presentar apnea obstructiva del sueño, y movimientos periódicos involuntarios de las extremidades, por lo que estas condiciones de comorbilidad deberían identificarse y tratarse de manera separada.

Rigidez

La rigidez matutina experimentada por la mayoría de los pacientes con SFM es importante porque suele ser intensa y duradera. La rigidez típica de los pacientes con artritis reumatoide dura de 30 minutos a 2 horas, mientras que la de la osteoartritis dura usualmente 5-15 minutos. Comparativamente, la rigidez de los pacientes con SFM dura clásicamente de 45 minutos a 4 horas. La mejor correlación clínica de la rigidez matutina es con el dolor, de modo que el paciente puede no distinguir claramente estos síntomas, que son aparentemente distintos. Bioquímicamente, la rigidez de la artritis reumatoide se correlaciona con el cambio en la concentración sérica del ácido hialurónico entre la primera hora de la mañana y la última de la tarde en individuos activos (Engstrom-Laurent & Hallgren 1987). El mismo hallazgo se ha obser-

vado en pacientes con SFM, lo cual sugiere que la asociación biológica relevante a la rigidez matutina en ambas condiciones puede ser el nivel sérico del ácido hialurónico, más que la inflamación.

Fatiga

Alrededor del 80% de los pacientes con SFM se quejan de fatiga, y un pequeño subgrupo cumple los nuevos criterios del síndrome de fatiga crónica. La fatiga del síndrome de fatiga crónica (una sensación de debilidad) es cualitativa y cuantitativamente diferente de la que se observa en el SFM (una sensación de cansancio). El diagnóstico diferencial con la fatiga es difícil porque debe incluir una serie de trastornos del sueño, infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes, comorbilidad psiquiátrica y neoplasia. La fatiga también puede ser el resultado de la sedación; por ejemplo, por los antidepresivos tricíclicos utilizados para tratar el insomnio del SFM.

Síndrome de dolor miofascial asociado con el síndrome de fibromialgia

La frecuencia con la que se encuentra el síndrome de dolor miofascial en las personas con SFM depende de la destreza del examinador para encontrar los puntos de provocación. Según un examinador experimentado, el 72% de los pacientes con SFM también tiene, por lo menos, un punto de provocación propio de un síndrome de dolor miofascial activo (Gerwin et al 1995). A pesar de esto, no se puede explicar de manera adecuada la presencia de puntos de provocación ampliamente diseminados en el SFM por la distribución secuencial de los puntos de provocación.

Síndrome del colon irritable y dispepsia de causa no ulcerativa

El síndrome de intestino irritable y la dispepsia benigna son condiciones gastrointestinales habituales que se producen en el 30-50% de pacientes con SFM. Una característica común entre el SFM y el síndrome de intestino irritable puede ser la sensibilización central de las vías sensoriales. Esto puede tener algún efecto sobre la manera en que el paciente percibe la enfermedad, y un efecto modulador del resultado clínico.

Síndrome de la vejiga irritable

Cerca del 60% de los pacientes con SFM experimentan una urgencia urinaria y nicturia de manera regular. Hasta un 12% de los casos reúnen los criterios diagnósticos del síndrome uretral femenino (Wallace 1990). Esto se define como la presencia de frecuencia urinaria, disuria, molestias suprapúbicas y dolor uretral a pesar de tener una orina estéril. Muchos pacientes informan haber sido tratados con antibióticos frecuentemente para las «infecciones del tracto urinario». Las investigaciones intensivas suelen fracasar en el momento de encontrar la causa. Se ha desarrollado un nuevo instrumento en forma de cuestionario autoinformativo para facilitar el cribado de estas condiciones en los pacientes con el SFM (Brand et al 2004).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Según la práctica actual, cuando se reúnen los criterios de la clasificación del American College of Rheumatology, es apropiado considerar que el paciente en cuestión tiene un SFM, independientemente de, o adicionalmente a, cualquier otro diagnóstico médico legítimo.

La principal queja de los pacientes con SFM se refiere al dolor corporal, por lo que se debe considerar una amplia serie de condiciones dolorosas como diagnósticos diferenciales. Se deben considerar cuidadosamente las claves que sugieren una superposición con trastornos psicológicos importantes, como la depresión mayor, el pánico u otros trastornos de ansiedad. Es importante que los clínicos tengan sus sentidos diagnósticos alerta durante la primera visita y cada una de las visitas subsecuentes, de manera que puedan detectar las condiciones concomitantes que se pueden presentar en un paciente con SFM.

Asimismo, pacientes con otras enfermedades crónicas pueden desarrollar un SFM en cualquier momento durante el curso de su enfermedad (véase Tabla 44.3). Por no tener una mejor terminología, en el contexto de otra condición dolorosa o enfermedad inflamatoria, la condición de SFM ha sido referida como SFM secundario. No se cree que, necesariamente, el SFM sea causado por la otra condición, pero la terminología es intrincada y responde a una necesidad. El SFM secundario puede no ser clínicamente distinguible del SFM primario (Wolfe et al 1990), pero cada vez hay más hallazgos de laboratorio que sí distinguen estos subgrupos de SFM (Giovengo et al 1999).

Tabla 44.3 Pruebas de cribado de laboratorio para las condiciones clínicas en el diagnóstico diferencial del síndrome de fibromialgia

Enfermedad	Estudios[a]
Enfermedades reumáticas	
Lupus sistémico	ANA, VSE
Artritis reumatoide	Factor reumatoideo, VSE
Síndrome de Sjögren	ANA, AASS/B, biopsia
Infección o inflamación crónica	
Enfermedad de Lyme	Serología[b]
Hepatitis crónica	Serología[b]
Enfermedad intestinal inflamatoria (particularmente la enfermedad de Crohn)	Colonoscopia y biopsia
Tuberculosis	Examen cutáneo de PPD, VSE
Sífilis crónica	Estudio del laboratorio de enfermedades venéreas (UDRL) Cultivos, VSE
Endocarditis bacteriana	Serología[b]
Sida	Conteo de CD4
Trastornos endocrinos y metabólicos	
Hipotiroidismo	TSH
Hipopituitarismo	Prolactina
Hemocromatosis	Ferritina

[a] ANA, anticuerpos antinucleares; VSE, velocidad de sedimentación eritrocitaria; AASS/B, anticuerpos antisíndrome de Sjögren A (Ro) y B (La); DPP, derivado proteínico purificado de la tuberculina; TSH, hormona tiroidea estimulante; T3, triyodotironina; T4, tetrayodotironina.
[b] La serología incluye estudios específicos para una respuesta inmunitaria contra un organismo específico.

Como ejemplos de un SFM secundario, cerca del 30% de los pacientes con artritis reumatoide, el 40% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, y el 50% de los pacientes con síndrome de Sjögren tienen un SFM concomitante. Los pacientes con enfermedad reumática y SFM parecen experimentar un dolor articular desproporcionado con relación a su sinovitis. Esto debe considerarse durante el tratamiento de la condición reumática, ya que aumentar la dosis de la medicación antirreumática en ausencia de inflamación activa puede tener poco efecto en el dolor que está amplificado por el SFM. Los mejores resultados se obtienen tratando ambas condiciones de manera separada. Se debe advertir al paciente con enfermedad reumática y SFM concomitante de que puede producirse un aumento transitorio en los síntomas

de SFM con cada disminución de la dosis de glucocorticoides (SFM por retiro de esteroides); así que se puede requerir un aumento transitorio en la terapia usual del SFM. Esto es un fenómeno sorprendente, ya que los corticoides no son útiles en el tratamiento del SFM primario. Para evitar interferencias con la retirada de esteroides es preferible disminuir la dosis en pasos graduados a intervalos de, aproximadamente, 2 semanas. La tasa de descenso depende de la dosis actual: para los equivalentes de la prednisona a 60 mg/día, disminuir directamente a 30 mg/día, luego a pasos de 5 mg/dosis; de 30 mg/día a 15 mg/día, después a pasos de 2,5 mg/dosis hasta 5 mg/día, y luego a pasos de 1 mg/dosis, hasta suspender.

Las condiciones infecciosas e inflamatorias que parecen encontrarse asociadas con el SFM incluyen la hepatitis C, la tuberculosis, la sífilis y la enfermedad de Lyme. La prevalencia de la superposición depende de la prevalencia de la enfermedad infecciosa en la comunidad. Una práctica académica en un área endémica de la enfermedad de Lyme estudió 788 pacientes con infección aparente durante una media de 2,5 años (Steere et al 1993). El 20% de los individuos infectados con la enfermedad de Lyme cumplían los criterios para el SFM. Los síntomas del SFM se manifestaron a los 1-4 meses después de la infección, frecuentemente asociados con artritis de Lyme. Los signos de la enfermedad de Lyme a menudo se resuelven con tratamiento antibiótico, pero los síntomas del SFM, persisten con frecuencia. El mayor subgrupo de los 788 pacientes no tenía enfermedad de Lyme, pero reunían los criterios para el SFM o el síndrome de fatiga crónica.

No se ha explorado de manera formal la asociación de la endocarditis bacteriana subaguda y el SFM, pero los síntomas musculoesqueléticos característicos de la endocarditis (artralgias y mialgias) sugieren que puede producirse algún tipo de confusión diagnóstica.

Más adelante en este capítulo, se proporcionarán más detalles sobre el SFM relacionado con las anomalías en el eje hipotálamo-hipofisario hormonal.

PATOGÉNESIS

Hay evidencias que sugieren que el SFM es una enfermedad de procesamiento anormal de la información sensorial dentro del sistema nervioso central, y que exhibe una serie limitada de anomalías objetivas y reconocidas tanto fisiológicas como biológicas. Las técnicas funcionales cerebrales han apoyado esta conclusión. Por ejemplo, la tomografía computarizada de emisión de fotones únicos del SFM ha revelado un defecto de bajo flujo sanguíneo cerebral regional en el núcleo talámico, y en varios otros centros del procesamiento del dolor (Mountz et al 1995), que se correlaciona con los niveles de sustancia P en el líquido espinal. La resonancia magnética funcional cerebral proporciona aún más evidencia del aumento del proceso doloroso en el SFM (Gracely et al 2002). Adicionalmente, se ha demostrado que la sumación de procesos en la médula espinal es anormal en el SFM. Estos hallazgos apoyan la noción de que los pacientes con SFM realmente experimentan el dolor que dicen que tienen. Mientras que la causa inicial del SFM puede variar entre subgrupos de individuos, parece ser que el traumatismo físico o la enfermedad febril pueden encontrarse temporalmente relacionadas con el inicio del SFM en más del 60% de casos. La predisposición genética parece ser un factor en, por lo menos, dos subgrupos del SFM (Iyengar et al 2005).

El músculo en el síndrome de fibromialgia

Ya sea de manera espontánea o aprendido de su personal médico, los pacientes con SFM tienden a interpretar su dolor corporal como dolor muscular, fatiga muscular y rigidez muscular. Posiblemente haya sido esto lo que ha llevado a los investigadores del SFM a buscar alguna patología específica en los músculos afectados.

La aproximación no invasiva a esta pregunta ha incluido la medición de la fuerza muscular, el estudio de la función aeróbica bajo estrés, y la asesoría del estado de la microcirculación (Norregaard et al 1994). Estos estudios han fracasado en su intento de demostrar una diferencia real entre los pacientes con SFM y los sujetos control sanos, tanto en reposo como bajo una carga de trabajo submáxima.

Algunas aproximaciones más invasivas para el estudio del músculo esquelético en el SFM han involucrado el examen histológico de las secciones de tejido muscular por microscopia óptica, utilizando tinciones histoquímicas, y por microscopia electrónica. Algunos estudios mostraron anormalidades mitocondriales menores, atrofia de las fibras musculares tipo 2, rasgaduras de las fibras rojas, o fibras carcomidas (Yunus et al 1989), pero la evidencia no apunta a que el SFM sea específico de la degeneración o inflamación del músculo esquelético.

Investigaciones neuroquímicas

Se cree que existen varios mediadores neuroquímicos del dolor (sustancia P, factor de crecimiento neuronal, dinorfina A, glutamato, óxido nítrico, serotonina y noradrenalina), que desempeñan un papel en la patogénesis del SFM. Los primeros cinco de éstos serían considerados como pronociceptivos porque llevan o amplifican las señales aferentes, llevando al cerebro la percepción de aumento del dolor. Todos estos neuroquímicos pronociceptivos han sido medidos en líquidos biológicos de pacientes con SFM y en sujetos control sanos, con hallazgos que apoyan el concepto de amplificación objetiva del dolor. En contraste, las aminas biogénicas noradrenalina y serotonina, el fragmento péptido aminoterminal de la sustancia P, y los opioides endógenos se considera que son antinociceptivos, porque inhiben la transmisión de las señales nociceptivas.

Sustancia P

Una de las anormalidades más espectaculares y consistentes en el SFM ha sido el hallazgo de niveles elevados de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los individuos afectados (Russell 1998). Todos los estudios en seres humanos, hasta la fecha, que han medido la sustancia P en el LCR en pacientes con SFM han encontrado concentraciones promedio significativamente más altas (dos a tres veces más) de sustancia P que en el LCR de sujetos control sanos (Mountz et al 1995, Russell 1998, Vaeroy et al 1988). En contraste, los niveles de sustancia P en otros compartimentos, como la saliva, el suero y la orina, han sido normales en el SFM (Fischer, Hierl, Werle, Freitag y Eich, observaciones no publicadas). La elevación de sustancia P en el LCR del SFM no es debido a la dismunición de la actividad de la estearasa de la sustancia P del LCR, ya que la velocidad de segmentación de la sustancia P marcada por el LCR en el SFM fue normal.

La elevación de la sustancia P en el LCR no es única del SFM. También se han encontrado niveles elevados de sustancia P en el LCR en pacientes con enfermedades reumáticas dolorosas, tengan o no un SFM concomitante (Russell, observaciones sin publicar). En la osteoartritis dolorosa de la cadera, la elevación de la sustancia P del LCR previa al tratamiento quirúrgico retornó a sus valores normales después de una exitosa artroplastia total de cadera (reemplazo completo de la articulación de la cadera con componentes mecánicos), que dejó a los pacientes prácticamente libres de dolor (Nyberg et al 1995). En contraste, los niveles de sustancia P del LCR se encuentran más bajos de lo normal en las condiciones de dolor intenso crónico, incluyendo la neuropatía diabética (Tsigos et al 1993) y el dolor lumbar crónico (Sjostrom et al 1988).

Factor de crecimiento neuronal

Un hallazgo que, probablemente, se relaciona con las causas de la elevación de los niveles de sustancia P en el LCR es la evidencia de que el

factor de crecimiento neuronal se encuentra elevado en el LCR obtenido de los pacientes con SFM primario, pero no en el LCR de aquellos con SFM secundario (Giovengo et al 1999). Estos hallazgos proporcionan una clara evidencia neuroquímica de que existen diferentes subgrupos de pacientes con SFM, aunque la presentación de los síntomas y signos del SFM no sea clínicamente distinguible en los dos grupos (Wolfe et al 1990). En el SFM primario, se cree que el factor de crecimiento neuronal puede ser el responsable de la elevación de la sustancia P en el LCR a través de sus efectos de sensibilización central y neuroplasticidad. En el SFM secundario, es lógico creer que la inflamación característica de la condición reumática o infecciosa de base puede ser la responsable de la elevación de la sustancia P en el LCR.

Dinorfina A

La concentración de endorfina endógena en el LCR, incluyendo la dinorfina A, se ha encontrado normal o elevada en el SFM, por lo que parece poco probable que una falta de opioides endógenos sea la causa del dolor central en el SFM (Vaeroy et al 1991).

Serotonina

La noción de una alteración en el metabolismo de la serotonina en el SFM se torna particularmente evidente al comparar los estudios de los fluidos corporales de los pacientes con SFM y los de sujetos control sanos demográficamente pareados. Los hallazgos indican que el triptófano se encuentra bajo en el suero y en el LCR del SFM; la serotonina se encuentra disminuida en el suero del SFM, ya que está disminuida en las plaquetas periféricas; el 5-hidroxitriptófano, el intermedio entre triptófano y serotonina, y el ácido 5-hidroxiindol acético, el producto metabólico de la serotonina, se encuentran ambos disminuidos en el LCR del SFM (Russell et al 1992). Acorde con lo mencionado, la excreción urinaria del ácido 5-hidroxiindol acético fue menor de lo normal en pacientes con SFM, menor en pacientes femeninas con SFM que en pacientes masculinos con SFM, y menor en pacientes femeninos con SFM que en sujetos control femeninos sanos (Kang et al 1998). Incluso el número de puntos de provocación activos palpables se correlaciona con la concentración de serotonina en el SFM (Wolfe et al 1997b).

Noradrenalina

La concentración de metoxihidroxifenilglicol, el metabolito inactivo de la noradrenalina, es significativamente menor de lo normal en el LCR de los pacientes con SFM (Russell et al 1992). Considerando la posibilidad de que el nivel elevado de sustancia P en el LCR pueda disminuirse con un agonista α_2-adrenérgico, una muestra de LCR basal se recolectó de los pacientes con SFM, y luego se les administró tizanidina durante 2 meses, antes de recolectar las muestras con tratamiento de LCR (Russell, observaciones sin publicar). La sustancia P se midió en ambas muestras de LCR. El resultado fue una disminución significativa de sustancia P en el LCR (aunque no a niveles normales), y una mejoría simultánea en los síntomas clínicos. Desafortunadamente, estos dos cambios importantes no se correlacionaron el uno con el otro.

Citocinas

Actualmente, hay dos estudios que han evaluado de manera crítica el papel de las citocinas en la patogénesis del SFM (Gur et al 2002, Wallace et al 2001). Se encontraron hallazgos importantes, consistentes y relevantes. Comparado con los niveles de los controles, los niveles séricos de interleucina (IL)-8 fueron significativamente mayores en el SFM, y la IL-6 fue significativamente mayor en los cultivos de células mononucleares de la sangre periférica, comparado con sus controles. La IL-8 sérica se encontró elevada de manera más importante en individuos deprimidos, pero también se relacionó con la duración del SFM y la intensidad del dolor en el SFM. Es interesante saber que la producción de IL-8 *in vitro* se encuentra estimulada por la sustancia P.

Receptores pareados de proteína G

Se ha encontrado, en los pacientes con SFM, un receptor disfuncional específico pareado de proteína Gi en los leucocitos de la sangre periférica (Galeotti et al 2001). El fracaso de este receptor para ejercer su inhibición normal de la producción del AMP cíclico intracelular, por parte de la adenilato ciclasa, ha resultado en su aumento basal, y ha estimulado los niveles de AMP cíclico intracelular. Este defecto ha sido propuesto como la causa de la alodinia característica del SFM y como una prueba diagnóstica para el SFM.

Aspectos neuroendocrinos

Se ha demostrado que algunos ejes neuroendocrinos son disfuncionales en el contexto de los pacientes con SFM, pero la etiología de estas alteraciones todavía es incierta.

Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

En algunos pacientes con SFM, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal muestra una respuesta hormonal adrenocorticotrópica exagerada a la hipoglucemia inducida por la insulina o al ejercicio muy estresante. Los datos se leen de manera muy diferente con procedimientos de pinzamiento hipoglucémico e hiperinsulinémico altamente controlado, que muestran una respuesta inadecuada (o respuesta excesiva a la inhibición por retroalimentación) de la porción hipotalámica-hipofisaria del eje (Adler et al 1999). Se ha encontrado una pérdida de la fluctuación circadiana del cortisol plasmático, en algunos pacientes con SFM, con niveles elevados en la tarde y con excreción de cortisol reducida en orina de 24 horas (Crofford et al 1994). Hasta el 35% de los pacientes con SFM muestran una supresión anormal después de la administración de dexametasona. Se especula que estas alteraciones contribuyen a la baja tolerancia al estrés fisiológico en los pacientes con SFM.

Eje hipotálamo-hipofisario-gonadal

El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal fue implicado originalmente en el SFM primario porque las mujeres se encuentran afectadas con mayor frecuencia que los hombres, y porque la aparición del SFM es, con frecuencia, perimenopáusica. Cerca del 30% de las mujeres con SFM tiene una menopausia prematura causada por alguna cirugía (histerectomía u ooforectomía) o por terapia estrogénica insuficiente. Un número desproporcionadamente alto de pacientes con SFM (44%) tienen síndrome premenstrual, y su dolor se relaciona con la fase de su ciclo menstrual (Anderberg et al 1998). Mientras que la deficiencia de estrógenos puede ser un factor permisivo o un factor promotor en las mujeres con SFM, la hipótesis de las diferencias relacionadas con el género, en cuanto a la producción de serotonina en el sistema nervioso central, es una explicación más convincente (Nishizawa et al 1997).

Eje hipotálamo-hormona del crecimiento hipofisaria

Los estudios realizados por Moldofsky y colaboradores (Moldofsky et al 1975) introdujeron el concepto de que los pacientes con SFM pierden selectivamente la fase profunda del estadio IV del sueño no-REM. Ya que es en este estadio del sueño donde se libera la hormona del crecimiento humano, se postuló una hipótesis de que el SFM puede tener

una deficiencia de hormona del crecimiento humano. Una acción de esta hormona es estimular la producción hepática de un péptido de vida media larga llamado factor-1 de crecimiento insulina-like, el cual se ha encontrado que es deficiente en el SFM (Bennet et al 1997). En un estudio controlado con placebo, la administración parenteral de hormona del crecimiento humano produjo una disminución significativa de los síntomas clásicos, con un retardo en la aparición de la respuesta de cerca de 6 meses (Bennet et al 1998). Cuando se retiró el tratamiento, los síntomas retornaron. Desafortunadamente la terapia con hormona del crecimiento es muy cara (más de 1.000 dólares al mes), y existe preocupación acerca de los efectos premalignos de la elevación del factor-1 de crecimiento insulina-like por períodos prolongados. La administración de piridostigmina a los pacientes con SFM bloquea la inhibición de la somatostatina sobre la liberación de hormona del crecimiento durante el ejercicio (Paiva et al 2002).

Predisposición genética

Cerca de un tercio de los pacientes con SFM informa que otro miembro de su familia, usualmente femenino, tiene una condición dolorosa crónica similar o ya ha sido diagnosticado de SFM (Russell, observaciones sin publicar). Varios estudios publicados han documentado patrones familiares, y algunos han predicho una forma autosómica dominante de herencia para el SFM (Buskila et al 1996). Se han propuesto varios genes como candidatos para explicar directamente las alteraciones metabólicas específicas que se han observado consistentemente en el SFM. Un estudio reciente de 80 familias con múltiples casos de SFM, ha examinado un total de ocho marcadores, localizando las regiones genómicas del transportador de serotonina (HTTLPR, tres marcadores regionales) en el cromosoma 17, el receptor 2A de la serotonina (HTR2A, tres marcadores regionales) en el cromosoma 13, y el antígeno de histocompatibilidad (HLA, dos marcadores regionales) en una región del cromosoma 6 (Iyengar et al 2005). No se encontró evidencia de relación alguna con la región HTTLPR. Las familias con una edad de presentación más tardía se relacionaron con la región HLA (Puntuación lod 3.02), sugiriendo una patogénesis mediada por el sistema inmunitario. En la región HTR2A, los resultados indicaron una relación moderadamente fuerte con las familias, con una edad de aparición más temprana, menos dolor intenso, menos niveles de depresión, y ausencia del síndrome de colon irritable (Puntuación lod 5.56).

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Aún no existe cura para el SFM, por lo que su manejo es inespecífico, multimodal, expectante y sintomático. Los objetivos son reducir el dolor, mejorar el sueño, restaurar la función física, mantener la interacción social y restablecer el equilibrio emocional. Otra meta razonable es reducir la necesidad de utilizar recursos de atención en salud. Para conseguir estas metas, los pacientes necesitan una combinación de educación, ejercicio, terapia física, medicación y apoyo social.

Relación médico-paciente

Los médicos son críticos en el manejo del SFM ya que ellos deben ser los primeros en considerar el diagnóstico en el contexto clínico adecuado, saber cómo evaluar al paciente, dar instrucciones sobre el trastorno, y guiar las contribuciones del personal paramédico. Algunos médicos consideran que los sujetos con SFM son pacientes difíciles en quienes la terapia es raramente exitosa (Crofford & Clauw 2002). Este nihilismo terapéutico es claramente contraproducente y puede actuar como una profecía para el propio médico. Con esa actitud, no es raro que los pacientes con SFM se tornen defensivos, reactivos, hostiles y enfadados por la forma en que son tratados.

Mientras que los pacientes con dolor agudo son frecuentemente tratados con empatía, los pacientes con dolor crónico tienden a ser considerados con sospecha. Puede ser que el médico de atención primaria no considere inicialmente el SFM como una explicación para los síntomas del paciente. Se realizará un examen de rutina, algunos exámenes de laboratorio, y puede que se soliciten radiografías buscando una explicación. Nadie discute esta aproximación inicial. Sin embargo, con frecuencia se encontrará algún cambio degenerativo menor o inespecífico, como un osteófito o una protrusión benigna de un disco vertebral, y será ofrecido como la causa de los síntomas sin tener en cuenta el contexto general. Los intentos de tratamiento pueden incluir la administración de analgésicos, que no proporcionan el alivio adecuado. El paciente y el doctor pronto se sentirán frustrados y mutuamente desencantados.

Desde el punto de vista del médico, este resultado puede provocar sospechas con relación a la veracidad del paciente: «a lo mejor se lo inventa, busca medicación», o «todo está en su cabeza» y «debería ser enviada a un psiquiatra». Sintiéndose impotente e impaciente, al doctor no le agrada ver al paciente ni quiere responder a sus múltiples preguntas. El resultado puede ser la evasión, la agresividad pasiva, e incluso una hostilidad franca hacia el paciente. Desde el punto de vista del paciente, frustración y decepción ante los intentos de tratamiento pueden generar desconfianza y pueden provocar con frecuencia visitas autodirigidas a múltiples especialistas. Al no saber cómo leer los síntomas adecuadamente, el paciente escogerá de manera inadecuada el campo de la especialidad, donde se realizarán otros exámenes aún más caros a medida que la ansiedad del paciente crece y el diagnóstico sigue siendo dudoso.

El número promedio de disciplinas médicas consultadas después del desarrollo de dolor ampliamente distribuido fue de cinco y llegaba en algunos casos hasta 14. A finales de la década de 1970, los pacientes en Estados Unidos tenían síntomas de SFM durante 9 años, de promedio, antes de ser diagnosticados. A medida que el conocimiento de esta enfermedad se ha extendido, se ha reducido el tiempo de diagnóstico a menos de 3 años.

Concepto de la decisión compartida

Un estudio exploró las maneras en las cuales la interacción médico-paciente puede optimizarse. Los resultados preliminares han indicado que la toma de decisiones compartida (Charles et al 1997) mejora la satisfacción tanto del paciente como del médico, mientras crea ambiente para un mejor resultado (Bieber et al 2003). La mayoría de los pacientes favorecen este estilo interactivo de cuidados. El concepto de las decisiones compartidas insiste en el valor del intercambio mutuo de la información crítica, hasta llegar a un acuerdo entre el médico y el paciente sobre las aproximaciones diagnósticas y terapéuticas. Por ejemplo, el doctor puede exponer las opciones de tratamiento disponibles, y enumerar los pros y los contras asociados con cada uno de ellos. El paciente puede revelar algún legado cultural, miedos, espectativas, creencias y actitudes. El plan de acción que puede resultar de esta interacción será dinámicamente robusto, pero flexible a nueva información.

Técnicas de relajación

Las técnicas de relajación, como la relajación muscular progresiva (Jacobsonian), autohipnosis o biorretroalimentación, han sido recomendadas para algunos pacientes con SFM (Burckhardt 2002).

Técnicas cognitivo-conductuales

Varios estudios han examinado los efectos de las terapias cognitivo-conductuales en los pacientes con SFM, y han demostrado tener efec-

tos positivos en las puntuaciones de dolor, en el manejo del dolor, en la actitud hacia el dolor, en la depresión y en el funcionamiento físico (Burckhardt 2002). La mejoría con frecuencia se mantuvo durante varios meses, y existe evidencia de que los seguimientos con sesiones de recuerdo pueden prolongar los efectos.

Grupos de apoyo

Los grupos de apoyo han sido considerados por muchos un clima para el aprendizaje de disconformidad y agitación. Por otro lado, unirse a un grupo de autoayuda adecuadamente orientado puede ser un paso importante para que el paciente con SFM llegue a un buen término con su enfermedad. Los grupos de autoayuda pueden proporcionar muchos aspectos de la educación del paciente.

Ejercicio y terapia física

El ejercicio aeróbico se encuentra entre las primeras estrategias no farmacológicas recomendadas para los pacientes con SFM, y la evidencia de su beneficio continúa siendo bastante convincente (Burckhardt 2002). Si se hace con bajo impacto, con una intensidad suficiente para cambiar la capacidad aeróbica, el ejercicio puede reducir el dolor, mejorar el sueño, equilibrar el humor, generar energía, instilar nuevas perspectivas, restaurar la función cognitiva y facilitar una sensación de bienestar (Jones & Clark 2002). Los pacientes que logran hacer ejercicio tienen un impacto menos negativo del SFM en sus vidas. Las metas principales del ejercicio son mantener la función para las actividades del día a día y prolongar la vida a través de la adecuación cardiovascular.

Se reconoce que el ejercicio puede empeorar el dolor si se hace de manera muy vigorosa o en el momento inadecuado del tratamiento. Cuando se visitan por primera vez, los pacientes con SFM suelen encontrarse desacondicionados, y han aprendido a temer al dolor inducido por el ejercicio inapropiado. El músculo esquelético que está desacostumbrado al ejercicio vigoroso se encuentra más propenso al microtrauma, que causa dolor localizado, y puede facilitar el desarrollo de más dolor diseminado. Por ello, al prescribir ejercicio a los pacientes con SFM, se deben considerar algunos principios lógicos (Jones y Clark 2002). Empezar con ejercicio de baja intensidad, como caminar en una piscina, y minimizar las contracciones musculares excéntricas. Se facilitará la continuación del programa de ejercicio a medida que la reducción del dolor se hace aparente. El papel de la piridostigmina en este proceso se encuentra documentado (Paiva et al 2002).

Modalidades físicas

La mayoría de los pacientes informan beneficios del calor en forma de un baño caliente, botellas de agua caliente, paños de calor eléctrico o sauna. Muchos pacientes con SFM encuentran que un baño caliente o ducha puede ser más efectivo que un analgésico para la cefalea, el dolor corporal y la rigidez. La aplicación de calor puede relajar los músculos, facilitar el ejercicio y mejorar la sensación de bienestar. Otros prefieren la aplicación de frío. Otros presentan beneficios con los masajes leves que progresan a un formato de sedación profunda, ayudándoles a reducir la tensión muscular.

Medicación

Se está progresando mucho en el desarrollo de medicación efectiva para el tratamiento del SFM. Algunos de los nuevos agentes ya se encuentran disponibles, mientras que otros se encuentran a punto de ser lanzados.

Analgésicos

Los analgésicos deben representar un componente importante de un programa multimodal de tratamiento para los pacientes con SFM (véase Cuadro 44.2). Ya que a menudo no es posible eliminar completamente el dolor en el SFM usando sólo analgésicos, el objetivo principal es reducir la incomodidad de manera suficiente para mejorar la calidad de vida, mientras se minimizan los efectos secundarios. Puede que el mayor valor de estos agentes sea contribuir sinérgicamente con otra medicación. Los pacientes con síntomas leves pueden beneficiarse de un antiinflamatorio no esteroideo, mientras que el dolor en el extremo más intenso del espectro requerirá tramadol y, a lo mejor, un agente anticonvulsivo.

Cuadro 44.2 Medicación usada en el tratamiento del síndrome de fibromialgia

Analgésicos simples
- Antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, naproxeno)
- Paracetamol

Analgésicos compuestos
- Tramadol

Agonistas y antagonistas de las aminas biogénicas
- Tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, doxepina, ciclobenzaprina)
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, citalopram, sertralina, paroxetina)
- Inhibidores de la recaptación equilibrada de serotonina y noradrenalina (duloxetina)
- Inhibidores de la recaptación de serotonina con énfasis en la noradrenalina (milnacipram)
- Antagonistas de los receptores de serotonina (tropisetrón)
- α_2-adrenérgicos (tizanidina)
- 5-hidroxitriptófano

Anticonvulsivos
- Gabapentina, pregabalina

Hipnóticos
- Antihistamínicos
- Zolpidem, zaleplón

Relajantes musculares
- Benzodiacepinas (clonacepam, alprazolam)
- Otros (carisoprodol, metocarbamol, baclofeno)

Anestésicos locales
- Lidocaína o inyecciones de bupivacaína

Antagonistas de los receptores de los neurotransmisores
- Antagonista del receptor NMDA (ketamina, dextrometorfano)
- Antagonista del bloqueador del receptor NK_1

El uso de opioides en pacientes con SFM está controvertido. La opinión de los autores es que los opioides no deberían usarse en los pacientes con SFM hasta que estudios clínicos bien diseñados y controlados muestren un beneficio inequívoco. Cuando los pacientes toman un opioide, se recomienda el tratamiento activo de sus efectos secundarios, como el estreñimiento. El objetivo del opioide en los casos graves no debería ser sólo el alivio del dolor sino la demostración clara de la mejoría de la función física. Estos medicamentos deben suspenderse y nunca más reiniciarlos si no se logra mejoría de la función física, si los efectos secundarios son difíciles de controlar o si aparecen conductas desadaptativas.

Agonistas de las aminas biogénicas

La síntesis de serotonina puede encontrarse aumentada por la administración del 5-hidroxitriptófano, que se beneficia de la cinética unilateral de la conversión de la serotonina. Se ha encontrado efectivo en dosis de 100 mg tres veces al día (Caruso et al 1990), y se encuentra disponible en cualquier farmacia en Estados Unidos. Algunos de los medicamentos agonistas de las aminas biogénicas tienen sinergia con los analgésicos y, por tanto, se dan preferentemente en combinación. Los antidepresivos tricíclicos se usan casi siempre en dosis bajas, para mejorar el sueño y para potenciar los efectos de los analgésicos. La mayor experiencia disponible es sobre la amitriptilina en dosis bajas (10-25 mg) dadas en la noche para mejorar el sueño. La ciclobenzapirina es un medicamento comparable, y su dosis nocturna es de 5-10 mg. Una combinación de fluoxetina y amitriptilina demostró ser más efectiva que cualquiera de las dos sola (Goldenberg et al 1996).

El tramadol fue una medicación cuyo diseño mejoró a los tricíclicos. La inhibición de la recaptación, se combinó con un agonismo opioide leve. Se encuentra disponible desde hace muchos años, pero sólo recientemente ha demostrado reducir el impacto del dolor en los pacientes con SFM (Russell et al 2000). Como monoterapia, reduce significativamente la gravedad de la experiencia dolorosa. En combinación con paracetamol, se ha encontrado una sinergia sustancial (Bennet et al 2003). Las náuseas y sensación de mareo pueden ser limitantes al principio en cerca del 20% de pacientes, pero al iniciar la terapia con una sola pastilla a la hora de dormir, por 1-2 semanas puede reducir su frecuencia y permitir un aumento progresivo de la dosis de cerca de una pastilla cada 4 días hasta alcanzar niveles terapéuticos plenos.

Una dosis clásica de mantenimiento para el SFM es de 300-400 mg al día en tres o cuatro dosis divididas, acompañado de paracetamol, 2-3 g diarios en dosis divididas.

Fármacos en desarrollo

Agonistas de la serotonina-noradrenalina

Los medicamentos inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina se desarrollaron para el tratamiento de la depresión, pero con las dosis usuales antidepresivas, estos agentes no fueron efectivos como monoterapia para el dolor corporal en el SFM. Se han desarrollado y evaluado dos tipos nuevos de agentes antidepresivos que inhiben la recaptación tanto de serotonina como de noradrenalina en el SFM. Éstos incluyen, un tipo que presenta casi igual actividad en la inhibición de la recaptación de serotonina y de noradrenalina, representado por la duloxetina, y otro tipo, en el cual la inhibición de la recaptación de noradrenalina se ve favorecida sobre la de la serotonina, representado por el milnacipram. Hay evidencia fragmentada que indica que tanto la duloxetina como el milnacipram son efectivos en el control del dolor corporal del SFM, y son bien tolerados (Arnold et al 2004). La duloxetina ha sido lanzada en Estados Unidos para otras indicaciones.

Antagonistas de los receptores de la serotonina

El topisetrón es un antagonista del 5-HT_3 que ha sido sometido a estudios controlados en Europa para el tratamiento del SFM (Stratz et al 2001). Se comparó un grupo que presentó una respuesta rápida y una disminución constante de la intensidad del dolor con un grupo que, prácticamente, no mostró respuesta alguna. Parece existir una curva de respuesta según dosis, en forma de campana, con los mejores efectos encontrados en pacientes que recibían 5 mg de topisetrón (tasa de respuesta 39%), pero el efecto se pierde con dosis más altas. El tratamiento con tropisetrón fue bien tolerado, y únicamente limitado por sus efectos gastrointestinales colaterales.

Antagonistas del receptor de neurocinina-1

Como la sustancia P desempeña un papel tan importante en la patogénesis del SFM, el descubrimiento y caracterización de los receptores de la sustancia P (receptores neurocinina-1, NK_1) dio lugar a nuevas esperanzas de desarrollar opciones terapéuticas más específicas. Desafortunadamente, éstas fracasaron en demostrar actividad analgésica (Russell 2002).

Antagonistas del receptor NMDA

La sensibilización central puede inhibirse o atenuarse mediante antagonistas del receptor NMDA. Se han estudiado dos antagonistas del receptor NMDA, la ketamina y el dextrometorfano, y se encontró que presentaban efectos beneficiosos en el dolor y la alodinia (Henriksson y Sorensen 2002). En el caso de la ketamina, cerca del 50% de los pacientes con SFM se beneficiaron, pero no el 50% restante. El concepto de subgrupos del SFM avanzó debido a estos hallazgos, ya que la ketamina claramente identificaba los sujetos que respondían y los que no respondían de entre pacientes con SFM comparables en el resto de aspectos. La utilidad de la ketamina como agente terapéutico se limitó por la frecuente ocurrencia de efectos psicotrópicos adversos, como disturbios psíquicos (sentimiento de irrealidad, percepción alterada de la imagen corporal, modulación de la audición y de la visión, mareos, ansiedad, agresividad y náuseas). El dextrometorfano, que tiene un perfil de efectos adversos menor que el de la ketamina, se administró oralmente a los pacientes con SFM en combinación con tramadol (Clark y Bennett 2000). La idea de usar una combinación de un antagonista del receptor de NMDA y un opioide débil fue para aumentar el efecto antinociceptivo, mantener bajos los efectos adversos y disminuir el desarrollo de tolerancia a los opioides. Se obtuvo una respuesta favorable en el 58% de los sujetos con SFM. La investigación concluyó que esta combinación puede ser prometedora para cierto subgrupo de pacientes con SFM, a lo mejor seleccionados por un estudio de respuesta a la ketamina parenteral.

Anticonvulsivos

Los anticonvulsivos tienen el potencial de aumentar el umbral del dolor de la despolarización de las fibras, como lo hacen en las neuronas centrales para reducir la actividad convulsiva. La pregabalina es un ligando para la subunidad $\alpha_2\delta$ de los receptores de los canales del calcio dependientes de voltaje, que tiene actividad analgésica, ansiolítica y anticonvulsiva en modelos animales. Reduce la liberación de varios neuroquímicos, incluyendo el glutamato, la noradrenalina y la sustancia P. También es efectiva reduciendo la intensidad del dolor corporal, aumentando la calidad del sueño y reduciendo la fatiga en el SFM (Crofford et al 2004).

La Tabla 44.4 proporciona los valores del número necesario para tratar (NNT), junto con los intervalos de confianza del 95% para varios medicamentos usados en el tratamiento del SFM, siendo las medidas de los resultados seleccionadas, la mejoría del 30 o del 50% en la escala visual analógica del dolor. Cabe destacar que el cálculo del NNT para los medicamentos tricíclicos se obtuvo de un metaanálisis, por lo que este valor puede no ser directamente comparable con los otros. El milnacipram y la pregabalina parecen ser ligeramente más eficaces que los demás, necesitando solamente 4 o 5 pacientes tratados para lograr un resultado satisfactorio.

Manejo de los problemas específicos asociados

Manejo de los trastornos del sueño

Desde la descripción original del sueño disfuncional en personas con SFM, está claro que este síntoma debería ser un aspecto de la terapia. Sin embargo, el manejo del insomnio en los pacientes con SFM con-

Tabla 44.4 Número de pacientes con síndrome de fibromialgia que es necesario tratar para conseguir una mejoría clínicamente relevante en el dolor autorreferido

Fuente	Medicación	Dosis[a]	n	Resultado[b]	Número que es necesario tratar (intervalo de confianza 95%)
O´Malley et al 2004	Antidepresivos tricíclicos[c]	Varios	403	«Mejoría»	4 (3-6)
Bennett et al 2003	Ultracet (acetaminofeno 325 mg y tramadol 37,5 mg)	225/1.950 mg	156	50%	6 (3-4)
Crofford et al 2002	Pregabalina	450 mg	130	50%	6 (4-17)
Gendreau 2004	Milnacipram	400 mg 200 mg	62 62	50% 50%	4 (3-12) 13 (5-)
Arnold et al 2004	Duloxetina	120 mg	102	50%	9 (4-207)

[a] *La dosis diaria se administra en dosis divididas.*
[b] *Se especificó que el resultado era la variable global dicotómica «mejoría», y el número que es necesario tratar fue calculado en base a la diferencia del riesgo de un metaanálisis de 10 estudios.*
[c] *Tricíclicos se refiere a varios medicamentos antidepresivos tricíclicos (principalmente, amitriptilina y ciclobenzaprina) estudiados colectivamente en un metaanálisis, pero la base de datos también incluyó estudios sobre la maprotilina, S-adenosilmetionina, citalopram y fluoxetina.*

tinúa siendo inespecífico y empírico. Las aminas sedantes biogénicas tricíclicas de recaptación, como la amitriptilina y la ciclobenzaprina, son los medicamentos más habitualmente prescritos para el insomnio en el SFM. Pueden producir taquifilaxia, pero una pausa de 1 mes restaura su efectividad (Carette et al 1994). Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina son tan estimulantes que pueden interferir con el sueño, por lo que deben tomarse por la mañana, y nunca antes de acostarse. Las benzodiacepinas, como el alprazolam y el clonacepam, reducen la ansiedad para permitir menos problemas en la inducción del sueño en el SFM, y el clonacepam puede ayudar a controlar las mioclonías nocturnas cuando son una comorbilidad del SFM. Ciertos nuevos medicamentos hipnóticos, como la zopiclona y el zolpidem, mejoran el sueño sin corregir los disturbios en el patrón de sueño del electrogastrograma, y sin mucha influencia en el dolor del SFM (Moldofsky et al 1996). Un nuevo anticonvulsivo, la pregabalina, tiene propiedades sedantes en adición a la antinocicepción en el SFM (Tremont-Lukats et al 2000). Se ha informado que el oxibato sódico (Xyrem) mejora el sueño en pacientes con SFM, pero los estudios controlados se encuentran pendientes.

Manejo de la fatiga

La fatiga en el SFM es debida, probablemente, a la pérdida de sueño. Adicionalmente, algunas personas con SFM están suficientemente deprimidas como para que al realizar las actividades normales, éstas parezcan ser interminables. El solapamiento del SFM con condiciones médicas, como el síndrome de sueño-apnea, hipotiroidismo, diabetes, infeccion crónica o la anemia, también pueden restar energía, por lo que debería incluirse en el diagnóstico diferencial. El ejercicio leve puede reducir la fatiga en el SFM. Para los pacientes que quedan agotados antes del final del día, la repartición de las tareas diarias intercaladas con períodos de descanso obligatorios pueden hacer que se conserve la energía.

La terapia farmacológica de la fatiga en el SFM se basa, principalmente, en la mejoría del descanso que se obtiene de los inhibidores de la recaptación de la amina biogénica tricíclica, como la amitriptilina y la ciclobenzaprina. Una dosis necesariamente grande de estos fármacos puede causar sedación del día siguiente, que es indistinguible de la fatiga, pero se puede evitar este efecto sumando un inhibidor de la recaptación selectiva de la serotonina, como la fluoxetina, por la mañana (Goldenberg et al 1996).

Manejo de la disautonomía

La hipotensión ortostática puede responder a la ingesta libre de agua, al aumento de la sal en la dieta, y/o al uso de medias compresivas, pero ocasionalmente puede requerir la adición de un mineralocorticoide (Borg-Stein 2002). Es adecuado evitar el uso de la cafeína y de la nicotina. La disautonomía del ritmo cardíaco está considerada más un marcador de la enfermedad que un síntoma que requiera intervención.

Manejo del síndrome del intestino irritable

El tratamiento del síndrome del intestino irritable en el SFM se centra en las medidas generales, como la adaptación dietaria: evitar la cafeína, el alcohol, las grasas o alimentos específicos que se haya identificado que empeoren los síntomas. Se podrá usar la medicación sintomática y selectiva, dependiendo de la forma predominante del síndrome del intestino irritable (predominio del estreñimiento, predominio de la diarrea, o combinacion de estreñimiento y diarrea) que experimente el paciente. El dolor puede tratarse con agentes antiespasmódicos y tricíclicos. Para la forma con predominio de la diarrea, se pueden usar agentes antidiarreicos clásicos, como la loperamida y el difenoxilato. En los casos refractarios, se pueden considerar la colestiramina y los antibióticos. El alosetrón (Lotronex) se encuentra indicado para los casos graves. Para la forma con predominio del estreñimiento, puede ayudar una dieta rica en fibra y laxantes osmóticos, como la lactulosa, el metamucil y el sorbitol, o las preparaciones magnésicas. El tegaserod maleato (Zelnorm) ha sido aprobado en Estados Unidos para los casos más resistentes.

Manejo del síndrome de la vejiga irritable

El tratamiento de la vejiga irritable o del síndrome uretral en el SFM incluye medidas generales y medicación. Es importante mantener una ingesta alta de líquidos, evitar comidas que irritan la vejiga (frutas y zumos de frutas), y hacer regularmente ejercicios del suelo pélvico. La medicación que puede ser útil incluye los antiespasmódicos, los relajantes musculares, los anestésicos urinarios y los agentes tricíclicos. La biorretroalimentación ha sido beneficiosa en algunos casos.

PERSPECTIVAS

Los últimos 20 años han sido testigos de tremendos progresos en el entendimiento del SFM y de su aceptación como una condición clínica

merecedora de estudios serios. Ha hecho la transición gradual de ser percibida como un trastorno psicogénico a un síndrome clínico con alteraciones objetivas reconocidas a nivel neurosensorial y en el sistema nervioso autonómico. Los criterios de la clasificación de 1990 del American College of Rheumatology han proporcionado confianza para la comparación de las cohortes de estudios de investigación. Los nuevos medicamentos enfocados en el control del dolor crónico nociceptivo y no nociceptivo ofrecen beneficios clínicos sustanciales con un mínimo de efectos adversos. A pesar de estos grandes avances, muchas preguntas permanecen sin respuesta con relación a la presentación clínica del SFM, su historia natural, su patogenia y su tratamiento óptimo. Es alentador observar que los jóvenes clínicos y los investigadores examinan el SFM con la mente abierta, y aceptan el reto para avanzar más, hacia el progreso en esta enfermedad.

Bibliografía

Aaron L A, Bradley L A, Alarcon G S et al 1996 Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness. Arthritis and Rheumatism 39:436–445 (See comment)

Adler G K, Kinsley B T, Hurwitz S et al 1999 Reduced hypothalamic–pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. American Journal of Medicine 106:534–543

Ahles T A, Khan S A, Yunus M B et al 1991 Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. American Journal of Psychiatry 148:1721–1726

Anderberg U M, Marteinsdottir I, Hallman J et al 1998 Variability in cyclicity affects pain and other symptoms in female fibromyalgia syndrome patients. Journal of Musculoskeletal Pain 6(4):5–22

Arnold L M, Lu Y, Crofford L J et al for the Duloxetine Fibromyalgia Trial Group 2004 A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis and Rheumatism 50(9):2974–2984

Bennett R M, Cook D M, Clark S R et al 1997 Hypothalamic–pituitary–insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. Journal of Rheumatology 24:1384–1389

Bennett R M, Clark S C, Walczyk J 1998 A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. American Journal of Medicine 104:227–231

Bennett R M, Kamin M, Karim R et al 2003 Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. American Journal of Medicine 114:537–545

Bieber C, Müller K, Blumenstiel K et al 2003 Erfassung der Effekte gemeinsamer Therapieentscheidung bei der Behandlung chronischer Schmerzpatienten—Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozeß. In: Scheibler F, Pfaff H (eds) Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozeß—shared decision-making. Juventa, Weinheim, p 203–213

Borg-Stein J 2002 Management of peripheral pain generators in fibromyalgia. Rheumatic Disease Clinics of North America 28:305–317

Brand K, Kristjanson L, Wisniewski S et al 2004 Development of the fibromyalgia bladder index. Journal of Musculoskeletal Pain 13(suppl):46

Burckhardt C S 2002 Nonpharmacologic management strategies in fibromyalgia. Rheumatic Disease Clinics of North America 28:291–304

Buskila D 1996 Fibromyalgia in children—lessons from assessing nonarticular tenderness. Journal of Rheumatology 23:2017–2019

Buskila D, Neumann L, Hazanov I et al 1996 Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. Seminars in Arthritis and Rheumatism 26:605–611

Buskila D, Neumann L, Vaisberg G et al 1997 Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. Arthritis and Rheumatism 40:446–452

Carette S, Bell J J, Reynolds W J et al 1994 Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind clinical trial. Arthritis and Rheumatism 37:30–40

Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M et al 1990 Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. Journal of International Medical Research 18:201–209

Charles C, Gafni A, Whelan T 1997 Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (Or it takes at least two to tango). Social Science and Medicine 44:681–692

Clark S R, Bennett R M 2000 Supplemental dextromethorphan in the treatment of fibromyalgia. A double blind, placebo controlled study of efficacy and side-effects. Arthritis and Rheumatism 43:333

Crofford L J, Clauw D J 2002 Fibromyalgia: where are we a decade after the American College of Rheumatology classification criteria were developed? Arthritis and Rheumatism 46:1136–1138

Crofford L J, Pillemer S R, Kalogeras K T et al 1994 Hypothalamic–pituitary–adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 37:1583–1592

Crofford L, Russell I J, Mease P et al 2002 Pregabalin improves pain associated with fibromyalgia syndrome in a multicenter, randomized, placebo-controlled monotherapy trial. Arthritis and Rheumatism 45:S613

Crofford L J, Robotham M C, Mease P J et al and the Pregabalin 1008-105 Study Group 2004 Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis and Rheumatism (in press)

Engstrom-Laurent A, Hallgren R 1987 Circulating hyaluronic acid levels vary with physical activity in healthy subjects and in rheumatoid arthritis patients. Relationship to synovitis mass and morning stiffness. Arthritis and Rheumatism 30:1333–1338

Epstein S A, Kay G, Clauw D et al 1999 Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. Psychosomatics 40:57–63

Galeotti N, Ghelardini C, Zippi M et al 2001 A reduced functionality of Gi proteins as a possible cause of fibromyalgia. Journal of Rheumatology 28:2298–2304

Gendreau R M 2004 Milnacipran treatment for fibromyalgia syndrome. Arthritis and Rheumatism 99:99

Gerwin R D, Shannon S, Hong C-Z et al 1995 Identification of myofascial trigger points: inter-rater agreement and effect of training. Journal of Musculoskeletal Pain 3(suppl 1):55

Giovengo S L, Russell I J, Larson A A 1999 Increased concentrations of nerve growth factor (NGF) in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. Journal of Rheumatology 26:1564–1569

Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C et al 1996 A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 39:1852–1859

Gracely R H, Petzke F, Wolf J M et al 2002 Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 46(5):1333–1343

Gupta M A, Moldofsky H 1986 Dysthymic disorder and rheumatic pain modulation disorder (fibrositis syndrome): a comparison of symptoms and sleep physiology. Canadian Journal of Psychiatry 31:608–616

Gur A, Karakoc M, Nas K et al 2002 Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. Journal of Rheumatology 29(2):358–361

Harden R N, Bruehl S P, Gass S et al 2000 Signs and symptoms of the myofascial pain syndrome: a national survey of pain management providers. Clinical Journal of Pain 16:64–72

Henriksson K G, Sorensen J 2002 The promise of *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists in fibromyalgia. Rheumatic Disease Clinics of North America 28:343–351

Iyengar S, Arnold L M, Khan M A et al 2005 Genetic linkage of fibromyalgia syndrome to the serotonin receptor 2A region of chromosome 13 and the HLA region on chromosome 6. Genes and Immunity (in press)

Jones K D, Clark S R 2002 Individualizing the exercise prescription for persons with fibromyalgia. Rheumatic Disease Clinics of North America 28:419–4xi

Kang Y-K, Russell I J, Vipraio G A et al 1998 Low urinary 5-hydroxyindole acetic acid in fibromyalgia syndrome: evidence in support of a serotonin-deficiency pathogenesis. Myalgia 1:14–21

Moldofsky H 2002 Management of sleep disorders in fibromyalgia. Rheumatic Diseases Clinics of North America 28:353–365

Moldofsky H, Scarisbrick P, England R et al 1975 Musculoskeletal symptoms and NREM sleep disturbance in patients with 'fibrositis syndrome' and healthy subjects. Psychosomatic Medicine 37:341–351

Moldofsky H, Lue F A, Mously C et al 1996 The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double blind, placebo controlled, modified crossover study. Journal of Rheumatology 23:529–533 (See comments)

Mountz J M, Bradley L A, Modell J G et al 1995 Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. Arthritis and Rheumatism 38:926–938

Nishizawa S, Benkelfat C, Young S N et al 1997 Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 94:5308–5313

Norregaard J, Bulow P M, Danneskiold-Samsoe B 1994 Muscle strength, voluntary activation, twitch properties, and endurance in patients with fibromyalgia. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 57:1106–1111

Nyberg F, Liu Z, Lind C et al 1995 Enhanced CSF levels of substance P in patients with painful arthrosis but not in patients with pain from herniated lumbar discs. Journal of Musculoskeletal Pain 3(suppl 1):2

O'Malley P G, Balden E, Tomkins G et al 2004 Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. Journal of General Internal Medicine 15:659–666

Paiva E S, Deodhar A, Jones K D et al 2002 Impaired growth hormone secretion in fibromyalgia patients: evidence for augmented hypothalamic somatostatin tone. Arthritis and Rheumatism 46:1344–1350

Park D C, Glass J M, Minear M et al 2001 Cognitive function in fibromyalgia patients. Arthritis and Rheumatism 44:2125–2133

Raphael K G, Widom C S, Lange G 2001 Childhood victimization and pain in adulthood: a prospective investigation. Pain 92(1,2):283–293

Reynolds M D 1983 The development of the concept of fibrositis. Journal of the History of Medicine and Allied Sciences 38:5–35

Rivner M H 2001 The neurophysiology of myofascial pain syndrome. Current Pain and Headache Reports 5:432–440

Russell I J 1998 Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. American Journal of the Medical Sciences 315:377–384

Russell I J 2002 The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. Rheumatic Disease Clinics of North America 28:329–342

Russell I J, Vaeroy H, Javors M et al 1992 Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 35:550–556

Russell I J, Kamin M, Bennett R M et al 2000 Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. Journal of Clinical Rheumatology 6:250–257

Simons D G 1976 Muscle pain syndrome—part 2. American Journal of Physical Medicine 55:15–42

Simons D G, Mense S 1998 Understanding and measurement of muscle tone as related to clinical muscle pain. Pain 75:1–17

Simons D G, Travell J G, Simons L S 1999 Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual, vol 1. Upper half of body. Williams & Wilkins, Baltimore
Sjostrom S, Tamsen A, Hartvig P et al 1988 Cerebrospinal fluid concentrations of substance P and (met)enkephalin-Arg6-Phe7 during surgery and patient-controlled analgesia. Anesthesia and Analgesia 67:976–981
Smythe H 1989 Fibrositis syndrome: a historical perspective. Journal of Rheumatology 19(suppl):2–6
Steere A, Taylor E, McHugh G L et al 1993 The overdiagnosis of Lyme disease. Journal of the American Medical Association 269:1812–1816
Stratz T, Farber L, Varga B et al 2001 Fibromyalgia treatment with intravenous tropisetron administration. Drugs Under Experimental and Clinical Research 27:113–118
Tremont-Lukats I W, Megeff C, Backonja M M 2000 Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. Drugs 60:1029–1052
Tsigos C, Diemel L T, Tomlinson D R et al 1993 Cerebrospinal fluid levels of substance P and calcitonin-gene-related peptide: correlation with sural nerve levels and neuropathic signs in sensory diabetic polyneuropathy. Clinical Science 84:305–311
Vaeroy H, Helle R, Forre O et al 1988 Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud's phenomenon in patients with fibromyalgia: New features for diagnosis. Pain 32:21–26
Vaeroy H, Nyberg F, Terenius L 1991 No evidence for endorphin deficiency in fibromyalgia following investigation of cerebrospinal fluid (CSF) dynorphin A and Met-enkephalin-Arg6-Phe7. Pain 46:139–143
Wallace D J 1984 Fibromyalgia: unusual historical aspects and new pathogenic insights. Mount Sinai Journal of Medicine 51:124–131
Wallace D J 1990 Genitourinary manifestations of fibrositis: an increased association with the female urethral syndrome. Journal of Rheumatology 17:238–239
Wallace D J, Linker-Israeli M, Hallegua D et al 2001 Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. Rheumatology 40:743–749
Wolfe F, Smythe H A, Yunus M B et al 1990 The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis and Rheumatism 33:160–172
Wolfe F, Ross K, Anderson J et al 1995 The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis and Rheumatism 38:19–28
Wolfe F, Anderson J, Harkness D et al 1997a A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 40:1560–1570
Wolfe F, Russell I J, Vipraio G A et al 1997b Serotonin levels, pain threshold, and FM. Journal of Rheumatology 24:555–559
Yunus M B, Kalyan-Raman U P, Masi A T et al 1989 Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome: a controlled and blinded study. Journal of Rheumatology 16:97–101

CAPÍTULO 45

Tratamiento quirúrgico del dolor de espalda y cervical

Donlin Dong

Resumen

El campo de la cirugía para las enfermedades de la columna vertebral crece más rápido que cualquier otra área quirúrgica. Por ello, es muy importante comprender las indicaciones de la cirugía y la aplicación apropiada de los procedimientos quirúrgicos para estas enfermedades de la columna vertebral. La mayoría de los trastornos agudos de la espalda remiten espontáneamente, independientemente de su causa. El cirujano siempre debe estar atento a los signos de alarma que suponen enfermedades intercurrentes. El enfoque terapéutico tradicional del dolor de columna vertebral, incluye la fisioterapia y las medidas para aliviar el dolor. Sin embargo, hay poca evidencia de que esto proporcione algún cambio relevante en la historia natural del proceso de recuperación esperado. Mi propio enfoque del dolor vertebral agudo sin déficit neurológico importante es dar tiempo a la curación, proporcionar la analgesia adecuada durante el período de curación y restringir las actividades que pueden agravar el proceso.

La cirugía es una alternativa viable cuando el dolor es intratable o cuando existe un déficit neurológico importante. La historia por sí sola ya suele dar el diagnóstico correcto. La presencia o ausencia de signos y síntomas neurológicos puede ser importante para determinar la elección y la duración del tratamiento. Los estudios por imagen definen el problema vertebral con gran exactitud. La pasada década ha revolucionado la cirugía de la columna vertebral, con grandes avances en las técnicas de sustitución de disco, realineamiento vertebral y fijación vertebral.

El resultado de la cirugía vertebral depende totalmente de la enfermedad a tratar. Los pacientes con una hernia discal simple, compresión radicular a un solo nivel o con compresión medular a varios niveles o compresión de la cola de caballo es de esperar que se recuperen muy favorablemente después de la cirugía. En más del 90% de los casos, se obtiene un alivio satisfactorio del dolor. La mayor parte recupera la función neurológica perdida, y prácticamente todos vuelven a sus actividades previas sin limitaciones. Los pacientes con síndromes compresivos definidos o con inestabilidad vertebral demostrada, seleccionados por expertos en enfermedades vertebrales y sujetos a procedimientos operatorios probados, pueden esperar unos resultados excelentes la mayoría de las veces, pero deben comprender que estos resultados pueden ir acompañados de complicaciones importantes.

INTRODUCCIÓN

El dolor es el motivo más determinante para la cirugía de la columna vertebral y cervical, pero el dolor paroxístico es una razón insuficiente para intervenir. Con el fin de comprender el uso apropiado de los procedimientos quirúrgicos en el dolor de espalda y cervical, es necesario comprender que la cirugía corrige solamente uno de dos trastornos. Los procedimientos quirúrgicos pueden estar diseñados para liberar la compresión sobre los nervios o sobre la médula espinal, y pueden estabilizar segmentos de movimiento dinámicamente inestables (Bohannon & Gajdosik 1987, Cholewicki & McGill 1996). La clave para decidir la intervención quirúrgica no es solamente hacer un diagnóstico sino también determinar si el paciente presenta alteraciones anatómicas asequibles a la corrección quirúrgica. Solamente una pequeña minoría de pacientes en casi todas las diferentes enfermedades que se van a tratar precisarán siempre cirugía (Bell & Rothman 1984, BenDebba et al 2002). La cirugía debe considerarse en dos situaciones:

1. Pacientes cuyos síntomas agudos son demasiado graves para ser tolerados, incluyendo los pacientes con déficit neurológicos importantes y/o dolor intratable.
2. Cuando la posibilidad de recuperación dentro de la historia natural conocida de la enfermedad se ha agotado, cuando las alternativas terapéuticas se han mostrado ineficaces, y si los síntomas son lo suficientemente graves como para interferir en la vida diaria del paciente y aceptar el riesgo de la cirugía.

La mayoría de los síndromes dolorosos agudos de espalda y cervicales ceden espontáneamente sin tratamiento en un período razonable de tiempo (Basmajian 1989, Bigos et al 1994). Puesto que, en la mayor parte de los casos, todo lo que se requiere para un control adecuado del dolor es la espera vigilada, no debe sorprender que la principal clasificación usada tanto para el dolor de espalda como cervical esté basada en el tiempo, más que en etiologías, patologías o tratamientos (BenDebba et al 2000, Long et al 1996).

Dolor agudo

El dolor agudo de espalda o cervical es de dos tipos. El primero de ellos se denomina *transitorio* y, generalmente, cede en pocas horas o días. Estos pacientes raramente solicitan consulta médica. El síndrome *agudo* de espalda o cervical más característico dura días o semanas, e incluso se prolonga unos pocos meses. Los síntomas pueden ser muy severos, y pueden presentarse déficit neurológicos. En ausencia de dolor insufrible y/o de déficit neurológico importante, la espera vigilada es suficiente. Los pacientes se tratan con analgésicos adecuados, reposo durante unos pocos días hasta que los síntomas empiezan a disminuir, hasta recuperar una función razonable lo antes posible. Casi todo el mundo está de acuerdo que estas normativas favorecen la recuperación espontánea de la mayoría de pacientes. En ausencia de signos de alarma, no hacen falta radiografías, y en la mayor parte de casos con síndromes dolorosos agudos de espalda y cervicales, nunca se determina la causa.

Dolor persistente

Recientemente, se ha identificado una nueva categoría que se ha denominado síndrome de dolor *persistente* (BenDedda et al 1997, Long et al 1996). Estos pacientes pueden tener tanto dolor de espalda como cervical. Constituyen un grupo que simplemente no se recupera del síndrome doloroso agudo inicial. Mientras no se recuperan, no muestran ninguna de las características del llamado síndrome doloroso *crónico*. Mantienen la función, aunque puede estar limitada. No sufren alteraciones psicológicas. Son refractarios a los tratamientos conservadores usuales, y los síntomas persisten. En los pacientes descritos en nuestro amplio estudio prospectivo, los síntomas permanecen constantes unos 2-5 años.

Dolor crónico

El llamado síndrome doloroso crónico se caracteriza por la cronicidad de las quejas sobre el dolor, a menudo complicado con depresión, desmoralización y mal uso de las medicaciones analgésicas, y estas quejas se centran en el dolor y en la incapacidad, que a menudo es desproporcionada a las alteraciones físicas. Estos pacientes son muy diferentes de los que sufren dolor persistente, aunque son indistinguibles en términos de etiologías físicas (Long 1997a, 2002). La mayoría de pacientes que llegan a la cirugía provienen de la categoría de dolor persistente.

El dolor de espalda crónico, a menudo acompañado de dolor en extremidades inferiores, es la consulta médica más frecuente en los países desarrollados (Bigos et al 1994). Los costes asociados con el dolor de espalda son enormes (Frymoyer & Cats-Baril 1991, Kelsey 1975, 1982). El dolor de espalda es una de las razones más frecuentes por las que un paciente acude al médico, una de las causas más comunes de segundas consultas y, tanto el tratamiento quirúrgico como no quirúrgico del dolor de espalda, ocupa un puesto relevante en los gastos totales sanitarios (Anderson 1996, Davis 1994, Frymoyer & Cats-Baril 1991).

Causas y tratamiento

A pesar de la importancia evidente del dolor de espalda y cervical como motivo de consulta, sus causas son mal conocidas, y pocos tratamientos han sido validados (Bigos et al 1994). Es de gran importancia el hecho de que las causas fisiopatológicas de los síntomas son, en gran parte, desconocidas (Boden et al 1990, Jonson y Stromqvist 1993, Kuslich et al 1991). Existen pruebas razonables de que la inestabilidad evidente produce dolor, y que la eliminación de dicha inestabilidad lo reducirá (Cholewicki & McGill 1996). La mayor evidencia es que la compresión radicular se asocia con dolor y con déficit neurológico (BenDebba et al 2002, Weber 1994). La descompresión es un tratamiento satisfactorio para la mayoría de pacientes (Bohannon y Gajdosik 1987). Sin embargo, estos dos trastornos son relativamente infrecuentes en el espectro de pacientes con dolor de espalda, cervical y/o de extremidades inferiores, y para la mayoría, la asociación de la clínica con alteraciones estructurales demostradas es bastante más dudosa (Weber 1994).

No es sorprendente que los tratamientos sean problemáticos en un trastorno sin causas conocidas del dolor (Basmajian 1989, Bell & Rothman 1984, Bigos et al 1994). Hasta que no haya una mejor base científica que permita comprender el dolor vertebral y su tratamiento, debemos basarnos en los conocimientos actuales para decidir cuál es el mejor tratamiento para estos pacientes (Koes et al 1992a, 1992b, Saal & Saal 1989, Saal & Saal 1990).

Para llegar a decisiones sostenibles en relación con la valoración del dolor y tratamiento de estos pacientes, el médico involucrado debe disponer de un marco organizado de clasificación en el cual trabajar (Cuadro 45.1). Es importante saber lo que las diferentes pruebas diagnósticas disponibles pueden demostrar. Es necesaria una valoración rigurosa de las reclamaciones sobre la eficacia terapéutica para cualquier tipo de tratamiento. También es importante tener una comprensión igualmente rigurosa de la valoración de los resultados, para estudiar las reclamaciones (BenDebba et al 2000, Waddell 1987a).

El objetivo de este capítulo es proporcionar el marco de evaluación, diagnóstico, tratamiento, elección y valoración de los resultados terapéuticos de los pacientes afectados de lumbalgia crónica con o sin ciática, o dolor cervical con o sin componente radicular, centrándose en los criterios de selección para cirugía y en los resultados de los procedimientos quirúrgicos habituales.

Cuadro 45.1 Clasificación temporal de la lumbalgia con o sin ciática

Transitoria
Autolimitada; duración de horas a días; se busca la atención del médico cuando es episódica

Aguda
Autolimitada, pero prolongada; duración de días a semanas; a menudo es causa de visita médica; el tratamiento es sintomático; la mayoría se recupera espontáneamente; los síntomas graves requieren valoración y tratamiento

Persistente
Dura más de 3-6 meses; no disminuye con el tiempo; alta correlación con enfermedad espondilótica; sin comorbilidades psicológicas; las intervenciones quirúrgicas se practican mayormente en este grupo

Crónica (síndrome doloroso)
Dura más de 6 meses; empeora con el tiempo; se asocia con comorbilidades importantes, especialmente psicológicas. Precisa tratamiento multidisciplinario

DIAGNÓSTICO DEL DOLOR VERTEBRAL

Evaluación del dolor vertebral

Historia

La evaluación debe iniciarse con una historia cuidadosa que describa la intensidad del dolor, su localización e irradiación (Deyo et al 1992, Hakelius & Hindmarsch 1972a, 1972b). La exploración física raramente es diagnóstica, pero valora las alteraciones neurológicas y musculoesqueléticas. Por lo menos, se necesita una exploración neurológica rutinaria basal (Hurme et al 1983).

Durante estas exploraciones, debe prestarse atención a posibles señales de peligro, como el dolor nocturno (tumor intervertebral), dolor constante (cáncer o infección), síntomas sistémicos (cáncer o infección) y síntomas de enfermedad en otros órganos o sistemas (Long et al 1996).

También se debe observar la *conducta* del paciente durante la exploración. ¿Existe mucha conducta dolorosa? ¿Las acciones concuerdan con los síntomas? ¿Es fiable la exploración motora? (Hurme & Alaranta 1987, McCombe et al 1989, Waddell et al 1980).

A diferencia de los problemas dolorosos agudos, las *imágenes* son importantes en los pacientes con dolor persistente (Ackerman et al 1997b). Las radiografías simples en flexión-extensión son importantes. La imagen de la resonancia magnética (RM) es el mejor de todos los estudios (Ackerman et al 1997a). La tomografía computarizada (TC) puede usarse ante la sospecha de patología ósea: con la proyección 2-3D se reducen los artefactos del material de fijación de la artrodesis (Annertz et al 1990, Hashimoto et al 1990). El mielograma con TC raramente es necesario, y sólo se utiliza en pacientes sometidos a cirugía previa (Boden et al 1990, Deyo et al 1994, Hakelius & Hindmarsh 1972b, Wiesel et al 1984).

No hay necesidad de *pruebas psicológicas* a menos que existan síntomas sugestivos de alteración psiquiátrica (Long 1990, Waddell et al 1980).

En un estudio reciente se demostró que los cirujanos vertebrales expertos casi siempre establecían un diagnóstico preciso solamente basándose en la historia clínica. Los elementos clave eran las características temporales y especiales del dolor, así como su gravedad. Puede haber otras alteraciones neurológicas asociadas, pero éstas no son necesarias y, habitualmente, no son trastornos muy importantes (BenDebba et al 2002, Long et al 1996).

Exploración física

La exploración física no es tan importante en el dolor vertebral como lo es en muchas otras áreas de la práctica neurológica (Deyo et al 1992,

Long et al 1996). Cuando la presentación clínica es característica, es útil para localizar la alteración, pero muchos pacientes no presentan hallazgos físicamente localizados. La combinación clásica de alteración de los reflejos, alteraciones motoras y sensitivas descritos en los textos se ven raramente. En un estudio reciente con casi 3.000 pacientes, se demostró que estas combinaciones clásicas se observan en menos del 1% de casos (BenDebba et al 2002, Long et al 1996).

La exploración física debe incluir la valoración de la amplitud de movimientos de la parte de la columna vertebral en la que se localiza el dolor, la presencia o ausencia de espasmo muscular, de áreas locales sensibles y de otros signos inespecíficos de alteración; además, hay que analizar la fuerza, los reflejos y la sensibilidad de forma rutinaria. El único signo físico de valor es la elevación de la pierna en extensión completa en la enfermedad del disco lumbar. Es positivo en la mayoría de pacientes, y la prueba de elevación cruzada de la pierna en extensión completa es muy indicativa de síndrome de compresión radicular. No existe un signo similar para la hernia discal cervical. El objetivo más importante de la exploración física es determinar la presencia o ausencia de deficiencias neurológicas, y su gravedad (Jonson & Stromqvist 1993).

Diagnóstico por imagen

Se inicia con la radiografía simple de las áreas afectadas de la columna vertebral, incluyendo proyecciones dinámicas. Si se sospecha una simple hernia discal o estenosis medular, la RM suele ser diagnóstica, y es el único examen necesario en gran parte de pacientes. Ante la sospecha de importantes alteraciones óseas, se recomienda realizar una TC. Si las imágenes no son diagnósticas ni el síndrome clínico es característico, la mielografía por TC puede ser de utilidad (Ackerman et al 1997a).

Estudios electrodiagnósticos

Estos estudios son útiles en algunas circunstancias. Raramente están indicados en la hernia discal clásica. La electromiografía es de mucha utilidad para diferenciar las neuropatías periféricas y/o de atrapamiento de los síndromes infrecuentes de compresión radicular. Para la compresión medular o de la cola de caballo se recomiendan los estudios neurofisiológicos.

Pruebas de provocación

En determinados casos, son importantes las pruebas de provocación para establecer el diagnóstico (Bogduk 1994, Bogduk et al 1995, Schwarzer et al 1994). La hipótesis es la misma de siempre; es decir, si la anestesia de una determinada estructura elimina el dolor, sugiere que esta estructura interviene en la génesis del dolor. Una parte adicional del estudio consiste, habitualmente, en la provocación del síndrome doloroso específico del paciente mediante agujas o inyecciones. La combinación de ambas se considera lo más concordante. Las estructuras habitualmente bloqueadas incluyen las raíces nerviosas, las articulaciones interapofisarias y los discos. Un resultado positivo significa que el dolor del paciente se ha reproducido mediante el procedimiento, y se ha aliviado durante el corto período de anestesia. Se precisan bloqueos con placebo para lograr una alta especificidad y selectividad.

Estos bloqueos nunca dependen de una presunta indicación quirúrgica. Más bien son parte de la valoración general del paciente, que puede aportar información adicional implicando a un determinado segmento de la columna vertebral como generador de dolor (Schwarzer et al 1994, 1995a).

Causas de dolor vertebral

Otra forma de categorizar a los pacientes quirúrgicos con dolor crónico de espalda y cervical consiste en enumerar las causas que pueden llevar a cirugía. La mayoría de expertos están de acuerdo en que la mayor parte de estos pacientes tienen, por lo menos, una alteración espondilótica asociada con el problema del dolor, incluso aunque no se haya demostrado su relación causal (Spangfort 1972, Waddell 1987a, Weber 1983) (Cuadro 45.2).

Las categorías de dolor vertebral son semejantes en la región lumbar y en la cervical, y no hay necesidad práctica de diferenciarlas. Las descripciones genéricas son suficientes para ambos, aunque las diferencias anatómicas son obvias. Cualquier discusión de este tipo debe empezar aceptando que, en el momento actual, no sabemos las causas del dolor en la mayoría de los pacientes que acuden al médico quejándose de la espalda o cervical. Hay muchas hipótesis, la mayoría presentadas por fisioterapeutas para justificar su particular forma de terapia. Ninguna tiene una base científica sólida y, por tanto, no puede ser considerada más que una hipótesis.

La mayoría de los pacientes en estas categorías se recuperan espontáneamente de los episodios agudos, y no hay otra indicación más que el alivio sintomático inicial (Bigos et al 1994, Long et al 1996).

Cuadro 45.2 Causas de dolor crónico de espalda y dolor de extremidades inferiores

1. Como síntoma de enfermedad intercurrente
- Tumor óseo o tumor de médula espinal
- Metástasis lumbares
- Infección de vértebras lumbares
- Inflamación retroperitoneal
- Enfermedad renal
- Aneurisma aórtico
- Endometriosis
- Cáncer abdominal o pélvico

2. Osteoporosis
- Secundaria a fractura por compresión
- Dolor óseo (?)

3. Espondilitis
- Artritis reumatoide
- Espondilitis anquilosante
- Artritis psoriásica
- Espondilitis acromegálica

4. Dolor miofascial ligamentoso
- Dolor por síndrome miofascial
- Asociado cib VIH/sida

5. Dolor como síntoma de enfermedad psiquiátrica
- Depresión
- Trastorno de somatización
- Esquizofrenia
- Trastorno de la personalidad
- Estado de ansiedad
- Demencia precoz

6. Enfermedad de la cadera

7. Atrapamiento nervioso periférico
- Síndrome piriforme
- Síndrome pudenal
- Meralgia parestésica

8. Alteraciones vertebrales congénitas
- Carillas articulares transversas
- Espondilosis
- Mielomeningocele, formas frustradas
- Quistes sacros, normalmente con los síndromes de Marfan o de Ehlers-Danlos

9. Alteraciones sacras
- Tumor (cordoma)
- Fractura (osteoporosis)
- Enfermedad articular sacroilíaca

ENFERMEDADES RELACIONADAS ESTRECHAMENTE CON EL DOLOR

Infección

La infección en y alrededor de la columna vertebral casi siempre causa dolor. La discitis y la osteomielitis son muy dolorosas, sin duda como resultado de una combinación de inflamación, inestabilidad y compresión de la raíz nerviosa. Estos pacientes, a veces, requieren cirugía, aunque el tratamiento fundamental es la erradicación de la infección (Long et al 1996).

Tumores

Los tumores que afectan al canal vertebral pueden ser dolorosos. A menudo invaden el periostio envolviendo el músculo y el ligamento, y comprimen o invaden los nervios periféricos. Además de compresión y destrucción, los tumores también van acompañados de inflamación. Los procedimientos quirúrgicos son necesarios para estabilizar la columna y eliminar la compresión del tejido nervioso (Long 1997b).

Trastornos artríticos

Un grupo de trastornos definidos como artríticos, como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, se asocian a menudo con dolor e inestabilidad, y se ve amenazada la función neurológica. El tratamiento quirúrgico va dirigido, en estos casos, a la estabilización de la columna o a disminuir un déficit neurológico importante.

Hernia del disco intervertebral

Una de las razones más habituales para la cirugía vertebral es la escisión de una hernia del disco intervertebral, que suele producirse en el contexto de una enfermedad degenerativa importante del disco, y artropatía de la carilla articular (Spangfort 1972, Weber 1994). La hernia discal causa compresión unilateral o de múltiples raíces y, si se localiza en la región cervical, puede determinar compresión de la médula espinal, con mielopatía acompañante. La mayoría producen una monorradiculopatía que va acompañada de dolor en la distribución propia de la raíz nerviosa afectada, asociado con un déficit neurológico correspondiente; sin embargo, es frecuente el dolor sin pérdida neurológica.

Las hernias discales pueden aparecer a cualquier nivel, pero es más frecuente en L4-L5 y L5-S1 en la región lumbar, y en C5-C6 y C6-C7 en la cervical. Los fragmentos libres del disco son trozos de discos herniados que penetran a través del ligamento longitudinal posterior, y se colocan libres en el foramen vertebral o en el canal vertebral, normalmente comprimiendo una raíz contra la superficie ósea. El disco herniado que no es un fragmento libre queda retenido por el ligamento longitudinal posterior. Incluso aunque se hernie completamente a través del anillo, aún queda retenido por el ligamento posterior intacto. Sin embargo, muchas de las llamadas hernias discales se asocian con otras evidencias de espondilosis, como espolones óseos, engrosamiento de ligamentos y compromiso de los forámenes. El tratamiento quirúrgico puede suponer una intervención más complicada que la simple escisión del disco (Long & McAfee 1992, Zeidman & Long 1998).

Los pacientes con una hernia discal real suelen presentar un dolor agudo intenso que se irradia en la distribución del nervio ciático o cervical. La raíz involucrada determina la localización del dolor, y el diagnóstico puede hacerse casi siempre por la descripción del dolor del paciente. Pueden existir déficit neurológicos relacionados con una raíz nerviosa específica. Estos síndromes clínicos están bien descritos en los libros de texto estándares de la columna vertebral. Sin embargo, en nuestros estudios de estos problemas, los hallazgos clásicos raramente se presentan. Los libros de texto describen muy bien la sintomatología clásica, pero ésta no suele verse en la práctica clínica (Long et al 1996). El paciente típico solamente presenta dolor radicular como indicación de cirugía y, por tanto, es la intensidad del dolor y no la presencia del déficit neurológico lo que determina el tratamiento. Evidentemente, la coexistencia de déficit neurológico importante apoya la indicación quirúrgica temprana. El diagnóstico de la hernia discal se establece correctamente con RM o mielografía con TC. La TC simple es mucho menos sensible (Spengler & Freeman 1979).

Estenosis

La causa más habitual para intervenir sobre la columna *lumbar* o *cervical* es la estenosis (Hilibrand & Rand 1999, Spivak 1998). Muchos pacientes tienen congénitamente unos pedículos cortos y, por tanto, un canal de tamaño restringido. Entonces, con la edad, cuando aparece la degeneración de los discos y la hipertrofia de los ligamentos, el canal se comprime aún más, de forma que varias raíces y/o la médula espinal quedan comprimidas. Los cambios degenerativos por sí solos pueden causar estenosis. La estenosis lumbar suele manifestarse con signos sugestivos de claudicación vascular. Estos pacientes no pueden andar mucho sin que sus piernas se debiliten, se cansen y, a menudo, duelan. Se afectan varias raíces nerviosas, por lo que pueden aparecer múltiples cambios neurológicos. Son frecuentes las molestias atribuibles a disfunción intestinal, vesical y sexual. Muchos pacientes empeoran con la actividad, especialmente al estar de pie y pasear, y mejoran en reposo, particularmente en posición flexionada. El diagnóstico se establece por RM, TC o mielografía con TC. Si los síntomas progresan hasta alcanzar una intensidad relevante, el resultado de la cirugía es excelente. No hay otra alternativa terapéutica.

La estenosis vertebral cervical difiere únicamente en el hecho de que la médula espinal se comprime más que la cola de caballo (King et al 2003). Así, pueden verse signos de mielopatía con hiperreflexia bilateral, signos patológicos indicativos de compresión de la médula espinal y grados variables de déficit sensitivo, incluyendo pérdida radicular local y niveles sensitivos de origen medular espinal. Estos pacientes a menudo describen alteraciones sutiles. Tienen trastornos de la marcha difíciles de demostrar en la exploración física, y a menudo también presentan alteraciones sutiles de la función de la columna posterior, lo que les dificulta la marcha a oscuras o cuando no pueden ver la superficie por donde andan.

Discos degenerados

La pérdida de hidratación de los discos se produce a lo largo de la vida, y es propia del envejecimiento. No se sabe por qué algunos de estos discos son dolorosos mientras que la mayoría no lo son. De cualquier forma, existe evidencia razonable de que algunos pacientes tienen discos degenerativos dolorosos (Bogduk 1991). Esta inferencia se deduce de un estudio inadecuadamente llamado discografía (Bogduk 1994). La discografía se introdujo inicialmente para identificar radiográficamente los discos degenerados mediante la inyección de material radiopaco directamente en el interior del núcleo del disco degenerado. La suposición original era que la escisión y la sustitución de estos discos degenerados aliviarían el dolor.

La discografía se reintrodujo como una prueba de provocación para identificar los segmentos dolorosos de la columna. El objetivo de esta prueba es doble:

1. Reproducir el síndrome doloroso del paciente mediante la inyección en el disco específico, y demostrar que la inyección en otros discos no causa el mismo dolor.
2. Eliminar el dolor mediante la anestesia temporal de la estructura.

Estos estudios demostraron que algunos discos degenerados claramente se relacionaban con las descripciones del dolor de los pacientes cuando se distendían, y en otros no. De estos estudios, se ha asumido de nuevo que la escisión de los discos dolorosos y la estabilización de este segmento alivian el dolor. No hay estudios que establezcan correlaciones estadísticas

entre los resultados discográficos y la cirugía, pero las inferencias son positivas y la identificación de los discos degenerativos dolorosos y su tratamiento quirúrgico son práctica habitual (Knox y Chapman 1993).

Inestabilidad

La inestabilidad aparece en diferentes situaciones, como infección, tumores y traumatismo. El dolor forma parte de cualquiera de esos síndromes, y la cirugía, ciertamente, desempeña un papel importante en su tratamiento; sin embargo, éste queda fundamentalmente fuera del objetivo del presente capítulo. La mayoría de los pacientes con inestabilidad vertebral importante sufren una enfermedad degenerativa del disco, con todos sus cambios espondilóticos acompañantes, o bien alteraciones congénitas, como la espondilólisis. El objetivo en todas estas situaciones es eliminar la inestabilidad. Es fundamental conocer la causa de la inestabilidad clínicamente relevante; pero esta definición es poco clara, y varios autores han elaborado un espectro de trastornos que creen que deben estar presentes antes de diagnosticar la inestabilidad. Todos son arbitrarios, y ninguno ha sido verificado con estudios clínicos prospectivos (France et al 1999, Grob et al 1995).

El diagnóstico de inestabilidad suele hacerse por estudios de imagen. Incluyen las radiografías simples con proyecciones dinámicas, TC para una visualización precisa de la estructura ósea, y RM para ver, además, las partes blandas. La inestabilidad puede ser dinámica, de forma que puede evidenciarse en el movimiento captado con imágenes dinámicas. El grado de movimiento requerido para definir una estabilidad alterada es motivo de intenso debate, y las medidas que aparecen en los textos son arbitrarias. No se sabe cuánto movimiento se necesita para que aparezca dolor. La inestabilidad puede ser progresiva, y se demuestra un cambio de la posición de la columna vertebral con el tiempo. El mal alineamiento de la columna también se demuestra en estas radiografías, y puede ser rotacional, escoliótico o axial. Si son progresivos, estos cambios de alineamiento pueden afectar seriamente a la función y resultar dolorosos, incluso en reposo.

Los grados inferiores de inestabilidad son incluso más difíciles de cuantificar. La artropatía grave de la carilla articular puede ser inestable y, a menudo, se demuestra mediante estudios de imagen (Bogduk 1991, Schwarzer et al 1995b).

El tratamiento de todos estos trastornos casi siempre es la estabilización quirúrgica, si los síntomas lo recomiendan.

DOLOR DE ESPALDA Y CERVICAL COMO MANIFESTACIÓN DE UNA ENFERMEDAD INESPERADA O INTERCURRENTE

Nuestra propia serie identificó un 3% de pacientes con enfermedad sistémica inesperada. El hallazgo más frecuente fueron las metástasis óseas. Los procesos inflamatorios retroperitoneales, asociados ocasionalmente con enfermedad crónica inflamatoria gastrointestinal, pancreatitis, enfermedad renal aguda o crónica, ocasionalmente todos pueden provocar dolor de espalda. El dolor causado por cualquiera de estos procesos suele ser local. La irradiación a extremidades inferiores es secundaria a la afectación del plexo lumbosacro, pero raramente se trata de una ciática clásica. Estos dolores son constantes, no suelen aumentar con la actividad ni mejoran con el reposo, y a menudo se asocian con otros signos o síntomas de enfermedad sistémica. El dolor en las extremidades inferiores es no radicular, como lo son los hallazgos exploratorios asociados con la infiltración del plexo. Los signos y síntomas que sugieren enfermedad intercurrente son el dolor intratable, el dolor que no remite, el déficit neurológico sugestivo de afectación del plexo lumbosacro, una historia de cáncer o enfermedad inflamatoria, una historia de cualquier enfermedad que puede complicarse con infección, y una historia de traumatismo importante (BenDebba et al 1997, Long et al 1996).

Espondilitis

La enfermedad inflamatoria que con mayor frecuencia se asocia con el dolor de espalda crónico es la *artritis reumatoide*. El dolor de espalda no es una de las características iniciales de la enfermedad, de forma que el diagnóstico se conoce cuando aparece el dolor de espalda. Si las manifestaciones sistémicas no son importantes, puede ser difícil estar seguro del diagnóstico basándose en los datos clínicos. La radiografía simple, la TC y la RM pueden sugerir la enfermedad espondilótica inflamatoria. El diagnóstico se confirma mediante estudio serológico. El tratamiento consta de tres fases:

1. Tratamiento de la enfermedad de base.
2. Un programa de ejercicios de mantenimiento a largo plazo de reforzamiento de la musculatura axial.
3. Tratamiento quirúrgico para la inestabilidad de la columna o la compresión radicular.

El principal problema reumatoide vertebral que requiere cirugía es la inestabilidad cervical, que causa mielopatía. La estenosis vertebral en la región lumbar también es frecuente, y cursa con la típica claudicación neurógena. La cirugía requiere la descompresión y, frecuentemente, la fusión (Fig. 45.1).

El segundo problema habitual es la *espondilitis anquilosante* (Lawrence 1977). Se trata de una enfermedad predominantemente masculina. Los síntomas suelen iniciarse precozmente en la vida, con dolor de espalda, y es característica una historia progresiva de dolor de espalda constante. Los síntomas de compresión radicular o de médula son infrecuentes. El diagnóstico se establece por la clásica expresión en radiología simple o en RM de la columna en «caña de bambú». El tratamiento es sintomático. A medida que la fusión espontánea de la columna progresa en sentido ascendente, el dolor disminuye en la región lumbar, para reaparecer solamente de forma progresiva a niveles superiores. A veces, se requiere la fusión de los segmentos dolorosos.

La *artritis psoriásica* es una enfermedad similar, infrecuente. El problema es más de artropatía de la carilla articular, con proliferación sinovial (Liu et al 1990). Así, en la artritis psoriásica, los síndromes de compresión radicular son frecuentes, y la estenosis vertebral es característica. El dolor de espalda sólo se trata mejor de forma sintomática. A veces, es necesaria la descompresión quirúrgica y la estabilización ocasional en los síndromes de compresión radicular.

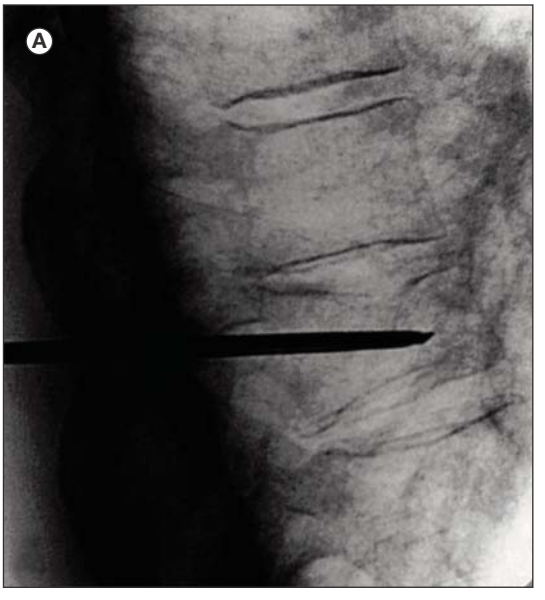


Fig. 45.1•Vertebroplastia**. A** Fractura de compresión dorsal con una aguja transpedicular en el cuerpo vertebral. *(Continúa)*

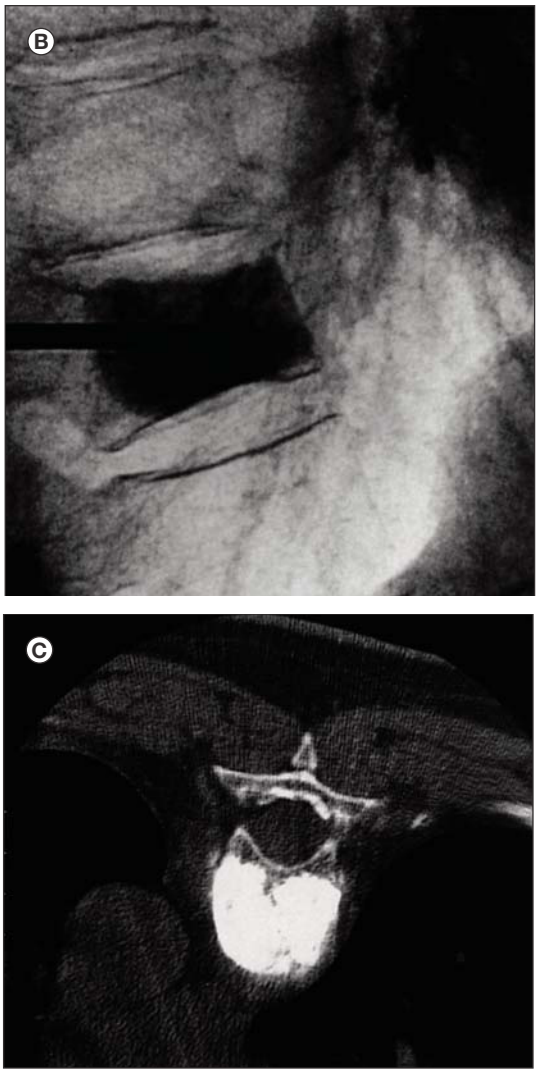


Fig. 45.1•(*Cont.*) **B** Inyección de metacrilato en el interior del cuerpo, como se observa en la fluoroscopia. **C** Producto final en la TC axial después de la inyección transpedicular bilateral. Ahora se observa el cuerpo lleno de metacrilato y se restaura la resistencia. El alivio del dolor es inmediato.

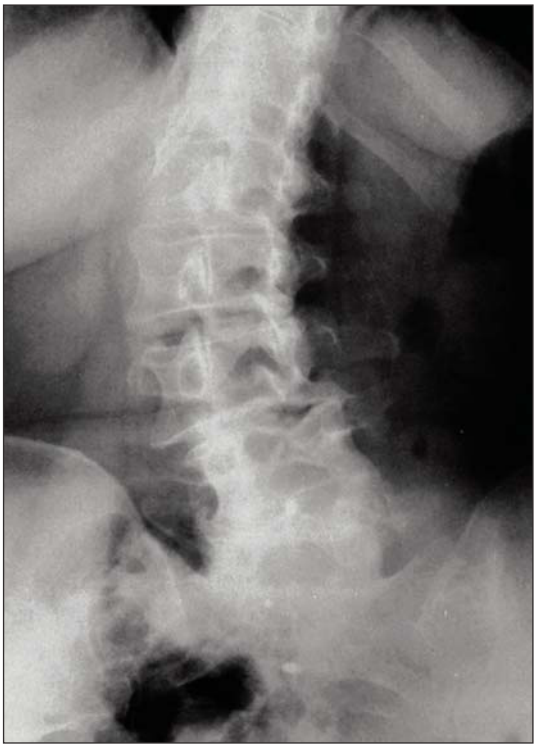


Fig. 45.2•Radiografía anteroposterior (AP) de columna lumbar que muestra una cifoescoliosis espectacular que afecta a las vértebras lumbares L1-L4 y a la columna dorsal inferior. Estas deformidades estructurales se asocian a menudo con dolor importante, que responde bien a la corrección quirúrgica.

Cuadro 45.3 Síndromes dolorosos de la espalda asociados con frecuencia con espondilosis

1. Degeneración discal espondilótica difusa
2. Degeneración discal espondilótica focal
3. Artropatía de la carilla articular
4. Artropatía de la carilla articular con compresión de la raíz sinovial
5. Estenosis del canal (receso lateral)
6. Estenosis foraminal
7. Espondilolistesis degenerativa
8. Fracturas por compresión
9. Pérdida de la curvatura lordótica (síndrome de la espalda plana)
10. Deformidad progresiva de la columna:
    - Escoliosis
    - Cifosis
    - Rotoescoliosis
    - Deformidad angular

La *espondilitis acromegálica* es frecuente en pacientes no tratados. Afortunadamente, con la calidad de los tratamientos disponibles actualmente para los tumores hipofisarios, este problema ya es muy raro. El síndrome es similar a la espondilitis anquilosante, con dolor progresivo que se inicia normalmente en la región lumbar, y que cesa con la fusión espontánea. El tratamiento es sintomático.

LUMBALGIA ESPONDILÓTICA (IDIOPÁTICA)

La mayoría de pacientes que se presentan con síntomas de lumbalgia (con o sin irradiación a piernas) tienen una enfermedad vertebral espondilótica asociada (Fig. 45.2, Cuadro 45.3). Estos cambios espondilóticos se definen como una pérdida primaria de hidratación de los discos lumbares con el subsiguiente cambio en sus características, y asociado con engrosamiento de los ligamentos, alteraciones inflamatorias de los ligamentos y plataformas vertebrales adyacentes, pérdida de altura del disco, artropatía e hipertrofia de la carilla articular (con o sin estenosis asociada del canal o del foramen) o evidencia de inestabilidad. La presencia de espondilosis y las molestias están relacionadas, pero esta correlación dista mucho de ser cierta (Boden et al 1990, Weber 1994). El problema diagnóstico es que un número sustancial de pacientes tienen cambios espondilóticos sin ningún síntoma aparente relacionado (Boden et al 1990, Wiesel et al 1984).

No se han realizado estudios poblacionales cuidadosos con historias detalladas que engloben los antecedentes remotos y recientes de los pacientes. Prácticamente, cualquier médico ha visto un paciente con profundas alteraciones espondilóticas sin molestias actuales ni pasadas. Estas observaciones hacen difícil la correlación entre dolor de espalda y cambios espondilóticos y hace falta más evidencia que la simple observación de la espondilosis para demostrar la causalidad. De cualquier forma, una mayoría importante de pacientes con molestias de dolor de espalda tienen cambios espondilóticos que constituyen la única alteración que puede explicar el dolor.

La historia del problema es la herramienta diagnóstica más importante. Los pacientes con dolor de origen aparentemente espondilótico tienen, de

forma característica, más dolor cuando están de pie o cuando cargan peso. Los síntomas mejoran con el reposo en la mayor parte de los casos. El dolor de espalda intenso se asocia a menudo con dolor no radicular de la pierna, normalmente difuso, y más pronunciado en la parte anterior y posterior del muslo. También es frecuente el verdadero dolor radicular asociado, así como la claudicación neurógena. Casi todos los pacientes tienen dolor que empeora con la actividad y mejora en reposo. El dolor es menos intenso por la mañana, y empeora con la actividad, a diferencia de lo que ocurre en la osteoartritis y en otros trastornos espondilóticos.

DOLOR DE ESPALDA Y CERVICAL COMO MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA: IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Existe una gran tendencia entre los médicos y otros profesionales involucrados en el tratamiento del dolor crónico a asumir que todo dolor de causa no diagnosticada es psicosomático. En ninguna parte esto es más cierto que en el dolor de espalda crónico. Los datos del National Low Back Pain Study indican que la incidencia de psicopatología no es mayor en los pacientes con dolor de espalda que en el resto de la población enferma (BenDebba et al 1997). El 3% de los pacientes de este estudio tenían un diagnóstico psiquiátrico que resultó ser, por parte de los examinadores, la causa primaria de las molestias. Sin embargo, en una población de más de 2.000 pacientes admitidos en un programa de tratamiento del dolor por manifestaciones del síndrome de dolor crónico, la incidencia de psicopatología fue mucho mayor (Long 1990). Entre el 15 y el 20% de estos pacientes tenían un diagnóstico psiquiátrico primario, que se creyó era el origen del dolor o, por lo menos, un mediador importante. La depresión endógena fue el diagnóstico más frecuente. El trastorno de somatización fue el segundo trastorno más frecuente, seguido de la esquizofrenia.

Existe una diferencia importante de opinión entre los especialistas del dolor acerca de cuál es el diagnóstico más frecuente en algunas experiencias de trastorno de la personalidad. Algunos expertos encuentran una incidencia elevada de trastorno de la personalidad diagnosticable entre pacientes con síndrome de dolor crónico. Otros aprecian un incremento de la frecuencia de síntomas sugestivos de trastornos de la personalidad sin un síndrome realmente diagnosticable según criterios del DSM. A menudo, existe una separación imprecisa entre los síntomas psicológicos que siguen a un episodio de dolor agudo y los que son antecedentes reales de un suceso nocivo. Entonces, existe el factor añadido de que la presencia de un diagnóstico psiquiátrico o de estos rasgos de personalidad no elimina la posibilidad de que se trate de un auténtico problema doloroso de la columna vertebral.

Este capítulo no es el lugar adecuado para una revisión completa de estos factores psicológicos. En este contexto, solamente es importante destacar que la enfermedad psiquiátrica puede tener al dolor como un síntoma importante. La presencia de enfermedad psiquiátrica no elimina la posibilidad de que el paciente tenga una causa aparte de diagnóstico. La presencia de rasgos sugestivos de trastorno de la personalidad no puede constituir una causa de las molestias del dolor de espalda. Sin embargo, la creciente incidencia de comorbilidades entre los pacientes con estos rasgos es importante para el tratamiento quirúrgico (Waddell et al 1980).

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA CIRUGÍA

La selección de pacientes para cirugía se basa en la gravedad de los síntomas y en la demostración de un problema anatómico corregible (Hurme & Alaranta 1987, Long et al 1996). El dolor es la razón más frecuente por la que se escoge la cirugía para tratar un problema vertebral. Por tanto, el cirujano debe estar seguro de que el dolor y el resultado de las alteraciones funcionales son lo suficientemente importantes para recomendar la trascendencia del procedimiento. Si la historia del paciente parece correcta, los síntomas del dolor son consistentes con las alteraciones comprobadas, y las alteraciones funcionales son consistentes con el dolor, entonces la cirugía basada en los síntomas es razonable. Los signos de alerta incluyen las quejas exageradas de dolor, quejas que no son consistentes con la anatomía y fisiología conocidas, las alteraciones que son inconsistentes con las quejas y/o los hallazgos anatómicos y otras alteraciones conductuales que sugieren un componente psiquiátrico o psicosocial del síndrome doloroso (Waddell 1978b).

La presencia de trastornos psicosociales y conductuales no significa necesariamente que no haya que tratar al paciente. Significa que cuando se considera el tratamiento quirúrgico, estos pacientes pueden necesitar un programa para comprender el dolor y poder dirigir todos los elementos del síndrome doloroso. Si los temas psicológicos u otros se dejan sin tratar, probablemente complicarán y retrasarán el proceso de recuperación. Esto es particularmente cierto en el paciente que utiliza mal el tratamiento con analgésicos (Long 1990).

La siguiente causa más habitual para la cirugía es la presencia de un déficit neurológico importante o progresivo. Los déficit pueden incluir una o más raíces y/o la médula espinal. Si el déficit es de suficiente magnitud (p. ej., sería muy grave si fuera permanente), entonces la indicación de cirugía está bien establecida.

En general, la selección de pacientes para la cirugía depende de dos factores: si las molestias del paciente son intolerables y se necesita cirugía urgente, y si ha pasado suficiente tiempo o se han utilizado suficientes tratamientos para saber que el paciente no se recuperará espontáneamente (Bush et al 1992). Para determinar si estas situaciones existen, es necesario conocer la historia natural del problema, así como la situación clínica del paciente (Spengler & Freeman 1979, Weber 1994).

Historia natural del dolor vertebral agudo cervical y lumbar

Hemos recogido gran cantidad de datos en un examen prospectivo multicéntrico de pacientes remitidos a neurocirujanos y ortopedistas de columna por problemas agudos de la columna, para valoración de cirugía, que indican que la mayoría de estos pacientes mejoran espontáneamente y nunca necesitan cirugía. En este estudio, únicamente el 14% de los pacientes enviados al cirujano fueron operados. Existe igual número de buenos datos a partir de los exámenes de casos de lumbalgia aguda para constatar que la recuperación espontánea es casi siempre la norma, y que solamente algunos pacientes con lumbalgia aguda y/o ciática aguda, incluso con hernia importante, necesitarán intervención quirúrgica (BenDebba et al 1997, 2002, Long et al 1996).

Nuestros datos son menos exactos en los casos de pacientes con problemas cervicales, pero una exploración de los pacientes que se presentan con dolor cervical agudo sin componente radicular a los servicios de columna vertebral del Johns Hopkins indica que la evolución de los pacientes con dolor cervical es esencialmente igual que la de los pacientes con dolor de espalda. La gran mayoría se recuperan incluso si tienen franca hernia discal con alguna evidencia de radiculopatía. Los datos de nuestros pacientes sugieren que siempre que sea posible, el cirujano debe esperar por lo menos un mes, antes de considerar la cirugía. Solamente el dolor intratable y un déficit neurológico importante modifican esta recomendación. Si en un mes no se ha comprobado una mejoría, probablemente ya no se producirá. Sin embargo, en caso de una cierta mejoría, es mejor esperar por lo menos 3 meses antes de tomar la decisión de operar. Casi todos los pacientes están recuperados a los 3 meses.

Algunos estudios han señalado que los pacientes siguen mejorando durante un período de 5 años. Esto no está de acuerdo con los hallazgos de nuestro estudio de lumbalgia. La mayoría de nuestros pacientes se hallaban estables a los 2 y 5 años. Un pequeño grupo continuaba mejorando 3-6 meses después, pero este grupo no era suficientemente grande como para adquirir significación estadística. Por tanto, parece que la mayoría de

pacientes que tienen dolor agudo de espalda y cervical, con o sin dolor radicular e independientemente de su causa se recuperan espontáneamente con sólo tratamiento sintomático. La mayoría estará completamente recuperada en 3 meses. Si en 6 meses no ha habido recuperación, es de esperar que se mantengan estables en los próximos 2-5 años, sin mejorar ni empeorar. En nuestro estudio, el porcentaje que no mejoraba era sólo del 14%, de forma que cabe esperar que la mayoría mejore. El dolor intenso, el déficit neurológico importante o descubrir otra enfermedad de base pueden aconsejar una intervención precoz (Long et al 1996).

ALTERNATIVAS A LA CIRUGÍA PARA LA LUMBALGIA

Los procedimientos quirúrgicos son solamente válidos para el alivio de la compresión de la raíz nerviosa demostrada, la corrección de una deformidad fija o la estabilización de un segmento inestable (Hurme & Ataranta 1987, Spangfort 1972, Weber 1983). De no ser así, el tratamiento será sintomático (Bell & Rothman 1984, Koes et al 1992a, 1992b, Postacchini et al 1988, Wiesel et al 1980). Para los pacientes cuyos síntomas se encuentran presentes desde 6 meses o más, hay suficiente evidencia sugestiva de que no se producirá la resolución espontánea.

Nuestros estudios también han examinado las formas de fisioterapia estándar, la terapia de manipulación y una amplia variedad de otros tratamientos, incluyendo acupuntura, escudos de espalda, terapias nutricionales, centros para el tratamiento del dolor y terapias cognitivas. Fuimos incapaces de determinar ningún efecto en cualquiera de estos tratamientos que se aplican actualmente en la práctica diaria (BenDebba et al 2002). Por tanto, no es suficiente derivar al paciente a uno de estos tratamientos. Hay que individualizar un programa basado en los mejores datos disponibles para tratar a cada paciente (Waddell 1987a).

La analgesia adecuada es la primera opción. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos son estándar (Basmajian 1989). Algunos investigadores están examinando el uso de narcóticos de acción prolongada para el alivio del dolor de origen benigno. Algunos pacientes se beneficiarán durante un período de corta duración, de la ortesis lumbosacra, especialmente si están activos. Existe evidencia razonable de que un programa individualizado de ejercicios para fortalecer los músculos paravertebrales y abdominales, combinado con medidas locales para restaurar el rango de la amplitud indolora de los movimientos, beneficiará a muchos pacientes. Estos programas no están habitualmente cubiertos por las prestaciones sanitarias estándar, pero si estuvieran disponibles, muchos pacientes se beneficiarían de ello. Los pacientes de mayor edad se ven particularmente beneficiados por los programas de recuperación física global, aunque todo paciente en baja condición física puede beneficiarse. No se ha demostrado que la pérdida de peso resulte beneficiosa, pero la reducción de peso parece razonable, y se incluye en la mayor parte de programas intensivos de rehabilitación. La osteoporosis importante debe ser convenientemente tratada (Koes et al 1992b).

Se pueden considerar muchos tratamientos habituales. Se han utilizado la inyección epidural de esteroides, las tandas cortas de esteroides orales y la inyección a través del foramen de esteroides alrededor de la raíz nerviosa afectada. Existe evidencia discreta de que los esteroides orales y epidurales proporcionan alivio sintomático a los pacientes con dolor agudo de espalda, especialmente si presentan síntomas radiculares. No todo el mundo está de acuerdo y hay algunos informes indicativos de que los esteroides no son útiles. La mayoría de expertos creen que tienen su papel en los síndromes radiculares agudos, al lograr una resolución más rápida de los síntomas más graves. Todavía no hay estudios que demuestren otras mejorías clínicas en la historia natural (Berman et al 1984, Bowman et al 1993).

Las medidas fisioterapéuticas pasivas (p. ej., calor, masajes, ultrasonidos, estimulación eléctrica transcutánea) son muy populares. Se sabe que todas ellas mejoran el espasmo muscular, las áreas de miositis y el dolor, y reducen la inflamación. Los pacientes a menudo se encuentran mucho mejor a corto plazo. No hay pruebas de que estas medidas afecten significativamente la recuperación a largo plazo (BenDebba et al 2002).

Muchos informes apoyan la eficacia de la manipulación. Sin embargo, los estudios controlados no indican un efecto significativo de la terapia de manipulación en resultados a largo plazo. En nuestro estudio, no se pudo demostrar efecto alguno que fuera diferente del esperado sin tratamiento (Meade et al 1995, Shekelle et al 1992, Triano et al 1995).

La acupuntura se utiliza ampliamente para tratar el dolor. Los estudios publicados no apoyan el empleo de la acupuntura en el dolor de espalda o cervical. Los metaanálisis no demuestran efectos significativos (BenDebba et al 2002).

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS: LUMBAR Y CERVICAL

Cirugía lumbar

Una de las enfermedades más habituales de la columna lumbar es la hernia del disco intervertebral. Las hernias discales que requieren cirugía se tratan clásicamente por exploración y escisión del material del disco lesionado mediante lo que se denomina hemilaminectomía o laminectomía parcial. El procedimiento puede utilizarse bajo anestesia local o general. Las posiciones quirúrgicas clásicas son en prono y en decúbito lateral. Se hace una pequeña incisión en la línea media, y los músculos y ligamentos se levantan de las apófisis espinosas y de la lámina. Una laminectomía parcial pequeña permite el acceso al interespacio y, a continuación, el objetivo de la cirugía es eliminar el material degenerado que causa la compresión de la raíz nerviosa. Los cirujanos varían en su opinión sobre la exéresis del material adicional degenerativo del disco del interespacio. Algunos utilizan el microscopio quirúrgico, que les proporciona una mejor iluminación y magnificación del campo. Los datos de nuestro propio estudio con unos 700 pacientes que acudieron por primera vez a un cirujano de disco indican que un número importante de ellos necesitaron más que una simple discectomía. La mayoría de los pacientes precisaron varios grados de descompresión del canal o de los forámenes. La técnica quirúrgica debe hacerse a la medida de las alteraciones anatómicas a corregir, y no hay enfoque estereotipado que beneficie a todos los pacientes (BenDebba et al 2002).

La hernia discal lateral extrema es extraforaminal y su tratamiento requiere un abordaje lateral paramedial.

Los resultados de la cirugía de disco lumbar descritos son variables. Algunos estudios aportan índices de éxito del 60-70%. Los mejores resultados se dan en series en las que la selección y la cirugía están realizadas por el mismo cirujano. Son frecuentes los buenos resultados del orden del 90% o más. En nuestro propio estudio, en el que intervinieron ocho centros, más del 90% de los pacientes obtuvieron una mejoría significativa que mantuvieron durante los 2 años del estudio (BenDebba et al 2002, O'Connell 1951, Spangfort 1972, Weber 1983, Wenger et al 2001).

Estenosis vertebral

Otro problema frecuente es la estenosis vertebral. En estos pacientes, el objetivo de la cirugía es la expansión del canal vertebral y de los forámenes neurales, para que no haya compresión. La forma más sencilla de hacerlo es la laminectomía a múltiples niveles sobre la zona afectada, junto con foraminectomías donde sea necesario.

El síndrome de la estenosis vertebral se caracteriza por el dolor lumbar y el dolor de las extremidades inferiores con claudicación. Al principio, los pacientes clásicamente presentan alteraciones de la marcha, es decir, tienen dificultades para andar después de haber recorrido un trayecto corto. El dolor aparece entonces, y para establecer el diagnóstico es primordial la debilidad dolorosa en ambas piernas, que se pone de manifiesto al caminar. Típicamente, estos pacientes mejoran inme-

diatamente al dejar de andar y, a menudo, asumen una postura flexionada para lograr resolver rápidamente sus síntomas. Estos datos lo diferencian de la claudicación vascular, cuyos síntomas tardan más en resolverse tras el cese de la actividad. Las molestias sensitivas aparecen «en forma de calcetín», y sugieren una neuropatía periférica metabólica con la que, a menudo, se confunde. La exploración neurológica puede ser completamente normal en reposo, pero la pérdida sensitiva y motora pueden aparecer con la actividad.

El diagnóstico se establece mediante estudios de imagen. La radiografía simple es decepcionante, pero tanto la RM (Fig. 45.3) como la TC permiten confirmar el diagnóstico.

Fig. 45.3• RM axial a nivel L4-L5 que muestra una estenosis moderada del canal, con apariencia de trébol. Hay importante estenosis foraminal y artropatía importante de la carilla articular. Éstos son los cambios típicos de la estenosis espinal.

El tratamiento de la estenosis vertebral cuando los síntomas son graves es la descompresión quirúrgica. Los resultados son excelentes (Atlas et al 1996). El tema que se debe considerar es: ¿son los síntomas suficientemente graves para aconsejar la intervención quirúrgica? La mayoría de los pacientes tienen incapacidad de leve a moderada, y no precisan cirugía. Si los síntomas aumentan y llegan a incapacitar, o si se produce un déficit neurológico importante y progresivo, entonces es aconsejable la cirugía. Antes de esto, es recomendable el tratamiento sintomático. Los tratamientos sintomáticos incluyen la modificación del estilo de vida, la analgesia adecuada y los programas de ejercicios físicos diseñados para maximizar la función y minimizar los síntomas.

El tratamiento quirúrgico consiste en la laminectomía descompresiva, con foraminectomías y estabilización, si es necesario. Si el dolor de espalda es parte importante del síndrome, es probable que se necesite una fusión. Si el síndrome es la claudicación, la descompresión sola será suficiente. En nuestra experiencia, casi el 90% de los pacientes logran una mejoría satisfactoria de los síntomas de claudicación, mientras que el dolor de espalda es la molestia que más persiste. Incluso con la fusión, en nuestra experiencia, no más del 60-70% de estos pacientes logran un alivio satisfactorio del dolor de espalda (Grob et al 1995, Kristof et al 2002).

Síndrome de la compresión foraminal de la raíz

Una variante del problema de la estenosis vertebral ocurre cuando hay compresión de una sola raíz en un foramen espondilótico. Los pacientes se presentan con molestias similares a las de la hernia discal aguda, pero el curso es prolongado y el inicio ha sido gradual. Los pacientes se quejan de ciática o de dolor femoral en la distribución propia de una sola raíz. A veces, la afectación radicular es bilateral y, ocasionalmente, se afecta más de una raíz. Sin embargo, el síndrome no es de claudicación sino de compresión progresiva, es decir, de dolor que tiende a ser continuo, si bien a menudo se exacerba con el ejercicio, estar de pie y con carga axial. Los cambios reflejos, sensitivos y motores asociados se relacionan con la raíz individual. La prueba de elevación de la pierna extendida suele ser negativa, y es diferente del signo de la tensión que aparece en la hernia aguda del disco. El diagnóstico se hace por RM (Fig. 45.4) y TC, que visualiza los forámenes neurales y la compresión de la raíz nerviosa.

Fig. 45.4• Visión de RM axial que muestra una hipertrofia unilateral de la carilla, con plegamiento sobre el canal medular y estenosis foraminal. El cambio está a nivel de L3-L4, y los síntomas del paciente eran dolor en la parte anterior del muslo derecho.

Existe poca evidencia de que cualquier medida conservadora beneficie a estos pacientes, pero si el dolor es tolerable y no hay déficit neurológico importante, entonces está indicado probar con un programa de ejercicios individualizado. Si el programa de rehabilitación no es efectivo y el dolor es intratable, o si existen déficit neurológicos asociados, hay que proceder a la cirugía. La operación consiste en la descompresión a través de una foraminectomía adecuada. El resultado de la cirugía debería ser tan bueno como el conseguido con la hernia discal aguda (BenDebba et al 2002).

Síndromes de inestabilidad vertebral y deformidad progresiva

Un número significativo de pacientes con enfermedad espondilótica desarrollarán deformidades vertebrales progresivas. Casi siempre son de tipo degenerativo, aunque también puede haber inestabilidad congénita y traumática, y mostrar una presentación similar. Afortunadamente, el tratamiento es muy parecido, de forma que la etiología no es muy distinta.

Espondilolistesis degenerativa

Es el síndrome de inestabilidad aparente más frecuente. Sin embargo, el movimiento aparente esperado como consecuencia del mal alineamiento de los cuerpos vertebrales adyacentes puede no ser visible en las radiografías de flexión-extensión. Puede ser lentamente progresiva y, a veces, puede ser fija. Los pacientes típicamente se quejan de dolor de espalda en

la región lumbar con o sin signos radiculares asociados. El diagnóstico se establece con la radiografía simple, que debe incluir proyecciones dinámicas para estar seguros de que la columna vertebral se mueve activamente.

El tratamiento es sintomático, a menos que el dolor sea intratable o que exista una compresión radicular importante con déficit neurológico. Las terapias sintomáticas incluyen las ortesis, la modificación del estilo de vida y el ejercicio individualizado para fortalecer la musculatura axial, aumentar el rango de amplitud de los movimientos y fortalecer las piernas. Se debe considerar la cirugía cuando el dolor de espalda axial, el dolor radicular o ambos son intensos y discapacitantes. La mayor parte de pacientes con listesis progresiva o deformidades escolióticas lentamente progresivas de cualquier tipo requerirán el uso de un fijador para estabilización y fusión. Es preferible proceder cuando es obvio que los síntomas son lo suficientemente importantes para recomendar la cirugía, y antes de que aparezcan deformidades muy graves. El cirujano debe tener experiencia en el uso de fijadores y en la cirugía compleja reconstructora de la columna. El objetivo de la cirugía es restaurar o mantener la lordosis lumbar, en asociación con la descompresión de las raíces nerviosas individuales y la estabilización de todos los segmentos necesarios (Temple et al 1994, Turner et al 1992, Zdeblick 1993).

Si se necesita la fusión, existen actualmente muchas técnicas. La más antigua aún en uso es la simple fusión *in situ*, a veces llamada sencillamente fusión posterior. En este procedimiento, los fragmentos óseos se colocan en y alrededor de las articulaciones interapofisarias posteriores por encima de las partes y las láminas residuales.

Las fusiones posterolaterales incluyen la extensión del injerto óseo más allá de la cara posterior para exponer las apófisis transversas y colocar el hueso entre ellas por encima de los segmentos que hay que fusionar (Dawson et al 1981). Los resultados de estas fusiones solamente de hueso se han estudiado durante muchos años. Se describen a menudo índices de fusión que alcanzan el 80-85%, y la estabilidad proporciona alivio a la mayoría de los pacientes, aunque los resultados no son presumiblemente tan buenos como en la hernia discal simple. Obviamente, la enfermedad que requiere laminectomía es más extensa que la hernia de un simple disco intervertebral. Los ortopedas y neurocirujanos difieren en sus indicaciones de las fusiones. La mayoría de ortopedas usan las fusiones habitualmente, mientras que una minoría de neurocirujanos incluye la fusión como parte de la laminectomía (Epstein 1998, Fischgrund et al 1997).

El mayor avance en los últimos 20 años en la fusión lumbar ha sido el desarrollo de varios sistemas prácticos de fijación instrumental de la columna. El más común de éstos incluye los tornillos metálicos colocados por detrás a través de los pedículos en el interior del cuerpo vertebral, suplementado posteriormente por una varilla que conecta todos los tornillos. El sistema fijador proporciona una estabilidad al instante, y el hueso queda protegido alrededor del sistema, lo que facilita la fusión y la estabilidad a largo plazo. Estas operaciones son mucho más amplias que la simple fusión ósea, puesto que requieren una disección más elaborada y una intervención más importante. En pacientes bien seleccionados, los resultados son excelentes con buenos resultados en más del 90% de casos.

La fusión intersomática es otra técnica que se ha desarrollado ampliamente en los últimos 10 años. La técnica de resección completa de un disco intervertebral y la reimplantación de hueso tiene una antigüedad de medio siglo, pero recientemente se han añadido espaciadores en forma de cajas metálicas, tornillos de hueso o se ha realizado la sustitución por discos artificiales. Éstos se pueden colocar por vía anterior transabdominal retroperitoneal o por vía posterior por una incisión en la línea media o paramedia. En todas estas técnicas, el disco se reseca lo máximo posible, y se introduce un espaciador suplementado con hueso para mantener o restaurar la altura del disco y proporcionar la estabilidad inmediata (Lin et al 1983, O´Brien et al 1986, Regan et al 1995).

En la región lumbar, suelen utilizarse las técnicas de tornillo pediculado y del cuerpo intervertebral conjuntamente. Los resultados de las series publicadas varían mucho. La mayoría de los pacientes sometidos a estas técnicas se benefician, pero obviamente estas intervenciones más difíciles se requieren para enfermedades más graves y en las que los resultados generales no son tan brillantes como los obtenidos con la corrección de problemas menores. El frecuente análisis crítico comparativo que se escucha olvida el hecho de que los pacientes que se tratan no son comparables y, por tanto, las comparaciones entre procedimientos no tienen significado alguno, a menos que se traten pacientes idénticos (O´Brien et al 1986).

Los discos artificiales constituyen una posibilidad atractiva. Todas las técnicas de fusión requieren la movilización del interespacio y, por tanto, la biomecánica de la columna se altera de forma importante. Está en pleno desarrollo la idea de un disco artificial que tiene las características de dispersión de la fuerza del disco real. Ninguno de éstos ha sido puesto a prueba en ensayos clínicos.

Las técnicas percutáneas también se utilizan a menudo. Entre ellas se incluyen la discectomía percutánea mecánica, la discectomía percutánea con láser y la microdiscectomía percutánea. La eficacia terapéutica de estas técnicas no ha sido demostrada en series bien estudiadas y publicadas. La mayor parte han disfrutado de una popularidad que, después, ha desaparecido. En su día, se utilizó ampliamente la quimopapaína intradiscal. La incidencia de anafilaxia y el índice de éxito marginal han eliminado prácticamente esta técnica (Kaiser et al 2002, Kambin 1988, 1991a, 1991b, Onik et al 1990, Revel et al 1993).

Síndrome de la cirugía fallida de espalda (failed back syndrome)

El síndrome de la cirugía fallida de espalda es un término impreciso que se utiliza habitualmente para definir a un gran grupo de pacientes que han sido sometidos sin éxito a una o varias de estas operaciones de la columna lumbar (Fager & Freidberg 1980). Carece de un objetivo preciso y es mejor no utilizarlo (Connolly & Long 1999). El paciente que no se ha beneficiado de una o más de estas intervenciones precisa una evaluación que, si acaso, es más compleja que la del paciente que no debe ser intervenido (Fig. 45.5). Es posible establecer un diagnóstico específico acerca de la causa del dolor con mayor frecuencia que en la mayoría de problemas de dolor de espalda espondilítico idiopático (Kieffer et al 1986). El objetivo de la evaluación debe ser una definición más precisa de la posible alteración, de forma que pueda prescribirse un plan terapéutico individualizado (LaRocca 1990).

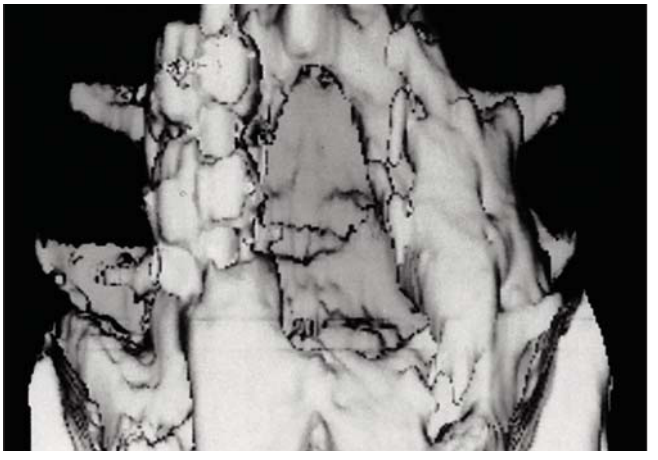


Fig. 45.5• Reconstrucción tridimensional que muestra laminectomía y fusión previas. Son muy útiles para reconstruir los cambios posquirúrgicos y para valorar la estabilidad de la fusión; se debe recordar que las técnicas normalmente empleadas siempre exageran la solidez de la fusión.

Dentro de este grupo heterogéneo cabe separar a los pacientes en amplias categorías útiles para guiar la valoración y el plan terapéutico:

1. La primera de estas categorías es un grupo de pacientes en los que *la cirugía probablemente no estaba indicada como primera opción*.
2. El segundo grupo de pacientes es aquel que, teniendo una indicación clara de cirugía, *ésta no corrigió la alteración original*.
3. La tercera categoría de pacientes es aquella en la que se produjo *alguna complicación quirúrgica importante*, que es la causante actual del dolor.

Existe otro pequeño grupo de pacientes en los que *no se consiguió establecer un diagnóstico intercurrente*. El ejemplo clásico es el del paciente con dolor crónico de espalda, que tiene un tumor, normalmente un schwannoma o un ependimona, de la cola de caballo (Long 2000).

Sea cual sea el plan propuesto, es primordial definir con precisión las alteraciones que, probablemente, generarán el dolor, y que deben ser tratadas. Específicamente, si hay que hacer cualquier reintervención quirúrgica, debe planearse basándose en las alteraciones tan bien definidas como antes de la primera intervención. Sigue siendo válido para estos pacientes que la cirugía solamente beneficia a los que tienen compresión de la raíz nerviosa o una inestabilidad claramente demostrable (Schwarzer et al 1995a, Sotiropoulos et al 1989, Srdjan 1994).

En una revisión exhaustiva de un grupo de pacientes de los que se disponía de todos los estudios preoperatorios y de los informes completos de su estado antes de la cirugía lumbar fallida, demostramos que la mayoría no cumplían los criterios habitualmente aceptados para la intervención lumbar (Long 2000); por ello, no es de extrañar que la cirugía fracasara. En un estudio prospectivo multinacional reciente sobre el resultado de la primera cirugía de espalda, observamos que más del 90% de los pacientes que mejoraron fueron seleccionados para la cirugía por cirujanos expertos en la columna vertebral. Por el contrario, en un pequeño grupo de pacientes que fue rechazado para la cirugía por estos mismos expertos, solamente el 10% mejoró cuando se hizo la intervención, llevada a cabo fuera del estudio, y la norma fue el empeoramiento de los síntomas después de la cirugía. En el examen de los pacientes que no se benefician de la cirugía lumbar, es importante determinar, si es posible, las indicaciones originales del procedimiento. Evidentemente, es posible que estos pacientes hayan sufrido una complicación quirúrgica que actualmente requiera su corrección. Incluso aunque los pacientes no hayan tenido una indicación adecuada de la intervención quirúrgica original, siguen precisando una valoración para determinar la causa de su problema actual (Cauchoix et al 1978). Si los síntomas siguen igual y no se encuentran alteraciones, es poco probable que ninguna operación sea beneficiosa. Sin embargo, los cirujanos originales pueden haber fracasado en la corrección de la alteración, o puede ser que haya aparecido alguna complicación que influya en la decisión de la cirugía adicional. Por tanto, cualquiera que haya sido la indicación original, es precisa la valoración completa del paciente (LaRocca 1990).

Las primeras preguntas son relativas al dolor. ¿Es el mismo o es algo nuevo? El dolor, ¿sugiere un problema mecánico de la espalda o tiene componente radicular? El dolor radicular, ¿es sugestivo de ser neuropático o de lesión de raíz nerviosa? (Hanley & Shapiro 1989, Hanley et al 1991).

Es poco probable que la exploración física sea útil para el diagnóstico, pero permite consignar el estadio físico actual del paciente.

Los estudios de imagen empiezan por las radiografías simples en flexión-extensión. Deben incluir proyecciones oblicuas para valorar las articulaciones interapofisarias posteriores. La TC, especialmente con reconstrucciones multidimensionales, demostrará los detalles óseos, los efectos de la cirugía previa, el estado de las articulaciones interapofisarias posteriores, el tamaño del foramen y complicaciones frecuentes, como porciones fracturadas. La RM es más útil para examinar los discos, las relaciones con la raíz nerviosa en los forámenes neurales, el tamaño del canal vertebral y la inflamación (Bundschuh et al 1988, 1990, Cavanagh et al 1993, Hochhauser et al 1988, Hueftle et al 1988). Si hay fijadores colocados, la reconstrucción en 3D eliminará el artefacto metálico y proporcionará una visión de la posición del fijador. A veces, se necesita hacer una mielografía con TC, especialmente cuando hay fijadores.

Complicaciones de la cirugía lumbar

Las complicaciones específicas de la cirugía lumbar son relativamente sencillas, y son básicamente las mismas para todos los procedimientos.

Puede haber fugas de líquido medular. La durotomía es una complicación relativamente frecuente, incluso en la cirugía de columna más sencilla. Una reparación adecuada resuelve el problema, y no suele haber consecuencias de una durotomía simple en ninguna de las series publicadas hasta la fecha. Sin embargo, si la reparación no es satisfactoria, hay fuga del líquido medular que se debe sellar.

El tejido nervioso se puede lesionar. La lesión de una raíz nerviosa individual es probablemente el suceso más frecuente, pero a veces la cirugía determina la lesión de múltiples raíces de la cola de caballo y un importante déficit neurológico. Incluso los mejores cirujanos en alguna ocasión han tenido esta complicación por la complejidad de la enfermedad y el tipo de patología combinado con la complejidad de la técnica disponible para la corrección del problema. Con los conocimientos actuales, no puede evitarse un pequeño porcentaje de lesiones nerviosas. Cuando se aprecia una lesión nerviosa tras la cirugía, lo importante es determinar si existe una causa corregible.

Con los abordajes anterior o posterior, puede haber lesión del intestino o de grandes vasos. A veces, las disposiciones anatómicas son tales que los *rongeurs* discales penetran en el anillo y lesionan un vaso o el intestino. En el acceso retroperitoneal anterior, es posible una lesión directa. Ambas suelen reconocerse y repararse durante la operación. La lesión vascular puede ser especialmente catastrófica, como puede serlo la intestinal, si pasa desapercibida. Se trata de operaciones importantes, con complicaciones serias, y los pacientes deben comprenderlo cuando toman la decisión quirúrgica (Long 2002, Waddell 1987b, Wetzel & LaRocca 1991).

En la laminectomía y la fusión pueden producirse gran número de complicaciones, que incluyen lesión de raíz nerviosa, seudomeningocele, inestabilidad inducida por la cirugía, infección y cicatrices internas (Frymoyer et al 1978, LaRocca 1990, Long 2002).

Los fijadores tienen sus propios problemas. Las fusiones pueden fracasar (seudoartrosis). El material metálico puede desinsertarse e incluso extruirse. A veces, el material metálico se coloca inadecuadamente. Es importante examinar a todos los pacientes que hayan sido sometidos a artrodesis a fin de valorar la competencia de la fusión ósea, la posición de los fijadores y su estabilidad, y si su colocación es adecuada (Raugstad et al 1982, Steinmann & Herkowitz 1992, Yuan et al 1994).

Hay otros problemas relacionados con la cirugía que no constituyen complicaciones directas ni incluso inmediatas. La fijación de uno o más segmentos vertebrales puede conducir a la degeneración del segmento inferior. A veces, es un problema agudo, pero con mayor frecuencia es de naturaleza crónica. Los síntomas son inestabilidad y estenosis por encima de la fusión.

Un gran número de pacientes tienen, obviamente, cicatrices internas que deforman el saco tecal después de la cirugía. La importancia de estas cicatrices es poco clara. No hay prueba de que su tratamiento quirúrgico, si no ejercen compresión, beneficie al paciente (Bundschuh et al 1988, 1990).

Dolor en el lugar de origen del injerto

Un problema a menudo poco tratado es el dolor en el lugar de la cadera de donde se ha extraído el injerto óseo (Spangfort 1972). Muchos

pacientes se quejan seriamente de dolor muy molesto en el lugar donde se les ha extraído el hueso para el injerto. La causa es desconocida, y se trata de un problema muy difícil de tratar. El diagnóstico se establece normalmente por el dolor en un punto sobre el lugar de obtención del injerto, aunque puede extenderse a la cadera y al muslo. Las inyecciones locales casi siempre alivian el dolor. No se han descrito tratamientos eficaces de forma consistente. El problema parece mejorar con el tiempo.

Aracnoiditis

Es un problema poco frecuente, si se considera un síndrome clínico y no un hallazgo radiológico. Muchos pacientes sometidos a cirugía vertebral con o sin mielografía muestran adherencias radiculares y de las raíces nerviosas al saco dural (Fig. 45-6). La mayoría de estos hallazgos no tienen importancia clínica, pero algunos se asocian con síntomas. Sin embargo, la aracnoiditis adhesiva crónica es raramente progresiva, y necesita ser considerada en algunos casos. El síntoma de este infrecuente síndrome es el dolor difuso de la extremidad inferior, a menudo de carácter neuropático, con pérdida progresiva de la función.

Fig. 45.6• Proyección anteroposterior de una mielografía realizada con un agente de base acuosa que muestra cambios de fibrosis epidural y aracnoiditis. El saco tecal está deformado lateralmente por la cicatriz epidural, de L3 a L5. No se observa la vaina de la raíz; las raíces están adheridas a la dura y no se observa ninguna estructura interna dentro del saco tecal. Esto es típico de la aracnoiditis. El paciente se quejaba en varias ocasiones de dolores migratorios que afectaban a las raíces nerviosas.

La RM puede sugerir la presencia de aracnoiditis, pero la mielografía es necesaria para confirmar el grado de aracnoiditis, especialmente cuando hay estenosis vertebral. Cuando se describió por primera vez, se asoció habitualmente con infección. Posteriormente, se consideró una complicación de la mielografía y de la cirugía. Actualmente, la aracnoiditis se observa en pacientes a los que no se les ha hecho mielografía y, por tanto, como complicación únicamente de la cirugía. Cuando hay un problema progresivo, existe una clara relación entre los hallazgos mielográficos de aracnoiditis y la sintomatología; pero en la mayor parte de pacientes, la relación entre aracnoiditis y síntomas es menos cierta. El simple hallazgo de aracnoiditis no implica que el proceso patológico sea la causa de los síntomas del paciente (Fitt & Stevens 1995, Long 1992).

Cirugía cervical

La enfermedad cervical más frecuente es el cambio degenerativo observado en uno o más discos cervicales sin hernia discal. La compresión de la raíz nerviosa es, habitualmente, secundaria al colapso del foramen y a los osteófitos. El tratamiento estándar es la fusión cervical anterior. El procedimiento se ha utilizado durante más de 50 años, pero recientemente ha sufrido una metamorfosis. Las técnicas habitualmente empleadas ahora incluyen un injerto para reemplazar el disco, y la inmediata estabilización de la columna con una placa metálica cervical anterior. La fusión anterior se realiza en posición supina a través de una incisión anterior que, habitualmente, es horizontal, por razones estéticas. Los discos que se van a extraer se exponen y se resecan totalmente, junto con las placas cartilaginosas. Si es necesario, el procedimiento puede extenderse para incluir la corpectomía total. Esto sólo es necesario habitualmente en la descompresión medular. Se inserta un espaciador de disco artificial o de hueso de cadáver tratado. Se les da forma para restaurar la altura del disco perdido y según la curva lordótica normal. Entonces se estabilizan los espaciadores con una placa anterior colocada por delante de los cuerpos vertebrales y atornillada *in situ*. La intervención alivia la compresión radicular, el dolor axial cervical y la compresión medular por delante. Se describen buenos resultados que alcanzan el 90%. Las complicaciones habituales son la disfonía y la disfagia. Son complicaciones catastróficas las lesiones de la arteria carótida y de la médula espinal.

La hernia única de un núcleo pulposo cervical puede producirse, pero es mucho menos frecuente que la compresión radicular por osteófitos. La verdadera hernia discal puede extraerse por vía anterior o mediante una incisión posterior después de la foraminotomía. El acceso posterior se usa habitualmente para la hernia de disco lateral, y la anterior es preferible para las que tienen una extensión medial. Las operaciones posteriores se realizan a través de una incisión en la línea media, bajo anestesia general, con el paciente en prono o sentado. La laminectomía parcial y la foraminotomía exponen las raíces. Cuando el disco se puede extraer fácilmente, se reseca. Sin embargo, algunos son difíciles de movilizar, y la foraminotomía sola en estos casos es inadecuada para resolver el problema. Los resultados de esta cirugía son excelentes con índices de éxito superiores al 95%.

La estenosis de la columna cervical es el segundo problema más frecuente (King et al 2003, Yamazaki et al 2003). Los pacientes se presentan con varios grados de mielopatía. El tratamiento quirúrgico puede ser la fusión anterior a diferentes niveles o la laminectomía posterior con o sin fusión. Mi práctica personal es realizar un procedimiento anterior cuando la compresión es anterior y cuando la enfermedad afecta a tres o más segmentos. Cuando hay compresión a tres o más niveles, prefiero la laminectomía posterior, con múltiples foraminectomías y fijación con placas metálicas laterales, y fusión si la columna es inestable. Esto es particularmente cierto cuando hay un componente importante de compresión posterior (Zdeblick & Bohlman 1989).

Recientemente, el uso de placas de fijación ha mejorado enormemente el índice de fijaciones con fusiones a varios niveles. Hemos completado un análisis de las fusiones a tres o cuatro niveles en pacientes con estenosis vertebral, y hemos concluido que, con la fijación, se pueden lograr índices de fusión comparables a la intervención a uno o dos niveles. La fusión anterior en varios niveles tiene una mayor incidencia de disfonía y disfagia, pero ahora se consiguen excelentes resultados utilizando nuevas técnicas de fusión.

La decisión de realizar una operación anterior o posterior la toma, normalmente, el cirujano. Algunas consideraciones sugieren que el acceso posterior es preferible. Si el paciente depende de su voz, el procedimiento posterior es mejor. Debe igualmente usarse si la compresión es principalmente posterior. El procedimiento posterior es preferible para síndromes compresivos en los que se afectan cuatro o más

niveles. Éstas son indicaciones sólo relativas, y cualquiera de las dos técnicas es habitualmente útil en la mayoría de pacientes.

Estos procedimientos cervicales se realizan de varias formas y existen muchas combinaciones: puede haber más o menos resección ósea, hasta la corpectomía de varios niveles, existen varios tipos de espaciadores de disco y dispositivos fijadores, y las operaciones y los dispositivos pueden emplearse conjuntamente. Se trata de variaciones mínimas de los temas fundamentales, y los principios básicos siguen siendo los mismos, es decir, los objetivos de la cirugía incluyen la descompresión del tejido nervioso comprimido y la estabilización de segmentos vertebrales inestables (Uematsu et al 1998). La elección de cómo lograr estos objetivos es variada, y diferentes cirujanos utilizan enfoques distintos. En el momento presente, no ha sido validada la superioridad de una técnica sobre otra en términos generales (Eleraki et al 1999, Kaiser et al 2002, Teramoto et al 1994).

Complicaciones de la cirugía cervical

La cirugía ante una mielopatía importante es peligrosa, y los pacientes deben comprenderlo antes de operarse (Bhardwaj et al 2001). Durante la cirugía, la médula comprimida es susceptible de manipulación mecánica, a fluctuaciones de la presión arterial que afecta a la presión de perfusión central y al traumatismo mecánico. Después de una anestesia y cirugía perfectamente realizadas, pueden aparecer importantes déficit neurológicos por la susceptibilidad de la médula espinal dañada por una lesión vascular o mecánica.

Si bien estos sucesos son poco frecuentes, es importante que los pacientes comprendan la posibilidad de que se produzca una lesión medular. En pacientes sin compresión medular, la lesión de la médula en sí es muy infrecuente. Sin embargo, puede observarse lesión de los nervios sobre los que se interviene o de los nervios comprimidos a otros niveles. La clásica lesión nerviosa tiene lugar a nivel de C5, pero todas son susceptibles durante el acceso anterior o posterior. La mayor parte se recupera. Cuando hay déficit neurológico, es importante conocer su causa lo antes posible, e iniciar el tratamiento para cualquier lesión que sea remediable. Desgraciadamente, en la mayoría de pacientes, nada explica la causa del problema de forma clara y, por tanto, no hay tratamiento eficaz (Long 2003).

CIRUGÍA PARA TUMORES E INFECCIÓN

El dolor vertebral de origen neoplásico es un hecho frecuente que puede deberse a invasión ósea o a fracturas patológicas. Las técnicas quirúrgicas utilizadas en la enfermedad espondilótica son, generalmente, satisfactorias para el tratamiento de la enfermedad neoplásica, pero a menudo tienen que ser muy extensas para proporcionar la estabilidad adecuada.

La cirugía de la infección se suele realizar habitualmente cuando el dolor es el factor principal. El dolor puede ser debido a inflamación local, neurocompresión o a colapso óseo con inestabilidad. La cirugía tiene dos objetivos paralelos; la erradicación de la infección y la eliminación del dolor, proporcionando a la vez estabilidad. Se aplican las técnicas previamente descritas. La cirugía de la infección es parecida a la del tumor con escisión radical ósea y fijación inmediata. La disponibilidad de antibióticos actuales que son casi siempre eficaces para el tratamiento de la discitis y de la osteomielitis, significa que los fijadores metálicos y la fusión pueden llevarse a cabo como procedimiento primario o secundario después de la resección del hueso y disco infectados y del drenaje de los abscesos. Las infecciones locales complican a veces la cirugía vertebral por enfermedad espondilótica. Los principios del tratamiento son los mismos que para la infección primaria. El principal síntoma de infección es el dolor, que es clásicamente local y puede tener carácter radicular. Los pacientes pueden mostrar o no evidencia de enfermedad febril sistémica. El diagnóstico se establece por imágenes radiológicas, y el tratamiento es la erradicación de la infección con antibióticos. La cirugía se reserva para la infección refractaria, el drenaje de abscesos, la descompresión de estructuras nerviosas y para proporcionar estabilidad.

Bibliografía

Ackerman S J, Steinberg E P, Bryan R N et al 1997a Patient characteristics associated with diagnostic imaging evaluation of persistent low back problems. Spine 22(14):1634–1640

Ackerman S J, Steinberg E P, Bryan R N et al 1997b Persistent low back pain in patients suspected of having herniated nucleus pulposus: radiologic predictors of functional outcome – implications for treatment selection. Radiology 203(3):815–822

Anderson G B J 1996 The epidemiology of spinal disorders. In: Frymoyer J W (ed) The adult spine, principles and practice, 2nd edn. Lippincott, Philadelphia, p 277–288

Annertz M, Holtas S, Cronqvist S et al 1990 Isthmic lumbar spondylolisthesis with sciatica: MR imaging vs myelography. Acta Radiologica 31:449–453

Atlas S J, Deyo R A, Keller R B et al 1996 The Maine lumbar spine study: Part III. 1-year outcomes of surgical and nonsurgical management of lumbar spinal stenosis. Spine 21:1787–1795

Basmajian J V 1989 Acute back pain and spasm: a controlled multicenter trial of combined analgesic and antispasm agents. Spine 14:438–439

Bell G R, Rothman R H 1984 The conservative treatment of sciatica. Spine 9:54–56

BenDebba M, Torgerson W S, Long D M 1997 Personality traits, pain duration and severity, functional impairment, and psychological distress in patients with persistent low back pain. Pain 72:115–125

BenDebba M, Torgerson W S, Long D M 2000 A validated, practical classification procedure for many persistent low back pain patients. Pain 87:89–97

BenDebba M, Torgerson W S, Boyd R J et al 2002 Persistent low back pain and sciatica in the United States: treatment outcomes. Journal of Spinal Disorders and Techniques 15(1):2–15

Berman A T, Garbarino J L Jr, Fisher S M et al 1984 The effects of epidural injection of local anesthetics and corticosteroids on patients with lumbosciatic pain. Clinical Orthopedics 188:144–151

Bhardwaj A, Long D M, Ducker T B et al 2001 Neurologic deficits after cervical laminectomy in the prone position. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 13(4):314–319

Bigos S J, Bowyer O, Braen G et al 1994 Acute low back problems in adults. In: Clinical Practice Guideline No 14. AHCPR Publication No 95(0642). US Department of Health and Human Services, Rockville, MD

Boden S D, Davis D O, Dina T S et al 1990 Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects: a prospective investigation. Journal of Bone and Joint Surgery 72A:403–408

Bogduk N 1991 The lumbar disc and low back pain. Neurosurgery Clinics of North America 2:791–806

Bogduk N 1994 Diskography. American Pain Society Journal 3:149–154

Bogduk N, Aprill C, Derby R 1995 Selective nerve root blocks. In: Wilson D J (ed) Interventional radiology of the musculoskeletal system. Edward Arnold, London, p 121–132

Bohannon R W, Gajdosik R L 1987 Spinal nerve root compression: some clinical implications. A review of the literature. Physical Therapy 67:376–382

Bowman S J, Wedderburn L, Whaley A et al 1993 Outcome assessment after epidural corticosteroid injection for low back pain and sciatica. Spine 18:1345–1350

Bundschuh C V, Modic M T, Ross J S et al 1988 Epidural fibrosis and recurrent disk herniation in the lumbar spine: MR imaging assessment. American Journal of Roentgenology 150:923–932

Bundschuh C V, Stein L, Slusser J H et al 1990 Distinguishing between scar and recurrent herniated disk in postoperative patients: value of contrast-enhanced and MR imaging. American Journal of Neuroradiology 11:949–958

Bush K, Cowan N, Katz D E et al 1992 The natural history of sciatica associated with disc pathology: a prospective study with clinical and independent radiologic follow-up. Spine 17:1205–1212

Cauchoix J, Ficat C, Girard B 1978 Repeat surgery after disc excision. Spine 3:256–259

Cavanagh S, Stevens J, Johnson J R 1993 High-resolution MRI in the investigation of recurrent pain after lumbar discectomy. Journal of Bone and Joint Surgery 75B:524–528

Cholewicki J, McGill S M 1996 Mechanical stability of the in vivo lumbar spine: implications for injury and chronic low back pain. Clinical Biomechanics 11:1–15

Connolly E S, Long D M 1999 Spinal reoperations. In: Benzel E C (ed) Spine surgery: techniques, complication avoidance, and management, Vol. 2. Churchill Livingstone, New York, p 843–847

Davis H 1994 Increasing rates of cervical and lumbar spine surgery in the United States, 1979–1990. Spine 19:1117–1124

Dawson E G, Lotysch M III, Urist M R 1981 Intertransverse process lumbar arthrodesis with autogenous bone graft. Clinical Orthopedics 154:90–96

Deyo R A, Rainville J, Kent D L 1992 What can the history and physical examination tell us about low back pain? Journal of the American Medical Association 268:760–765
Deyo R A, Haselkorn J, Hoffman R et al 1994 Designing studies of diagnostic tests for low back pain or radiculopathy. Spine 19(Suppl 18):2057S–2065S
Eleraki M A, Llanos C, Sonntag V K 1999 Cervical corpectomy: report of 185 cases and review of the literature. Journal of Neurosurgery 90(Suppl 1):35–41
Epstein N E 1998 Decompression in the surgical management of degenerative spondylolisthesis: advantages of a conservative approach in 290 patients. Journal of Spinal Disorders 11:116– 123
Fager C A, Freidberg S R 1980 Analysis of failures and poor results of lumbar spine surgery. Spine 5:87–94
Fischgrund J S, Mackay M, Herkowitz H N et al 1997 Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis: a prospective randomized study comparing decompressive laminectomy and arthrodesis with and without spinal instrumentation. Spine 22:2807–2812
Fitt G J, Stevens J M 1995 Postoperative arachnoiditis diagnosed by high resolution fast spin-echo MRI of the lumbar spine. Neuroradiology 37:139–145
France J C, Yaszemski M J, Lauerman W C et al 1999 A randomized prospective study of posterolateral lumbar fusion: outcomes with and without pedicle screw instrumentation. Spine 24:553–560
Frymoyer J W, Cats-Baril W L 1991 An overview of the incidences and costs of low back pain. Orthopedic Clinics of North America 22:263–271
Frymoyer J W, Matteri R E, Hanley E N et al 1978 Failed lumbar disc surgery requiring second operation: a long-term follow-up study. Spine 3:7–11
Grob D, Humke T, Dvorak J 1995 Degenerative lumbar spinal stenosis: decompression with and without arthrodesis. Journal of Bone and Joint Surgery Am 77:1036–1041
Hakelius A, Hindmarsh J 1972a The significance of neurological signs and myelographic findings in the diagnosis of lumbar root compression. Acta Orthopaedica Scandinavica 43:239–246
Hakelius A, Hindmarsh J 1972b The comparative reliability of preoperative diagnostic methods in lumbar disc surgery. Acta Orthopaedica Scandinavica 43:234–238
Hanley E N Jr, Shapiro D E 1989 The development of low-back pain after excision of a lumbar disc. Journal of Bone and Joint Surgery 71A:719–721
Hanley E N Jr, Phillips E D, Kostuik J P 1991 Who should be fused? In: Frymoyer J W, Ducker T B, Hadler N M et al (eds) The adult spine: principles and practice, Vol 2. Raven, New York, p 1893–1917
Hashimoto K, Akahori O, Kitano K et al 1990 Magnetic resonance imaging of lumbar disc herniation: comparison with myelography. Spine 15:1166–1169
Hilibrand A S, Rand N 1999 Degenerative lumbar stenosis: diagnosis and management. Journal of the American Academy of Orthopedic Surgery 7:239–249
Hochhauser L, Kieffer S A, Cacayorin E D et al 1988 Recurrent postdiskectomy low back pain: MR-surgical correlation. American Journal of Roentgenology 151:755–760
Hueftle M G, Modic M T, Ross J S et al 1988 Lumbar spine: postoperative MR imaging with Gd-DTPA. Radiology 167:817–824
Hurme M, Alaranta H 1987 Factors predicting the result of surgery for lumbar intervertebral disc herniation. Spine 12:933–938
Hurme M, Alaranta H, Torma T et al 1983 Operated lumbar disc herniation: epidemiological aspects. Annales de Chirurgie et Gynaecologiae 72:33–36
Jonsson B, Stromqvist B 1993 Symptoms and signs in degeneration of the lumbar spine: a prospective, consecutive study of 300 operated patients. Journal of Bone and Joint Surgery 75B:381–385
Kaiser M G, Haid R W, Subach B R et al 2002 Anterior cervical arthrodesis after discectomy and fusion with cortical allograft. Neurosurgery 50(2):229–238
Kambin P 1988 Percutaneous lumbar discectomy: current practice. Surgical Rounds for Orthopedics 2:31–35
Kambin P 1991a Arthroscopic microdiskectomy. Seminars in Orthopaedics 6:97–108
Kambin P 1991b Arthroscopic microdiscectomy laser nucleolysis. Philadelphia Medicine 87:548–549
Kelsey J L 1975 An epidemiological study of acute herniated lumbar intervertebral discs. Rheumatological Rehabilitation 14:144–159
Kelsey J L 1982 Idiopathic low back pain: magnitude of the problem. In: White A A III, Gordon S L (eds) American Academy of Orthopaedic Surgeons Symposium on Idiopathic Low Back Pain. Mosby, St Louis, p 5–8
Kieffer S A, Witwer G A, Cacayorin E D et al 1986 Recurrent post-discectomy pain: CT surgical correlation. Acta Radiologica 369(Suppl.):719–722
King J T, McGinnis K A, Roberts M S 2003 Quality of life assessment with the medical outcomes study short form-36 among patients with cervical spondylotic myelopathy. Neurosurgery 52(1):113–121
Knox B D, Chapman T M 1993 Anterior lumbar interbody fusion for discogram concordant pain. Journal of Spinal Discordance 6:242–244
Koes B W, Bouter L M, van Vameren H et al 1992a A blinded randomized clinical trial of manual therapy and physiotherapy for chronic back and neck complaints: physical outcome measures. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics 15:16–23
Koes B W, Bouter L M, van Mameren H et al 1992b The effectiveness of manual therapy, physiotherapy, and treatment by the general practitioner for nonspecific back and neck complaints: a randomized clinical trial. Spine 17:28–35
Kristof R A, Alliashkevich A F, Schuster M et al 2002 Degenerative lumbar spondylolisthesis (induced radicular compression): nonfusion-related decompression in selected patients without hypermobility on flexion–extension radiographs. Journal of Neurosurgery 97:281–286
Kuslich S D, Ulstrom C L, Michael C J 1991 The tissue origin of low back pain and sciatica: a report of pain response to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anesthesia. Orthopedic Clinics of North America 22:181–187
LaRocca H 1990 Failed lumbar surgery: principles of management. In: Weinstein J N, Wiesel S W (eds) The lumbar spine. W B Saunders, Philadelphia, p 872–881
Lawrence J S (ed) 1977 Rheumatism in populations. London, Heinemann Medical
Lin P M, Cautilli R A, Joyce M F 1983 Posterior lumbar interbody fusion. Clinical Orthopedics 180:154–168
Liu S S, Williams K D, Drayer B P et al 1990 Synovial cysts of the lumbosacral spine: diagnosis by MR imaging. American Journal of Roentgenology 154:163–166
Long D M 1990 A review of psychological considerations in the neurosurgical management of chronic pain: a neurosurgeon's perspective. Neurosurgery Quarterly 1(3):185–195
Long D M 1992 Chronic adhesive spinal arachnoiditis: pathogenesis, prognosis, and treatment. Neurosurgery Quarterly 2(4):296–319
Long D M 1997a Failed back syndrome. In: Kostuik J P (ed) Failed Spinal Surgery: State of the Art Reviews, Vol. 11, No. 3. Philadelphia, Hanley & Belfus, p 439–452
Long D M 1997b Intradural lesions of the spine. In: An H S (ed) Principles and techniques of spine surgery. Williams & Wilkins, Baltimore, p 551–566
Long D M 2000 Reoperation for the failed back syndrome. Summary of a thirty year experience. In: Brock M, Schwarz W, Wille C (eds) First Interdisciplinary World Congress on Spinal Surgery and Related Disciplines. Monduzzi Editore, International Proceedings Division, p 9–15
Long D M 2002 Failed back syndrome: etiology, assessment, and treatment. In: Burchiel K (ed) Surgical management of pain. Thieme, New York, p 354–364
Long D M 2003 Perioperative care in spinal operations. MedLink Neurology online (www.medlink.com)
Long D M, McAfee P C (eds) 1992 Atlas of spinal surgery. Williams & Wilkins, Baltimore
Long D M, BenDebba M, Torgerson W S et al 1996 Persistent back pain and sciatica in the United States: patient characteristics. Journal of Spinal Disorders 9(1):40–58
McCombe P F, Fairbank J C, Cockersole B C et al 1989 Reproducibility of physical signs in low-back pain. Spine 14:908–918
Meade T W, Dyer S, Browne W et al 1995 Randomised comparison of chiropractic and hospital outpatient management for low back pain: results from extended follow up. British Medical Journal 311:349–351
O'Brien J P, Dawson M H, Heard C W et al 1986 Simultaneous combined anterior and posterior fusion: a surgical solution for failed spinal surgery with a brief review of the first 150 patients. Clinical Orthopedics 203:191–195
O'Connell J E A 1951 Protrusions of the lumbar intervertebral discs: a clinical review based on five hundred cases treated by excision of the protrusion. Journal of Bone and Joint Surgery 33B:8–30
Onik G, Mooney V, Maroon J C et al 1990 Automated percutaneous discectomy: a prospective multi-institutional study. Neurosurgery 26:228–233
Postacchini F, Facchini M, Palieri P 1988 Efficacy of various forms of conservative treatment in low back pain: a comparative study. Neuro-orthopedics 6:28–35
Raugstad T S, Harbo K, Oogberg A et al 1982 Anterior interbody fusion of the lumbar spine. Acta Orthopaedica Scandinavica 53:561–565
Regan J J, Guyer R D, McAfee P et al 1995 Early clinical results of laparoscopic fusion of the L-5 S-1 disc space. Orthopedic Transactions 19:776–777
Revel M, Payan C, Vallee C et al 1993 Automated percutaneous lumbar discectomy versus chemonucleolysis in the treatment of sciatica: a randomized multicenter trial. Spine 18:1–7
Saal J A, Saal J S 1989 Nonoperative treatment of herniated lumbar intervertebral disc with radiculopathy: an outcome study. Spine 14:431–437
Saal J A, Saal J S, Herzog R J 1990 The natural history of lumbar intervertebral disc extrusions treated nonoperatively. Spine 15:683–686
Schwarzer A C, Derby R, Aprill C N et al 1994 The value of the provocation response in lumbar zygapophyseal joint injections. Clinical Journal of Pain 10:309–313
Schwarzer A C, Aprill C N, Derby R et al 1995a The prevalence and clinical features of internal disc disruption in patients with chronic low back pain. Spine 20:1878–1883
Schwarzer A C, Wang S C, O'Driscoll D et al 1995b The ability of computed tomography to identify a painful zygapophysial joint in patients with chronic low back pain. Spine 20:907–912
Shekelle P G, Adams A H, Chassin M R et al 1992 Spinal manipulation for low-back pain. Annals of Internal Medicine 117:590–598
Sotiropoulos S, Chafetz N I, Lang P et al 1989 Differentiation between postoperative scar and recurrent disk herniation: prospective comparison of MR, CT, and contrast-enhanced CT. American Journal of Neuroradiology 10:639–643
Spangfort E V 1972 The lumbar disc herniation: a computer-aided analysis of 2,504 operations. Acta Orthopaedica Scandinavica 142(Suppl.):1–95
Spengler D M, Freeman C W 1979 Patient selection for lumbar discectomy: an objective approach. Spine 4:129–134
Spivak J M 1998 Degenerative lumbar spinal stenosis. Journal of Bone and Joint Surgery Am 80:1053–1066
Srdjan M 1994 The role of surgery for nonradicular low-back pain. Current Opinion in Orthopedics 5:37–42
Steinmann J C, Herkowitz H N 1992 Pseudarthrosis of the spine. Clinical Orthopedics 284:80–90
Temple H T, Kruse R W, van Dam B E 1994 Lumbar and lumbosacral fusion using Steffee instrumentation. Spine 19:537–541
Teramoto T, Ohmori K, Takatsu T et al 1994 Long-term results of the anterior cervical spondylodesis. Neurosurgery 35(1):64–68
Triano J J, McGregor M, Hondras M A et al 1995 Manipulative therapy versus education programs in chronic low back pain. Spine 20:948–955
Turner J A, Ersek M, Herron L et al 1992 Patient outcomes after lumbar spinal fusions. Journal of the American Medical Association 268:907–911
Uematsu Y, Tokuhashi Y, Matsuzaki H 1998 Radiculopathy after laminoplasty of the cervical spine. Spine 23(19):2057–2062
Waddell G 1987a A new clinical model for the treatment of low-back pain. Spine 12:632–644
Waddell G 1987b Failures of disc surgery and repeat surgery. Acta Orthopaedica Belgica 53:300–302
Waddell G, McCulloch J A, Kummel E et al 1980 Nonorganic physical signs in low back pain. Spine 5:117–125

Weber H 1983 Lumbar disc herniation: a controlled, prospective study with ten years of observation. Spine 8:131–140

Weber H 1994 The natural history of disc herniation and the influence of intervention. Spine 19:2234–2238

Wenger M, Mariani L, Kalbarczyk A et al 2001 Long-term outcome of 104 patients after lumbar sequestrectomy according to Williams. Neurosurgery 49(2):329–335

Wetzel F T, LaRocca H 1991 The failed posterior lumbar interbody fusion. Spine 167:839–845

Wiesel S W, Cuckler J M, Deluca F et al 1980 Acute low-back pain: an objective analysis of conservative therapy. Spine 5:324–330

Wiesel S W, Tsourmas N, Feffer H L et al 1984 A study of computer-assisted tomography: I. The incidence of positive CAT scans in an asymptomatic group of patients. Spine 9:549–551

Yamazaki T, Yanaka K, Sato H et al 2003 Cervical spondylotic myelopathy: surgical results and factors affecting outcome with special reference to age differences. Neurosurgery 52(1): 122–126

Yuan H A, Garfin S R, Dickman C A et al 1994 A historical cohort study of pedicle screw fixation in thoracic, lumbar, and sacral spinal fusions. Spine 19(Suppl 20):2279S–2296S

Zdeblick T A 1993 A prospective, randomized study of lumbar fusion: preliminary results. Spine 18:983–991

Zdeblick T A, Bohlman H H 1989 Cervical kyphosis and myelopathy. Treatment by anterior corpectomy and strut-grafting. Journal of Bone and Joint Surgery Am 71(2):170–182

Zeidman S M, Long D M 1998 Does a herniated lumbar disk with nerve root entrapment require surgical intervention: are alternative treatments as effective? Current Pain and Headache Reports 2:115–119

CAPÍTULO 46

Lumbalgia

Maurits van Tulder y Bart Koes

Resumen

La lumbalgia es un problema médico y socioeconómico importante. Se han identificado diversos factores de riesgo individuales psicosociales y ocupacionales para el inicio de la lumbalgia, pero su valor pronóstico independiente es bajo. Han sido identificados algunos factores que aumentan el riesgo de incapacidad crónica, pero ninguno de ellos por sí solo tendría un impacto relevante. Los ejercicios parecen ser la única intervención capaz de prevenir este tipo de dolor. Se han publicado numerosos ensayos clínicos aleatorios controlados y revisiones generales sobre la eficacia del tratamiento de la lumbalgia. Estos demuestran claramente que aconsejar la actividad física y administrar fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y relajantes musculares son tratamientos eficaces para la lumbalgia aguda. También existen pruebas fehacientes de que la terapia de ejercicios, la terapia conductual y los programas de tratamiento multidisciplinario del dolor son eficaces para manejar el dolor crónico. Sin embargo, los efectos terapéuticos son, generalmente, escasos. Poco se sabe sobre el coste/beneficio de las intervenciones, ya que no existen evaluaciones económicas de alta calidad. Futuros estudios podrían incluir una evaluación económica. Las normativas internacionales sobre el tratamiento de la lumbalgia en la atención primaria son consistentes. Son urgentes unas normativas clínicas sobre el dolor crónico, y su aplicación es un gran reto para el futuro.

INTRODUCCIÓN

Mucha gente sufrirá uno o más episodios de lumbalgia a lo largo de su vida (Andersson 1997). El dolor y la incapacidad, así como la alteración tanto física como psicosocial, son los síntomas más importantes de la lumbalgia inespecífica. El dolor lumbar leve también puede tener un impacto mayor en la calidad de vida de los pacienes. Este dolor también supone un importante problema socioeconómico en los países occidentales, puesto que está asociado a un uso muy elevado de recursos sanitarios, absentismo laboral y discapacidad (Frymoyer & Cats-Baril 1991, van Tulder et al 1995, Webster & Snook 1990). En particular, el subgrupo de pacientes con dolor crónico de espalda resulta ser responsable de la mayor parte de los costes (Frymoyer & Cats-Baril 1991, Watson et al 1998).

La lumbalgia se define habitualmente como dolor, tensión o contractura muscular localizados por debajo del reborde costal y por encima del pliegue glúteo, con o sin dolor en las piernas (ciática). Se clasifica clásicamente como «benigna» o «no específica». El dolor específico hace referencia a síntomas causados por mecanismos fisiopatológicos concretos, como hernia del núcleo pulposo (HNP), infección, inflamación, osteoporosis, artritis reumatoide, fractura o tumor. Solamente se puede identificar una enfermedad específica subyacente en el 10% de los pacientes (Deyo et al 1992). La gran mayoría de pacientes (hasta el 90%) se etiquetan como portadores de dolor inespecífico, definido como síntomas sin causa claramente definida; es decir, lumbalgia de origen desconocido. Las alteraciones vertebrales que aparecen en radiología o en resonancia magnética (RM) no se relacionan demasiado con el dolor inespecífico, ya que muchas personas que carecen de síntomas presentan estas mismas alteraciones (Jensen et al 1994, van Tulder et al 1997a).

La lumbalgia inespecífica se clasifica habitualmente según su duración como aguda (menos de 6 semanas), subguda (entre 6 semanas y 3 meses) o crónica (más de 3 meses) (Frymoyer 1988). En general, el pronóstico es bueno, y la mayor parte de los pacientes con un episodio de lumbalgia inespecífica se recupera en unas dos semanas. Sin embargo, el dolor de espalda entre pacientes de atención primaria suele ser un problema recurrente con síntomas fluctuantes. La mayor parte de los pacientes con dolor de espalda han experimentado un episodio previo, y las exacerbaciones del dolor crónico son frecuentes (von Korff & Saunders 1996). El tratamiento de la lumbalgia aguda, subaguda y crónica es distinto.

Durante las pasadas décadas recientes, se realizaron y publicaron numerosos estudios clínicos controlados sobre intervenciones preventivas y conservadoras y tratamientos alternativos para la lumbalgia inespecífica. Los resultados de estos estudios se han resumido en numerosas revisiones sistemáticas (van Tulder & Koes 2003a, 2003b). Recientemente, las pruebas obtenidas de revisiones y estudios han constituido la base de las normativas de práctica clínica sobre el tratamiento de la lumbalgia, aparecidas en diferentes países de todo el mundo (Koes et al 2001). Este capítulo proporciona una visión de conjunto sobre la literatura relativa a la prevención y el tratamiento de la lumbalgia inespecífica, y discute el contenido de las normativas clínicas internacionales y su aplicación.

PREVENCIÓN

La prevención de la lumbalgia es importante para reducir la gran magnitud del problema. Están muy difundidas muchas medidas preventivas, como cambios ergonómicos o programas de ejercicios, pero su coste-beneficio está poco claro (Frank et al 1996, Lahad et al 1994, van Poppel et al 1997). La prevención suele clasificarse en primaria y secundaria: la prevención primaria se refiere a prevenir la aparición de la lumbalgia en gente sana; la prevención secundaria se orienta a evitar las recidivas o la cronicidad (Linton & van Tulder 2001).

Muchas intervenciones preventivas tienen una base biomecánica o fisiopatológica, pero habitualmente esto no viene avalado por pruebas científicas firmes (Lahad et al 1994, Linton & van Tulder 2001). Si se pudieran determinar algunos factores de riesgo importantes para la aparición de la lumbalgia, la reducción de su impacto resultaría obviamente en una disminución de su frecuencia o su intensidad. Se han sugerido muchos factores de riesgo individuales (peso, debilidad muscular, tabaco), psicosociales (estrés, capacidad de afrontamiento, control del trabajo, insatisfacción con el trabajo) y ocupacionales (trabajo monótono, pesado); sin embargo, ninguno de ellos parece tener una asociación clara con la aparición del dolor de espalda.

Una revisión sistemática que valora la eficacia de las intervenciones preventivas en la lumbalgia incluye 27 estudios aleatorios controlados sobre esfuerzos educativos, ortesis lumbares, ejercicios ergonómicos y modificación de los factores de riesgo (Linton & van Tulder 2001). Los

resultados aportan pruebas de que las ortesis lumbares y dorsales no son útiles para prevenir la lumbalgia. Se han obtenido pruebas reales de que los ejercicios sí son eficaces. No se han encontrado estudios controlados de intervenciones ergométricas o de modificación de los factores de riesgo, a pesar de que se trata de intervenciones preventivas muy utilizadas en el paciente con lumbalgia. Los autores señalan que muchos estudios sobre prevención se basan en muestras pequeñas y, por tanto, tienen un bajo valor para detectar efectos positivos. Igualmente, muchos estudios duran poco tiempo. Los estudios poblacionales, de intervención, de intervenciones de control y los resultados suelen ser heterogéneos. En estos estudios, la complianza era baja o no ha sido valorada.

En resumen, se precisan estudios aleatorios controlados de alta calidad para valorar la eficacia de las intervenciones preventivas para la lumbalgia. Las valoraciones económicas deberán hacerse paralelamente a estos estudios con el fin de analizar el coste-beneficio de estas intervenciones y dar respuesta a la pregunta: ¿valen los efectos de la prevención lo que cuestan?

TRATAMIENTO

Dentro de la red del Cochrane Back Review Group se promueven, realizan y propagan las revisiones sistemáticas de estudios controlados de intervenciones terapéuticas (Bombardier et al 1997, Bouter et al 2003). En 1997, el Cochrane Back Review Group diseñó y publicó un método para normativas de revisiones sistemáticas en este campo. Estos métodos se han puesto al día recientemente (van Tulder et al 2003). El objetivo de estos métodos de normativas es mejorar la calidad de las revisiones, facilitar la comparación entre revisiones y estimular la consistencia entre los revisores. La evidencia sobre el tratamiento de la lumbalgia aguda y crónica está resumida más adelante. Se usan las revisiones de Cochrane y otras revisiones sistemáticas, junto con la reciente edición de Clinical Evidence, en la que estas revisiones se han puesto al día con estudios adicionales (van Tulder & Koes 2003a, 2003b).

La evidencia a partir de las revisiones sistemáticas sobre la lumbalgia aguda y subaguda está resumida en la Tabla 46-1, y sobre la lumbalgia crónica, en la Tabla 46-2. Debido a la heterogeneidad de los ensayos referidos a población, intervención, comparación y resultados, la mayoría de las revisiones de Cochrane no hacen un metaanálisis. Por tanto, no aportan estimaciones generales sobre el efecto de cada modalidad de tratamiento. Por lo general, los efectos son escasos.

Lumbalgia aguda y subaguda

Acupuntura. Una revisión de Cochrane no halló ningún estudio aleatorio controlado (RCT) de acupuntura especialmente dirigido a personas con lumbalgia aguda (van Tulder et al 1999).

Es aconsejable permanecer activo. Dos revisiones sistemáticas (una revisión de Cochrane) y dos RCT subsiguientes (total, 8 RCT) encontraron que aconsejar la actividad física en vez del reposo o descanso en cama aumentaba significativamente el índice de recuperación, y reducía el dolor, la incapacidad y el tiempo de baja laboral (Hagen et al 2000a, Hilde et al 2003, Rozenberg et al 2002, Waddell et al 1997).

Analgésicos (paracetamol, opioides). No se halla ningún RCT controlado con placebo. Las revisiones sistemáticas de tres RCT no hallaron diferencias consistentes entre analgésicos y AINE en la reducción del dolor (van Tulder et al 1997b).

Ejercicios de espalda. Una revisión de Cochrane y dos RCT adicionales (un total de 14 RCT) no encontraron diferencias significativas entre ejercicios de espalda y otros tratamientos convencionales (masajes y analgésicos) o tratamientos inactivos (ultrasonidos) en el dolor o la incapacidad, e incluso observaron que los ejercicios de espalda aumentaban el dolor o la incapacidad (Chok et al 1999, Hides et al 1996, van Tulder et al 2000a).

Entrenamiento de la espalda. Las técnicas de entrenamiento de la espalda varían mucho, pero esencialmente consisten en sesiones repetidas de instrucciones sobre la anatomía y la función de la espalda, junto con ejercicios isométricos para fortalecer la espalda. Una revisión de Cochrane de cuatro RCT encontró pruebas muy limitadas de que, comparado con el placebo, el entrenamiento de la espalda aumentara los índices de recuperación y redujera el tiempo de incapacitación a corto plazo. La revisión no encontró diferencias significativas en los resultados entre entrenamiento de la espalda y fisioterapia, y también mostraba que un corto entrenamiento de la espalda consistente en una sesión de 45 minutos, en comparación con los ejercicios de McKenzie, aumentaban el dolor y el tiempo de dolencia (van Tulder et al 2000b). Los ejercicios de McKenzie utilizan distensiones y fuerzas autogeneradas para centralizar el dolor desde las piernas y nalgas a la parte baja de la espalda. Este método destaca el autocuidado.

Reposo en cama. Una revisión de Cochrane de ocho RCT encontró que el reposo en cama puede resultar peor que ningún tratamiento; aconseja permanecer activo, hacer ejercicios de espalda, fisioterapia, manipulación vertebral o administrar AINE (Hagen et al 2000b). Los efectos adversos del reposo en cama son: rigidez articular, atrofia muscular, pérdida de densidad mineral del hueso, úlceras de decúbito y tromboembolismo venoso.

Terapia conductual. Una revisión de Cochrane (incluyendo un RCT sobre lumbalgia aguda) demostró que la terapia conductual-cognitiva, comparada con la analgesia y los ejercicios, reduce la lumbalgia aguda y la incapacidad (van Tulder et al 1997b). Un RCT adicional demostró un mejor control del dolor en comparación con la biorretroalimentación electromiográfica en pacientes con ciática aguda y riesgo elevado de cronicidad (Hasenbring et al 1999).

Inyección epidural de corticoides. Una revisión sistemática incluyó dos RCT sobre lumbalgia aguda (Koes et al 1999). Un RCT demostró que los corticoides epidurales, en comparación con las inyecciones subcutáneas de lidocaína (lignocaína), aumentaban la proporción de personas libres de dolor a los 3 meses. Un segundo RCT no ofreció diferencias significativas en la proporción de personas curadas o mejoradas con los corticoides epidurales frente a suero fisiológico epidural, bupivacaína o una inyección sin contenido.

Masaje. Una revisión de Cochrane no halló pruebas suficientes en un RCT sobre los efectos del masaje, comparado con la manipulación de la columna o la estimulación eléctrica (Furlan et al 2002).

Programas de tratamientos multidisciplinarios. Una revisión de Cochrane en personas con lumbalgia subaguda no aportó pruebas suficientes de que el tratamiento multidisciplinario, incluyendo visitas al lugar de trabajo, en comparación con el cuidado habitual por el médico de cabecera, disminuyera los días de dolencia (Karjalainen et al 2001).

Relajantes musculares Una revisión de Cochrane de nueve RCT comprobó que los relajantes musculares, en comparación con placebo, mejoraban los síntomas (incluso el dolor y el movimiento), sin mostrar diferencias en los resultados entre los diferentes relajantes musculares. Los efectos adversos entre los que usaban relajantes musculares fueron frecuentes y eran dependencia, somnolencia y mareos (van Tulder et al 2003).

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Una revisión de Cochrane de 25 RCT y dos RCT adicionales encontró que los AINE frente a placebo aumentaban significativamente la proporción de personas que mejoraban globalmente después de una semana, y reducían significativamente la proporción de personas que necesitaban analgésicos adicionales. No se encontraron diferencias significativas en el alivio del dolor con AINE frente a cualquier otro fármaco u otros tratamientos (paracetamol, opioides, relajantes musculares, tratamientos no farmacológicos) (Laws 1994, Pohjolainen et al 2000, van Tulder et al 2000c).

Tabla 46.1•Revisiones sistemáticas sobre la efectividad del tratamiento conservador de la lumbalgia aguda y subaguda

Revisión sistemática*	N.º de estudios	Comparación	Resultados
Aconsejar mantenerse activo			
Waddell et al 1997	2	Reposo en cama	Recuperación más rápida
	7	Cuidados habituales	Recuperación más rápida, menor discapacidad crónica, menos visitas al médico, reincorporación laboral más rápida
Hilde et al 2003	4	Reposo en cama	Hallazgos inconsistentes; efectos beneficiosos mínimos en el estado funcional, bajas por enfermedad
Analgésicos			
Van Tulder et al 1997b	0	Placebo	Sin diferencias en la intensidad del dolor
	3	AINE	
Ejercicios de espalda			
Van Tulder et al 2000a	8	Otro tratamiento	Sin diferencias en la intensidad del dolor, estado funcional, mejoría general
	4	Inactivo o sin tratamiento	Sin diferencias en la intensidad del dolor, estado funcional
Escuela de la espalda			
Van Tulder et al 2000b	2	«Placebo»/sin tratamiento	Recuperación más rápida, sin diferencias en el alivio del dolor, mejor evolución física
	2	Otros tratamientos	No más efectivos
Reposo en cama			
Hagen et al 2000b	4	Aconsejar mantenerse activo	Hallazgos inconsistentes
	2	Reposo en cama breve frente a prolongado	Sin diferencias
	2	Ejercicios	Sin diferencias en la intensidad del dolor y en el estado funcional
Terapia conductual			
Van Tulder et al 1997b	1	Cuidados habituales	Mejoría en comentarios sobre el dolor y en la reclamación de daños
Inyecciones epidurales de esteroides			
Koes et al 1999	2	Lidocaína, bupivacaína	Hallazgos inconsistentes
	1	Suero fisiológico	Sin diferencias en la proporción de personas que mejoran
Masajes			
Furlan et al 2002	1	Manipulación vertebral	Sin diferencias en el dolor
Tratamiento multidisciplinario			
Karjalainen et al 2001	2	Cuidados habituales	Vuelta al trabajo más rápida, menos bajas por enfermedad, alivio de la discapacidad
Relajantes musculares			
Van Tulder et al 2003	1	Benzodiacepinas frente a placebo	Mejoría del dolor a corto plazo y mejoría general *Nota: más efectos secundarios en el SNC*
	8	No benzodiacepinas frente a placebo	Mejoría del dolor a corto plazo y mejoría general *Nota: más efectos secundarios en el SNC*
	2	Fármacos antiespasticidad frente a placebo	Mejoría del dolor a corto plazo
AINE			
Van Tulder et al 2000c	9	Placebo	Hallazgos inconsistentes en el alivio del dolor; mejoría general, menor empleo de analgésicos
	6	Otros fármacos	Sin diferencias
	3	Paracetamol (acetaminofeno)	Hallazgos inconsistentes en el alivio del dolor
Manipulación vertebral			
Assendelft et al 2003	1	Tratamiento ficticio	Mejor control del dolor a corto plazo; sin diferencias en la función
	3	Cuidados del médico generalista	Sin diferencias en dolor, función
	5	Fisioterapia o ejercicios	Sin diferencias en dolor, función
	7	Terapias no efectivas	Mejoría del dolor a corto plazo
	2	Entrenamiento de la espalda	Sin diferencias en dolor, función
Tracción			
Van der Heijden et al 1995	2	Placebo	Sin diferencias en mejoría general
	2	Otro tratamiento	Hallazgos inconsistentes

**La revisión de Cochrane, si está disponible; de no ser así, la revisión sistemática más reciente; están incluidas dos revisiones sobre el consejo de manenerse activo, ya que la revisión de Cochrane había definido el consejo de estar activo como tratamiento único, y Waddell et al (1997) utilizaron una definición más amplia y, en consecuencia, incluyeron más estudios.*

Tabla 46.2•Revisiones sistemáticas sobre la efectividad del tratamiento conservador para la lumbalgia crónica

Revisión sistemática*	N.º de estudios	Comparación	Resultados
Acupuntura			
Van Tulder et al 1999	3	Sin tratamiento	Evidencia conflictiva en el alivio del dolor y mejoría general
	8	Placebo/tratamiento ficticio	Evidencia conflictiva en el alivio del dolor y mejoría general
	2	Tratamiento convencional	No más efectivo en el alivio del dolor y mejoría general
Analgésicos			
Van Tulder et al 1997b	1	AINE	Sin diferencias en intensidad del dolor; menos pacientes mejoraron
Antidepresivos			
Salerno et al 2002	9	Placebo	Mejor alivio del dolor; sin diferencias en actividades cotidianas; más efectos adversos
Entrenamiento de la espalda			
Van Tulder et al 2000b	5	Otros tratamientos	Mejores efectos a corto plazo en el dolor y la discapacidad funcional, sin efectos a largo plazo
	6	Controles en lista de espera	Evidencia conflictiva en efectos a corto plazo; sin efectos a largo plazo
Terapia conductual			
Van Tulder et al 2000d	11	Sin tratamiento, controles en lista de espera	Efecto positivo moderado en intensidad del dolor y escasos efectos positivos en el estado funcional general y evolución de la conducta
	2	Otros tratamientos	Mejoría gradual de la actividad y vuelta al trabajo en comparación a los cuidados habituales; sin diferencias entre tratamiento conductual y fisioterapia
Biorretroalimentación EMG			
Van Tulder et al 1997a	3	Placebo, controles en lista de espera	Sin diferencias en intensidad del dolor y estado funcional. Nota: tamaño muy pequeño de la muestra
Inyecciones epidurales de esteroides			
Nelemans et al 2002	4	Placebo	Sin diferencias en el alivio del dolor
	6	Estudios pragmáticos	Sin diferencias en el alivio del dolor en comparación con inyecciones de suero fisiológico
Ejercicio			
Van Tulder et al 2000a	6	Tratamiento inactivo/ placebo	Evidencia conflictiva en dolor, estado funcional y mejoría general
	3	Fisioterapia convencional	Sin diferencias en intensidad del dolor, estado funcional, mejoría general o regreso al trabajo
	3	Cuidados habituales por el médico generalista	Mejor alivio del dolor, estado funcional y regreso al trabajo
Inyecciones en la carilla articular			
Nelemans et al 2002	2	Placebo	Sin diferencias en alivio del dolor
	1	Estudio pragmático	Sin diferencias en alivio del dolor entre inyecciones y bloqueos de carillas articulares
Recuperación funcional			
Schonstein et al 2003	6	Cuidados habituales	Reducción de la baja por enfermedad; sin diferencias en la proporción de enfermos en baja laboral a los 12 meses
	5	Otras intervenciones	Reducción de la baja por enfermedad; sin diferencias en la función
Inyecciones locales			
Nelemans et al 2002	5	Placebo	Sin diferencias en el alivio del dolor
	2	Estudios pragmáticos	Sin diferencias en el alivio del dolor
Ortesis lumbar			
Van Tulder et al 2000e	1	Ortesis lumbar además de corsé frente a sólo corsé	Nota: tamaño muy pequeño de la muestra y poca calidad metodológica Mejor índice subjetivo, pero no objetivo, después de 4 y 8 semanas
Masajes			
Furlan et al 2002	1	Tratamiento inerte	Mejoría del dolor a corto plazo; mejor función a corto y largo plazo
	7	Otro tratamiento activo	Peor mejoría inmediata en función y alivio del dolor en comparación con la manipulación vertebral; mejor función a corto plazo que con acupuntura, educación de autocuidados y ejercicio; sin diferencias en el alivio del dolor y sin diferencias a largo plazo

Tabla 46.2• Revisiones sistemáticas sobre la efectividad del tratamiento conservador para la lumbalgia crónica (*Cont.*)

Revisión sistemática*	N.º de estudios	Comparación	Resultados
Tratamiento multidisciplinario			
Guzman et al 2001	10	Tratamiento no multidisciplinario o cuidados habituales	Mejoría superior del dolor y de la función; evidencia conflictiva en la evolución vocacional
Relajantes musculares			
Van Tulder et al 2003	3	Benzodiacepinas frente a placebo	Mejoría del dolor y general a corto plazo
	3	No benzodiacepinas frente a placebo	Mejoría general a corto plazo; evidencia conflictiva en alivio del dolor
AINE			
Van Tulder et al 1999	1	Placebo	Mejoría del dolor a corto plazo. Nota: muestra de tamaño pequeño; sólo datos gráficos
	1	Paracetamol (acetaminofeno)	Sin diferencias en la mejoría del dolor a corto plazo; aumento de la mejoría general. Nota: muestra de tamaño pequeño
Manipulación vertebral			
Assendelft et al 2000e	3	Tratamiento ficticio	Sin diferencias en dolor, función
	4	Cuidados del médico generalista	Sin diferencias en dolor, función
	2	Fisioterapia o ejercicio	Sin diferencias en dolor, función
	4	Terapias ineficaces	Sin diferencias en dolor, función
	3	Escuela de la espalda	Sin diferencias en dolor, función
TENS			
Milne et al 2001	5	Placebo	Sin diferencias en dolor, función
Tracción			
Van der Heijden et al 1995			Nota: la mayoría de los estudios tenían un tamaño de muestras pequeño, y fallos metodológicos en el diseño y la conducción que no permiten llegar a conclusiones claras
	1	Placebo	Sin diferencias en la mejoría general
	2	Tratamiento conservador	Aumento de la mejoría general después de 3-4 semanas

**Revisión de Cochrane, si está disponible; de no ser así, la revisión sistemática más reciente.*
TENS, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea.

Manipulación vertebral. Una revisión sistemática de 16 RCT sobre lumbalgia aguda y subaguda encontró que la manipulación vertebral frente a la terapia ficticia disminuía significativamente el dolor, pero no la función. La manipulación vertebral no era más o menos efectiva que los cuidados médicos, los analgésicos, la fisioterapia, los ejercicios o el entrenamiento de la espalda (Assendelft et al 2003).

Tracción. Una revisión sistemática de dos RCT encontró evidencia conflictiva en los efectos de la tracción (van der Heijden et al 1995).

Biorretroalimentación electromiográfica, ortesis lumbares, tratamientos de temperatura (diatermia de onda corta, ultrasonidos, hielo, calor), estimulación nerviosa eléctrica transcutánea. No encontramos revisiones sistemáticas ni estudios aleatorios controlados sobre los efectos de estas intervenciones en la lumbalgia aguda.

Lumbalgia crónica

Acupuntura. Encontramos evidencia conflictiva de dos revisiones sistemáticas (una revisión de Cochrane) y dos RCT subsiguientes, sobre los efectos de la acupuntura en comparación con el placebo o sin tratamiento (Carlsson & Sjölund 2001, Cherkin et al 2001, Ernst & White 1998, van Tulder et al 1999).

Analgésicos. Un RCT probó que el tramadol, en comparación con el placebo, disminuía el dolor y mejoraba el estado funcional. Un segundo RCT comprobó que el paracetamol, comprado con el diflunisal, aumentaba la proporción de personas que definieron el tratamiento como bueno o excelente (van Tulder et al 1997b).

Antidepresivos. Una revisión sistemática y seis RCT adicionales demostraron que los antidepresivos, en comparación con el placebo, proporcionaban una mejoría del dolor significativamente superior, pero no encontraron diferencia consistente en la función o la depresión. RCT adicionales encontraron resultados conflictivos en el alivio del dolor con antidepresivos frente a cualquier otro o comparado con los analgésicos (Atkinson et al 1998, 1999, Dickens et al 2000, Hameroff et al 1982, 1984, Salerno et al 2000, Treves et al 1991).

Entrenamiento de la espalda. Una revisión de Cochrane y un RCT subsiguiente permitió comprobar que, en ambientes ocupacionales, el entrenamiento de la espalda, comparada con ausencia de tratamiento, mejoraba el dolor a corto plazo y reducía la discapacidad (Dalichau et al 1999, van Tulder et al 2000b). No existían diferencias a largo plazo. No hay acuerdo sobre los efectos del entrenamiento de la espalda en la atención primaria o secundaria, en comparación con los controles de las listas de espera.

Terapia conductual. Una revisión de Cochrane probó que la terapia conductual reducía el dolor y mejoraba el estado funcional y los resultados conductuales, en comparación con la ausencia de tratamiento, el uso de placebo o controles de la lista de espera. La revisión demostró que no habían diferencias significativas en el estado funcional, del dolor o los resultados conductuales entre los diversos tipos de terapia

conductual, y se observaron resultados conflictivos con la terapia conductual frente a otros tratamientos (van Tulder et al 2000d).

Biorretroalimentación electromiográfica. Una revisión sistemática encontró que no había diferencia en el alivio del dolor o el estado funcional entre la biorretroalimentación electromiográfica y placebo o controles de las lista de espera, pero encontraron resultados conflictivos sobre los efectos de la biorretroalimentación electromiográfica en comparación con otros tratamientos (van Tulder et al 1997a).

Inyección epidural de corticoides. Una revisión de Cochrane no permitió apreciar diferencias significativas entre las inyecciones epidurales de corticoides y placebo, o entre inyecciones epidurales de corticoides e inyecciones de suero fisiológico en el alivio del dolor, después de 6 semanas o 6 meses (Nelemans et al 2002). La mayor parte de estos estudios incluían pacientes con ciática.

Ejercicio. Una revisión de Cochrane y nueve RCT adicionales demuestran que el ejercicio mejoraba el dolor y el estado funcional, en comparación con la atención médica habitual del médico generalista. Un RCT encontró evidencia conflictiva en los efectos de los diferentes tipos de ejercicio, o ejercicio comparado con tratamientos inactivos (Bendix et al 1995, 1998, Friedrich et al 1998, Hildebrandt et al 2000, Kankaanpaa et al 1999, Kuukkanen & Malkia 2000, Mannion et al 1999, 2001a, 2001b, 2001c, O´Sullivan et al 1997, Soukup et al 1999, 2001, van Tulder et al 2000a).

Inyecciones en la superficie de la carilla articular. Una revisión de Cochrane no encontró diferencias significativas en el alivio del dolor entre las inyecciones en la superficie de la carilla articular y placebo o bloqueos nerviosos de las carillas articulares (Nelemans et al 2002). La mayor parte de estos estudios incluían pacientes con ciática.

Recuperación funcional. Una revisión de Cochrane demuestra que los programas de recuperación funcional con un enfoque cognitivo-conductual junto con entrenamiento físico para trabajadores con dolor de espalda, reducía los días de enfermedad, pero no los días de baja laboral a los 12 meses, en comparación con la atención del médico generalista o con otras intervenciones (Schonstein et al 2003).

Inyecciones locales. Una revisión de Cochrane demostró que cuatro de cinco estudios indicaban que la inyección terapéutica era más efectiva que la inyección de placebo, sin relación con la medicación empleada. Sin embargo, el metaanálisis no halló diferencias significativas en el alivio del dolor. Dos estudios no mostraron diferencias entre la inyección local con bupivacaína y lidocaína (lignocaína) o bupivacaína y metilprednisolona (Nelemans et al 2002). La mayor parte de estos estudios incluían pacientes con ciática.

Ortesis lumbares. Encontramos evidencia suficiente sobre los efectos de las ortesis lumbares (van Tulder et al 2000e).

Masaje. Una revisión de Cochrane encontró que el masaje combinado con ejercicios y educación es más efectivo que sólo el masaje en las partes blandas, ejercicios terapéuticos y educación solamente, y laserterapia ficticia. La revisión encontró evidencia conflictiva sobre los efectos del masaje en comparación con otros tratamientos (Furlan et al 2002).

Programas terapéuticos multidisciplinarios. Una revisión de Cochrane encontró que la rehabilitación multidisciplinaria intensiva biopsicosocial con recuperación funcional reducía el dolor y mejoraba la función en comparación con tratamientos no multidisciplinarios de pacientes ingresados y ambulatorios o cuidados habituales del dolor o de la función. La revisión no encontró diferencias significativas entre los tratamientos multidisciplinarios intensivos y los tratamientos no multidisciplinarios o los cuidados habituales, en el dolor o la función (Guzman et al 2001).

Relajantes musculares. Una revisión de Cochrane encontró alivio del dolor a corto plazo y mejoría global con relajantes musculares, en comparación con placebo. Un RCT encontró que los efectos adversos en personas que tomaban relajantes musculares eran frecuentes e incluían dependencia, somnolencia y mareos (van Tulder et al 2003).

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Una revisión de Cochrane y dos RCT adicionales no encontraron diferencias significativas con AINE frente a cualquier otro producto en la evolución de los síntomas. Un RCT encontró que el naproxeno frente a placebo aumentaba el alivio del dolor. Dos RCT encontraron evidencia conflictiva en los efectos de la AINE frente a otros analgésicos (Famaey et al 1998, Veenema et al 2000, van Tulder et al 2000c).

Manipulación vertebral. Una revisión sistemática identificó 16 comparaciones en 13 RCT. La revisión encontró que la manipulación vertebral frente a placebo no mejoraba el dolor ni la función (Assendelft et al 2003).

Tracción. Una revisión sistemática y dos RCT adicionales no encontraron diferencias significativas entre tracción y placebo o entre tracción con masaje y tratamiento interferencial, en el alivio del dolor o el estado funcional (Beurskens et al 1995, van de Heijden et al 1995, Werners et al 1999).

Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS). Una revisión de Cochrane no encontró diferencias significativas en el alivio del dolor y la función entre la estimulación eléctrica transcutánea y la estimulación ficticia (Milne et al 2001).

EVALUACIÓN ECONÓMICA

No sólo es importante la efectividad de las intervenciones preventivas o terapéuticas en la lumbalgia, sino que también lo es la eficacia. Los recursos económicos son limitados, por lo que se exigen mayores niveles de eficacia en la atención sanitaria. En consecuencia, cada vez se realizan más evaluaciones económicas que comparan dos o más intervenciones en términos de efectividad y costes. La cuestión principal en una evaluación económica es si los costes extra de una intervención compensan los efectos extra obtenidos. Una intervención con costes elevados puede ser más eficiente que una intervención de bajo coste si los efectos son evidentemente más prolongados. La intervención con el coste más bajo no es necesariamente la más eficiente.

En la actualidad, sólo se han publicado algunas evaluaciones económicas completas, y su calidad metodológica es, generalmente, mala (Goznes & Evers 1997, Maetzel & Li 2002). Las evaluaciones económicas tienen un papel cada vez más relevante en el proceso de toma de decisiones de los políticos; por tanto, es importante proporcionar una información válida y fiable. Muchas evaluaciones económicas se realizan junto con RCT, pero las evaluaciones económicas requieren un diseño de estudio específico y técnicas estadísticas específicas. Para diseñar evaluaciones económicas es importante considerar:

1. La perspectiva de la evaluación económica.
2. Identificación, medición y estimación de costes y efectos.
3. Tamaño de la muestra.
4. Un seguimiento de duración adecuada.

DIRECTRICES

Durante la década pasada, se han propuesto varias normativas clínicas para el tratamiento de la lumbalgia aguda en el marco de la asistencia primaria (Koes et al 2001). Actualmente, las normativas existen en al menos 12 países diferentes: Australia, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Israel, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Suecia, Suiza, Gran Bretaña y Estados Unidos. La Tabla 46-3 resume las recomendaciones de las directrices. Por lo general, las recomendaciones de estas directrices son bastante consecuentes:

1. Tranquilizar al paciente (pronóstico favorable).
2. Recomendar estar activo.

Tabla 46.3• Directrices clínicas: recomendaciones referidas al tratamiento de la lumbalgia

País	Educación	Medicación	Ejercicios	Manipulación	Reposo en cama	Envío al médico especialista
Australia	Tranquilizar y explicar con un modelo biológico Eliminar el miedo, evitar la conducta enfermiza, instrucciones animosas Mantenerse activo	Dosis adecuadas y administradas regularmente: 1. Paracetamol 2. AINE (a partir del tercer día) 3. Analgésicos compuestos 4. Opioides (bajo control de un experto)	Ejercicios terapéuticos no indicados en la lumbalgia aguda Ejercicios generales para mantener la movilidad y evitar el decaimiento Después de 6 semanas de estiramientos generales, serán beneficiosos ejercicios de fortalecimiento y aeróbicos de una forma cognitiva-conductual	No hay razones para preferir terapia manual o terapia del quiropráctico, entre otras opciones de terapia conservadora	No prescribir reposo en cama en la lumbalgia aguda	Sólo en situación de alarma
Dinamarca	La lumbalgia no es peligrosa; continuar trabajando; la baja laboral no mejora la enfermedad	1. Paracetamol 2. AINE 3. Paracetamol + AINE 4. Tramadol o codeína juntos o en monoterapia	Los ejercicios de McKenzie recomendados en ciertas condiciones (en la lumbalgia aguda y crónica) Ejercicios terapéuticos/ gimnásticos después de 6 semanas	Recomendada en la lumbalgia aguda > 2-3 días También recomendada en la lumbalgia recurrente y crónica	Desaconsejado en general En casos graves, máx. 1-2 días	En caso de sospechar patología específica y de dolor persistente (opcional)
Finlandia	Naturaleza benigna de la enfermedad; buen pronóstico; la actividad es buena	*Lumbalgia aguda*: Paracetamol, AINE, relajantes musculares *Lumbalgia subaguda*: Analgésicos, AINE *Lumbalgia crónica*: Los analgésicos no son efectivos	Ejercicios activos no efectivos < 2 semanas. > 2 semanas ejercicios de tronco/extremidades (pero sólo poca evidencia) *Subaguda*: ejercicios graduales recomendados *Crónica*: ejercicios intensos	En las primeras 6 semanas	Evitar el reposo en cama	Sólo en casos de posible enfermedad grave
Alemania	Explicar el pronóstico favorable; aconsejar mantenerse activo; las actividades cotidianas no son peligrosas	1. Paracetamol 2. AINE 3. Relajante muscular 4. Anestésico local	*Lumbalgia aguda*: terapia de ejercicios y «gimnasia para enfermos» no más efectivas que continuar con las actividades cotidianas *Lumbalgia subaguda*: terapia de ejercicios y «gimnasia para enfermos» van bien *Lumbalgia crónica*: terapia de ejercicios multimodales va bien	Terapia manual; opción en las primeras 4-6 semanas; no parece más efectiva que la fisioterapia	No más de 2 días, si no hay síntomas radiculares	En caso de no mejoría después de más de 6 semanas de tratamiento y síntomas neurológicos; signos de raíces nerviosas, test SRL < 60%; TC o RM con protrusión o prolapso
Israel	Explicar la evolución normal del dolor; explicar por qué el envío al médico especialista no es beneficioso; listar los tratamientos asequibles; explicar el autocuidado; describir horarios	Anotado como de «eficacia probada»: AINE Relajantes musculares (sólo en fase aguda) Opioides (para aliviar el dolor agudo)	Anotado como de «eficacia probada»: ejercicios de fortalecimiento de la espalda	Anotado como «eficacia poco clara» Quiropráctico	Principio general: no más de 2 días	Patología sospechosa, síndrome de cola de caballo o cuidados conservadores después de 6 semanas, junto con el empeoramiento de síntomas
Holanda	Pronóstico favorable; enfermedad no grave; mantenerse activo; aumentar gradualmente las actividades	Uso temporal 1. Paracetamol 2. AINE	No sirven < 6 semanas Después de 6 semanas sirven dentro de un enfoque activo	No útil < 6 semanas. Después de 6 semanas sirven dentro de un enfoque activo	Sólo si es realmente necesario; máximo 2 días	Sospecha de patología específica Discapacidad persistente

(Continúa)

Tabla 46.3• Directrices clínicas: recomendaciones referidas al tratamiento de la lumbalgia (*Cont.*)

País	Educación	Medicación	Ejercicios	Manipulación	Reposo en cama	Envío al médico especialista
Nueva Zelanda	Mantenerse activo; tranquilizar	1. Paracetamol 2. AINE	Los ejercicios específicos para la espalda no sirven	Útiles en las primeras 4-6 semanas	No recomendable el reposo en cama durante más de 2 días	Sospecha de patología específica (signos de alarma)
Suecia	«Estar activo: el dolor de espalda es frecuente y, generalmente, inofensivo»	Uso temporal: 1. Paracetamol 2. AINE 3. Compuesto paracetamol + opioide menor Relajantes musculares, benzodiacepinas, y opioides no recomendables por los efectos secundarios y riesgo de dependencia	Si no se regresa a las actividades habituales o al trabajo después de 6 semanas, enviar para reactivación o rehabilitación. Sin evidencia que apoye la recomendación de un tipo de ejercicio. Aumentar la intensidad gradualmente; uso temporal, dependiente del dolor	Considerar el tratamiento de manipulación en las primeras 6 semanas para los pacientes que necesitan ayuda adicional para aliviar el dolor y que no pueden volver a la actividad normal	No recomendar o usar el reposo en cama para tratar una simple lumbalgia	Sospecha de patología específica (signos de alarma)
Suiza	Explicar el pronóstico favorable; no es una enfermedad grave; explicar los principios ergonómicos; mantenerse activo	Analgésico (paracetamol) AINE Relajante muscular Anestésico local	Opcional (primeras 4 semanas) Ejercicios: terapia activa; movilización; relajación; fortalecimiento; tras 4 semanas, programas de entrenamiento en un enfoque de activación	Opcional (primeras 4 semanas)	No recomendable; en casos graves limitado a unos cuantos días	En caso de signos de alarma
Reino Unido	Mantenerse activo; mantener el nivel normal de actividad; aumento gradual de las actividades, reincorporación rápida al trabajo	Uso temporal 1. Paracetamol 2. AINE 3. Paracetamol + opioide 4. Relajante muscular	Útil después de 6 semanas	Considerar el tratamiento de manipulación para los pacientes que necesitan ayuda adicional para aliviar el dolor y que no pueden volver a la actividad normal	No recomendable	Sospecha de patología específica (signos de alarma); ingreso de urgencia en caso de sospecha de síndrome de la cola de caballo
Estados Unidos	Tranquilizar Pronóstico favorable No es una enfermedad grave Aumentar gradualmente las actividades	Recomendado: 1. Paracetamol 2. AINE Opción: relajantes musculares, opioides	Opción: ejercicios de aerobic de BAJA intensidad	Útil en el primer mes	Para casos graves, pero no más de 2-4 días	Sospecha de patología específica Sin respuesta con el tratamiento conservador en casos de síndrome radicular

AINE: analgésico antiinflamatorio no esteroideo; SLR: alzar la pierna recta.
Nota: las directrices noruegas no están traducidas al inglés, y no se han incluido en esta tabla.

3. Prescribir medicación, si fuera necesario (preferiblemente, en un tiempo limitado): *a*) paracetamol, *b*) AINE.
4. Desaconsejar el reposo en cama.
5. Considerar la manipulación vertebral para aliviar el dolor.
6. No recomendar ejercicios específicos para la espalda.

La mayoría de directrices no recomiendan el empleo rutinario de modalidades terapéuticas pasivas (p. ej., reposo en cama, ultrasonidos, electroterapia y masaje) como tratamientos únicos, porque podrían aumentar el riesgo de conducta patológica y cronicidad. Tampoco recomiendan el envío a centros de atención secundaria ni los exámenes con rayos X.

Aplicación de las directrices

El desarrollo y la divulgación de directrices no implica automáticamente que el personal sanitario las leerá, comprenderá y usará. La divulgación pasiva de la información suele ser ineficaz, y son necesarias estrategias de aplicación específicas para determinar cambios en la práctica. Las revisiones sistemáticas han mostrado que para la aplicación satisfactoria de las directrices son ingredientes positivos una buena base de evidencia, los mensajes claros, los mensajes consecuentes entre profesionales, el sentido claro de dirección, la comunicación con todos los responsables relevantes, el liderazgo carismático, la continuidad de los cuidados y de la educación y la evaluación continuada (Bero et al 1998, Grimshaw et al 2001, Grol 1997).

Recientemente, se han publicado las recomendaciones para desarrollar las directrices (colaboración AGREE):

1. Las directrices deben poseer una base de evidencia clara y fuerte, y estar basadas en revisiones sistemáticas. Las directrices que no están basadas en la evidencia científica fiable pueden implementar efectivamente la evidencia equivocada. También debe haber un vínculo explícito entre recomendaciones y evidencia.
2. Los mensajes deben ser claros, específicos e inequívocos. Las recomendaciones inconsistentes entre profesionales de la salud pueden ser confusas. Por ello, los mensajes de los diversos profesionales de la salud involucrados en el tratamiento de la lumbalgia deben ser consecuentes.
3. La comunicación entre los principales responsables (pacientes, organizaciones profesionales y políticos de la Sanidad) también es importante para conseguir una aplicación satisfactoria. Los comités de directrices deben incluir a representantes de todos los estamentos relevantes, que, a su vez, deben tener la oportunidad de comentar las directrices antes de su publicación. De esta forma, tendrán sentido claro de participación en las directrices.
4. También es importante tener presente que el desarrollo, la publicación, la divulgación, la aplicación y la evaluación de las normativas es un proceso continuado. La evaluación continua de la evidencia, las directrices y su aplicación resultará en una implementación mejor.

Sin embargo, se han identificado varias barreras para aplicar las directrices. La conducta asistencial de los profesionales de la salud puede estar influida por falta de conocimientos, por disponer de poco tiempo, por estar en desacuerdo con el contenido de las directrices o por la reticencia de los colegas para la adhesión a las directrices. Además, los profesionales de la salud pueden sentirse perdidos entre el gran número de directrices recibidas. Es prioritario identificar los obstáculos para cambiar la conducta de los profesionales de la salud. Sin embargo, los pacientes también tienen ideas o creencias específicas que pueden no corresponder con los cuidados propuestos en las directrices. La educación sanitaria pública es importante para superar esta barrera.

Bibliografía

AGREE-collaboration (www.agreecollaboration.org).

Andersson G B J 1997 The epidemiology of spinal disorders. In: Frymoyer J W (ed) The adult spine: principles and practice. Lippincott-Raven, Philadelphia, p 93–141

Assendelft W J J, Morton S C, Yu E I et al 2003 Spinal manipulative therapy for low back pain. A meta-analysis of effectiveness relative to other therapies. Annals of Internal Medicine 138:871–881

Atkinson J H, Slater M A, Williams R A et al 1998 A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. Pain 76:287–296

Atkinson J H, Slater M A, Wahlgren D R et al 1999 Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. Pain 83:137–145

Bendix A F, Bendix T, Ostenfeld S et al 1995 Active treatment programs for patients with chronic low back pain: a prospective, randomized, observer-blinded study. European Spine Journal 4:148–152

Bendix A F, Bendix T, Labriola M et al 1998 Functional restoration for chronic low back pain: two-year follow-up of two randomized clinical trials. Spine 23:717–725

Bero L A, Grilli R, Grimshaw J et al 1998 Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. British Medical Journal 317:465–468

Beurskens A J, de Vet H C W, Köke A J et al 1995 Efficacy of traction for non-specific low back pain: a randomised clinical trial. Lancet 346:1596–1600

Bombardier C, Esmail R, Nachemson A L et al 1997 The Cochrane Collaboration Back Review Group for spinal disorders. Spine 22:837–840

Bouter L M, Pennick V, Bombardier C et al 2003 Cochrane Back Review Group. Spine 28:1215–1218

Carlsson C P O, Sjölund B H 2001 Acupuncture for chronic low back pain: a randomized placebo-controlled study with long-term follow-up. Clinical Journal of Pain 17:296–305

Cherkin D C, Eisenberg D, Sherman K J et al 2001 Randomized trial comparing traditional Chinese medical acupuncture, therapeutic massage, and self-care education for chronic low back pain. Archives of Internal Medicine 161:1081–1088

Chok B, Lee R, Latimer J et al 1999 Endurance training of the trunk extensor muscles in people with subacute low back pain. Physical Therapy 79:1032–1042

Dalichau S, Scheele K, Perrey R M et al 1999 Ultraschallgestutzte Haltungs-und Bewegungsanalyse der Lendenwirbelsaule zum Nachweis der Wirksamkeit einer Ruckenschule [German]. Zentralblatt fur Arbeitsmedizin 49:148–156

Deyo R A, Rainville J, Kent D L 1992 What can the history and physical examination tell us about low back pain? Journal of the American Medical Association 268:760–765

Dickens C, Jayson M, Sutton C et al 2000 The relationship between pain and depression in a trial using paroxetine in sufferers of chronic low back pain. Psychosomatics 41:490–499

Ernst E, White A R 1998 Acupuncture for back pain. A meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of Internal Medicine 158:2235–2241

Famaey J P, Bruhwyler J, Vandekerckhove K et al 1998 Open controlled randomised multicenter comparison of nimesulide and diclofenac in the treatment of subacute and chronic low back pain. Journal of Drug Assessment 1:349–368

Frank J W, Kerr M S, Brooker A S et al 1996 Disability resulting from occupational low back pain. Part I. What do we know about primary prevention? Spine 21:2908–2917

Friedrich M, Gittler G, Halberstadt Y et al 1998 Combined exercise and motivation program: effect on the compliance and level of disability of patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. Archives of Physical and Medical Rehabilitation 79:475–487

Frymoyer J W 1988 Back pain and sciatica. New England Journal of Medicine 318:291–300

Frymoyer J W, Cats-Baril W 1991 An overview of the incidences and costs of low back pain. Orthopedic Clinics of North America 22:263–271

Furlan A D, Brosseau L, Imamura M et al 2002 Massage for low-back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine 27:1896–1910

Goossens M E J B, Evers S M A A 1997 Economic evaluation in back pain interventions. Journal of Occupational Rehabilitation 7:15–32

Grimshaw J, Shirran L, Thomas R 2001 Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. Medical Care 29:II2–II45

Grol R 1997 Beliefs and evidence in changing clinical practice. British Medical Journal 315:418–421

Guzman J, Esmail R, Karjalainen K et al 2001 Multidisciplinary rehabilitation for chronic low back pain: systematic review. British Medical Journal 322(7301):1511–1516

Hagen E M, Eriksen H R, Ursin H 2000a Does early intervention with a light mobilization program reduce long-term sick leave for low back pain? Spine 25:1973–1976

Hagen K B, Hilde G, Jamtvedt G et al 2000b The Cochrane review of bed rest for acute low back pain and sciatica. Spine 25:2932–2939.

Hameroff S R, Cork R C, Scherer K et al 1982 Doxepin effects on chronic pain, depression and plasma opioids. Journal of Clinical Psychiatry 43:22–27

Hameroff S R, Weiss J L, Lerman J C et al 1984 Doxepin's effects on chronic pain and depression: a controlled study. Journal of Clinical Psychiatry 45:47–52

Hasenbring M, Ulrich H W, Hartmann M et al 1999 The efficacy of a risk factor-based cognitive behavioral intervention and electromyographic biofeedback in patients with acute sciatic pain: an attempt to prevent chronicity. Spine 24:2525–2535

Hides J A, Richardson C A, Jull G A 1996 Multifidus muscle recovery is not automatic after resolution of acute first episode low back pain. Spine 21:2763–2769

Hilde G, Hagen K B, Jamtvedt G et al 2003 Advice to stay active as a single treatment for low back pain and sciatica (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Update Software, Oxford

Hildebrandt V H, Proper K I, van den Berg R et al 2000 Cesar therapy is temporarily more effective in patients with chronic low back pain than the standard treatment by family practitioner: randomized, controlled and blinded clinical trial with 1 year follow-up [Dutch]. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 144:2258–2264

Jensen M C, Brant-Zawadzki M N, Obuchowski N et al 1994 Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. New England Journal of Medicine 331:69–73

Kankaanpaa M, Taimela S, Airaksinen O et al 1999 The efficacy of active rehabilitation in chronic low back pain. Effect on pain intensity, self-experienced disability, and lumbar fatigability. Spine 24:1034–1042

Karjalainen K, Malmivaara A, van Tulder M et al 2001 Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for subacute low back pain in working-age adults. Spine 26:262–269

Koes B W, Scholten R J P M, Mens J M A et al 1999 Epidural steroid injections for low back pain and sciatica: an updated systematic review of randomized clinical trials. Pain Digest 9:241–247

Koes B W, Van Tulder M W, Ostelo R et al 2001 Clinical guidelines for the management of low back pain in primary care: an international comparison. Spine 26:2504–2513

Kuukkanen T, Malkia E 2000 Effects of a three-month therapeutic exercise programme on flexibility in subjects with low back pain. Physiotherapy Research International 5:46–61

Lahad A, Malter A D, Berg A O et al 1994 The effectiveness of four interventions for the prevention of low back pain. Journal of the American Medical Association 272:1286–1291

Laws D 1994 Double blind parallel group investigation in general practice of the efficacy and tolerability of acemetacin, in comparison with diclofenac, in patients suffering with acute low back pain. British Journal of Clinical Research 5:55–64

Linton S J, Van Tulder M W 2001 Preventive interventions for back and neck pain problems: what is the evidence? Spine 26:778–787

Maetzel A, Li L 2002 The economic burden of low back pain: a review of studies published between 1996 and

2001. Best Practice and Research. Clinical Rheumatology 16:23–30
Mannion A F, Muntener M, Taimela S et al 1999 A randomized clinical trial of three active therapies for chronic low back pain. Spine 24:2435–2448
Mannion A F, Junge A, Taimela S et al 2001a Active therapy for chronic low back pain: part 3. Factors influencing self-rated disability and its change following therapy. Spine 26:92–99
Mannion A F, Muntener M, Taimela S et al 2001b Comparison of three active therapies for chronic low back pain: results of a randomized clinical trial with one-year follow-up. Rheumatology 40:772–778
Mannion A F, Taimela S, Muntener M et al 2001c Active therapy for chronic low back pain, Part 1. Effects on back muscle activation, fatigability, and strength. Spine 26:897–908
Milne S, Welch V, Brosseau L et al 2001 Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic low back pain. Cochrane Database Systematic Reviews 2:CD003008
Nelemans P J, de Bie R A, de Vet H C W et al 2002 Injection therapy for subacute and chronic benign low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Update Software, Oxford
O'Sullivan P B, Twomey L T, Allison G T 1997 Evaluation of specific stabilizing exercise in the treatment of chronic low back pain with radiologic diagnosis of spondylolysis or spondylolisthesis. Spine 24:2959–2967
Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L et al 2000 Treatment of acute low back pain with the COX-2 selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomised, double-blind comparative trial versus ibuprofen. Spine 25:1579–1585
Rozenberg S, Delval C, Rezvani Y et al 2002 Bed rest or normal activity for patients with acute low back pain: a randomized controlled trial. Spine 27:1487–1493
Salerno S M, Browning R, Jackson J L 2002 The effect of antidepressant treatment in chronic back pain: a meta-analysis. Archives of Internal Medicine 162:19–24
Schonstein E, Kenny D T, Keating J et al 2003 Work conditioning, work hardening and functional restoration for workers with back and neck pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Update Software, Oxford
Soukup M G, Glomsrod B, Lonn J H et al 1999 The effect of a Mensendieck exercise program as secondary prophylaxis for recurrent low back pain. A randomized controlled trial with 12-month follow-up. Spine 24:1585–1591
Soukup M G, Lonn J, Glomsrod B et al 2001 Exercises and education as secondary prevention for recurrent low back pain. Physiotherapy Research International 6:27–39
Treves R, Montane de la Roque P, Dumond J J et al 1991 Prospective study of the analgesic action of clomipramine versus placebo in refractory low back pain and sciatica (68 cases) [French]. Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteoarticulaires 58:549–552
Van der Heijden G J M G, Beurskens A J H M, Koes B W et al 1995 The efficacy of traction for back and neck pain: a systematic, blinded review of randomized clinical trial methods. Physical Therapy 75:93–104
Van Poppel M N M, Koes B W, Smid T et al 1997 A systematic review of controlled clinical trials on the prevention of back pain in industry. Occupational and Environmental Medicine 54:841–847
Van Tulder M W, Koes B W 2003a Acute low back pain and sciatica. Clinical Evidence 9:1245–1259
van Tulder M W, Koes B W 2003b Chronic low back pain and sciatica. Clinical Evidence 9:1260–1276
Van Tulder M W, Koes B W, Bouter L M 1995 A cost-of-illness study of back pain in The Netherlands. Pain 62:233–240
Van Tulder M W, Assendelft W J, Koes B W et al 1997a Spinal radiographic findings and nonspecific low back pain. A systematic review of observational studies. Spine 22:427–434
Van Tulder M W, Koes B W, Bouter L M 1997b Conservative treatment of acute and chronic non-specific low back pain: a systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. Spine 22:2128–2156
Van Tulder M W, Cherkin D C, Berman B et al 1999 The effectiveness of acupuncture in the treatment of acute and chronic low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine 24:1113–1123
Van Tulder M W, Esmail R, Bombardier C et al 2000a Back schools for non-specific low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Update Software, Oxford
Van Tulder M W, Ostelo R W J G, Vlaeyen J W S et al 2000b Behavioral treatment for chronic low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration. Spine 25:2688–2699
Van Tulder M W, Malmivaara M, Esmail R et al 2000c Exercise therapy for low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration. Spine 25:2784–2796
Van Tulder M W, Scholten R J P M, Koes B W et al 2000d Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration. Spine 25:2501–2513
Van Tulder M W, Jellema P, Nachemson A L et al 2000e Lumbar supports for prevention and treatment of low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Update Software, Oxford
Van Tulder M, Furlan A, Bombardier C et al 2003 Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine 28:1290–1299
Veenema K R, Leahey N, Schneider S 2000 Ketorolac versus meperidine: ED treatment of severe musculoskeletal low back pain. American Journal of Emergency Medicine 18:404–407
Von Korff M, Saunders K 1996 The course of back pain in primary care. Spine 21:2833–2837
Waddell G, Feder G, Lewis M 1997 Systematic reviews of bed rest and advice to stay active for acute low back pain. British Journal of General Practice 47:647–652
Watson P J, Main C J, Waddell G et al 1998 Medically certified work loss, recurrence and costs of wage compensation for back pain: a follow-up study of the working population of Jersey. British Journal of Rheumatology 37:82–86
Webster B S, Snook S H 1990 The cost of compensable low back pain. Journal of Occupational Medicine 32:13–15
Werners R, Pynsent P B, Bulstrode C J K 1999 Randomized trial comparing interferential therapy with motorized lumbar traction and massage in the management of low back pain in a primary care setting. Spine 24:1579–1584

CAPÍTULO 47

Lesión por esfuerzos repetitivos

Bruce Lynn

Resumen

El término lesión por esfuerzos repetitivos (LER) se utiliza de dos maneras: primero, para referirse al dolor de la extremidad superior asociado con el uso de la extremidad, pero cuando la causa es desconocida, una condición mejor llamada «dolor inespecífico del brazo» (DIB); y segundo, para referirse a cualquier trastorno doloroso de la extremidad superior relacionado con la actividad, incluyendo los de causa conocida, como el síndrome del túnel del carpo (STC). Este capítulo tratará principalmente del dolor inespecífico del brazo (DIB).

No hay evidencia en estudios con humanos o animales que implique la lesión del nervio periférico menor en el DIB. Asimismo, existen otros múltiples factores, tanto fisiológicos (p. ej., sensibilización central) como de comportamiento (p. ej., aspectos psicosociales de la organización del lugar de trabajo), que se encuentran involucrados.

No existen estrategias de tratamiento bien establecidas, aunque algunas aproximaciones que involucran terapias físicas y terapias cognitivas-comportamentales son ampliamente usadas. El tratamiento multidisciplinario y la rehabilitación han tenido éxito en mantener a los pacientes con LER trabajando a tiempo completo.

La lesión por esfuerzos repetitivos es una condición ampliamente previsible. La mejoría de las prácticas en el lugar de trabajo puede reducir su incidencia de manera importante. Parece posible que la reciente disminución de su incidencia en algunos países sea debida a la amplia adopción de nuevas instrucciones con respecto al trabajo que involucra al miembro superior, tanto en la industria como en la oficina.

INTRODUCCIÓN

El dolor en el brazo o en la mano relacionado con el uso del teclado o el uso del ratón del ordenador es un problema de salud importante. Constancia de ello nos llegó cuando publicamos el primer artículo sobre dicho tema (Greening & Lynn 1998a). En vez del interés usual y amable de los colegas, fuimos entrevistados por la televisión estatal, aparecieron artículos en la prensa nacional y tuvimos que mantener descolgado el teléfono durante varios días.

Las estadísticas recogidas en varios países hablan de la misma historia. Un problema de dolor que anteriormente sólo afectaba a grupos ocupacionales limitados, principalmente en la industria, ahora afecta regularmente a los usuarios de equipos audiovisuales. El dolor crónico musculoesquelético es un problema mayor y, aunque el dolor lumbar es, probablemente, el problema más frecuente, el dolor en la extremidad superior puede ocupar un cercano segundo lugar. Al contrario que en la mayoría de trastornos musculoesqueléticos, el dolor en la extremidad superior afecta a todos los grupos de edad. Por ello, las consecuencias económicas de la lesión por esfuerzos repetitivos son muy importantes. También tiene implicaciones macroeconómicas, y se estima que a finales de la década de 1990 en la Unión Europea la LER pudo costar el 2% del GDP (Helliwell et al 2003).

¿QUÉ ES LA LER?

Los pacientes con LER se presentan con dolor en la extremidad superior, que aumenta con la actividad. El dolor suele ser difuso, y no comprende un simple dermatoma ni un territorio nervioso específico. En algunos casos, puede haber torpeza; en otros, signos autonómicos. La debilidad muscular puede estar presente, pero el desuso muscular es un hallazgo infrecuente. El término LER está lejos de ser satisfactorio, ya que implica una causa particular y una lesión específica cuando ninguno de los dos casos ha sido universalmente aceptado. En consecuencia, se han propuesto muchos términos alternativos, que se exponen en la Tabla 47.1. Sin embargo, en la práctica, la mayoría utiliza el término LER, ya que es el que se entiende más fácilmente. En publicaciones recientes se ha preferido el término neutro de «dolor inespecífico del brazo» (DIB) (Greening et al 2001), que es similar a la denominación de dolor inespecífico del antebrazo dada por Harrington (Harrington et al 1998). Este último término, probablemente, es demasiado restrictivo, ya que la LER involucra frecuentemente tanto la mano como el brazo, y también puede afectar al hombro. Otra forma que también se ha utilizado como un término neutro para esta condición es el «dolor inespecífico de la extremidad superior» (Helliwell et al 2003).

En los últimos años, el término LER ha sido usado de una manera más amplia para designar todos los trastornos que se encuentran asociados con el uso de la extremidad superior, ya sea ocupacional o recreativo. Por ejemplo, en el Reino Unido ahora el término LER incluye el síndrome del túnel del carpo, la tenosinovitis y otras condiciones «específicas» que afectan a la extremidad superior. Una lista

Tabla 47.1•Lista de términos que son sinónimos o casi sinónimos de lesión por esfuerzo repetitivo

Acrónimo	Descripción	Región geográfica
LER	Lesión por esfuerzo repetitivo	Reino Unido, Canadá
TESRT	Trastorno de la extremidad superior relacionada con el trabajo	Reino Unido
DIB	Dolor inespecífico del brazo	
TTA	Trastorno por traumatismo acumulativo	Estado Unidos
SOS	Síndrome ocupacional de sobreuso	Australia, Nueva Zelanda
TOCB	Trastorno ocupacional cervicobraquial	Japón

de condiciones específicas de dolor de la extremidad superior que se encuentra frecuentemente incluida en la categoría de la LER se halla expuesta en el Cuadro 47.1. Este capítulo tratará la LER como un concepto amplio. En la totalidad del espectro actual del dolor de la extremidad superior, la LER «difusa» comprende, aproximadamente, el mismo número de casos que todas las condiciones específicas juntas (Cooper & Baker 1996). Las causas de las condiciones específicas y localizadas se encuentran bastante aceptadas, y junto con sus tratamientos respectivos (reposo, antiinflamatorios, cirugía) están adecuadamente tratadas en los textos de ortopedia y reumatología (p. ej., Burton et al 1996, Smith 2002, Stewart 1993).

Otra condición que puede superponerse al DIB es la fibromialgia. La clave de la fibromialgia es el dolor de distribución amplia y la presencia de puntos dolorosos en la mayor parte del cuerpo (Wolfe et al 1990). Algunos pacientes con LER pueden tener la cantidad suficiente de puntos dolorosos (11 de 18) como para albergar los criterios diagnósticos de fibromialgia (Gallinaro et al 2001). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con LER tienen un dolor restringido a la extremidad superior. También existen otras diferencias, como la marcada fatiga muscular que aparece en la fibromialgia y que no se encuentra en el DIB, y la asociación con el uso frecuente de la extremidad que se relaciona con el DIB pero no se contempla en la fibromialgia. Las diferencias están suficientemente destacadas como para que el DIB aparezca como un trastorno distinto a la fibromialgia en las clasificaciones de dolor musculoesquelético, y en un análisis multivariado reciente también se diferencia de los trastornos de las partes blandas que involucran la extremidad superior (Helliwell et al 2003). La presencia de dolor difuso de etiología desconocida es común en ambas condiciones. Es posible que esto ocurra debido a que la sensibilización central (véase más adelante) es un factor común en ambas condiciones (Arroyo & Cohen 1993).

¿CUÁL ES EL MECANISMO DEL DOLOR EN LA LER?

Resumen

Un esquema para el análisis de los factores involucrados en la LER se expone en la Figura 47.1. A la izquierda se citan tres factores relacionados con el lugar de trabajo. El informe inicial trataba específicamente sobre problemas asociados con el lugar de trabajo, pero en la práctica se tuvieron que considerar también las influencias externas procedentes de otras áreas, como el hogar (tareas domésticas repetitivas), el deporte y otras actividades recreativas (como tocar instrumentos musicales).

En cuanto a los factores externos, las cargas son de evidente importancia. Pero las cargas aquí deben incluirse no sólo como las fuerzas involucradas sino también como el número de repeticiones realizadas y la duración de cada ciclo. Sería una buena ayuda que se pudiera calcular un índice de esfuerzo adecuado para cuantificar la carga externa, y permitir una guía clara sobre la práctica en el lugar de trabajo. Algo similar a las guías de exposición al nivel de sonido para la protección de la exposición al ruido sería extremadamente útil. En la práctica, como existe un amplio rango de estrés al cual se encuentra expuesta la extremidad superior, el desarrollo de dicho índice no es fácil (Moore 2002).

El contexto social también se encuentra incluido dentro del lugar de trabajo en la Figura 47.1, y se ha considerado como un factor importante en múltiples estudios. Por ejemplo, la percepción de apoyo por parte de los colegas parece estar relacionada con la incidencia de dolor en la extremidad superior (Buckle & Devereux 1999, Macfarlane et al 2000). Claramente, la forma de trabajar y otras actividades que involucran a la extremidad superior son cruciales tanto para el tema de la carga mecánica como para el contexto social.

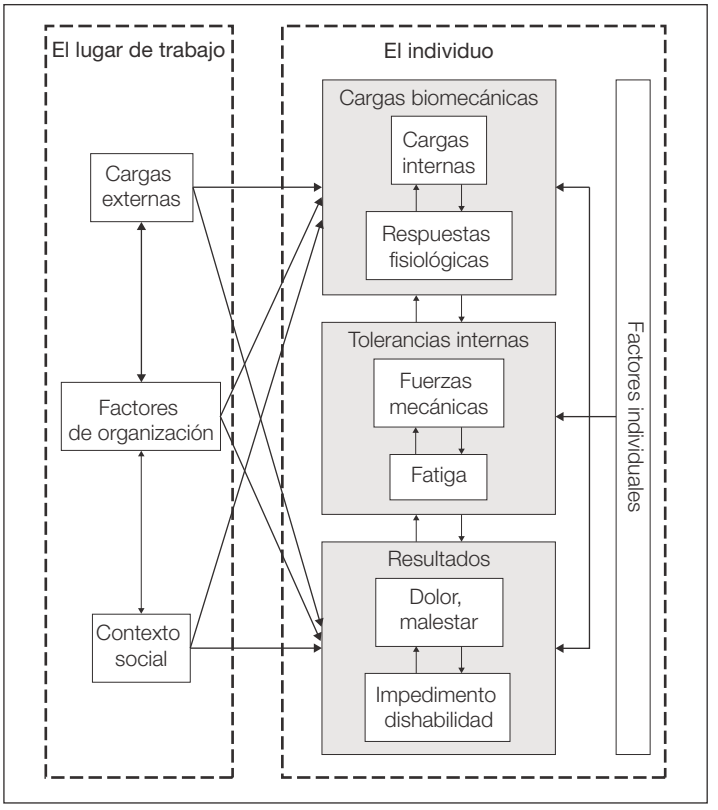


Fig. 47.1•Modelo conceptual de los posibles papeles e influencias que desempeñan varios factores en el desarrollo de los trastornos musculoesqueléticos. El rectángulo punteado de la derecha indica los posibles caminos y procesos que pueden producirse en el paciente, incluyendo la relación carga biomecánica-tolerancia, y los factores que pueden mediar la relación biomecánica-tolerancia, como los factores individuales y la adaptación. Las consecuencias pueden ser el resultado de estas relaciones, y pueden verse influenciadas por factores individuales, como el acondicionamiento o el estado psicológico. El rectángulo punteado de la izquierda indica las posibles influencias del lugar de trabajo en la secuencia de eventos que pueden conducir a los trastornos musculoesqueléticos. Las flechas entre los factores del lugar de trabajo y las circunstancias del paciente indican las varias disciplinas de investigación (epidemiología, biomecánica, fisiología, etc.) que han intentado explicar la relación. Por ejemplo, la epidemiología clásicamente busca asociaciones entre las características de la carga externa y los resultados reportados, mientras que la relación entre cargas externas y cargas biomecánicas está explorada por los estudios biomecánicos. (Reproducido del panel de trastornos musculoesqueléticos y el lugar de trabajo, Comisión de Comportamiento, Ciencias Sociales y Educación, National Reaserch Council and Institute of Medicine 2001.)

Cuadro 47.1•Lista de las principales condiciones específicas musculoesqueléticas frecuentemente incluidas en la designación de la LER

- Síndrome del túnel carpiano
- Tenosinovitis de la muñeca
- Enfermedad de Quervain de la muñeca
- Epicondilitis lateral (codo del tenista)
- Tendinitis del hombro

Para definiciones útiles de estas condiciones, véase Harrington et al (1998).

En el cuerpo, hay que considerar, en primer lugar, la respuesta de los tejidos –músculos, tendones, nervios, etc.– a las cargas externas (véase la parte central de la Figura 47.1). Desafortunadamente, es difícil predecir de manera precisa las cargas internas y las respuestas fisiológicas a las mismas, debido a la compleja anatomía de la extremidad superior y a las propiedades no lineales de los materiales biológicos. Evidentemente, es importante mantener el esfuerzo sobre cualquier componente individual dentro de límites fisiológicos. Como se verá más adelante, en general, las estructuras clave, como los nervios, parecen encontrarse bien adaptadas para cooperar con los esfuerzos de los movimientos diarios. Sin embargo, si se aplica un esfuerzo demasiado grande, pueden producirse cambios irreversibles, y algunas de las respuestas conocidas de los tejidos más relevantes se considerarán más adelante.

Las consecuencias de varias influencias tanto internas como externas se presentan en la Figura 47.1, como el dolor y la incomodidad, que conllevan incapacidad e inhabilidad. Se puede prever que los tejidos demasiado agredidos provocarán señales nociceptivas que causarán dolor e incomodidad, y esto se exacerbará si los tejidos también responden a la agresión con una respuesta inflamatoria. Finalmente, hay que recordar que muchos factores individuales (lado derecho de la Fig. 47.1) afectarán a las respuestas.

La incidencia de la LER en empleados que desarrollan las mismas actividades varía considerablemente. Se cita frecuentemente un argumento según el cual la base de esta condición es enteramente psicológica. Algunas diferencias individuales son obvias y, por tanto, más notorias; así, algunos individuos son más fuertes, por lo que su actividad puede representar solamente el 30% de su esfuerzo máximo, pero un individuo más débil puede necesitar el 60% de su esfuerzo máximo. El individuo más débil, claramente, tendrá más estrés, en todos los sentidos, que el más fuerte en dicha actividad. Otras diferencias son más sutiles. Existe evidencia de que las personas que tienen el túnel del carpo estrecho tienen más posibilidades de presentar un síndrome del túnel carpiano (Bleecker et al 1985) y posiblemente una LER (Greening et al 1999). Pero es posible que estas personas no tengan la muñeca particularmente pequeña en términos de dimensiones externas; por tanto, sin resonancia magnética (RM) o radiografías, esta posible vulnerabilidad no sería detectable.

Considerando las diferencias individuales es importante recordar que muchas condiciones dolorosas muestran una dependencia significativa de los factores genéticos. Por ejemplo, los estudios realizados en gemelos indican que hay una mayor concordancia del síndrome del túnel carpiano en los gemelos monocigotos que en los dicigotos, lo cual indica que aproximadamente el 50% de la incidencia puede deberse a factores genéticos (Hakim et al 2002). Sin embargo, para el dolor musculoesquelético generalizado, los estudios con gemelos indican que la contribución genética es insignificante (Mikkelsson et al 2001). Finalmente, entre los factores individuales se encuentran los de tipo psicológico y de comportamiento, que pueden influir en el dolor y en el grado de incapacidad que genera una patología determinada, como ocurre en otras condiciones dolorosas.

¿Cuál es la evidencia de la función anormal secundaria a cargas repetitivas?

Tejidos musculoesqueléticos

El músculo, el tendón y el hueso son tejidos adaptativos que responden a las cargas repetitivas remodelándose apropiadamente (Goldspink 2002, Lanyon 1992, Yan 2000). Se ha demostrado recientemente que los movimientos altamente repetitivos y de baja intensidad también producen respuestas locales en los tejidos musculoesqueléticos en un modelo animal (Barbe et al 2003, Barr et al 2003). Se entrenaron unas ratas para que realizaran movimientos repetitivos de la extremidad anterior, en un intento de alcanzar alimentos. Una vez entrenadas hacían 4-9 intentos de aproximación por minuto durante 2 horas, 3 días a la semana durante 8 semanas. Este comportamiento llevó a cambios en el uso del antebrazo y cambios en los tejidos, tanto en el lado entrenado como en el contralateral, aunque los cambios contralaterales fueron menores. Se encontró un número aumentado de macrófagos en el músculo, tendón y hueso, y los niveles plasmáticos de IL-1 beta aumentaron. Por tanto, está claro que las actividades con poca carga si se repiten lo suficiente, pueden llevar a la misma serie de cambios que los vistos previamente con actividades más pesadas. A la luz de estudios anteriores con contracciones más forzadas parece posible que estos cambios sean parte de una respuesta tisular limitada a la actividad muscular.

Los estudios en seres humanos han mostrado que las contracciones musculares intensas, especialmente las contracciones excéntricas en las que el músculo se estira durante la contracción, dan lugar a un retraso en la aparición del dolor muscular (RADM). En estudios realizados en animales con contracciones excéntricas musculares, se ha observado un retraso en la respuesta inflamatoria, que incluye la infiltración de células del sistema inmunitario, como los macrófagos (Cannon & St Pierre 1998). Las series repetitivas de ejercicio excéntrico provocan una cantidad mucho menor de dolor muscular (Newham et al 1987). La remodelación ósea asociada con cargas repetidas no se ha vinculado a dolor o inflamación; sin embargo, no es improbable, dada la bien conocida sensibilidad al dolor propia del periostio, que algún grado de dolor o inflamación aparezca durante la remodelación.

El papel de los cambios locales en los tejidos musculoesqueléticos en la generación del dolor está lejos de ser establecido. Hasta ahora, estos cambios a nivel del tejido local, aunque claramente involucran componentes de la respuesta inflamatoria, no se han considerado como una fuente mayor de dolor continuado tal como se observa en la LER; el punto de vista que se desarrolla más adelante es que los cambios que se producen de manera paralela en los nervios periféricos pueden ser más importantes. Sin embargo, estas recientes demostraciones de respuestas localmente sustanciales al movimiento repetitivo en los tejidos musculoesqueléticos, aun cuando están involucradas fuerzas menores, indican que dichos cambios a nivel tisular también podrían contribuir a la LER.

Nervio periférico

La lesión del nervio periférico es una causa reconocida de dolor regional. El síndrome del túnel carpiano, el ejemplo más extensamente conocido de una condición dolorosa causada por lesión nerviosa, es, de hecho, uno de los trastornos que muchos incluyen cuando usan el término lesión por esfuerzo repetitivo. La evidencia de un vínculo entre el uso del miembro superior y el síndrome del túnel carpiano está ahora muy clara. El uso repetitivo de la mano en el trabajo en las industrias conlleva un alto riesgo de contraer el síndrome del túnel carpiano, y las ocupaciones que involucran este tipo de trabajo tienen altas incidencias del mismo (más del 15%) (Andersson et al 1995, Leclerc et al 1998). El riesgo de desarrollar un síndrome del túnel carpiano clínicamente definido parece ser más leve en los trabajos de oficina que involucran el uso de ordenadores (Andersen et al 2003), aunque el riesgo de desarrollar un dolor difuso en la extremidad superior es significativo (Gerr et al 2002a).

A pesar de la falta de signos obvios de atrapamiento local del nervio, existe evidencia clara de que los movimientos del nervio mediano en la muñeca son anormales en la mayoría de los pacientes

con dolor inespecífico del brazo (Greening et al 1999, 2001). Como se muestra en la Figura 47.2, el nervio mediano se encuentra entre los tendones flexores y el ligamento del carpo (retináculo flexor) en el túnel carpiano. Los tendones se mueven durante los movimientos de los dedos y de la muñeca, y mientras lo hacen, el nervio mediano se desliza lateralmente. Para la flexión de la muñeca, el nervio se desliza en dirección radial en la mayoría de los individuos sanos, pero en los pacientes con dolor inespecífico de la extremidad superior estos movimientos se encuentran mucho más reducidos. En los pacientes con síndrome del túnel carpiano se encuentran restricciones similares en los movimientos de deslizamiento lateral del nervio mediano (Erel et al 2003, Nakamichi & Tachibana 1995). Esta incapacidad para moverse transversalmente puede aumentar las fuerzas que aplican los tendones flexores en el nervio mediano durante la utilización de la mano. Durante el uso del teclado, por ejemplo, el nervio hace movimientos laterales pequeños, rápidos y continuos, y este comportamiento protege presumiblemente al nervio del estrés excesivo (Lynn et al 2001). Es posible que en pacientes con DIB o STC estos movimientos se encuentren reducidos y así se aplique un estrés mayor sobre el nervio, contribuyendo posiblemente a los síntomas. Es interesante destacar que el nervio mediano también se edematiza en un 10% de casos después de 5 minutos de actividad con la mano (Massy-Westropp et al 2001). Si esto ocurre en los pacientes, entonces podría aumentar aún más el estrés relacionado con la actividad aplicada al nervio mediano.

La razón por la cual el movimiento del nervio se reduce es desconocida, pero una causa posible son los cambios en el ambiente alrededor del nervio (p. ej., inflamación de bajo grado). Existe una asociación aceptada entre los episodios de inflamación de los tendones y el desarrollo del síndrome del túnel carpiano, y recientemente han sido observados signos claros de inflamación (infiltración por macrófagos) en el nervio mediano en un modelo de movimientos repetitivos en ratas (Clark et al 2003).

Así como se realizan movimientos transversos en regiones especializadas, como el túnel carpiano, los nervios también deben poder deslizarse y estirarse para acomodarse a los cambios de posición de la extremidad. Por tanto, cuando la extremidad superior pasa de una postura de flexión a una postura de extensión completa, el trayecto del nervio mediano aumenta en 3 cm o más (Wright et al 1996). Las mediciones en cadáveres indican que el estiramiento local puede alcanzar el 8-18% (Byl et al 2002, Wright et al 1996), valores suficientes como para reducir el flujo sanguíneo y enlentecer la conducción nerviosa (Grewal et al 1996). También está claro que los movimientos diseñados para estirar los nervios periféricos pueden provocar dolor y reproducir los síntomas en muchos pacientes con dolor inespecífico de la extremidad superior (Butler 1991). Sin embargo, las mediciones en vivo recientes han demostrado que el estiramiento del nervio mediano durante los movimientos normales de la extremidad es menor que el informado en los estudios con cadáveres, y se encuentra dentro del rango fisiológico (Dilley et al 2003). Un factor clave en vivo es que cuando la extremidad superior se encuentra parcialmente flexionada, el nervio parece estar descargado, y éste, o algunos fascículos individuales, pueden seguir un trayecto ondulante (Dilley et al 2003, Kleinrensink et al 1995, Sunderland 1976). A medida que la extremidad se extiende, el nervio inicialmente se estira, requiriendo muy poca fuerza para esto. Cuando el nervio está muy recto, se empieza a comportar como un pinzamiento continuo, y aparece un amplio deslizamiento y estiramiento del mismo.

En un estudio del deslizamiento longitudinal de los nervios en pacientes con STC no se encontró una reducción del deslizamiento

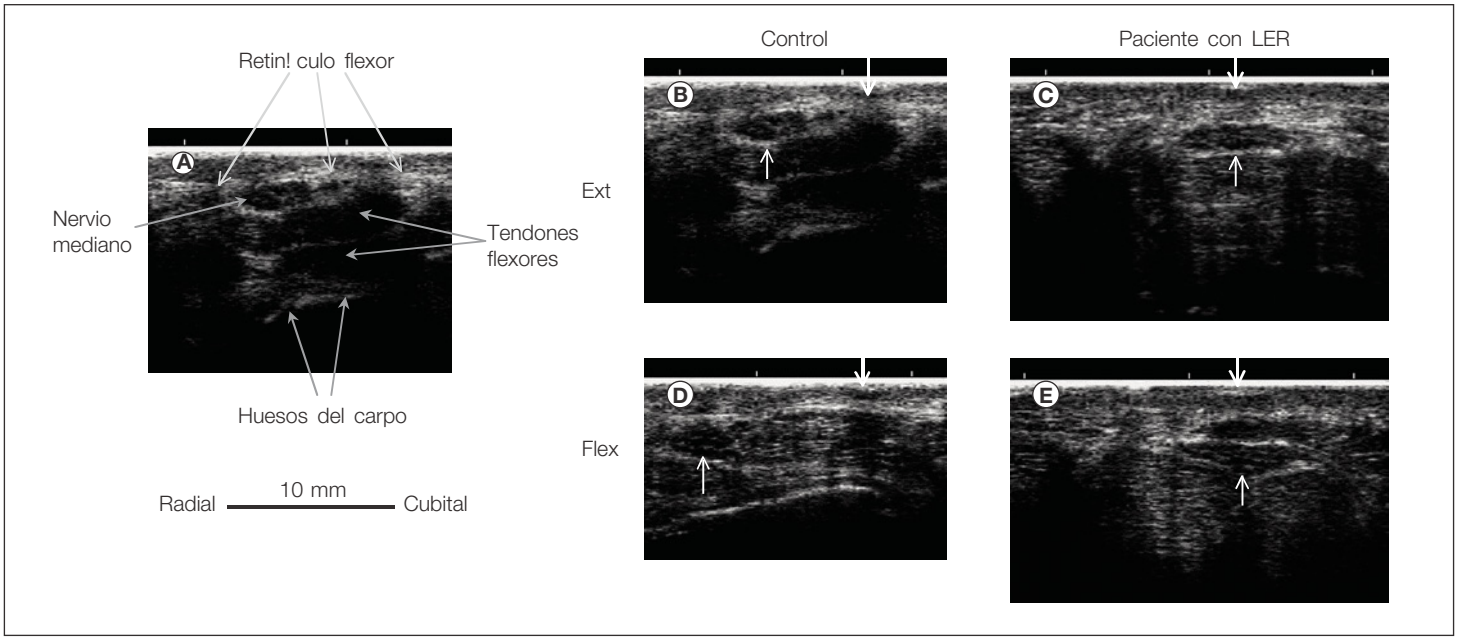


Fig. 47.2•Falta de movimiento del nervio mediano en la muñeca en respuesta a la flexión de la misma en un paciente con LER. Imágenes ecográficas de la parte central del túnel carpiano visto desde la muñeca proximal. **A** Imagen marcada para señalar puntos de referencia claves. Otras imágenes de un sujeto control (**B, D**) y un paciente con LER (**C, E**) respectivamente. Las flechas hacia abajo indican un marcador de superficie. Las flechas hacia arriba apuntan a la superficie media baja del nervio mediano. **B** y **C** son imágenes con la muñeca a 30º. **D** y **E** son imágenes con una flexión de 30º. En el paciente control el nervio se movía en dirección radial aproximadamente 4 mm cuando la muñeca se encontraba flexionada. Este movimiento, no se había visto en los pacientes LER. Allí, por tanto, parece haber algunos cambios en su entorno como alrededor de los movimientos del nervio lateral restrictivo, y éste era el caso de la mayoría de los pacientes con la LER. En consecuencia, el nervio se someterá a mayores presiones de los tendones flexores durante la flexión de la muñeca. Por tanto, el nervio se encontrará expuesto a presiones mayores de los tendones flexores durante la flexión de la muñeca en pacientes con LER y controles. (Datos de Greening et al 2001. Copyright 2001, con el permiso de Elsevier Ltd.)

del nervio mediano a través del túnel del carpo, y el deslizamiento se producía en respuesta a la flexión de los dedos (Erel et al 2003). Éste es un resultado sorprendente, y probablemente indica que, a pesar de que se produzcan cambios ambientales locales suficientes para limitar el movimiento transverso, el estiramiento directo del nervio (en este caso, proveniente del movimiento de los dedos) puede aún generar la suficiente fuerza como para producir un deslizamiento normal. Lo que no se puede medir en los experimentos con imágenes del movimiento de los nervios son las fuerzas reales y el estrés involucrado en el movimiento del nervio en los pacientes, comparados con los controles. A la luz de los datos sobre pacientes con STC, parece probable que los pacientes con DIB también acabarán teniendo un deslizamiento longitudinal normal del nervio, en respuesta a las fuerzas distales actuantes.

Si el deslizamiento longitudinal es normal, ¿por qué son dolorosas las maniobras de estiramiento de los nervios periféricos? Una posibilidad es, como se ha mencionado anteriormente, que aunque los movimientos del nervio sean normales, las fuerzas involucradas pueden estar muy aumentadas, y provocar irritación local y/o isquemia. Otra posibilidad es que los mismos troncos nerviosos se hayan tornado más sensibles. La presión directa en el nervio periférico en pacientes con una LER es, frecuentemente, dolorosa, y conduce a la reproducción de síntomas dolorosos (Mackinnon 1992). En pacientes con DIB, este patrón de dolor a la presión del nervio se observa con frecuencia en múltiples puntos a lo largo del tronco nervioso y en más de un nervio periférico (Fig. 47.3). En el lugar en que los síntomas son predominantemente unilaterales, el dolor a la palpación del nervio se encuentra más marcada en el lado más sintomático (Lynn et al 2002). Es interesante destacar que el desarrollo del dolor a la palpación en el trayecto del nervio periférico ha sido informado como consecuencia de la lesión traumática del nervio, por ejemplo, a lo largo del nervio ciático después de una lesión de la raíz lumbosacra (Hall & Elvey 1999).

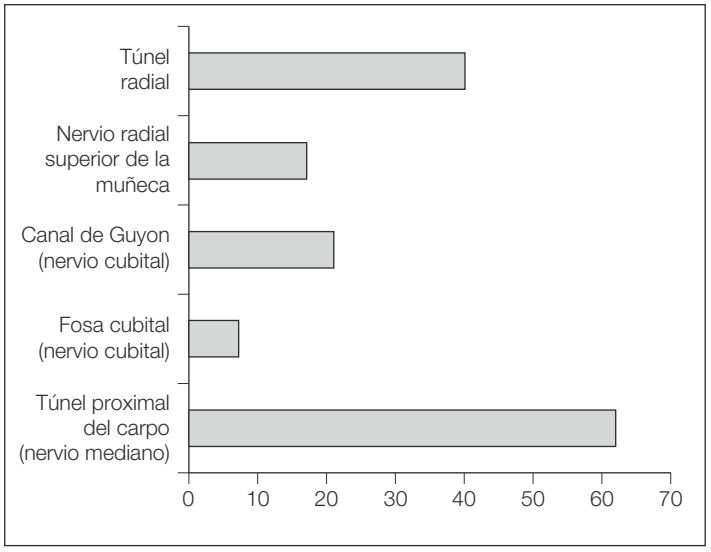


Fig. 47.3• Dolor a la palpación del nervio en múltiples lugares en los pacientes con DIB (n = 47). Porcentaje de pacientes con una respuesta positiva a la presión aplicada manualmente para seleccionar puntos sobre los nervios cubital, radial o mediano. La mayoría de los pacientes fueron positivos en más de un lugar. En general, el 81% de los pacientes tuvieron una prueba de presión positiva, mientras que ninguno de los controles pareados por edad (n = 44) presentaron respuestas positivas. (Reproducido de Lynn et al 2002. Queens Printer and Controller, 2002. Reproducido con el permiso del controlador de Her Majesty´s Stationery Office.)

Evidencia de los cambios funcionales en la LER

En los pacientes con LER se encuentran algunos otros indicadores de función neuronal alterada. Los umbrales de sensibilidad a la vibración se hallan elevados de manera significativa (Greening & Lynn 1998a), por lo que se ha sabido que el umbral vibratorio es un indicador sensible de enfermedad temprana del nervio periférico (Dellon 1980, Jetzer 1991). La exacerbación del reflejo axonal, una reacción que depende de la integridad de las fibras sensoriales desmielinizadas, también está reducido (Greening et al 2003, Helme et al 1992). Adicionalmente, hay una reducción del 20% en los reflejos cutáneos simpáticos en pacientes con DIB (Greening et al 2003). En muchos pacientes con STC se observa un retardo significativo en la conducción del nervio mediano en la muñeca. Dichos cambios no se encuentran en los pacientes con DIB. Sin embargo, el retardo en la conducción se ha visto en un modelo con ratas que involucra movimientos rápidos con baja carga de la extremidad (Clark et al 2003).

También se han encontrado cambios en el flujo sanguíneo y en la temperatura de la extremidad en los pacientes con DIB. Por ejemplo, el flujo en reposo en la arteria radial se redujo en un 33% en el brazo doloroso, comparado con el brazo contralateral menos afectado. Aún más impresionante es que no hubo aumento del flujo con el ejercicio en el brazo doloroso, de manera que el flujo sanguíneo después del ejercicio se redujo en un 71% en pacientes, comparados con controles (Pritchard et al 1999). A pesar de la reducción del flujo sanguíneo en reposo y con el ejercicio, la acción directa del trinitrato de glicerol fue la misma en ambos brazos, produciendo un gran aumento en el flujo sanguíneo. Se propone la inhibición del sistema endotelial del óxido nitroso, para explicar el flujo sanguíneo reducido (Pritchard et al 1999). Claramente, es posible que la perfusión alterada se deba, en parte, a la pérdida de factores neuronales, conectándolo de esta manera con los cambios de la función neuronal descritos anteriormente.

También se ha observado evidencia de cambios en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con DIB. La tolerancia a fuertes estímulos eléctricos o vibratorios se encuentra reducida (Arroyo & Cohen 1992, Greening & Lynn 1998a), y dichos estímulos pueden ocasionar sensaciones poco usuales (disestesias), como sensaciones referidas o sensaciones posteriores. Estas observaciones se han interpretado como la sensibilización del centro nociceptivo en pacientes con DIB (Arroyo & Cohen 1992). Se ha informado la reducción de la habilidad para realizar movimientos finos o para realizar discriminaciones en pacientes con LER (Byl et al 1996a). Estos pacientes parecen haber desarrollado una distonía focal. También se ha encontrado que monos entrenados para realizar movimientos repetitivos de las manos y los dedos presentan una pérdida en la precisión de las tareas manuales. Curiosamente, el mapa cortical de la mano no se encontró bien definido en los monos, comparados con los animales del grupo control (Byl et al 1996b).

Cuando se evalúan los datos de los cambios funcionales de los pacientes con DIB, es importante darse cuenta de que algunos efectos similares se encuentran en individuos sanos que trabajan usando intensamente su extremidad superior. Varios informes han indicado aumentos en el promedio del umbral vibratorio en trabajadores de oficina asintomáticos (Doezie et al 1997, Greening & Lynn 1998a), y uno de los informes describió una reducción de la exacerbación del reflejo axonal (Greening et al 2003). Los exámenes clínicos de movilidad nerviosa, como el estudio de tensión de la extremidad superior (ETES1), donde el brazo se encuentra completamente extendido para estirar el nervio mediano, también pueden ser positivos en algunos trabajadores asintomáticos que utilizan teclados (Byng 1997).

Factores psicológicos y sociológicos

Los estudios epidemiológicos de la LER muestran con frecuencia una asociación con factores psicosociales. Los temas de la organización en el trabajo (p. ej., si se perciben solidarios a los compañeros y a los jefes) están asociados con el aumento de la incidencia de la LER, como en el estrés mental (Helliwell et al 1992, Macfarlane et al 2000, Nahit et al 2003, van der Windt et al 2002). Las mediciones del estrés psicológico también están asociadas con la incidencia de la LER (Bongers et al 2002, Feveile et al 2002, Haufler et al 2000). La separación de los factores psicosociales (p. ej., el grado de control en el trabajo) de los físicos (tasa de repetición) puede ser difícil, ya que muestran una gran tendencia a correlacionarse (MacDonald et al 2001), y los estudios epidemiológicos deben tener en cuenta ambos aspectos.

Es una consideración importante saber si los pacientes con DIB difieren de los pacientes con diagnósticos específicos de la personalidad, comportamiento ante la enfermedad y otras medidas psicológicas. Dos estudios importantes han demostrado que los pacientes con DIB son similares, en su perfil psicológico, a los pacientes con síndrome del túnel carpiano o a los que tienen dolor de la extremidad superior secundaria a un traumatismo (Spence 1990, White et al 2003). Un estudio sobre el comportamiento de la enfermedad en pacientes con LER también encontró una puntuación baja en el índice de hipocondría y de preocupaciones fóbicas somáticas (Helme et al 1992).

DIB: ¿un mecanismo neuropático?

La principal evidencia apunta a una base neurológica del DIB. Esto lo colocaría junto con las múltiples lesiones por esfuerzo repetitivo específicas, como el síndrome del túnel carpiano. De manera notable, no hay una lesión única focal involucrada, y se encuentran presentes varios sitios de dolor a la palpación del nervio. La existencia de áreas de hiperalgesia o alodinia, donde normalmente los estímulos inocuos producen dolor, apuntan a una sensibilización central. El panorama en general tiene varias similitudes con el síndrome de dolor regional complejo (SDRC), y el «tratamiento no repetitivo mayor» ha sido considerado como un factor etiológico del SDRL (Stanton-Hicks et al 1995). Sin embargo, usualmente se encuentran ausentes los cambios autonómicos, motores y tróficos, o, como mucho, forman una mínima parte de su presentación en el DIB y otros LER, aunque algunos pacientes pueden acabar desarrollando dichos cambios. Dadas estas diferencias, no es apropiado equiparar el DIB con el SDRL, aunque el verdadero SDRL puede presentarse a veces en pacientes que tienen dolor en la extremidad superior, relacionado con el trabajo (Pascareli & Hsu 2001).

¿Cuál es la fisiopatología subyacente? Trabajos recientes en animales han indicado que la conducta ante el dolor puede manifestarse después de una lesión parcial del nervio (p. ej., constricción crónica del nervio) (Bennet & Xie 1988), o incluso después de una neuritis localizada sin lesión nerviosa aparente (Eliav et al 2001), y está asociada con el disparo espontáneo de aferentes nociceptivos y una sensibilización mecánica anormal de sus axones (Bove et al 2003, Eliav et al 2001). Por tanto, una lesión relativamente menor de un nervio, o la alteración del entorno del mismo pueden originar dolor en individuos susceptibles (Greening & Lynn 1998b, 2000). En algunos casos, también habrá inflamación de los tejidos musculoesqueléticos e información nociceptiva proveniente de ellos. Finalmente, como todo dolor crónico, estará modulado, normalmente para peor, por factores psicológicos, como el estrés. La Figura 47.4 resume esta hipótesis.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PARA LA LER

Para enfermedades específicas, como el síndrome del túnel carpiano, existen habitualmente tratamientos quirúrgicos o antiinflamatorios bien establecidos. Sin embargo, incluso dentro de este grupo pueden encontrarse dificultades con las condiciones relacionadas con el trabajo. Por ejemplo, el tratamiento quirúrgico estándar para el STC (el corte del ligamento del carpo) consigue menos éxito en el STC relacionado con el trabajo que en los casos no relacionados con el mismo (Hebert et al 2000). En contraste, con las condiciones específicas, no existen tratamientos bien establecidos para el DIB. Una revisión reciente en Cochrane (Konijnenberg et al 2001) concluyó que no existía evidencia adecuada de ninguna modalidad de tratamiento para la LER difusa. Sin embargo, en la literatura aparecen varios temas que hablan del tratamiento del DIB.

1. Es crucial establecer el diagnóstico adecuado. Esto es difícil, especialmente para los pacientes que presentan condiciones específicas además del DIB. Según parece, no hay sustituto de un buen examen físico que pueda revelar problemas tratables, incluso en casos que inicialmente parecen no tener indicaciones específicas (Pascarelli & Hsu 2001).
2. Una serie de aproximaciones con terapia física han sido exitosas (Higgs & Mackinnon 1995, Keller et al 1998, Vasseljen et al 1995), incluyendo la fisioterapia de manipulación diseñada para aumentar la movilidad del nervio y disminuyendo la «tensión neural adversa» (Hall & Elvery 1999). Los programas de ejercicio, tanto de pesas como aeróbicos, se han usado con alguna mejoría informada en el STC (Nathan et al 2001), aunque la interpretación de estos datos ha sido cuestionada (Gerr et al

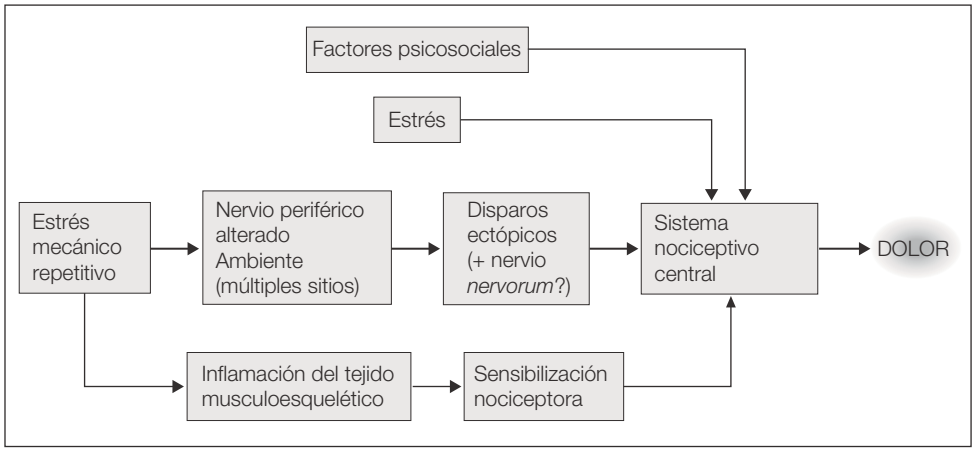


Fig. 47.4• Diagrama de bloques de las hipótesis neuropáticas de la LER. La causa principal es el estrés mecánico que actúa en los nervios periféricos y dispara las señales nociceptivas y sensibiliza los centros nociceptivos. Existe una posible alternativa o información adicional desde las reacciones del tejido musculoesquelético al estrés mecánico repetitivo. El sistema está modulado por factores psicosociales y por el estrés.

2002b). También se ha indicado la importancia de un seguimiento a largo plazo en estudios de Waling et al (2000, 2002), en los que un programa de ejercicios para el dolor de hombro relacionado con el trabajo, produjo inicialmente un alivio adecuado del dolor, que luego desapareció en el seguimiento a 3 años. En este contexto, es bueno destacar que la obesidad, que generalmente mejora con entrenamiento aeróbico, es un factor de riesgo conocido para algunas LER, como por ejemplo el STC (Becker et al 2002). Finalmente, en los casos en los que la torpeza en el uso de las manos, o incluso la distonía, es un factor principal, los ejercicios de entrenamiento específicos para las manos han sido utilizados con éxito (Byl & McKenzie 2000).

3. Es esencial alterar el patrón de actividad de la extremidad superior, ya sea ocupacional o recreacional (p. ej., relacionado con el deporte o la música), que precedió al desarrollo de los síntomas. Esto, normalmente, implica observar cuidadosamente los factores ergonómicos, que serán discutidos más adelante en la sección de prevención. Al devolver a un paciente que sigue el tratamiento a su entorno antiguo, probablemente se ocasionará la recurrencia de los síntomas.
4. El tratamiento temprano es deseable (Feuerstein et al 2000, Linton 2002), pero las preocupaciones sobre la permanencia en el lugar de trabajo pueden impedir la búsqueda de ayuda en los servicios de salud del mismo.

El tratamiento con analgésicos es poco usado para el dolor inespecífico del brazo, excepto por períodos cortos de tiempo (p. ej., el uso de antiinflamatorios no esteroideos para controlar la inflamación aguda). Los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina, que pueden ser efectivos en una serie de condiciones (Bryson & Wilde 1996) pueden ser útiles en algunos casos. También se puede probar con otro grupo nuevo de medicamentos basados en la gabapentina (Rose & Kam 2002), en vista de la evidencia de cambios neurales en el DIB.

En los muchos casos en los que el tratamiento no es efectivo a la hora de aliviar todo el dolor, las estrategias de tratamiento del dolor pueden ser efectivas. El tipo de aproximación que se adopta en muchas clínicas del dolor, basada en la terapia cognitivo-comportamental (TCC) e incluyendo el uso de biorretroalimentación y relajación, ha sido usada efectivamente en el DIB (Spence 1998). Sin embargo, una revisión reciente de Cochrane subrayó la baja calidad de muchos estudios de las TCC en los pacientes con LER, y concluyó que en términos generales la evidencia de su efectividad no era confiable (Karjalainen et al 2003).

REHABILITACIÓN Y RETORNO AL TRABAJO

Aunque las opciones terapéuticas son limitadas, muchos pacientes con LER continúan en el trabajo o regresan exitosamente al mismo. Las estrategias de rehabilitación involucran muchos de los elementos que se han expuesto. Por ejemplo, en un estudio en Estados Unidos, Feuerstein y colaboradores (1993) usaron una combinación de acondicionamiento físico, el regreso gradual hasta la completa capacidad en el trabajo, manejo del dolor y la tensión, mejorías ergonómicas y asesoramiento vocacional. Esta aproximación multidisciplinaria consiguió que el 67% de los sujetos regresaran al trabajo a tiempo completo, y un 7% adicional regresaran al trabajo a tiempo parcial. Un grupo control con un «tratamiento usual» tuvo únicamente el 20% de regresos al trabajo a tiempo completo, con un 20% posterior que regresó a tiempo parcial. El estado del empleo se estudió 5-30 meses después de la entrada en el programa. En contraste, un grupo de trabajadores suizos con dolor en los hombros y el cuello obtuvo los mismos resultados en términos de días perdidos por enfermedad en el seguimiento a los 2 años, tanto si recibían el tratamiento «nuevo» que incluía entrenamiento físico y visitas en el lugar de trabajo, como si recibían el tratamiento «tradicional» de terapia física, medicación, reposo y baja por enfermedad (Ekberg et al 1994). Cabe destacar que este grupo tuvo resultados bastante buenos en general, con un promedio de 10 días de baja por 3 meses a los 2 años, y los resultados eran marcadamente mejores si se realizaban cambios significativos en las condiciones de trabajo.

Varios estudios han destacado que aquellos que han permanecido en el trabajo durante el tratamiento es más probable que permanezcan en el empleo (Himmelstein et al 1995). La habilidad para continuar trabajando parece ser particularmente dependiente del apoyo de los empleados y compañeros (Adams & Williams 2003, Ekberg & Wildhagen 1996, Himmelstein et al 1995).

Los pacientes con LES se preocupan con frecuencia porque piensan que continuar trabajando mientras tienen dolor causará que la lesión progrese (Adams & Williams 2003). Parece ser que no hay estudios dirigidos específicamente a dilucidar este tema. Por lo menos en una condición específica (epicondilitis lateral, codo del tenista), los niveles de dolor eran mayores en los que continuaban en el trabajo manual comparados con los de ocupaciones no manuales (Lewis et al 2002). Los autores concluyeron que es posible que en esta situación, continuar o reiniciar el trabajo manual retrasa la recuperación. Como se describe anteriormente, en el DIB no hay evidencia de que la movilidad del nervio se encuentre lesionada, conduciendo posiblemente a lesiones mecánicas a los nervios (p. ej., en el túnel carpiano), así que se requiere cuidado a la hora de asumir que «trabajar a través del dolor» está exento de riesgo. La observación de las marcadas lesiones que se producen en el modelo con ratas de uso repetitivo de la extremidad anterior, llevó a los autores a sugerir que «un trabajador que continúa realizando un trabajo de alto riesgo después del desarrollo de los síntomas iniciales puede exacerbar los cambios patológicos en el nervio» (Clark et al 2003).

PREVENCIÓN

¿Es la LER un problema totalmente previsible? Probablemente, no. Siempre habrá situaciones particulares en las que algunos individuos con susceptibilidad aumentada desarrollen DIB. Pero el número de casos seguramente puede reducirse a niveles bajos. También hay que asegurarse de que no habrá recurrencias después de la recuperación del episodio inicial. De manera interesante, actualmente hay una tendencia marcada a la disminución de los casos tanto específicos de LER como de DIB en muchos países en desarrollo. La situación en Estados Unidos es típica (Fig. 47.5). Después de un gran aumento a finales de la década de 1980 y principios de la de 1990, los casos han ido decreciendo de manera estable desde 1994. Los factores de riesgo para la LER no han ido decreciendo. El uso de ordenadores en el trabajo, y también en casa, ha ido aumentando a través de este período. Por ejemplo, en Estados Unidos, la proporción de personas que usan un ordenador en el trabajo aumentó desde el 52% en 1997-1998 hasta el 57% en 2001-2002 (Departamento de Comercio de Estados Unidos 2002). También están apareciendo otros factores de riesgo, como la obesidad, que es un factor de riesgo para el desarrollo del túnel carpiano (véase anteriormente).

Parece posible que la mayor parte de la caída en la incidencia de la LER se deba a la mejoría en la ergonomía, predominantemente en el trabajo, pero posiblemente también en la forma en la que se realizan las actividades recreativas. Estas mejorías han acompañado los grandes esfuerzos que han hecho las agencias de salud pública y ocupacional para alertar a la población de los peligros de la LER, dar instrucciones y, en algunos casos, legislar sobre la práctica adecuada.

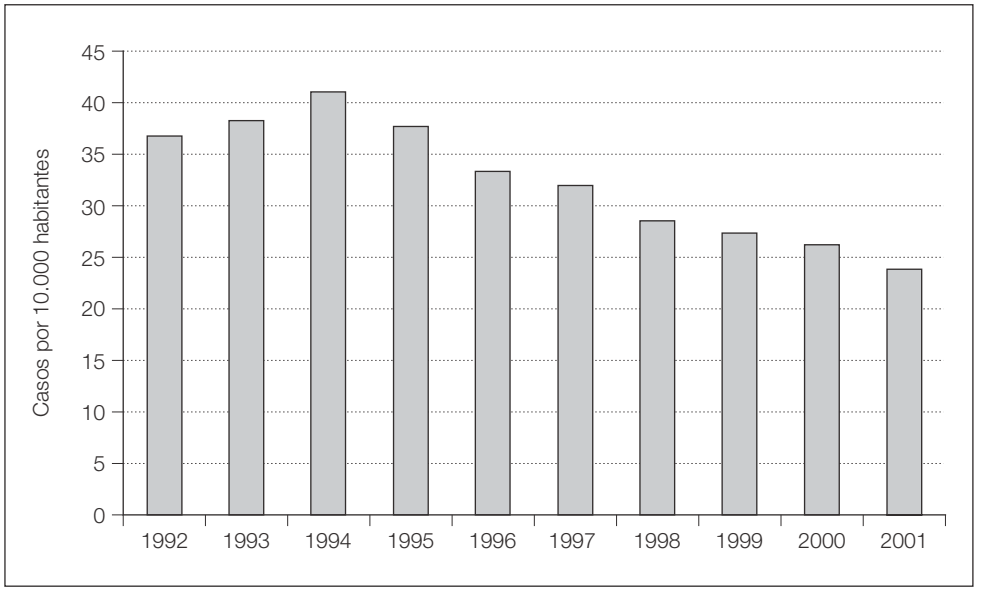


Fig. 47.5•Casos de traumatismo repetitivo en la industria privada en Estados Unidos, 1992-2001. Fuente: US Bureau of Labor Statistics, www.bls.gov/iif/.

Así que, ¿cuál es la mejor forma de evitar problemas? El Cuadro 47.2 enuncia los consejos actuales del Reino Unido para las pequeñas empresas (UK Health and Safety Executive 2003), y esto es representativo de muchas series de instrucciones en otras áreas de actividad y en otros países. Las guías cubren tanto el ambiente industrial como la oficina. Sin embargo, vale la pena recordar que se deben adoptar acciones similares en cualquiera que realice actividades recreativas que involucren una actividad repetitiva de la extremidad superior. Esto puede referirse a deportes o a una actividad musical, y hoy día debe tenerse en cuenta el uso del ordenador en casa. El primer consejo en el Cuadro 47.2 hace referencia a efectuar descansos adecuados. Muchos trabajos con alto riesgo de LER

Cuadro 47.2•Reducción del riesgo de trastornos de la extremidad superior

Algunos consejos generales:
- Los cambios no tienen que ser necesariamente caros. Los cambios sencillos y de bajo coste a menudo pueden ser efectivos
- Tratar de considerar el riesgo al establecer nuevos lugares de trabajo (es más barato que diseñarlos nuevamente o que comprar herramientas más adecuadas en un estadio tardío)
- Atacar primero los riesgos importantes o aquellos que afectan a un mayor número de trabajadores
- Tratar de hacer que el deber y el lugar de trabajo de cada empleado sea el adecuado para cada uno, en vez de hacer que el trabajador se adapte al mismo
- Probar cualquier cambio en uno o dos empleados antes de hacer el cambio en todos los trabajadores

Lista de acciones de reducción del riesgo

Reducir las repeticiones:
- Romper los períodos que involucren muchas repeticiones, colocando pequeñas pausas en vez de una única pausa a la hora de la comida o del cambio de turno
- Permitir pausas breves y frecuentes para el trabajo muy intenso
- Mecanizar los trabajos de alto riesgo

Encontrar la posición adecuada en el trabajo:
- Diseñar lugares de trabajo y equipos para trabajadores de diferentes tamaños, consistencia y para zurdos
- Proveer plataformas, sillas ajustables y reposapiés, y herramientas con mangos del tamaño adecuado
- Arreglar la posición y la altura del lugar de trabajo para que sea apropiado para la labor que se realiza

Reducir la cantidad de fuerza:
- Reducir el peso de los objetos o la distancia de movimiento, o deslizarlos en vez de levantarlos
- Proveer elevadores
- Proveer herramientas ligeras, y si no se puede, un soporte o contrapeso que ayude
- Comprar herramientas de baja vibración y mantenerlas adecuadamente para que no estén rígidas
- Distribuir la fuerza por la palma de la mano y no sólo en un dedo

Reducir el tiempo en que se realiza una tarea:
- Repartir una tarea de alto riesgo entre un equipo, rotando a los trabajadores por los diferentes trabajos (cada trabajo tiene que ser lo suficientemente diferente para que beneficie al operario)
- Permitir que los trabajadores desarrollen más de un paso del proceso (asumiendo que los pasos no comportan los mismos riesgos)
- Introducir pausas pequeñas y frecuentes en las actividades con más riesgo (pero no necesariamente un descanso)

Mejorar el ambiente de trabajo:
- Asegurarse de que la temperatura es razonable y evitar poner los lugares de trabajo demasiado cerca de los ventiladores de aire
- Asegurarse de que la iluminación sea la adecuada o instalar una lámpara individual. Evitar los reflejos moviendo las luces, poniendo cortinas en las ventanas o cambiando el lugar de trabajo

Atacar los efectos secundarios del trabajo:
- Apoyar el trabajo en equipo y proveer una buena comunicación entre los trabajadores y la dirección
- Rotar a los trabajadores por las diferentes tareas para evitar la rutina
- Vigilar la velocidad de producción para mantener la carga de trabajo a un nivel razonable
- Entrenar a los trabajadores para que se sientan capaces de realizar las tareas
- Obtener el equilibrio adecuado en los esquemas de bonificaciones para evitar que el operario trabaje más allá de los límites normales
- Involucrar a los trabajadores en las decisiones sobre ellos mismos

Reproducido con el permiso de UK Health and Safety Executive (2003).

comprenden operaciones altamente estandarizadas que se llevan a cabo en una postura relativamente fija. Hay que diferenciar entre el uso de un procesador de textos en un ordenador del escribir a máquina. Escribir a máquina es una acción diferente al final de cada línea, ya que el carro se mueve y regresa al extremo izquierdo de la página; después, al final de la página hay una pequeña parada mientras se pone la siguiente hoja. Finalmente, cuando se termina el documento, generalmente hay que llevarlo a algún otro lugar en la oficina para su envío, por lo que de nuevo se hace una pausa y también un breve cambio de postura y una oportunidad para estirarse. Comparando esto con el trabajo en un ordenador, no hay que colocar el papel para iniciar, el papel está cargado y el documento se transmite electrónicamente a su destino. No hay necesidad de moverse del teclado. Algunos estudios cuidadosos han demostrado que la incidencia del dolor en la extremidad superior y en el cuello se reduce si se introducen pequeñas y frecuentes pausas (van den Heuvel et al 2003). Al añadir ejercicios de estiramiento a las pausas mejoró los resultados en algunos estudios, pero no en todos (van den Heuvel et al 2003). Se encuentran disponibles consejos detallados sobre los ejercicios adecuados en estos casos (p. ej., Ruegg 1999, Stigliani 1995). La introducción de pausas muy cortas no redujo la productividad medida por el número o tasa de errores (van den Heuvel et al 2003).

En las guías del Cuadro 47.2, el siguiente consejo concierne a encontrar las adecuadas características físicas del ambiente para el trabajo manual, tanto en la industria como en la oficina. En muchas industrias es importante disminuir la fuerza de los movimientos repetitivos mediante intervenciones ergonómicas. En la oficina y en otras situaciones en las que el uso del teclado o del ratón es la actividad principal, la fuerza no es una preocupación mayor. Aquí, lo más importante ha sido conseguir una postura adecuada, incluyendo tanto la posición del teclado como la de la pantalla. Muchos de estos consejos eran empíricos y un estudio prospectivo reciente de 3 años de duración que involucraba a más de 400 usuarios de ordenadores ha confirmado la mayoría de ellos, pero también arrojó algunas sorpresas (Marcus et al 2002). Algunos hallazgos clave de este estudio se presentan en la Tabla 47.2.

Las características posturales que disminuyeron significativamente los síntomas y trastornos musculoesqueléticos del cuadrante superior fueron:

- Presencia de reposabrazos.
- Un brazo relativamente extendido a nivel del codo y del hombro al usar el teclado (¡pero no el ratón!).
- El teclado colocado adecuadamente en la superficie de la mesa.

Las características que aumentaron el riesgo fueron:

- La cabeza mirando hacia arriba al monitor.
- Una mayor desviación cubital al usar el ratón.

Es interesante destacar que el exceso de extensión de la muñeca sólo tuvo un efecto débil, aunque los autores expresan sus reservas acerca del método de evaluación de la extensión de la muñeca. Un hallazgo sorprendente fue que la presencia de un apoyo para las manos en el teclado se asoció con doble riesgo de desarrollar un

Tabla 47.2• Factores de riesgo postural en el dolor del cuadrante superior o en los trastornos dolorosos[a]

Factor de riesgo	Intervalo lesivo para los síntomas (nivel de significancia)	Intervalo lesivo para las enfermedades (nivel de significancia)
Cuello y hombro		
Altura del teclado mayor que la del codo	1,42 (0,08)	ns, no incluido en los modelos de regresión
Ángulo interno del codo > 121º usando el teclado (codo relativamente extendido)	0,16**	0,11*
Ángulo interno del codo > 137º usando el ratón (codo relativamente extendido)	1,67*	ns, no incluido en los modelos de regresión
Ángulo del monitor con la inclinación cefálica > 3º (cabeza dirigida hacia arriba)	1,9 (0,09)	1,6 (ns)
Presencia de reposabrazos	0,8 (ns)	0,65 (0,06)
Brazo y mano		
Presencia de reposamuñecas	1,66*	1,96*
Desviación cubital del ratón de más de 5º	1,29 (ns)	1,82*
Tecla «J» a más de 12 cm del borde de la mesa	0,50**	0,38**
Extensión de la muñeca > 30º	1,14 (ns)	1,39 (ns)

[a] *Estudio prospectivo de 3 años en 500 usuarios de ordenadores. El riesgo se analizó de manera separada para el desarrollo de síntomas de dolor o incomodidad (más del 60% en un EVA) y para el desarrollo de trastornos específicos confirmados mediante examen físico (tendinitis del manguito rotador, síndrome del túnel carpiano, etc.). Los resultados fueron analizados de manera separada para síntomas y trastornos del cuello y del hombro, y para aquellos que involucraban el brazo y la mano. Los intervalos de lesión que se encontraban significativamente por encima de 1, indican que el factor aumenta el riesgo; los intervalos significativamente menores de 1 indican que el factor reduce el riesgo. ns, no estadísticamente significativo al nivel del 10%; **, p < 0,01; *, 0,01 < p < 0,05; probabilidad exacta dada para 0,05 < p < 0,1.*
Datos de Marcus et al (2002).

trastorno en la mano o en el brazo. Los autores destacan que estos resultados derivan de una serie de sujetos con estaciones de trabajo con apoyamuñecas estrechos. Los apoyamuñecas de 7,5 cm de ancho o más no parecen presentar un mayor riesgo. La conclusión de este estudio es que los factores ergonómicos son importantes, pero que encontrar una estación de trabajo adecuada no es una tarea simple.

Volviendo a los parámetros del Cuadro 47.2, las recomendaciones finales hacen referencia a los factores psicosociales. Los estudios sobre la organización del lugar de trabajo han demostrado que características como el trabajo en equipo, la buena comunicación, el entrenamiento adecuado y la participación de los trabajadores en las decisiones sobre su trabajo tienen una influencia en la incidencia de problemas de la extremidad superior, como se expuso anteriormente. De manera interesante, un estudio reciente que evaluó tanto factores biomecánicos/físicos como factores psicosociales y de la organización del trabajo, encontró que estas dos categorías de riesgo se comportaban independientemente, sin interacción entre ellas (Huang et al 2003). La tensión en el lugar de trabajo también es un factor de riesgo, y las estrategias específicas para reducir la tensión pueden desempeñar un papel en la prevención de los trastornos de la extremidad superior (Hess 1997), como lo hacen en muchas otras enfermedades.

¿Funciona la prevención en la práctica? Varios estudios en Estados Unidos indican que las intervenciones vigorosas sí funcionan, y que las inspecciones por parte de las autoridades reguladoras pueden ser el arma más efectiva (Baggs et al 2003, May 2002). Además, no hay evidencia de un aumento de las demandas de compensación posteriores a la instauración de un programa de intervención, una preocupación de algunos empresarios. En un interesante estudio de un exitoso programa de cribado individual en una compañía aérea, Melhorn y colaboradores encontraron una reducción de las demandas de compensación y ningún aumento de informes de trastornos musculoesqueléticos (Melhorn 1999, Melhorn et al 2001).

Bibliografía

Adams J H, Williams A C 2003 What affects return to work for graduates of a pain management program with chronic upper limb pain? Journal of Occupational Rehabilitation 13(2):91–106

Andersen J H, Thomsen JF, Overgaard E et al 2003 Computer use and carpal tunnel syndrome: a 1-year follow-up study. Journal of the American Medical Association 289(22):2963–2969

Andersson G B J, Fine L J, Silverstein B A 1995 Musculoskeletal disorders. In: Levy B S, Wegman D H (eds) Occupational health. Recognising and preventing work-related disease. Little, Brown, Boston, p 455–487

Arroyo J F, Cohen M L 1992 Unusual responses to electrocutaneous stimulation in refractory cervicobrachial pain: clues to a neuropathic pathogenesis. Clinical and Experimental Rheumatology 10(5):475–482

Arroyo J F, Cohen M L 1993 Abnormal responses to electrocutaneous stimulation in fibromyalgia. Journal of Rheumatology 20(11):1925–1931

Baggs J, Silverstein B, Foley M 2003 Workplace health and safety regulations: impact of enforcement and consultation on workers' compensation claims rates in Washington State. American Journal of Industrial Medicine 43(5):483–494

Barbe M F, Barr A E, Gorzelany I et al 2003 Chronic repetitive reaching and grasping results in decreased motor performance and widespread tissue responses in a rat model of MSD. Journal of Orthopaedic Research 21(1):167–176

Barr A E, Safadi F F, Gorzelany I et al 2003 Repetitive, negligible force reaching in rats induces pathological overloading of upper extremity bones. Journal of Bone and Mineral Research 18(11):2023–2032

Becker J, Nora D B, Gomes I et al 2002 An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. Clinical Neurophysiology 113(9):1429–1434

Bennett G J, Xie Y K 1988 A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man [see comments]. Pain 33(1):87–107

Bleecker M L, Bohlman M, Moreland R et al 1985 Carpal tunnel syndrome: role of carpal canal size. Neurology 35(11):1599–1604

Bongers P M, Kremer A M, ter Laak J 2002 Are psychosocial factors, risk factors for symptoms and signs of the shoulder, elbow, or hand/wrist? A review of the epidemiological literature. American Journal of Industrial Medicine 41(5):315–342

Bove G M, Ransil B J, Lin H C et al 2003 Inflammation induces ectopic mechanical sensitivity in axons of nociceptors innervating deep tissues. Journal of Neurophysiology 90(3):1949–1955

Bryson H M, Wilde M I 1996 Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. Drugs and Aging 8(6):459–476

Buckle P, Devereux J 1999 Work-related neck and upper limb musculoskeletal disorders. Office for Official Publications of the European Communities: European Agency for Safety and Health at Work, Luxembourg

Burton R I, Culen J P, Doerschuk S H 1996 Affections of the wrist and hand. In: Duthie R B, Bentley G (eds) Mercer's orthopaedic surgery, 9th edn. Arnold, London, p 1071–1124

Butler D S 1991 Mobilisation of the nervous system. Churchill Livingstone, London

Byl N N, McKenzie A 2000 Treatment effectiveness for patients with a history of repetitive hand use and focal hand dystonia: a planned, prospective follow-up study. Journal of Hand Therapy 13(4):289–301

Byl C, Puttlitz C, Byl N et al 2002 Strain in the median and ulnar nerves during upper-extremity positioning. Journal of Hand Surgery [Am] 27(6):1032–1040

Byl N, Wilson F, Merzenich M et al 1996a Sensory dysfunction associated with repetitive strain injuries of tendinitis and focal hand dystonia: a comparative study. Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy 23(4):234–244

Byl N N, Merzenich M M, Jenkins W M 1996b A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. Neurology 47(2):508–520

Byng J 1997 Overuse syndromes of the upper limb and the upper limb tension test: a comparison between patients, asymptomatic keyboard workers and asymptomatic non-keyboard workers. Manual Therapy 2(3):157–164

Cannon J G, St Pierre B A 1998 Cytokines in exertion-induced skeletal muscle injury. Molecular and Cellular Biochemistry 179(1–2):159–167

Clark B D, Barr A E, Safadi F F et al 2003 Median nerve trauma in a rat model of work-related musculoskeletal disorder. Journal of Neurotrauma 20(7):681–695

Cooper C, Baker P D 1996 Upper limb disorders. Occupational Medicine (London) 46(6):435–437

Dellon A L 1980 Clinical use of vibratory stimuli to evaluate peripheral nerve injury and compression neuropathy. Plastic and Reconstructive Surgery 65(4):466–476

Dilley A, Lynn B, Greening J et al 2003 Quantitative in vivo studies of median nerve sliding in response to wrist, elbow, shoulder and neck movements. Clinical Biomechanics 18:899–907

Doezie A M, Freehill A K, Novak C B et al 1997 Evaluation of cutaneous vibration thresholds in medical transcriptionists. Journal of Hand Surgery [Am] 22(5):867–872

Ekberg K, Wildhagen I 1996 Long-term sickness absence due to musculoskeletal disorders: the necessary intervention of work conditions. Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine 28(1):39–47

Ekberg K, Bjorkqvist B, Malm P et al 1994 Controlled two year follow up of rehabilitation for disorders in the neck and shoulders. Occupational and Environmental Medicine 51(12):833–838

Eliav E, Benoliel R, Tal M 2001 Inflammation with no axonal damage of the rat saphenous nerve trunk induces ectopic discharge and mechanosensitivity in myelinated axons. Neuroscience Letters 311(1):49–52

Erel E, Dilley A, Greening J et al 2003 Longitudinal sliding of the median nerve in patients with carpal tunnel syndrome. Journal of Hand Surgery [Br] 28(5):439–443

Feuerstein M, Callan-Harris S, Hickey P et al 1993 Multidisciplinary rehabilitation of chronic work-related upper extremity disorders. Long-term effects. Journal of Occupational Medicine 35(4):396–403

Feuerstein M, Huang G D, Haufler A J et al 2000 Development of a screen for predicting clinical outcomes in patients with work-related upper extremity disorders. Journal of Occupational and Environmental Medicine 42(7):749–761

Feveile H, Jensen C, Burr H 2002 Risk factors for neck–shoulder and wrist–hand symptoms in a 5-year follow-up study of 3,990 employees in Denmark. International Archives of Occupational and Environmental Health 75(4):243–251

Gallinaro A L, Feldman D, Natour J 2001 An evaluation of the association between fibromyalgia and repetitive strain injuries in metalworkers of an industry in Guarulhos, Brazil. Joint, Bone, Spine 68(1):59–64

Gerr F, Marcus M, Ensor C et al 2002a A prospective study of computer users: I. Study design and incidence of musculoskeletal symptoms and disorders. American Journal of Industrial Medicine 41(4):221–235

Gerr F, Marcus M, Monteilh C 2002b Aerobic exercise, median nerve conduction, and the reporting of study results. Journal of Occupational and Environmental Medicine 44(4):303

Goldspink G 2002 Gene expression in skeletal muscle. Biochemical Society Transactions 30(2):285–290

Greening J, Lynn B 1998a Vibration sense in the upper limb in patients with repetitive strain injury and a group of at-risk office workers. International Archives of Occupational and Environmental Health 71(1):29–34

Greening J, Lynn B 1998b Minor peripheral nerve injuries: an underestimated source of pain? Manual Therapy 3:187–194

Greening J, Lynn B 2000 Possible causes of repetitive strain injury. In: Devor M, Rowbottom M C, Wiesenfeld-Hallin, Z (eds) Proceedings of the 9th World Congress on Pain, 16th edn. IASP Press, Seattle, p 697–710

Greening J, Smart S, Leary R et al 1999 Reduced movement of median nerve in carpal tunnel during wrist flexion in patients with non-specific arm pain [letter]. Lancet 354(9174):217–218

Greening J, Lynn B, Leary R et al 2001 Use of ultrasound imaging to demonstrate reduced movement of the median nerve during wrist flexion

in patients with non-specific arm pain. Journal of Hand Surgery [Br] 26(4):401–406
Greening J, Lynn B, Leary R 2003 Sensory and autonomic function in the hands of patients with non-specific arm pain (NSAP) and asymptomatic office workers. Pain 104(1–2):275–281
Grewal R, Xu J, Soteranos D G et al 1996 Biomechanical properties of peripheral nerves. Hand Clinics 12(2):195–204
Hakim A J, Cherkas L, El Zayat S et al 2002 The genetic contribution to carpal tunnel syndrome in women: a twin study. Arthritis and Rheumatism 47(3):275–279
Hall T M, Elvey R L 1999 Nerve trunk pain: physical diagnosis and treatment. Manual Therapy 4(2):63–73
Harrington J M, Carter J T, Birrell L et al 1998 Surveillance case definitions for work related upper limb pain syndromes. Occupational and Environmental Medicine 55:264
Haufler A J, Feuerstein M, Huang G D 2000 Job stress, upper extremity pain and functional limitations in symptomatic computer users. American Journal of Industrial Medicine 38(5):507–515
Helliwell P S, Mumford D B, Smeathers J E et al 1992 Work related upper limb disorder: the relationship between pain, cumulative load, disability, and psychological factors. Annals of the Rheumatic Diseases 51(12):1325–1329
Helliwell P S, Bennett R M, Littlejohn G et al 2003 Towards epidemiological criteria for soft-tissue disorders of the arm. Occupational Medicine (London) 53(5):313–319
Helme R D, LeVasseur S A, Gibson S J 1992 RSI revisited: evidence for psychological and physiological differences from an age, sex and occupation matched control group [see comments]. Australian and New Zealand Journal of Medicine 22(1):23–29
Herbert R, Gerr F, Dropkin J 2000 Clinical evaluation and management of work-related carpal tunnel syndrome. American Journal of Industrial Medicine 37(1):62–74
Hess D 1997 Employee perceived stress. Relationship to the development of repetitive strain injury symptoms. AAOHN Journal 45(3):115–123
Higgs P E, Mackinnon S E 1995 Repetitive motion injuries. Annual Review of Medicine 46:1–16
Himmelstein J S, Feuerstein M, Stanek E J 3rd et al 1995 Work-related upper-extremity disorders and work disability: clinical and psychosocial presentation. Journal of Occupational and Environmental Medicine 37(11):1278–1286
Huang G D, Feuerstein M, Kop W et al 2003 Individual and combined impacts of biomechanical and work organization factors in work-related musculoskeletal symptoms. American Journal of Industrial Medicine 43(5):495–506
Jetzer T 1991 Use of vibration testing in the early evaluation of workers with carpal tunnel syndrome. Journal of Occupational Medicine 33(2):117–120
Karjalainen K, Malmivaara A, van Tulder M et al 2003 Biopsychosocial rehabilitation for upper limb repetitive strain injuries in working age adults. Cochrane Review. The Cochrane Library, Issue 3
Keller K, Corbett J, Nichols D 1998 Repetitive strain injury in computer keyboard users: pathomechanics and treatment principles in individual and group intervention. Journal of Hand Therapy 11(1):9–26
Kleinrensink G J, Stoeckart R, Vleeming A et al 1995 Peripheral nerve tension due to joint motion. A comparison between embalmed and unembalmed human bodies. Clinical Biomechanics 10(5):235–239
Konijnenberg H S, de Wilke N S, Gerritsen A A M et al 2001 Conservative treatment for repetitive strain injury. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 27(5):299–310
Lanyon L E 1992 Control of bone architecture by functional load bearing. Journal of Bone and Mineral Research 7(Suppl 2):S369–S375
Leclerc A, Franchi P, Cristofari M F et al 1998 Carpal tunnel syndrome and work organisation in repetitive work: a cross sectional study in France. Study Group on Repetitive Work. Occupational and Environmental Medicine 55(3):180–187
Lewis M, Hay E M, Paterson S M et al 2002 Effects of manual work on recovery from lateral epicondylitis. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 28(2):109–116
Linton S J 2002 Early identification and intervention in the prevention of musculoskeletal pain. American Journal of Industrial Medicine 41(5):433–442
Lynn B, Greening J, Leary R 2002 Sensory and autonomic function and ultrasound nerve imaging in RSI patients and keyboard workers. HMSO, London, Health and Safety Executive, Contract Research Reports, CRR 417/2002 Available:www.hse.gov.uk/research/crr_htm/2002/crr02417.htm
MacDonald L A, Karasek R A, Punnett L et al 2001 Covariation between workplace physical and psychosocial stressors: evidence and implications for occupational health research and prevention. Ergonomics 44(7):696–718
Macfarlane G J, Hunt I M, Silman A J 2000 Role of mechanical and psychosocial factors in the onset of forearm pain: prospective population based study. British Medical Journal 321(7262):676–679
Mackinnon S E 1992 Double and multiple 'crush' syndromes: double and multiple entrapment neuropathies. Hand Clinics 8(2):369–390
Marcus M, Gerr F, Monteilh C et al 2002 A prospective study of computer users: II. Postural risk factors for musculoskeletal symptoms and disorders. American Journal of Industrial Medicine 41(4):236–249
Massy-Westropp N, Grimmer K, Bain G 2001 The effect of a standard activity on the size of the median nerve as determined by ultrasound visualization. Journal of Hand Surgery [Am] 26(4):649–654
May D C 2002 Results of an OSHA ergonomic intervention program in New Hampshire. Applied Occupational and Environmental Hygiene 17(11):768–773
Melhorn J M 1999 The impact of workplace screening on the occurrence of cumulative trauma disorders and workers' compensation claims. Journal of Occupational and Environmental Medicine 41(2):84–92
Melhorn J M, Wilkinson L, Riggs J D 2001 Management of musculoskeletal pain in the workplace. Journal of Occupational and Environmental Medicine 43(2):83–93
Mikkelsson M, Kaprio J, Salminen J J et al 2001 Widespread pain among 11-year-old Finnish twin pairs. Arthritis and Rheumatism 44(2):481–485
Moore J S 2002 Biomechanical models for the pathogenesis of specific distal upper extremity disorders. American Journal of Industrial Medicine 41:353–369
Nahit E S, Hunt I M, Lunt M et al 2003 Effects of psychosocial and individual psychological factors on the onset of musculoskeletal pain: common and site-specific effects. Annals of the Rheumatic Diseases 62(8):755–760
Nakamichi K, Tachibana S 1995 Restricted motion of the median nerve in carpal tunnel syndrome. Journal of Hand Surgery [Br] 20(4):460–464
Nathan P A, Wilcox A, Emerick P S et al 2001 Effects of an aerobic exercise program on median nerve conduction and symptoms associated with carpal tunnel syndrome. Journal of Occupational and Environmental Medicine 43(10):840–843
Newham D J, Jones D A, Clarkson P M 1987 Repeated high-force eccentric exercise: effects on muscle pain and damage. Journal of Applied Physiology 63(4):1381–1386
Panel on Musculoskeletal Disorders and the Workplace, Commission on Behavioral and Social Sciences and Education, National Research Council and Institute of Medicine 2001 Musculoskeletal disorders and the workplace. Low back and upper extremities. National Academy Press, Washington DC
Pascarelli E F, Hsu Y P 2001 Understanding work-related upper extremity disorders: clinical findings in 485 computer users, musicians, and others. Journal of Occupational Rehabilitation 11(1):1–21
Pritchard M H, Pugh N, Wright I et al 1999 A vascular basis for repetitive strain injury. Rheumatology (Oxford) 38(7):636–639
Rose M A, Kam P C 2002 Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. Anaesthesia 57(5):451–462
Ruegg D 1999 Repetitive strain injury. Largo, Weybridge, p 54–61
Smith P 2002 Lister's the hand. Diagnosis and indications, 4th edn. Churchill Livingstone, London
Spence S H 1990 Psychopathology amongst acute and chronic patients with occupationally related upper limb pain versus accident injuries of the upper limb. Australian Psychologist 25:293–303
Spence S H 1998 Cognitive behaviour therapy in the management of upper extremity cumulative trauma disorder. Journal of Occupational Rehabilitation 8(1):27–45
Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S et al 1995 Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. Pain 63(1):127–133
Stewart J D 1993 Compression and entrapment neuropathies. In: Dyck P J, Thomas P K (eds) Peripheral neuropathy, 3rd edn. W B Saunders, Philadelphia, p 961–979
Stigliani J 1995 The computer user's survival guide. O'Reilly, Sebastopol, CA, p 100–104
Sunderland S 1976 The nerve lesion in the carpal syndrome. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 39(7):615–626
UK Health and Safety Executive 2003 Aching arms (or RSI) in small businesses. HSE Books, London
US Department of Commerce 2002 A nation online: how Americans are expanding their use of the internet. Economics and Statistics Administration, National Telecommunications and Information Administration, US Dept of Commerce, Washington DC
van den Heuvel S G, de Looze M P, Hildebrandt V H et al 2003 Effects of software programs stimulating regular breaks and exercises on work-related neck and upper-limb disorders. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 29(2):106–116
van der Windt D, Croft P, Penninx B 2002 Neck and upper limb pain: more pain is associated with psychological distress and consultation rate in primary care. Journal of Rheumatology 29(3):564–569
Vasseljen O Jr, Johansen B M, Westgaard R H 1995 The effect of pain reduction on perceived tension and EMG-recorded trapezius muscle activity in workers with shoulder and neck pain. Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine 27(4):243–252
Waling K, Sundelin G, Ahlgren C et al 2000 Perceived pain before and after three exercise programs – a controlled clinical trial of women with work-related trapezius myalgia. Pain 85(1–2):201–207
Waling K, Jarvholm B, Sundelin G 2002 Effects of training on female trapezius myalgia: an intervention study with a 3-year follow-up period. Spine 27(8):789–796
White P D, Henderson M, Pearson R M et al 2003 Illness behavior and psychosocial factors in diffuse upper limb pain disorder: a case-control study. Journal of Rheumatology 30(1):139–145
Wolfe F, Smythe H A, Yunus M B et al 1990 The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis and Rheumatism 33(2):160–172
Wright T W, Glowczewskie F, Wheeler D et al 1996 Excursion and strain of the median nerve. Journal of Bone and Joint Surgery [Am] 78(12):1897–1903
Yan Z 2000 Skeletal muscle adaptation and cell cycle regulation. Exercise and Sports Sciences Reviews 28(1):24–26

CAPÍTULO 48

Dolor visceral: mecanismos básicos

K. Bielefeldt y G. F. Gebhart

Resumen

En comparación con el dolor somático, que es fácil de localizar y se caracteriza por sensaciones fáciles de reconocer por el paciente, el dolor visceral es difuso y está mal localizado. Además, habitualmente se irradia a estructuras no viscerales (p. ej., músculo y piel), y está asociado con reacciones emocionales y del sistema nervioso autónomo más intensas. Es importante tener en cuenta que la lesión a los tejidos o el riesgo de que se produzca una lesión (que son los estímulos necesarios para que aparezca el dolor somático) no tienen necesariamente que estar presentes para que tenga lugar la activación de los nociceptores viscerales.

Hay varios factores que contribuyen al carácter difuso y mal localizado del dolor visceral. La inervación visceral aferente es escasa comparada con la inervación somática. A nivel de la médula espinal, las terminaciones de los aferentes viscerales en las neuronas de las láminas I, II, V y X se extienden a lo largo de varios segmentos que pueden incluir la médula espinal contralateral. Además, estas neuronas medulares pueden recibir impulsos de entrada convergentes procedentes de estructuras somáticas que constituyen la base estructural del dolor referido. La convergencia visceroviseral también es frecuente. Por último, las vísceras están situadas únicamente en las cavidades torácica, abdominal y pélvica, y reciben una inervación extrínseca doble (es decir, aferentes medulares y vagales), y la evidencia de la que disponemos actualmente indica que existen diferencias significativas en la función que desempeñan los diferentes nervios que inervan un mismo órgano. Si bien la contribución del nervio vago al dolor visceral no se conoce bien, este nervio desempeña sin lugar a dudas un papel importante en las reacciones emocionales y del sistema nervioso autónomo a los estímulos viscerales. Al igual que ocurre con los nociceptores somáticos, los nociceptores viscerales pueden sensibilizarse. Además, los receptores mecanosensitivos de bajo umbral, así como aquellos con elevado umbral de respuesta (p. ej., los nociceptores) también pueden sensibilizarse, lo que indica que hay un amplio espectro de la inervación visceral que puede contribuir al dolor en las alteraciones fisiopatológicas y funcionales. Los estímulos viscerales, incluyendo los de naturaleza química o térmica que no provocan lesión en el órgano, los mediadores químicos liberados por la inervación ya sea intrínseca o extrínseca de las vísceras, o ambos, y la inflamación producen cambios en las propiedades y en la excitabilidad de las vías sensitivas viscerales. Estos cambios, a su vez, provocan sensibilización tanto periférica como central, y refuerzan la respuesta a los estímulos mecánicos y químicos, lo cual muchas veces se halla asociado con un aumento de la sensibilidad en la zona en la que se siente el dolor referido. Las alteraciones de las funciones digestivas, como el síndrome de colon irritable, se caracterizan por hipersensibilidad en ausencia de lesión tisular física o bioquímica demostrable, lo que indica que existen diferencias importantes en los mecanismos del dolor visceral.

INTRODUCCIÓN

El dolor agudo suele constituir un acontecimiento sensitivo importante, que informa al organismo de que se ha producido o se puede producir lesión tisular, provocando así las reacciones apropiadas para disminuir la probabilidad de que la lesión se produzca o, si ésta ya se ha producido, se agrave. Esto requiere localizar e identificar de forma precisa el tipo y la intensidad del estímulo nociceptivo. Si bien ello se consigue generalmente sin demasiada dificultad en el caso del dolor somático, los estímulos viscerales casi nunca aportan una información tan detallada. La distensión con globo del esófago con presiones superiores a 40 mmHg provoca un dolor retroesternal profundo que puede irradiarse al cuello, hombros o mandíbula, que son síntomas similares a los que refieren los pacientes con isquemia cardíaca. Además, aunque este tipo de estimulación mecánica del esófago o de cualquier otro órgano cavitario puede provocar un dolor intenso, no produce necesariamente una lesión tisular. Por el contrario, la lesión tisular real, como la que tiene su origen en un corte o en un aplastamiento del intestino, pueden no ser percibido por el sujeto. Por tanto, cabe concluir que el dolor visceral difiere del somático de varias formas (para una revisión detallada, véase Cervero 1994 y Ness & Gebhart 1990).

El dolor visceral presenta las siguientes propiedades:

- Es difuso y mal localizado.
- Es referido y no se siente en el lugar sobre el que actúa el estímulo.
- Está producido por estímulos diferentes de los que provocan la activación de los nociceptores somáticos. Los estímulos adecuados para la producción del dolor visceral son la distensión de los órganos cavitarios, la tracción del mesenterio, la isquemia y los estímulos químicos endógenos, generalmente asociados con procesos inflamatorios.
- El dolor visceral está asociado con importantes respuestas emocionales y del sistema nervioso autónomo.

Las bases anatómicas y funcionales responsables de estas características del dolor visceral se exponen en las siguientes secciones de este capítulo.

BASES ESTRUCTURALES DEL DOLOR VISCERAL

Organización central y periférica de la inervación sensitiva visceral

De entre todos los tejidos del cuerpo humano, las vísceras son especiales, ya que cada órgano recibe la inervación a partir de dos conjuntos distintos de nervios: bien del nervio vagal y de los nervios espinales, o bien de los nervios pélvicos y de los nervios espinales. En la terminología anatómica antigua, se describía la inervación medular de las vísceras como *simpática* (o *parasimpática*), ya que estos axones aferentes estaban anatómicamente relacionados con los axones eferentes de la rama simpática del sistema nervioso autónomo. Langley (1921) los denominó fibras simpáticas aferentes. Los nervios vago y pélvico se denominaban parasimpáticos debido a que presentan una relación anatómica similar a la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo. Esta terminología tenía que ver también con hipotéticas características funcionales. Algunos autores todavía siguen sosteniendo que el dolor visceral se transmite al sistema nervioso central a través de fibras simpáticas aferentes, mientras que la inervación parasimpática aferente regula el control autónomo. La evidencia de la que disponemos actualmente contradice esta teoría funcional, y está claro que las fibras aferentes viscerales pueden describirse más adecuadamente utilizando los nombres habituales de los nervios, para evitar así una terminología confusa.

Todas las fibras aferentes viscerales están contenidas en nervios que terminan en la médula espinal, excepto en el caso de los que terminan en el nervio vago, que llegan hasta el tronco encefálico y constituyen el componente craneal y supramedular de la inervación sensitiva visceral. El nervio vago es, sin ninguna duda, el nervio sensitivo más importante del cuerpo humano. Por lo menos el 80% de los axones de este nervio son aferentes, y los órganos más internos son inervados por el nervio vago. El nervio vago bilateral inerva todas las vísceras torácicas (esófago, corazón y sistema broncopulmonar), la mayoría, si no todas, las vísceras abdominales (estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado, etc.) y algunas vísceras pélvicas (útero y colon proximal) (Berthoud & Neuhuber 2000, Cervero 1994, Ness & Gebhart 1990). Los cuerpos celulares de las fibras aferentes del nervio vago están contenidos fundamentalmente en el ganglio nudoso (primariamente) y en el ganglio yugular más pequeño y localizado más proximalmente. Las terminaciones centrales de las aferentes del nervio vago están situadas principalmente en el núcleo del tracto solitario (NTS) situado en la zona dorsal del bulbo raquídeo. No todas las terminaciones de las aferentes del nervio vago acaban en el NTS; aproximadamente el 5% se proyectan directamente y terminan en la parte superior de la médula espinal cervical (C1-2), donde, según se cree, contribuyen a las sensaciones referidas, así como a los mecanismos propiomedulares de la modulación nociceptiva (Foreman 1998). En apoyo de esta teoría está el hecho de que la estimulación eléctrica de las aferentes del nervio vago modula la transmisión nociceptiva medular (Randich & Gebhart 1992) y produce un efecto analgésico en los humanos (Kirchner et al 2000).

A pesar de que el nervio vago inerva de forma muy amplia los órganos internos, se ha considerado durante mucho tiempo que no desempeñaba ningún papel en la transmisión de la información nociceptiva visceral, un papel que quedaba relegado a los nervios aferentes de la médula espinal, incluyendo los nervios pélvicos. Sin embargo, cada vez se dispone de más datos que indican que las fibras aferentes del nervio vago desempeñan un papel importante en la quimionocicepción, y contribuyen a la dimensión afectiva y displacentera asociada con el dolor visceral.

Como se muestra en la Figura 48.1, la inervación de las vísceras por parte de los nervios de la médula espinal se distribuye desde los segmentos cervicales a los sacros. Todos los nervios cervicales tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal, aunque, al contrario de lo que sucede con los nervios somáticos, la mayoría de los nervios viscerales pasan por los ganglios prevertebrales y paravertebrales en su camino hacia la médula espinal (Fig. 48.2). En los ganglios prevertebrales (simpáticos), los axones de los nervios viscerales suelen dar lugar a colaterales que hacen sinapsis en las neuronas motoras o secretoras contenidas en los ganglios, y, por tanto, pueden influir en el funcionamiento del aparato digestivo (p. ej., en la motilidad). Además, las fibras aferentes viscerales que entran en la médula espinal a través de los ganglios paravertebrales pueden dirigirse rostral o caudalmente en el tronco simpático para entrar de forma amplia y distante en los segmentos medulares. Con independencia del camino que sigan para entrar en la médula espinal, las fibras aferentes viscerales terminan:

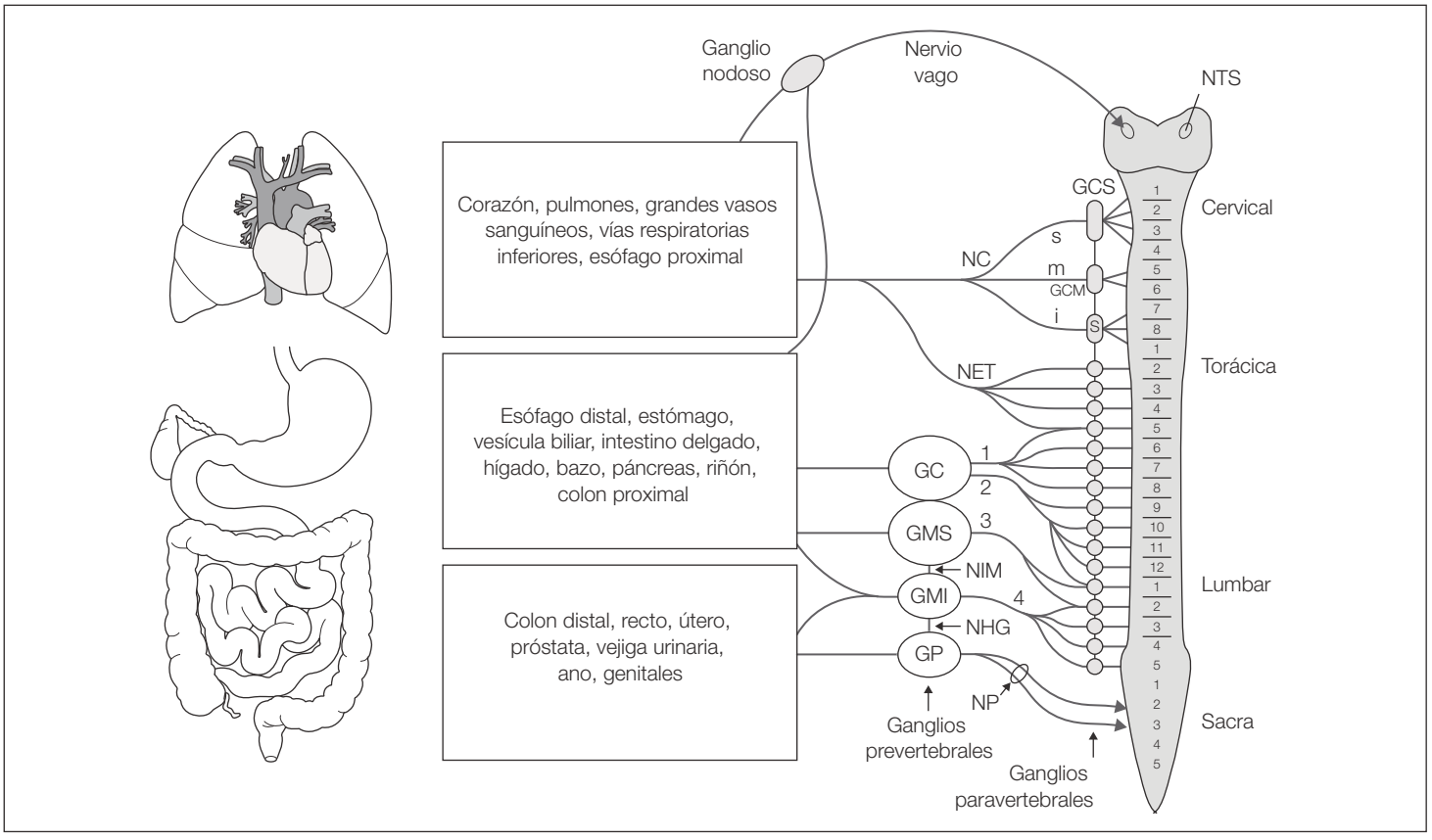


Fig. 48.1 Inervación visceral. El nervio vago, a través de los cuerpos celulares del ganglio nodoso y las terminaciones del núcleo del tracto solitario (NTS), inerva los órganos situados en las cavidades torácica y abdominal. Los nervios aferentes que tienen terminaciones en la médula espinal inervan los mismos órganos torácicos y abdominales, así como el suelo de la pelvis. Los aferentes medulares viscerales pasan a través de los ganglios prevertebrales y/o paravertebrales en su camino a la médula espinal. Los cuerpos celulares de estos aferentes medulares están situados en los ganglios de la raíz dorsal, que no aparecen en esta figura (véase Fig. 48.2). Ganglios prevertebrales: GC, ganglio celíaco; GMS y GMI, ganglio mesentérico superior y ganglio mesentérico inferior respectivamente; GP, ganglio pélvico. Ganglios paravertebrales: GCS y GCM, ganglio cervical superior y ganglio cervical medio, GE, ganglio estrellado. Nervios: NC, nervios cardíacos (s, m, i: superior, medio, inferior); NET, nervios esplácnicos torácicos; 1, 2, 3 y 4, nervios superior, medio, inferior y esplácnico lumbar; NIM, nervio intermesentérico; NHG, nervio hipogástrico; NP, nervio pélvico.

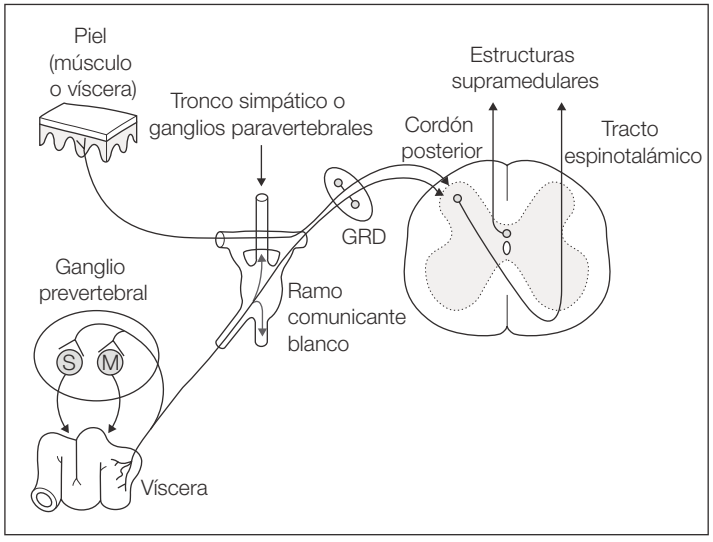


Fig. 48.2 Organización anatómica de la inervación sensitiva medular visceral. Los cuerpos celulares de las fibras aferentes medulares viscerales están situados en los ganglios de la raíz dorsal (GRD), y terminan en el asta dorsal de la médula espinal, desde la cual se transmite rostralmente la información sensitiva visceral a las estructuras supramedulares, a través de la vía espinotalámica contralateral o del cordón posterior ipsolateral. Muchos aferentes medulares viscerales colateralizan y terminan en neuronas secretoras (S) o motoras (M), situadas en los ganglios prevertebrales. Estos aferentes pueden influir en las secreciones y en la motilidad del aparato digestivo. Obsérvese también que los aferentes medulares viscerales pueden ascender o descender por el interior del tronco simpático para distribuirse en los segmentos medulares más alejados. Se ilustra también la convergencia de los impulsos de entrada cutáneos con los viscerales en las neuronas de segundo orden de la médula espinal. Además de la convergencia viscerosomática en las neuronas medulares de segundo orden, es frecuente la convergencia visceroviscerál.

- en el asta dorsal superficial (láminas I y II), que es donde terminan también los nociceptores somáticos;
- en la columna celular intermediolateral y en el núcleo parasimpático sacro, donde influyen en la salida de las fibras eferentes simpáticas y parasimpáticas que inervan las vísceras, y
- alrededor del canal central, en un área denominada lámina X.

En comparación con los impulsos de entrada somáticos, los impulsos viscerales que entran en la médula espinal se distribuyen en varios segmentos medulares (véase más adelante *Densidad de la inervación visceral*).

Además de la inervación sensitiva extrínseca, la mayoría de las vísceras (p. ej., el corazón y los órganos del aparato digestivo) también poseen una inervación nerviosa intrínseca independiente. En el caso del aparato digestivo, la inervación intrínseca codifica los patrones básicos que regulan las secreciones, la motilidad y el flujo sanguíneo, e interactúa con la inervación sensitiva extrínseca del intestino; sin embargo, aún no se conoce bien la forma en la que tiene lugar esta interacción.

Fibras viscerales aferentes y estructuras receptivas terminales

Con la excepción de un pequeño número de fibras Aβ asociadas con los corpúsculos de Pacini en el mesenterio, la gran mayoría de las fibras aferentes viscerales son fibras Aδ finamente mielinizadas o fibras C no mielinizadas. Se sabe muy poco sobre los mecanismos de transducción de la energía y sobre la estructura de los terminales periféricos. Se cree que la mayoría de los terminales de las aferentes viscerales periféricas son terminaciones nerviosas «libres», no encapsuladas (al igual que las fibras somáticas Aδ y C). No obstante, se trata de una hipótesis que aún no ha podido ser confirmada, ya que, con la excepción de las terminaciones de las fibras aferentes vagales de la parte superior del aparato digestivo y de la inervación del recto, los terminales periféricos finos de las fibras aferentes viscerales de la médula espinal son muy difíciles de identificar y caracterizar morfológicamente mediante las técnicas convencionales. La técnica consistente en rellenar un axón con un trazador anterógrado en una preparación in vitro órgano-nervio y después de la caracterización funcional de la fibra y de su área de recepción puede proporcionarnos un mejor conocimiento de la morfología de la terminación receptiva de la fibra y su función (Lynn et al 2003, Zagorodnyuk et al 2001, 2003).

Se sabe más sobre las terminaciones mecanosensitivas de las vísceras, fundamentalmente sobre la morfología de las aferentes vagales que inervan la parte superior del aparato digestivo. Dado que las principales sensaciones conscientes que proceden de las vísceras son las molestias y el dolor, y teniendo en cuenta que la distensión de los órganos cavitarios es un estímulo adecuado para producir dolor visceral (Ness & Gebhart 1990), es probable que las terminaciones aferentes mecanosensitivas de los órganos cavitarios estén asociadas con las capas musculares encargadas de responder a la tensión y al estiramiento. De entre estas terminaciones, las que mejor han podido ser caracterizadas son las terminaciones laminares intraganglionares (TLIG) y las formaciones intramusculares asociadas con las fibras aferentes vagales que inervan el estómago. Se ha demostrado que estos dos tipos de terminaciones son mecanosensitivas (Zagorodnyuk et al 2001, 2003). Las TLIG discurren en paralelo a las capas musculares, y están situadas en la superficie de los ganglios mesentéricos de la inervación intrínseca de una de las capas musculares del órgano (Phillips & Powley 2000, Powley & Phillips 2002). Las TLIG aferentes vagales son las que se distribuyen más densamente en la parte superior del aparato digestivo (esófago, estómago y duodeno), pero están presentes en todo el tracto gastrointestinal. Las fibras aferentes vagales se ramifican en terminaciones más cortas en los órganos de inervación, y cada terminal puede acabar en una TLIG, formar agrupamientos de TLIG o colateralizar y crear terminaciones receptoras a cierta distancia.

Las terminaciones intramusculares también son mecanorreceptoras, pero tienen una morfología diferente a la de las TLIG. Su distribución y, probablemente, el estímulo que provoca su activación también son diferentes a los de las TLIG. Tal como indica su nombre, las terminaciones intramusculares están formadas por un terminal largo que discurre en el interior de las capas musculares longitudinales o circulares del músculo del órgano. Generalmente, discurren paralelas unas a otras, y están conectadas por puentes transversales, lo que da lugar a la formación de un entramado en el interior de las capas musculares. La distribución de las terminaciones intramusculares es más restringida que la de las TLIG. Las terminaciones intramusculares vagales están presentes en el parte proximal del estómago y en los esfínteres de la parte superior del aparato digestivo. Se encuentran muy rara vez en el intestino. Dado que su morfología y distribución varían dentro del aparato digestivo, Powley & Phillips (2002) han propuesto la hipótesis de que las TLIG responden a la tensión de los músculos y órganos, y detectan la actividad motora rítmica, mientras que las terminaciones intramusculares responden al estiramiento de los músculos y órganos. Sin embargo, el dolor o el malestar agudo en el aparato digestivo producido por la distensión de un órgano no está asociado con impulsos de entrada en el sistema nervioso central procedentes de las aferentes vagales, y la sensibilidad hipotética de las terminaciones intramusculares al estiramiento (p. ej., la distensión gástrica, que es dolorosa sólo cuando alcanza una intensidad elevada) no se ha demostrado todavía de forma fehaciente, lo que impide obtener ninguna conclusión definitiva sobre el papel que desempeñan estas terminaciones en la nocicepción.

Los datos sobre la morfología de las terminaciones mecanorreceptoras de los nervios viscerales de la médula espinal son actualmente escasos. Se han descrito mecanorreceptores de bajo umbral y adaptación

lenta en la inervación del recto y del colon de la cobaya (Lynn et al 2003). Morfológicamente, estos receptores se parecen a las TLIG de la parte más proximal del aparato digestivo. No se han descrito estructuras semejantes en la inervación aferente medular del colon. La distribución de estas estructuras receptoras en el aparato digestivo proximal y distal sugiere que podrían desempeñar un papel en la regulación de la ingesta de comida y de la defecación. La mayoría de los estudios revelan la existencia de campos receptivos únicos y de pequeño tamaño para las fibras aferentes mecanosensitivas, si bien algunos estudios electrofisiológicos han revelado que los mecanosensores medulares y vagales del estómago y del colon, así como las fibras aferentes que inervan la vejiga, tienen varios campos receptivos (Berthoud et al 2001, Shea et al 2000).

Además de las terminaciones mecanosensitivas de las vísceras, existen quimiorreceptores y termorreceptores, aunque no se sabe prácticamente nada sobre la morfología de sus terminaciones periféricas. La caracterización funcional de las terminaciones mecanosensibles, quimiosensibles y termosensibles revela la presencia de terminaciones receptoras en la mucosa y serosa, así como en las capas musculares de los órganos cavitarios y en las uniones mesentéricas.

Densidad de la inervación visceral

A pesar de la importancia de la inervación de las vísceras por los nervios medulares y vagales, el número de axones que inervan los órganos internos es relativamente pequeño en comparación con la inervación somática. Se considera que, como máximo, entre el 5 y el 8% de todos los impulsos aferentes de entrada que llegan a la médula espinal proceden de los nervios viscerales medulares (Cervero 1994). Esta escasez de impulsos aferentes de entrada que llegan a la médula espinal procedentes de las vísceras está compensada por una arborización y extensión importantes de las terminaciones viscerales aferentes dentro de la médula espinal. Mientras que los impulsos de entrada somáticos, generalmente, están restringidos a uno o a unos pocos segmentos medulares, los impulsos de entrada aferentes viscerales se extienden a varios segmentos rostrales y caudales a partir del segmento medular de entrada, y, además, a veces, se extienden al lado contralateral de la médula espinal (Sugiura & Tonosaki 1995). Asimismo, los impulsos de entrada vagales que llegan a la médula espinal son amplificados por las ramificaciones y la distribución extensa de las terminaciones aferentes.

La convergencia de los impulsos aferentes es una característica definitoria de las neuronas de segundo orden de la médula espinal que reciben los impulsos de entrada viscerales. Estas neuronas medulares viscerorreceptoras reciben impulsos de entrada convergentes (p. ej., dolor retroesternal profundo que se irradia al cuello, los hombros o la mandíbula, en la isquemia cardíaca). Además, no es infrecuente la convergencia visceroviscerales de los impulsos de entrada en las neuronas de segundo orden (p. ej., colon y vejiga urinaria, vesícula biliar y corazón). Una consecuencia de esto es que tanto el paciente como el médico tienen dificultad para localizar la fuente del dolor.

Neuroquímica de las aferentes viscerales primarias

Varias sustancias neuroquímicas y otros marcadores se han utilizado o se utilizan actualmente para caracterizar las neuronas sensitivas, incluyendo las neuronas sensitivas viscerales. Inicialmente, se consideró que el neuropéptido sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) eran marcadores de la función nociceptiva de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal. A estos marcadores se ha añadido la expresión del receptor de alta afinidad para el factor de crecimiento nervioso (TrkA), la unión B4 de la isolectina (IB4), la expresión del receptor de la capsaicina (vaniloide) (RVPRT1) (receptor transitorio potencial del receptor vaniloide 1) y la expresión del canal del sodio resistente a la tetrodotoxina $Na_v1.8$ para caracterizar mejor la posible función nociceptiva de las neuronas sensitivas.

Si bien se han detectado y estudiado nuevas características, la posibilidad de clasificar una neurona sensitiva como nociceptiva (lo cual es una caracterización funcional) mediante su contenido celular o mediante la expresión de un receptor sigue siendo incierta. La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la expresión del RVPRT1 sirve para identificar el carácter nociceptivo de una neurona (Caterina & Julius 2001), y en que la mayoría de las neuronas sensitivas viscerales expresan RVPRT1 (Robinson et al 2003), pero la ausencia de la expresión del RVPRT1 no significa necesariamente que la neurona sensitiva no desempeñe ningún papel en la nocicepción.

La mayoría de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal que contienen sustancia P y/o CGRP son positivas para TrkA, y la mayoría de estas células positivas para IB4 también expresan purinorreceptores $P2X_3$ (Bradbury et al 1998). Comparadas con las neuronas sensitivas somáticas que inervan la piel o los músculos, existe una fracción más elevada de neuronas sensitivas viscerales que contienen sustancia P y/o CGRP (Perry & Lawson 1998). Esta fracción aumenta durante los procesos inflamatorios asociados con el dolor (Vizzard 2001), lo que es coherente con el posible papel que pueden desempeñar estas vías aferentes en la nocicepción. Asimismo, hay más neuronas sensitivas viscerales que neuronas sensitivas somáticas que expresan el receptor de alta afinidad para el factor de crecimiento nervioso TrkA, y su número aumenta durante la inflamación (Di Mola et al 2000). Dado que las neuronas viscerales del ganglio de la raíz dorsal son como promedio de mayor tamaño que las neuronas de pequeño diámetro del ganglio de la raíz dorsal, que son las que con mayor frecuencia se estudian como nociceptores (p. ej., Perry & Lawson 1998), es probable que la población de neuronas sensitivas viscerales del ganglio de la raíz dorsal no haya sido incluida en varios estudios.

El elevado número de neuronas sensitivas viscerales que contienen sustancia P sugiere que ésta, y posiblemente también otras neurocininas (p. ej., la neurocinina A), desempeñan un papel importante en los mecanismos nociceptivos viscerales. En apoyo de esta hipótesis está el hecho de que la distensión dolorosa colorrectal provoca la internalización de los receptores de la sustancia P (NK_1) en las láminas I y II del asta dorsal de la médula espinal de la rata. Después de la inflamación del colon, este proceso aumenta significativamente, tanto en número como en la distribución segmentaria en la médula espinal de los receptores internalizados, hasta incluir los segmentos medulares lumbares (L3, L4) que, habitualmente, no presentan terminaciones del nervio pélvico ni esplácnico-hipogástrico en ausencia de una lesión colónica (Honore et al 2002). Además, la inhibición farmacológica de los receptores de las neurocininas o la deleción del gen de la preprotaquicinina o del gen del receptor NK_1 produce una disminución de la respuesta a la estimulación visceral nociceptiva (Laird et al 2000). A pesar de estos avances realizados en los estudios preclínicos, los estudios clínicos no han demostrado todavía la existencia en los humanos de un efecto analgésico visceral significativo ni de un efecto antihiperalgésico producido por los antagonistas de los receptores de las neurocininas.

Las neuronas aferentes primarias no liberan sustancias bioactivas sólo en sus terminales centrales. La activación de las neuronas sensitivas también puede dar lugar a la liberación de péptidos (p. ej., sustancia P y otras neurocininas y CGRP) y de otros mediadores bioactivos procedentes de sus terminales periféricos, por ejemplo, en respuesta a la acción de un agente nocivo (Holzer 2002) o a la capsaicina, a un pH bajo o a la distensión del colon (Roza & Reeh 2001). Estas sustancias bioactivas, a su vez, pueden producir efectos locales que, directa o indirectamente, modulan la excitabilidad de las terminaciones de las aferentes viscerales. Por ejemplo, la sustancia P afecta a las células epiteliales de la vejiga urinaria (urotelio) y del aparato digestivo. Por su parte, el CGRP contribuye a la vasodilatación local, y los mastocitos

(que en las vísceras se encuentran situados muy cerca de los nervios viscerales y expresan receptores NK_1) degranulan en respuesta a la sustancia P, dando lugar a la liberación de otros mediadores. Los agentes nocivos que actúan sobre la mucosa provocan, por tanto, vasodilatación e hiperemia, infiltración inflamatoria debida a la quimiotaxis, aumento de la fuga capilar con exudado plasmático e hinchazón, y activación de las células de la musculatura de fibra lisa, así como un aumento de la secreción en las células epiteliales. Todas estas características están generalmente asociadas con la inflamación neurógena.

Está claro que el entorno químico de las terminaciones de los nervios aferentes viscerales es especialmente rico, sobre todo cuando hay lesión tisular. Este entorno procede de varias fuentes. Como ya se ha dicho, las terminaciones de los aferentes viscerales, al igual que sucede con las terminaciones de los aferentes somáticos, contribuyen a realizar una función de tipo eferente en el entorno local (Holzer 2002, Holzer & Maggi 1998). Además, cerca de las terminaciones nerviosas simpáticas, los mastocitos y las células epiteliales (incluyendo las células enterocromafines del aparato digestivo) liberan una serie de sustancia bioactivas, tales como noradrenalina, histamina, serotonina, ATP, adenosina, glutamato, factor de crecimiento nervioso y triptasa, entre otras. Además, los leucocitos residentes y los macrófagos, que son atraídos al área en la cual se ha producido la lesión, aportan productos de la ciclooxigenasa y de la lipooxigenasa, incluyendo la prostaglandina I_2, la prostaglandina E_2, los ácidos hidroxieicosatetraenoico (HETE) e hidroperoxiaraquidonato (HPETE), así como una serie de citocinas, especies reactivas del oxígeno y factores de crecimiento. Algunas de estas sustancias químicas pueden activar directamente las terminaciones de los aferentes viscerales (p. ej., serotonina, ATP y glutamato), mientras que otras probablemente sólo desempeñan un papel en la sensibilización (p. ej., prostaglandinas, factor de crecimiento nervioso y triptasa). El papel que desempeñan algunos de estos mediadores se expone en detalle en la sección *Quimiosensibilidad y quimionocicepción*.

Procesamiento central de la nocicepción visceral

Las neuronas de segundo orden de la médula espinal que reciben impulsos de entrada aferentes viscerales (neuronas visceroceptivas) están situadas principalmente en las láminas medulares superficiales, más profundamente en la lámina V (incluyendo la columna celular intermediolateral de la médula espinal toracolumbar y el núcleo parasimpático sacro) y en la médula espinal lumbosacra medial dorsal al canal central (lámina X). Se ha demostrado que los estímulos periféricos eléctricos, mecánicos (p. ej., la distensión), químicos e isquémicos (p. ej., oclusión de la arteria coronaria) aplicados a una serie de órganos internos excitan y, a veces, inhiben a la neuronas visceroceptivas medulares en numerosas especies de animales (véase la Tabla II en Ness & Gebhart 1990 para un resumen sobre esta cuestión). Las respuestas de las neuronas visceroceptivas medulares a un estímulo mecánico natural (p. ej., la distensión de un órgano cavitario) han sido estudiadas con más profundidad y se han observado patrones de respuesta coherentes con las propiedades de las respuestas de las fibras aferentes viscerales mecanosensitivas.

La distensión de la vesícula biliar, del esófago, de la vejiga urinaria y del colon habitualmente producen la excitación de las neuronas visceroceptivas de la médula espinal, pero también puede inhibir la actividad de algunas de estas neuronas (Fig. 48.3). La mayoría de las neuronas medulares visceroceptivas activadas por los estímulos procedentes de la distensión del órgano tienen umbrales de respuesta bajos en el intervalo fisiológico (p. ej., < 5 mmHg), si bien una proporción importante tiene umbrales de respuesta dentro del intervalo de detección del estímulo dañino (> 20-25 mmHg), lo cual es compatible con las propiedades funcionales de las fibras aferentes viscerales mecanosensitivas (véase la sección *Propiedades funcionales de los mecanorreceptores viscerales [in vivo]*). Es importante tener en cuenta que las neuronas medulares visceroceptivas estimuladas por la distensión de un órgano codifican el estímulo de distensión a lo largo de todo el intervalo de presiones de distensión sometidas a prueba (Fig. 48.3), desde el intervalo fisiológico hasta bien avanzado el intervalo dañino (p. ej., véase Ness & Gebhart 1987). Dado que estas neuronas medulares visceroceptivas pueden ser invadidas antidrómicamente desde el tálamo, el *nucleus gracilis* (neuronas postsinápticas del cordón posterior; Al-Chaer et al 1996) o la médula espinal rostral, el impulso de entrada recibido es enviado a estructuras supramedulares, y, por tanto, contribuyen a los reflejos seudoafectivos, así como a la apreciación consciente del impulso de entrada visceral. La neuronas medulares visceroceptivas inhibidas por la

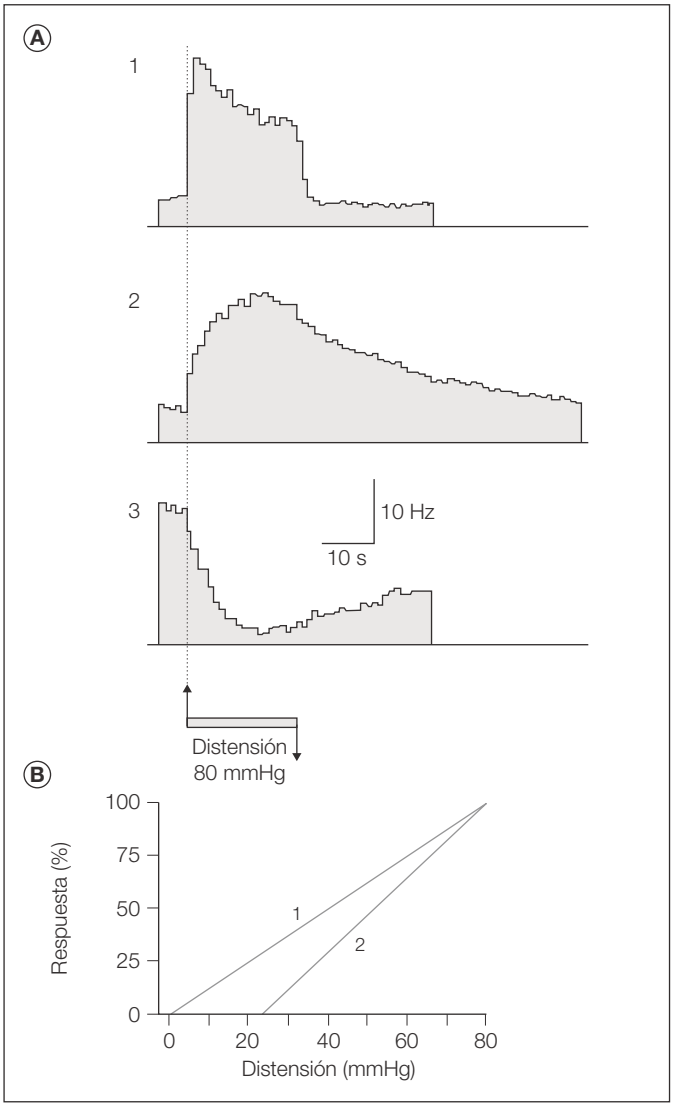


Fig. 48.3•A Respuestas medias representadas en histogramas de las neuronas medulares al estímulo de distensión colorrectal de intensidad nociva (80 mmHg). Las neuronas de tipo 1 y 2 son excitadas, y las de tipo 3, inhibidas, por la distensión. Todos los tipos de neuronas responden a la distensión con una latencia corta, y sólo la respuesta de las neuronas de tipo 1 depende fuertemente de la duración del estímulo. Las neuronas de tipo 2 muestran una posdescarga sostenida, y el efecto inhibitorio de la distensión es más duradero. Las neuronas de tipo 1 y 2 se caracterizan con más detalle en **B** donde se ilustran las funciones estímulo-respuesta normalizadas. El umbral medio de respuesta de las neuronas de tipo 1 está dentro del intervalo fisiológico (p. ej., < 5 mmHg), mientras que el umbral de respuesta de las neuronas de tipo 2 está en el intervalo doloroso. Las neuronas de tipo 2, pero no las de tipo 1, se sensibilizan después de la inflamación del colon. (Reproducido con permiso de los propietarios de los derechos de autor. The American Physiological Society 1987 ©.)

distensión de un órgano probablemente están implicadas en reflejos de bucle corto (p. ej., los reflejos vejiga urinaria-colon), pero no en la percepción consciente de los cambios que tienen lugar en las vísceras.

Como ya se ha indicado, la convergencia de los impulsos de entrada aferentes es una característica definitoria de las neuronas medulares viscerоceptivas. Prácticamente, todas las neuronas medulares viscerоceptivas reciben impulsos de entrada somáticos convergentes, incluso impulsos de entrada convergentes procedentes de otras vísceras (Fig. 48.2). Debido a su capacidad de codificar la intensidad de los estímulos viscerales dentro del intervalo de estímulos dolorosos, el impulso de entrada somático convergente excitatorio adecuado (generalmente, procedente de la piel) suele ser doloroso (p. ej., un pinchazo). Si las neuronas viscerоceptivas tuviesen que ser caracterizadas por su impulso de entrada cutáneo convergente, se clasificarían en dos grupos: neuronas de amplio rango dinámico y neuronas medulares nociceptivas específicas.

Normalmente, las neuronas medulares viscerоceptivas con umbral de respuesta elevado a los estímulos provocados por la distensión de un órgano son específicas para la nocicepción con respecto a su impulso de entrada cutáneo. Es raro que las neuronas viscerоceptivas respondan sólo a impulsos de entrada no dolorosos procedentes del campo de recepción cutáneo convergente. Sin embargo, después de la inflamación experimental de un órgano, y en pacientes con una alteración funcional del aparato digestivo (p. ej., síndrome de colon irritable), el área de los impulsos de entrada somáticos convergentes aumenta de tamaño, y no es necesario que el estímulo somático adecuado sea doloroso. Por ejemplo, los pacientes con síndrome de colon irritable presentan un aumento en el tamaño de las áreas de sensación referida, y refieren molestias y sensibilidad anormal en la palpación abdominal.

La contribución de las neuronas medulares a la hipersensibilidad visceral se trata más adelante en este mismo capítulo, pero es importante destacar aquí que la lesión experimental a los órganos provoca tanto un aumento significativo del número y distribución de las neuronas viscerоceptivas en la médula espinal (Honore et al 2002) como un incremento en la magnitud de la respuesta de las neuronas viscerоceptivas, con umbrales de respuesta > 20 mmHg (Ness & Gebhart 2001). Dado que las neuronas medulares viscerоceptivas con umbrales de respuesta > 20 mmHg son excitadas fundamentalmente por los impulsos de entrada cutáneos convergentes dañinos, normalmente presentan una respuesta sostenida a la distensión de los órganos, que persiste una vez que el estímulo ha cesado. Estas neuronas se proyectan a las estructuras supramedulares, y provocan sensibilización una vez que se ha producido una lesión en el órgano. Parecen constituir la población de neuronas medulares viscerоceptivas más importante para el procesamiento nociceptivo visceral medular, con respecto tanto al dolor visceral agudo como a la hipersensibilidad visceral.

Aunque la vía espinotalámica lateral es uno de los circuitos principales de transporte de la información nociceptiva desde la piel, las articulaciones y los músculos a las estructuras supramedulares, la sección transversal bilateral de esta vía no provoca un bloqueo de las respuestas conductuales a la estimulación dolorosa visceral en la rata. Compatible con este hallazgo, se encuentra el hecho de que las neuronas de la zona lateroventral posterior del tálamo siguen respondiendo a la estimulación visceral después de la realización de cordotomías bilaterales que interrumpen la vía espinotalámica (Al-Chaer et al 1996, Ness 2000). Otros estudios han revelado que las neuronas medulares postsinápticas viscerоceptivas de los cordones posteriores que se originan fundamentalmente en la lámina X ascienden hasta el tálamo contralateral a través de las vías gracilis o cuneiforme-talámica (Fig. 48.2; Willis et al 1999). Como confirmación de la importancia de esta vía, se ha demostrado que la sección transversal de los cordones posteriores, pero no de la vía espinotalámica, causa la abolición de las conductas defensivas en respuesta a la estimulación visceral dolorosa.

Es posible que todos estos hechos puedan explicarse por la existencia de un número mayor de neuronas sensitivas viscerales que se proyectan a través de los cordones posteriores que de neuronas del tracto espinotalámico. Sin embargo, las lesiones bilaterales de los cordones posteriores no afectan a las respuestas del sistema nervioso autónomo a los estímulos dolorosos viscerales ni a los reflejos mediados por el tronco encefálico, lo que indica que la información que contribuye a las dimensiones afectiva, discriminativa y del sistema nervioso autónomo del dolor visceral pasa por vías diferentes dentro de la médula espinal (Ness 2000).

Dentro del tálamo (que es la estructura principal de relevo de los impulsos de entrada somatosensitivos), los impulsos de entrada aferentes viscerales se proyectan fundamentalmente en el núcleo lateroventral posterior, en el cual la mayoría de las neuronas reciben impulsos de entrada somáticos convergentes. Asimismo, la convergencia viscerovisceral no es infrecuente, y algunas neuronas talámicas responden a la estimulación procedente de estructuras viscerales alejadas unas de otras, como el esófago y el colon (Bruggemann et al 1994). En los estudios de activación cerebral con tomografía por emisión de positrones (PET) o imágenes funcionales de resonancia magnética (RM) se han identificado estructuras corticales y subcorticales de procesamiento del dolor visceral en humanos. Los estímulos dolorosos viscerales provocan la activación bilateral de determinadas áreas corticales y talámicas, con un patrón de activación que difiere ligeramente del producido por los estímulos dolorosos somáticos (Aziz et al 2000, Strigo et al 2003). Existe un sistema organizado lateralmente compuesto por las regiones lateroventral posterior y posteromedial del tálamo y la corteza somatosensitiva, que realiza funciones discriminativas asociadas con la percepción del dolor. Existe también un sistema organizado medialmente formado por los núcleos talámicos mediales, la zona anterior de la circunvolución del cuerpo calloso y la ínsula, que es responsable de las respuestas emocionales y del sistema nervioso autónomo provocadas por el dolor. Para una información más detallada sobre procesamiento cortical del dolor, véase el Capítulo 6.

BASES FUNCIONALES DE LA NOCICEPCIÓN VISCERAL

La mecanosensibilidad visceral ha sido extensamente estudiada mediante experimentos tanto conductuales como electrofisiológicos. La distensión de los órganos cavitarios mediante un globo es un estímulo doloroso adecuado, cuya duración e intensidad son fáciles de controlar. Además, es útil en el estudio de la mecanosensibilidad en animales, ya que la distensión de los órganos cavitarios en humanos reproduce la distribución de las sensaciones referidas procedentes de las vísceras, así como las características cualitativas y cuantitativas (intensidad) de las sensaciones viscerales provocadas por las enfermedades y lesiones. Los estímulos químicos y térmicos han sido peor caracterizados desde el punto de vista conductual, si bien la quimionocicepción es un campo de investigación en crecimiento. Los estímulos químicos y térmicos son más difíciles de administrar y controlar experimentalmente que la distensión de los órganos cavitarios con un globo; sin embargo, se ha demostrado que la estimulación química es dolorosa, especialmente cuando el órgano ha sido lesionado o se encuentra inflamado.

Propiedades funcionales de los mecanorreceptores viscerales (in vivo)

Las propiedades funcionales de las neuronas aferentes viscerales han sido estudiadas registrando la actividad y las respuestas de las fibras aferentes a estímulos controlados en preparaciones de fibras en las que se registra la actividad de uno o varios axones. Cuando se utilizan estímulos que distienden las fibras, se observa la existencia de dos poblaciones de fibras aferentes mecanosensibles en los nervios medulares

viscerales. La población de mayor tamaño (generalmente, del 75 al 80% de la muestra) se denomina *fibras de bajo umbral*, ya que estas fibras responden a los estímulos que provocan distensión dentro del intervalo fisiológico (es decir, < 5 mmHg). Las fibras de la población más pequeña de la muestra (generalmente, del 20 al 25%) tienen umbrales de respuesta dentro del intervalo doloroso dañino para la víscera (es decir, 30 mmHg) y, por tanto, se denominan *fibras de alto umbral*. Dado que los mecanorreceptores de bajo umbral y de alto umbral son generalmente de adaptación lenta y codifican la intensidad del estímulo, se considera que tienen terminaciones receptoras localizadas en las capas musculares del órgano.

Las fibras aferentes de bajo umbral probablemente desempeñan varias funciones. En circunstancias normales, es improbable que su activación por los estímulos dentro del intervalo fisiológico dé lugar a la percepción consciente del estado de las vísceras. En situaciones fisiopatológicas, sin embargo, probablemente contribuyen al malestar y al dolor que caracterizan a las distintas enfermedades que afectan a las vísceras pélvicas y al aparato digestivo. Las fibras aferentes de alto umbral están presentes en todos los órganos que se han estudiado hasta la fecha en diferentes especies animales (Tabla 48.1). Se considera que estas fibras son nociceptores viscerales que responden a la estimulación mecánica aguda y dañina para el órgano. Existe una teoría según la cual los mecanorreceptores de alto y bajo umbral son los equivalentes de los no nociceptores (p. ej., los mecanorreceptores de bajo umbral) y de los nociceptores somáticos, respectivamente. Esta teoría probablemente es incorrecta por varias razones:

- Es importante observar que las fibras aferentes viscerales con bajo umbral mecánico de respuesta, al contrario de lo que sucede en el caso de los mecanorreceptores somáticos de bajo umbral, siguen respondiendo cuando la intensidad del estímulo aumenta hasta alcanzar el intervalo dañino para el órgano.
- Las fibras aferentes viscerales con bajo umbral mecánico de respuesta proporcionan, como promedio en la distensión de la víscera, una magnitud de respuesta mayor a las intensidades del estímulo dañinas para el órgano, que las fibras aferentes viscerales de alto umbral.
- Los mecanorreceptores viscerales tanto de bajo umbral como de alto umbral se sensibilizan cuando el órgano está lesionado o inflamado, mientras que únicamente los nociceptores somáticos presentan la propiedad de sensibilización (es decir, aumento de la magnitud de la respuesta en presencia de lesión tisular).
- Cuando se someten a prueba experimentalmente, los mecanorreceptores viscerales tanto de bajo como de alto umbral, responden también a los estímulos químicos y/o térmicos, lo que indica que la mayoría de las fibras aferentes viscerales mecanosensibles, si no todas, son multimodales. Sólo algunos nociceptores somáticos son multimodales.

Por estas razones, y teniendo en cuenta que la mayoría de las neuronas sensitivas viscerales expresan el RVPRT1 (si la expresión del RVPRT1 implica actividad nociceptiva), es apropiado considerar que los mecanorreceptores viscerales caracterizados in vivo pueden contribuir a la nocicepción visceral. Estas propiedades de las fibras aferentes viscerales mecanosensibles explican por qué generalmente los estímulos fisiológicos subliminales son percibidos como molestos o dolorosos en las alteraciones funcionales del intestino (p. ej., dispepsia funcional, síndrome de colon irritable). Se ha identificado funcionalmente un tercer receptor mecanosensible, que consiste en una terminación mecanosensible situada en la mucosa, pero aún no se ha estudiado in vivo con suficiente detalle. Estos receptores son normalmente de adaptación rápida, no codifican la intensidad del estímulo, y tienen tendencia a responder a la iniciación y terminación de la distensión con el globo.

El registro in vivo de los aferentes viscerales también ha revelado la existencia de fibras insensibles a los estímulos mecánicos («fibras silentes»). Al igual que las primeras que se identificaron en la articulación de la rodilla, las fibras aferentes insensibles a los estímulos mecánicos que inervan las vísceras no responden a la distensión de los órganos de intensidad elevada, pero presentan actividad espontánea y mecanosensibilidad cuando se ha producido una lesión en el órgano (Koltzenburg & McMahon 1995). Su contribución a la inervación del colon y de la vejiga urinaria se calcula que representa entre el 30 y el 40% de la inervación total en la rata (Sengupta & Gebhart 1994a,b, Shea et al 2000) y > 80% en el gato (Koltzenburg & McMahon 1995). Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se han utilizado estímulos eléctricos no sesgados en todos los estudios y que no se conoce el grado en el cual algunos o todos estos aferentes viscerales silentes son selectivamente quimiosensibles (p. ej., véase Shea et al 2000). En el Cuadro 48.1 se presenta un resumen de las características de las neuronas aferentes viscerales de la médula espinal.

Con respecto a las fibras aferentes vagales mecanosensibles, se ha descrito in vivo una única población de fibras con bajo umbral de respuesta a la distensión del estómago (Ozaki et al 1999), aunque la magnitud de la respuesta sigue creciendo hasta el intervalo dañino para el

Tabla 48.1 Umbrales de respuesta de las fibras aferentes medulares viscerales mecanosensibles registrados in vivo

Órgano	Especie	N.º de fibras	Umbral de respuesta (% de la muestra)	Referencias
Esófago	Zarigüeya	71	2,9 mmHg (63), 33 mmHg (37)	Sengupta et al 1990, 1992
Estómago	Rata	31	1,4 mmHg (77), ≥ 30 mmHg (23)	Ozaki & Gebhart 2001
Vesícula biliar	Hurón	31	2-5 mmHg (68), > 20 mmHg (32)	Cervero 1982
Colon	Gato	75	< 25 mmHg (68), > 25 mmHg (32)	Blumberg et al 1983
Colon	Rata	44	2,9 mmHg (77), 32,6 mmHg (23)	Sengupta & Gebhart 1994a
Vejiga urinaria	Gato	30	< 30 mmHg (70), > 30 mmHg (30)	Häbler et al 1990, 1993
Vejiga urinaria	Rata	45	5,7 mmHg (80), 34 mmHg (20)	Sengupta & Gebhart 1994b
Vejiga urinaria	Rata	61	< 10 mmHg (78), > 10 mmHg (22)	Shea et al 2000
Útero	Gato	42	⩽ 20 mN (61), ≥ 35 mN (39)	Hong et al 1993

Cuadro 48.1•Características de las neuronas aferentes viscerales medulares

- Axones desmielinizados o finamente mielinizados (Aδ y C)
- Cuerpos celulares de tamaño medio
- Algunos axones atraviesan los ganglios prevertebrales y paravertebrales en su camino a la médula espinal
- Escasas en número, pero se ramifican extensamente en la médula espinal
- Distribución medular en las láminas I, II_o, V y X
- Es frecuente la convergencia viscerosomática o visceroviscerál
- Son multimodales (quimiosensibles, termosensibles y/o mecanosensibles)
- Se sensibilizan cuando se produce una lesión tisular
- Algunas son silentes

órgano. Aunque estas fibras han sido caracterizadas como mecanorreceptores, tanto las fibras aferentes vagales como las fibras aferentes viscerales medulares son, generalmente, multimodales y responden a los estímulos químicos y/o térmicos, además de a la distensión del órgano con globo. Además, la exposición a estímulos térmicos (calor) o químicos, habitualmente sensibiliza las respuestas posteriores a la distensión del órgano, al igual que lo hace la presencia de una lesión en el órgano. Aunque no se ha podido demostrar fehacientemente en el caso de todas las fibras mecanosensibles, parece que todas las fibras mecanosensibles vagales y medulares que han sido estudiadas in vivo son multimodales y responden, por lo menos, a dos modalidades de estímulos.

Propiedades funcionales de los mecanorreceptores viscerales (in vitro)

Las preparaciones órgano-nervio in vitro han permitido realizar una caracterización funcional más amplia de las terminaciones mecanorreceptoras situadas en el esófago, estómago, vejiga urinaria y colon. Además, dado que el órgano normalmente se coloca plano en una cámara de perfusión, una ventaja de estas preparaciones in vitro es que se pueden localizar los campos receptores de la víscera. Se han podido caracterizar receptores mucosos, tensionales (musculares) y musculares-mucosos en la inervación aferente vagal del esófago y del estómago, y, en el colon, se han descrito receptores mesentéricos, serosos, mucosos, musculares y mucosomusculares (Fig. 48.4; véase Brierley et al 2004 y la bibliografía de este artículo).

Los receptores mucosos responden al cepillado suave y al roce realizados en el campo receptor, pero no al estiramiento circunferencial del órgano. Los receptores tensionales (musculares) responden al estiramiento circunferencial, y, además, codifican la magnitud de la tensión, pero no responden al roce realizado en la mucosa. Los receptores serosos responden de forma gradual a una sonda de tipo Von Frey aplicada al campo receptor, pero no al estiramiento circunferencial del órgano ni al roce en la mucosa. Los receptores mucosomusculares responden al roce en la mucosa y al estiramiento circunferencial del órgano. Por su parte, los mecanorreceptores mesentéricos responden de forma gradual a una sonda de tipo Von Frey aplicada en las uniones mesentéricas, generalmente en las zonas en las que hay presencia de vasos sanguíneos, pero no responden al estiramiento. Estos receptores mesentéricos se distinguen de los receptores serosos porque están situados en el mesenterio.

La utilización de preparaciones órgano-nervio in vitro han servido para determinar que algunas fibras aferentes vagales y algunas medulares poseen múltiples campos receptores en el estómago y en el colon, respectivamente (Berthoud et al 2001), pero las pruebas realizadas suelen revelar la existencia de campos receptores puntiformes con un diámetro de entre 1 y 4 mm (Brierley et al 2004).

Las preparaciones órgano-nervio in vitro también han permitido estudiar la doble inervación de un mismo órgano (Brierley et al 2004). En el colon del ratón, las principales terminaciones mecanosensitivas de la inervación esplácnica lumbar son las serosas y las mesentéricas, y, en este nervio, se han encontrado cantidades relativamente pequeñas de receptores tensionales (musculares) y mucosos. Por el contrario, la inervación del nervio pélvico del colon está asociada, principalmente, con terminaciones mecanorreceptoras que responden al estiramiento circunferencial. El 40-45% de estos receptores son musculares o mucosomusculares. Estos hallazgos son compatibles con los resultados de los estudios experimentales conductuales realizados con ratas, que demuestran que no hay respuesta a la distensión del colon después de la sección transversal del nervio pélvico.

Los resultados de los estudios in vitro de las fibras aferentes viscerales, primero en la rata y en el hurón y, actualmente, cada vez con mayor frecuencia, en el ratón, muestran que existe una buena correspondencia con los resultados de los estudios in vivo. El método in vitro permite estudiar una serie más amplia de terminaciones mecanosensibles de las vísceras; sin embargo, hasta la fecha, no se han observado discrepancias importantes con la caracterización de los aferentes mecanosensibles in vivo.

Quimiosensibilidad y quimionocicepción

La caracterización funcional de las fibras aferentes viscerales in vitro se ha llevado a cabo de forma más completa en el caso de los estímulos mecánicos. La respuesta a los estímulos químicos no se ha estudiado tan extensamente, y, cuando se ha hecho, el objetivo del estudio no estaba necesariamente relacionado con la nocicepción. Cuando se ha estudiado la quimiosensibilidad, generalmente se ha observado que la mayoría de las fibras estudiadas en el nervio esplácnico lumbar o colónico lumbar de la rata, con independencia de si sus receptores eran serosos, musculares o mucosos, responden también a los estímulos químicos (p. ej., solución salina hipertónica, bilis, HCl, serotonina, capsaicina). La excitación de las terminaciones mecanosensibles provocada por la serotonina está mediada tanto por los receptores 5-HT_3 como por los receptores no 5-HT_3 (Hicks et al 2002). Los aferentes mecanosensibles vagales también responden a la capsaicina, GABA y agonistas purinérgicos. Hay pocos datos sobre si algunas o todas estas terminaciones mecanosensibles son también termosensibles. Cuando se someten a prueba, las terminaciones mecanosensibles del nervio pélvico del colon se encuentra que son termosensibles, y se ha observado que las fibras mecanosensibles vagales que inervan el estómago también responden al calor (Kang et al 2004). Además, también pueden haber termorreceptores especializados que no responden a los estímulos de otras modalidades, pero esto aún no se ha estudiado exhaustivamente.

Cabe esperar que los receptores mecanosensibles mucosos sean quimiosensibles, mientras que los receptores musculares y mucosomusculares se sensibilicen cuando existe una lesión en el órgano o exposición a estímulos químicos, lo que confirmaría el carácter multimodal de las fibras aferentes viscerales que se ha observado en diferentes estudios. Tal como se ha establecido en preparaciones convencionales de fibras *in vivo*, los receptores musculares in vitro también son sensibilizados por la exposición a una mezcla de mediadores inflamatorios (histamina, serotonina, prostaglandina E_2, bradicinina y KCl a diferentes pH). Por ejemplo, la aplicación local de esta mezcla inflamatoria a las terminaciones receptoras mucosomusculares del colon del ratón excita directamente la fibra y, además, sensibiliza las respuestas a la estimulación mecánica posterior (estiramiento), produciendo una desviación hacia la izquierda de la función estímulo mecánico-respuesta.

Si bien los estímulos mecánicos provocan dolor y malestar en los aparatos digestivo y urinario, el dolor en el corazón y en las vías respiratorias inferiores es iniciado, fundamentalmente, por estímulos químicos, más que por estímulos mecánicos. Teniendo en cuenta la importancia de la isquemia en los pacientes que presentan dolor torácico, no es sorprendente que la investigación experimental se haya centrado en los mecanismos que activan los aferentes cardíacos sensibles a la isquemia. La oclusión del flujo sanguíneo en la arteria coronaria provoca un descenso

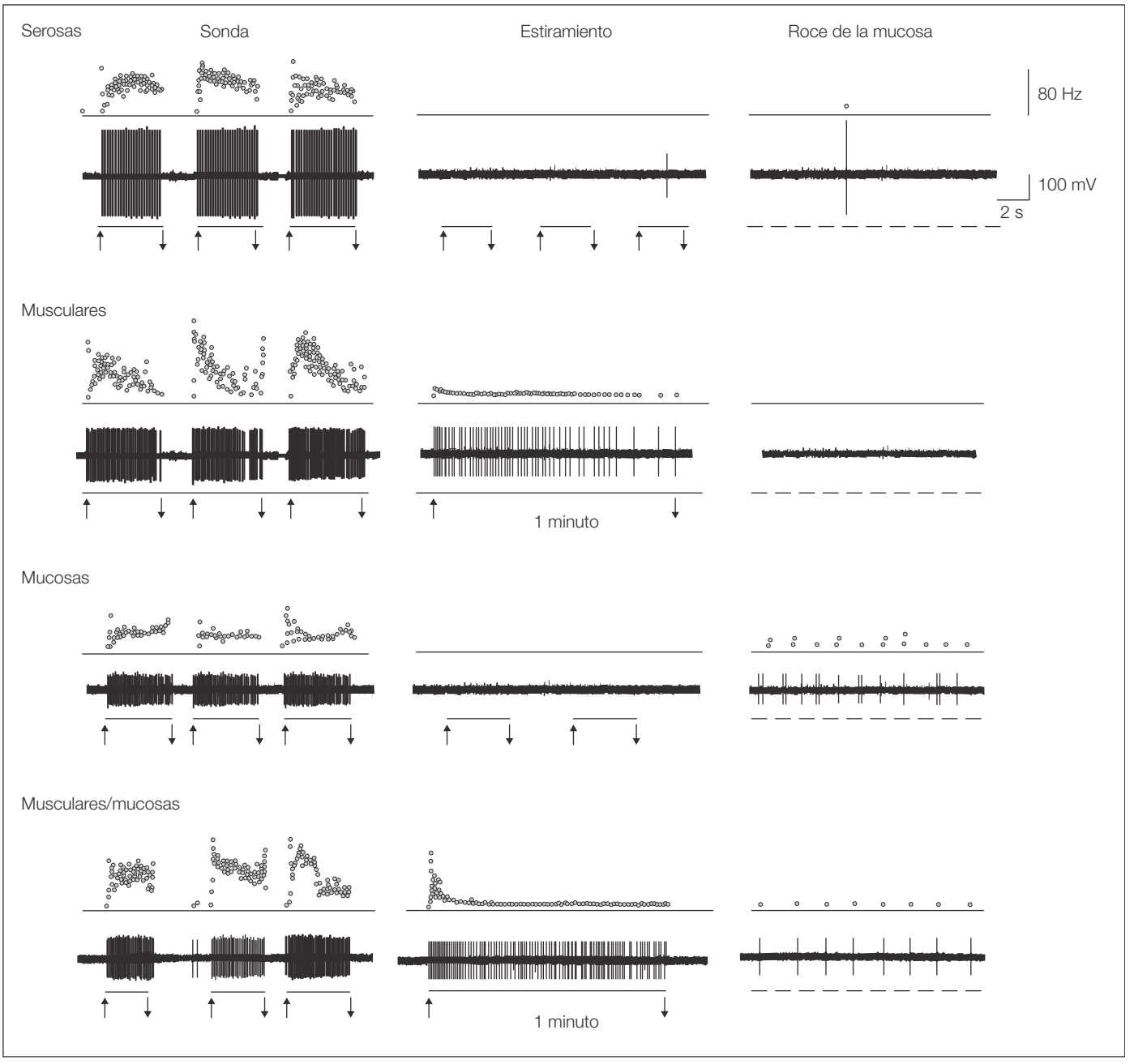


Fig. 48.4• Respuestas de las terminaciones mecanosensitivas que inervan el colon del ratón. En esta preparación colon-nervio pélvico in vitro, las fibras aferentes colónicas fueron activadas aplicando al colon diferentes estímulos mecánicos. Todas las terminaciones mecanosensitivas responden a la estimulación con la sonda roma (> 1 g), y las terminaciones de la serosa responden sólo a la sonda. Los receptores musculares responden al estiramiento circunferencial (1-5 g) pero no al roce de la mucosa. Los receptores mucosos responden al roce repetitivo en la mucosa (10 mg, líneas situadas por debajo del registro), pero no al estiramiento. Los aferentes mucosomusculares responden tanto al roce en la mucosa como al estiramiento circunferencial. La frecuencia de activación instantánea se muestra por encima de los registros. (Reproducido de Brierley et al 2004 con permiso de la American Gastroenterological Association.)

rápido del pH del miocardio hasta, aproximadamente, 6,9, lo cual está asociado con un aumento de la generación de potenciales de acción de las fibras sensibles a la isquemia (Pan et al 1999). La hipoxia tisular provoca una acumulación de lactato, la cual, a su vez, produce una disminución del pH dentro de las células y en el espacio intersticial. En coherencia con este papel metabólico desempeñado por la isquemia, la acidificación experimental del miocardio hasta concentraciones protónicas comparables produce efectos que se parecen a los de la isquemia. Es interesante observar que la aplicación local de ácido láctico produce efectos más potentes que los cambios similares en el pH provocados por otros ácidos (Pan et al 1999). Este efecto potenciador del lactato sobre la activación de las fibras aferentes del corazón inducida por el ácido puede deberse a los efectos quelantes que tienen lugar sobre los cationes divalentes, los cuales bloquean el poro de los canales de iones sensibles al ácido.

Los protones no son la única señal química que activa los potenciales de acción en las fibras aferentes cardíacas sensibles a la isquemia. La producción y liberación de bradicinina y prostaglandinas también contribuyen a esta activación, y la activación de los trombocitos durante la oclusión arterial también libera serotonina, que, a su vez, estimula las fibras aferentes cardíacas. Muchas de estas fibras también poseen campos receptores mecanosensibles en el miocardio. En consecuencia, al igual que ocurre con otras fibras aferentes viscerales mecanosensibles a las que ya se ha hecho referencia, muchas fibras aferentes cardíacas son multimodales, y pueden ser activadas por estímulos de otras modalida-

des. Como ya se ha informado en el caso de la vejiga urinaria y del colon (Koltzenburg & McMahon 1995), una proporción de las fibras aferentes cardíacas son insensibles a los estímulos mecánicos, y son reclutadas por la isquemia miocárdica (Pan & Chen 2002).

Como ocurre en la mayoría de las vísceras, el dolor y el malestar son las principales sensaciones conscientes que aparecen en las vías respiratorias inferiores, y los estímulos bien quimicoirritativos o bien mecánicos, pueden ser estímulos dolorosos adecuados. Las vías respiratorias inferiores están inervadas por nervios tanto medulares como vagales, pero su caracterización funcional es incompleta, y, actualmente, todavía no se conoce bien el papel que esta inervación desempeña en la nocicepción. Las fibras aferentes vagales broncopulmonares son mecanosensibles e incluyen receptores para el estiramiento tanto de adaptación lenta como de adaptación rápida, que son principalmente fibras Aδ y C. Como ocurre en el caso de otras fibras aferentes viscerales, los aferentes vagales broncopulmonares han demostrado in vitro ser quimiosensibles (a la capsaicina, la bradicinina y los protones) y sufrir cambios en la excitabilidad cuando hay una inflamación de las vías respiratorias (Carr & Undem 2003).

Toda la mucosa que cubre el aparato digestivo está expuesta a los ácidos, a las enzimas digestivas, a los nutrientes y a otras sustancias, y las fibras aferentes responden a los cambios que tienen lugar en la composición del contenido presente en la luz del tracto gastrointestinal. Aunque estas fibras quimiosensibles son importantes para la regulación de la absorción, la secreción, la motilidad y el flujo sanguíneo, no desempeñan ningún papel en la nocicepción, y su actividad apenas es percibida por el sujeto. Esto difiere de los efectos de los estímulos químicos potencialmente dolorosos, denominados por Holzer (2002) *noxas de la mucosa*, como los ácidos y la bilis. La exposición del esófago, el estómago y el duodeno al ácido provoca dolor y malestar en los pacientes, que presentan síntomas de dispepsia, y se han identificado aferentes sensibles a los ácidos en estos tres órganos (Holzer 2003).

En coherencia con el posible papel que desempeñan estos mecanismos sensitivos en la nocicepción, se ha demostrado que la exposición de la mucosa gástrica a concentraciones dañinas de HCl provoca respuestas aversivas en la rata. Estos cambios conductuales han sido asociados con un aumento en la transcripción del gen *c-fos* en el NTS, pero no en la médula espinal, lo que indica que están implicados mecanismos vagales más que medulares en la quimionocicepción gástrica (Schuligoi et al 1998). Esta interpretación viene avalada por otros datos que muestran que la vagotomía, pero no la resección del nervio esplácnico, produce una disminución de la respuesta visceromotora a la instilación intragástrica de ácido en condiciones controladas y en animales con gastritis leve o úlcera gástrica experimentalmente inducida. Otro estímulo dañino para la mucosa es la exposición a la bilis provocada por el reflujo duodenogástrico o duodenogastroesofágico que también ha sido implicado en la patogenia de los síntomas dispépticos.

Es interesante observar que los estudios experimentales in vitro han demostrado que la bilis activa las fibras vagales mecanosensibles y silentes hasta ese momento, que poseen campos de recepción en el estómago o en el esófago distal. Asimismo, la exposición al ácido glucocólico de los ácidos biliares en la luz del estómago provoca un aumento de la actividad en reposo de las fibras mecanosensibles vagales gástricas en los estudios experimentales in vivo, y, cuando este ácido se combina con HCl para disminuir el pH de la solución de ácido glucocólico instilada hasta 1,2, se produce también una sensibilización de las respuestas a la distensión gástrica (Fig. 48.5; Kang et al 2004). Sin embargo, aún no está claro si la exposición de la mucosa a los ácidos biliares provoca conductas nocidefensivas in vivo. A pesar de estas preguntas aún sin contestar, se puede conseguir la eliminación o disminución de tales noxas de la mucosa con antiácidos en el tratamiento de los pacientes que presentan una alteración funcional del esófago o del estómago.

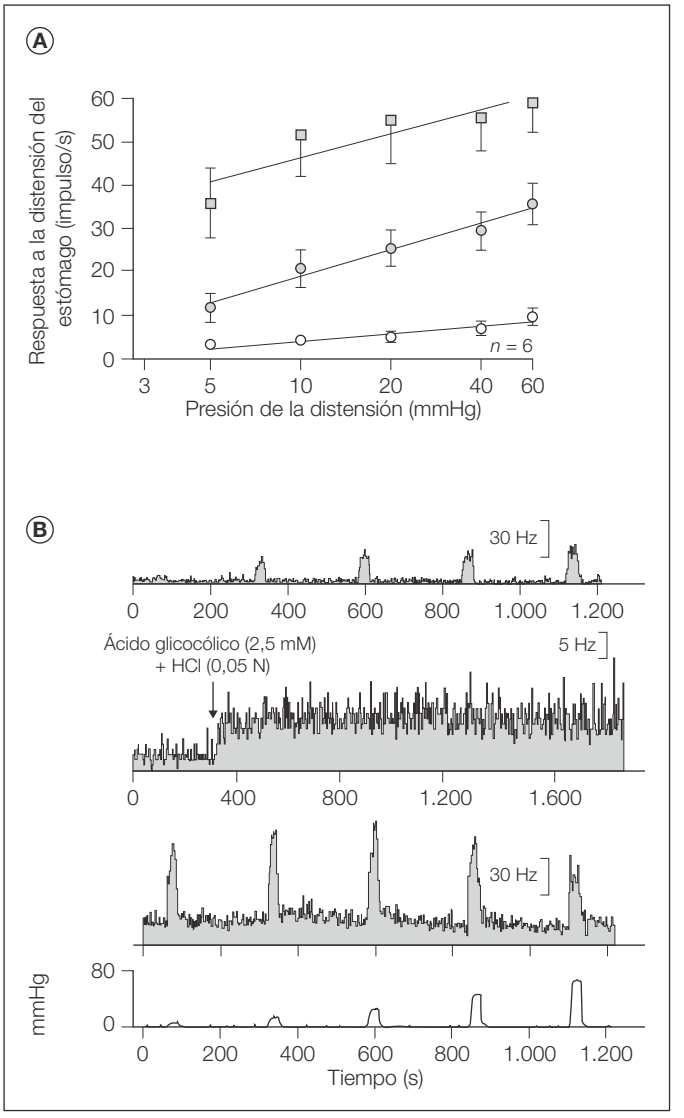


Fig. 48.5•A Efectos de una lesión visceral (ulceración gástrica) y de los estímulos químicos nocivos sobre la mecanosensibilidad de los aferentes vagales. Las funciones de la respuesta media al estímulo de las fibras aferentes vagales 5 días después de una intervención quirúrgica simulada en el estómago (sin provocar una ulceración gástrica), 5 días después de la ulceración gástrica (círculos grises) y 30 minutos después de la instilación de 2,5 mM de ácido glicocólico (AG) y 0,05 N de HCl (cuadrados grises). La respuesta a la distensión del stómago aumenta después de la ulceración gástrica, y la sensibilización es mayor en las ratas con ulceración gástrica después de la exposición intraluminal al ácido glicocólico a un pH de 1,2. **B** Respuestas de una fibra aferente vagal gástrica representativa ilustrada en histogramas del tiempo periestimular (la presión de la distensión aparece en la parte interior), antes y después de la instilación intragástrica de ácido glicocólico con un pH bajo. (A) Reproducido con permiso de Kang et al 2004. The American Physiological Society 2004©.

EXCITABILIDAD DE LAS NEURONAS AFERENTES VISCERALES

Actualmente, todavía no es posible realizar un estudio directo de las terminaciones aferentes viscerales, debido al pequeño tamaño de los terminales de los nervios periféricos. Por esta razón, nuestra información sobre las características funcionales de las neuronas sensitivas viscerales primarias procede fundamentalmente de experimentos realizados en el cuerpo celular, más que en las prolongaciones distales de la célula. Dado que la densidad de la inervación visceral es baja comparada con la de la piel, músculos y articulaciones, y que el número de neuro-

nas sensitivas viscerales situadas en los ganglios de la raíz dorsal o nodoso es pequeño, es necesario inyectar un marcador en los tejidos para poder identificar los cuerpos celulares de las neuronas aferentes viscerales. Este método se basa en el supuesto de que el cuerpo celular, el axón y las dendritas tienen una grado suficiente de similitud, lo cual, por lo menos en parte, ha sido demostrado por los estudios experimentales. Sin embargo, la elección de algunas proteínas de la membrana que desempeñan un papel en determinadas áreas especializadas dentro de la célula plantea algunos problemas a este supuesto de partida. No obstante, esta estrategia experimental permite hacer comparaciones entre las neuronas sensitivas viscerales y somáticas, así como estudiar los efectos que tienen la inflamación y las lesiones sobre las neuronas.

Los canales de iones sensibles al voltaje son la base para la generación de los potenciales de acción. Por tanto, la expresión, las propiedades y la densidad de estas proteínas de membrana determinan la excitabilidad de las neuronas. Los canales del sodio sensibles al voltaje (Na_v) son los causantes del rápido ascenso que se produce en el potencial de acción. Al menos seis de las subunidades α del canal del sodio conocidas han sido identificadas en las neuronas aferentes primarias. Entre estas subunidades, se hallan los canales $Na_v1.8$ y $Na_v1.9$, que se encuentran, fundamentalmente, en las neuronas sensitivas periféricas (Black et al 2003). Estos canales son resistentes al bloqueo por la neurotoxina tetrodotoxina, y, por tanto, pueden aislarse farmacológicamente como una corriente de sodio resistente a la tetrodotoxina. En los ganglios de la raíz dorsal, el mensaje para $Na_v1.8$ se encuentra fundamentalmente en las neuronas de pequeño tamaño con axones no mielinizados, las cuales, generalmente, desempeñan un papel importante en la nocicepción. Si bien prácticamente todas las neuronas sensitivas viscerales tiene axones no mielinizados o finamente mielinizados, no presentan de forma coherente una distribución diferencial de las corrientes de sodio resistentes a la tetrodotoxina basada en el tamaño celular. Esto puede deberse al hecho de que, por lo menos en el aparato digestivo, la mayoría de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal tienen un diámetro de tamaño intermedio (Gold & Traub 2004, Ozaki & Gebhart 2001, Perry & Lawson 1998).

La prostaglandina E_2 y la serotonina son mediadores que están implicados en el desarrollo rápido de la sensibilización periférica. Ambos producen un aumento en la amplitud máxima de las corrientes de sodio resistentes a la tetrodotoxina en neuronas de los ganglios de la raíz dorsal no identificadas a través de la activación de proteínas cinasas y de la fosforilización del canal del sodio (Gold et al 1998). Los modelos inflamatorios de hipersensibilidad visceral están asociados con un aumento en la excitabilidad, como lo demuestra el hecho de que existe un umbral más bajo para la generación del potencial de acción y un número más elevado de potenciales de acción durante la estimulación prolongada (Fig. 48.6A). Esto se debe, por lo menos en parte, a los cambios que tienen lugar en las corrientes de sodio (Fig. 48.6B), fundamentalmente en la corriente de sodio resistente a la tetrodotoxina, lo que habla a favor de la hipótesis de que estos canales están implicados en la nocicepción (Bielefeldt et al 2002, Stewart et al 2003).

Dado que no se conoce ningún bloqueante no selectivo de los canales Na_v, varios investigadores han estudiado el papel que desempeñan las corrientes de sodio resistentes a la tetrodotoxina, utilizando para ello estrategias de manipulación genética. La deleción funcional del gen del $Na_v1.8$ en ratones provoca una reducción significativa de las conductas producidas por la administración intracolónica de capsaicina o de aceite de mostaza y en la hipersensibilidad referida (Laird et al 2002). Coherente con estos hallazgos, está el hecho de que la reducción en la actividad de $Na_v1.8$ utilizando una estrategia con un oligodesoxinucleótido de hebra no codificante produce una disminución en el aumento de la expresión de *c-fos* dentro de la médula espinal después de la irritación química de la vejiga (Yoshimura et al 2001).

Otros canales del sodio probablemente también contribuyen a los cambios en la excitabilidad y desarrollo de sensibilización periférica y/o

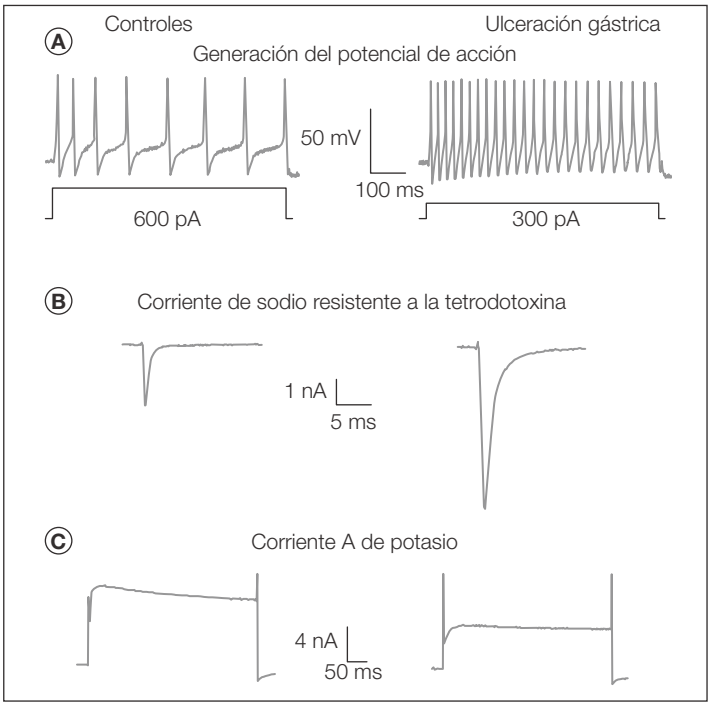


Fig. 48.6 Efectos de una lesión visceral (ulceración gástrica) sobre la excitabilidad de las neuronas sensitivas viscerales. **A** La generación del potencial de acción de las neuronas sensitivas gástricas aumenta de forma significativa después de la ulceración, comparada con los potenciales de acción generados en las neuronas sensitivas gástricas de los controles (sin ulceración gástrica). Obsérvense las diferencias en la corriente inyectada para provocar los potenciales de acción. **B** La ulceración gástrica provoca un aumento significativo en el pico de la corriente de sodio, a lo que contribuye de forma significativa el aumento en la corriente resistente a la tetrodotoxina en las neuronas sensitivas gástricas (Bielefeldt et al 2002). **C** Otra corriente iónica importante para la excitabilidad neuronal, la corriente A de potasio, se reduce significativamente después de la ulceración gástrica, en comparación con la corriente de salida producida por un impulso de despolarización de 30 ms en las células de los animales control tratados con simulación. (Reproducido de Dang et al 2004.)

central. La inducción experimental de úlceras gástricas en la rata está asociada con una recuperación acelerada de la inactivación de las corrientes de sodio sensibles a la tetrodotoxina (Bielefeldt et al 2002), lo cual puede deberse a la expresión de $Na_v1.3$, que es un canal de sodio que normalmente es expresado sólo en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal durante el desarrollo embrionario, pero es reexpresado cuando se produce una lesión en los axones periféricos.

De forma parecida a como ocurre en el caso de los canales del sodio, se han identificado varios canales del calcio sensibles al voltaje en las neuronas sensitivas viscerales. Estas neuronas, al igual que las neuronas sensitivas somáticas, expresan corrientes de calcio tanto de bajo como de alto umbral. Debido a su cinética de activación más lenta y a su densidad de corriente más baja comparada con la de las corrientes de sodio, la apertura de los canales del calcio contribuye relativamente poco a la fase de despolarización del potencial de acción. Sin embargo, el flujo de entrada del calcio activa procesos secundarios importantes dentro de la célula. En la sinapsis, el aumento en la concentración intracelular de calcio en el terminal presináptico activa la liberación de los transmisores (exocitosis), permitiendo así que la información pase de una neurona a otra. Además, el flujo de entrada del calcio activa los canales del potasio dependientes del calcio, que son responsables de la lenta posthiperpolarización y de la fatiga durante las ráfagas de los potenciales de acción. Por último, los cambios que tienen lugar en la concentración intraneuronal de calcio regulan la actividad de las proteínas cinasas y de las fosfatasas, las cuales, a su vez,

pueden interactuar con diferentes proteínas diana, como los canales de iones, y esto puede provocar cambios en la excitabilidad de la membrana.

La activación de los canales de potasio sensibles al voltaje desempeña un papel clave en la fase de repolarización del potencial de acción. La concentración elevada de potasio dentro de la célula, en comparación con la existente en el compartimento extracelular, favorece la salida de este ión, lo cual representa el factor más importante que contribuye al potencial de membrana en reposo. Así, la activación prolongada de los canales del potasio hiperpolariza la célula y disminuye la excitabilidad. Se han descrito varios tipos de corrientes de potasio en las neuronas sensitivas viscerales. Si bien sus propiedades son similares a las observadas en otras neuronas sensitivas, los estudios realizados sobre este particular indican que las neuronas sensitivas viscerales expresan corrientes de potasio transitorias (corriente A) que difieren en cinética y dependencia del voltaje de las corrientes A que se encuentran en las neuronas sensitivas somáticas. Es interesante observar que esta corriente de inactivación lenta (así como la corriente de potasio de inactivación más rápida) disminuye significativamente cuando existe una inflamación en el aparato digestivo, asociada con hipersensibilidad visceral (Fig. 48.6C), lo que demuestra la importancia de la expresión y la modulación de los canales del potasio a la hora de determinar la duración de los potenciales de acción y los patrones de activación en las vísceras (Dang et al 2004).

Las neuronas aferentes viscerales también expresan canales de iones que son regulados por ligandos, por protones y por la temperatura. Se han identificado varios canales de iones regulados por ligandos que han sido implicados en los mecanismos nociceptivos viscerales. Dos de ellos parecen desempeñar un papel especialmente importante en la sensibilidad y/o en la nocicepción visceral: el receptor ($5\text{-}HT_3$) de la serotonina y los receptores purinérgicos P2X. En el aparato digestivo, los estímulos mecánicos y químicos provocan la liberación de serotonina por parte de las células enteroendocrinas de la capa epitelial. La serotonina, a su vez, activa las neuronas intrínsecas dentro de los plexos entéricos, así como los aferentes primarios. Aproximadamente el 30% de las neuronas sensitivas del colon responden a los agonistas selectivos del receptor $5\text{-}HT_3$ o presentan inmunorreactividad para el receptor $5\text{-}HT_3$ (Hicks et al 2002). Si bien la activación de los receptores $5\text{-}HT_3$ asociados con los nociceptores cutáneos aparentemente no contribuye al dolor agudo, el bloqueante selectivo del receptor $5\text{-}HT_3$ alosetrón reduce la respuesta visceromotora a la distensión colónica y produce una mejora sintomática en las mujeres con síndrome de colon irritable en las que predomina la diarrea (Camilleri et al 2001).

Esto indica que la serotonina puede desempeñar un papel importante en las enfermedades del aparato digestivo. El tracto gastrointestinal es el principal reservorio de serotonina del cuerpo humano. Se encuentra, fundamentalmente, en el interior de las células enteroendocrinas, y la inflamación del aparato digestivo está asociada con un aumento en el número de células enteroendocrinas y con un incremento en la liberación de serotonina. Cambios similares se pueden encontrar en algunos pacientes con síndrome de colon irritable (Spiller 2003). Además de las células enteroendocrinas, los mastocitos y los trombocitos activados liberan serotonina, lo cual puede contribuir también a la aparición y desarrollo de los síntomas. Sin embargo, la estimulación de la mucosa del aparato digestivo activa las neuronas aferentes primarias, incluso después de la inhibición de los receptores de la serotonina, lo que indica que existen otros sistemas de señalización.

Estudios recientes muestran que la estimulación mecánica de las células epiteliales libera trifosfato de adenosina (ATP), que es el ligando fisiológico de los receptores P2X. Las células uroteliales y las células del epitelio del colon liberan ATP durante la distensión de la vejiga urinaria y la distensión del colon, respectivamente. Las neuronas sensitivas viscerales expresan receptores P2X, que suelen formar canales homomultiméricos o heteromultiméricos formados, por lo menos, por tres subunidades (Chizh & Illes 2001). La activación de estos receptores regulados por ligandos provoca una corriente de entrada, despolarizando así a la célula y quedando en disposición de activar los potenciales de acción. La deleción de uno de los siete receptores P2X que se conocen (el receptor $P2X_3$) produce una alteración del reflejo miccional y provoca hiporreflexia vesical, lo que indica que este mecanismo de señalización desempeña un papel en la mecanotransducción en las vísceras huecas (Cockayne et al 2000). Comparados con los compañeros de camada genéticamente intactos, los ratones que carecen de $P2X_3$ también presentan una disminución de la respuesta nociceptiva a la inyección plantar de formalina, lo que parece indicar que este mecanismo de señalización desempeña una función más general en el dolor inflamatorio.

Otros datos procedentes de la investigación indican que los receptores P2X están también implicados en la nocicepción visceral. La instilación de ATP en la vejiga urinaria provoca una disminución del umbral de respuesta de las fibras mecanosensibles de alto umbral (es decir, las fibras activadas por la presión que actúa sobre la vejiga urinaria dentro del intervalo doloroso), y activa los aferentes silentes mecánicamente insensibles. Asimismo, la aplicación al colon del agonista del receptor $P2X_3$ ATP α,β-metileno activa los aferentes de los nervios pélvicos y refuerza la respuesta de las fibras a la distensión del colon. ATP α,β-metileno también aumenta las respuestas de los aferentes esofágicos vagales a la estimulación mecánica, después de la inducción experimental de esofagitis.

Los canales de iones regulados por los ácidos o por la temperatura también han sido implicados en la nocicepción visceral. Los canales de iones capaces de captar el ácido (CICA) son miembros de la superfamilia de canales del sodio degenerina/epiteliales de los canales del sodio insensibles al voltaje (Kellenberger & Schild 2002). Los seis CICA (1A, 1B, 2A, 2B, 3 y 4) son codificados por cuatro genes distintos, y los CICA 1-3 son expresados generalmente como heterómeros en las neuronas sensitivas. Estos canales controlados por protones parecen estar implicados en el dolor inflamatorio e isquémico visceral (Benson & Sutherland 2001, Holzer 2003, Sugiura et al 2005). Comparadas con los aferentes cutáneos y musculares, las neuronas sensitivas cardíacas expresan densidades más elevadas de corrientes sensibles a los ácidos, lo que parece indicar que estos canales pueden desempeñar una función importante en el dolor cardíaco de tipo isquémico (Benson & Sutherland 2001). Asimismo, la acidificación extracelular activa rápidamente las corrientes hacia el interior en las neuronas sensitivas gástricas que son inhibidas por el bloqueante del canal del sodio amilorida, lo cual es coherente con la expresión predominante de CICA-3, como se ha descrito en el caso de las neuronas sensitivas cardíacas (Sugiura et al 2005).

Es interesante observar que la amplitud, la cinética y las propiedades farmacológicas de las corrientes provocadas por los ácidos difieren entre las neuronas sensitivas medulares y vagales que inervan el estómago (Sugiura et al 2005). No se conocen bien las implicaciones funcionales de estas diferencias. El cuadro viene a ser aún más confuso por el posible papel que pueden desempeñar estos canales en la mecanosensibilidad, ya que los CICA también pueden ser activados por los estímulos mecánicos. Dado que actualmente sólo se dispone de bloqueantes generales y no específicos de los CICA (amilorida y benzamilo), varios investigadores han estudiado la función que desempeñan los CICA utilizando animales genéticamente manipulados. Los resultados de estos estudios son poco concluyentes, debido a los cambios aparentemente compensatorios que se producen en otras subunidades, lo que muchas veces da lugar únicamente a alteraciones fenotípicas sutiles. Si bien actualmente aún no se conoce bien la función que cumplen los CICA en la mecanosensibilidad y en la quimiosensibilidad viscerales, los resultados de varios estudios indican que estos canales desempeñan un papel en la sensibilización periférica de las neuronas aferentes viscerales. La inflamación crónica en el intestino humano provoca un aumento de la expresión de los CICA (Yiangou et al 2001b). Se obtuvieron resultados similares en la inflamación inducida experimentalmente asociada con hiperalgesia (Voilley et al

2001). Para complementar estos hallazgos, se sabe que la amplitud máxima de las corrientes sensibles a los ácidos aumenta y la sensibilidad del pH cambia a concentraciones acídicas más bajas en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal en los animales con ulceración gástrica (Fig. 48.7; Sugiura 2005).

Además de por los miembros de la familia CICA, RVPRT1 también puede ser activado por protones. Sin embargo, se requieren cambios importantes en el pH con valores de 5 o menos, para activar este canal iónico, por lo menos en condiciones normales (Caterina & Julius, 2001). El calor es el estímulo fisiológico más relevante para el RVPRT1 en la piel, y el canal es normalmente activado por temperaturas dentro del intervalo doloroso. Coherente con el papel que desempeña en la sensación térmica, está el hecho de que los ratones a los que se les ha eliminado el RVPRT1 muestran una disminución de la respuesta a la estimulación con calor. Es interesante observar que, aproximadamente, el 80% de las neuronas sensitivas viscerales del ganglio nudoso expresa mensajes para RVPRT1, lo cual es un número significativamente más elevado que el que se observa en las neuronas medulares que se proyectan en la piel, músculos y vísceras. Teniendo en cuenta la proyección de estas terminaciones, es improbable que la temperatura sea el estímulo relevante para el RVPRT1 en las vísceras, aunque el RVPRT1 en las neuronas sensitivas viscerales también es activado por la capsaicina, los protones y el calor a temperatura umbral de aproximadamente 42 °C (Sugiura et al 2004).

Los estudios más recientes indican que los productos lipídicos endógenos de la vía de la lipoxigenasa (HETE y HPETE) funcionan como ligandos que activan los receptores del RVPRT1. Estos lípidos pueden ser producidos durante la inflamación, cuando la disminución concomitante del pH tisular facilita la apertura del receptor RVPRT1. En el aparato digestivo rico en serotonina, la activación del RVPRT1 puede verse reforzada por la serotonina (Sugiura et al 2004).

La exposición de las neuronas sensitivas del colon del ratón (ganglio de la raíz dorsal S1) a la serotonina refuerza de forma significativa las corrientes controladas tanto por la capsaicina como por los protones, y reduce significativamente la temperatura umbral para la activación mediante calor, aproximándola a la temperatura intracolónica en reposo (Fig. 48.8). Esto tiene lugar a través de la interacción con los receptores serotoninérgicos metabotrópicos, lo que indica la posible existencia de un mecanismo mediante el cual las neuronas sensitivas gastrointestinales pueden ser sensibilizadas por un mediador endógeno que, normalmente, está presente en el intestino. A favor de esta hipótesis habla el hecho de que la inflamación crónica del intestino humano está asociada con un aumento en la expresión del RVPRT1 (Yiangou et al 2001a).

HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL

Ya nos hemos referido en este mismo capítulo al fenómeno de la sensibilización (aumento de la magnitud de la respuesta). Se ha demostrado que la irritación o inflamación experimental de un órgano in vivo puede provocar un aumento en las respuestas de las fibras aferentes viscerales a la distensión de los órganos cavitarios. Este aumento está muchas veces asociado con un incremento de la actividad en reposo y, en el caso de las fibras aferentes con un umbral de respuesta elevado, con una disminución en el umbral de respuesta (para una revisión reciente, véase Gebhart et al 2004). Además, las neuronas medulares visceroceptivas con umbral de respuesta elevado quedan sensibilizadas cuando hay una lesión en el órgano (Ness y Gebhart 2001). Como ya se ha dicho, la mayoría de las fibras aferentes viscerales mecanosensibles son también quimiosensibles y/o termosensibles (es decir, son multimodales), y la sensibilización de la respuesta a la distensión de los órganos cavitarios es evidente incluso después de la estimulación térmica o química aguda no traumática. Por ejemplo, la exposición del colon descendente a una solución caliente (50 °C) o fría (15 °C) aumenta o disminuye, respectivamente, las respuestas a la distensión del colon de las fibras aferentes del nervio pélvico. Asimismo, la exposición durante 30 minutos de la luz del estómago a una solución caliente (46 °C) o ácido (HCl, ácidos biliares), que no produce ningún tipo de lesión en la mucosa gástrica, afecta de forma significativa a la actividad en reposo de los aferentes gástricos vagales y a las respuestas a la distensión gástrica durante una hora (Fig. 48.9; Kang et al 2004). Estos hallazgos ponen en evidencia dos cuestiones importantes. En primer lugar, las lesiones o la inflamación tisular no son necesarias para que se produzca la sensibilización de las fibras aferentes viscerales, mientras que, por el contrario, la lesión o la inflamación es necesaria para que tenga lugar la sensibilización de los nociceptores cutáneos. En segundo lugar, la inervación sensitiva visceral es muy maleable, y sufre cambios rápidos y reversibles en su excitabilidad, que pueden contribuir a alterar las sensaciones procedentes de las vísceras.

Como ya se ha dicho, la activación de la mayoría de las terminaciones receptoras situadas en las vísceras no está asociada con la percepción consciente de ningún tipo de sensación. Sin embargo, las alteraciones funcionales del intestino se caracterizan por dolor y molestias, sin que sea posi-

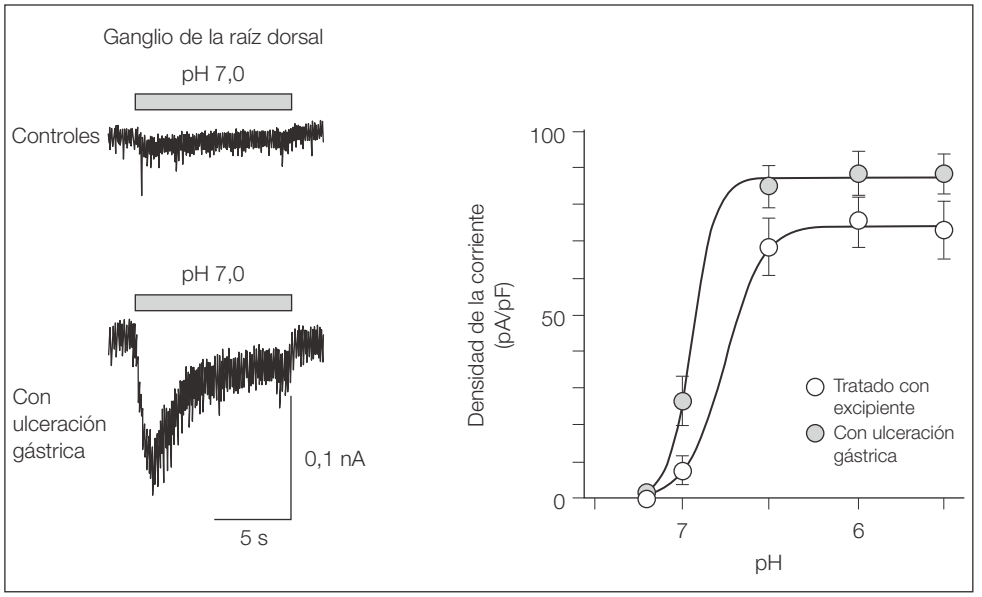


Fig. 48.7 Efectos de una lesión visceral (ulceración gástrica) sobre las corrientes de iones sensibles al ácido. Las corrientes de entrada en respuesta a la exposición al ácido se midieron en las células sensitivas gástricas del ganglio de la raíz dorsal de los controles, de las ratas sin ulceración gástrica y de las ratas con ulceración gástrica. A un pH de 7,0, hay una corriente de entrada mínima en las células del ganglio de la raíz dorsal de los controles, pero se observa un aumento significativo de la corriente de entrada, con un componente tanto transitorio como sostenido en las células del ganglio de la raíz dorsal de las ratas con ulceración gástrica. A la derecha, aparece un desplazamiento significativo hacia la izquierda de la sensibilidad del pH en las células del ganglio de la raíz dorsal de las ratas con ulceración gástrica, comparadas con las ratas tratadas con excipiente. (Reproducido con permiso de Sugiura et al 2005. Society of Neuroscience 2005 ©.)

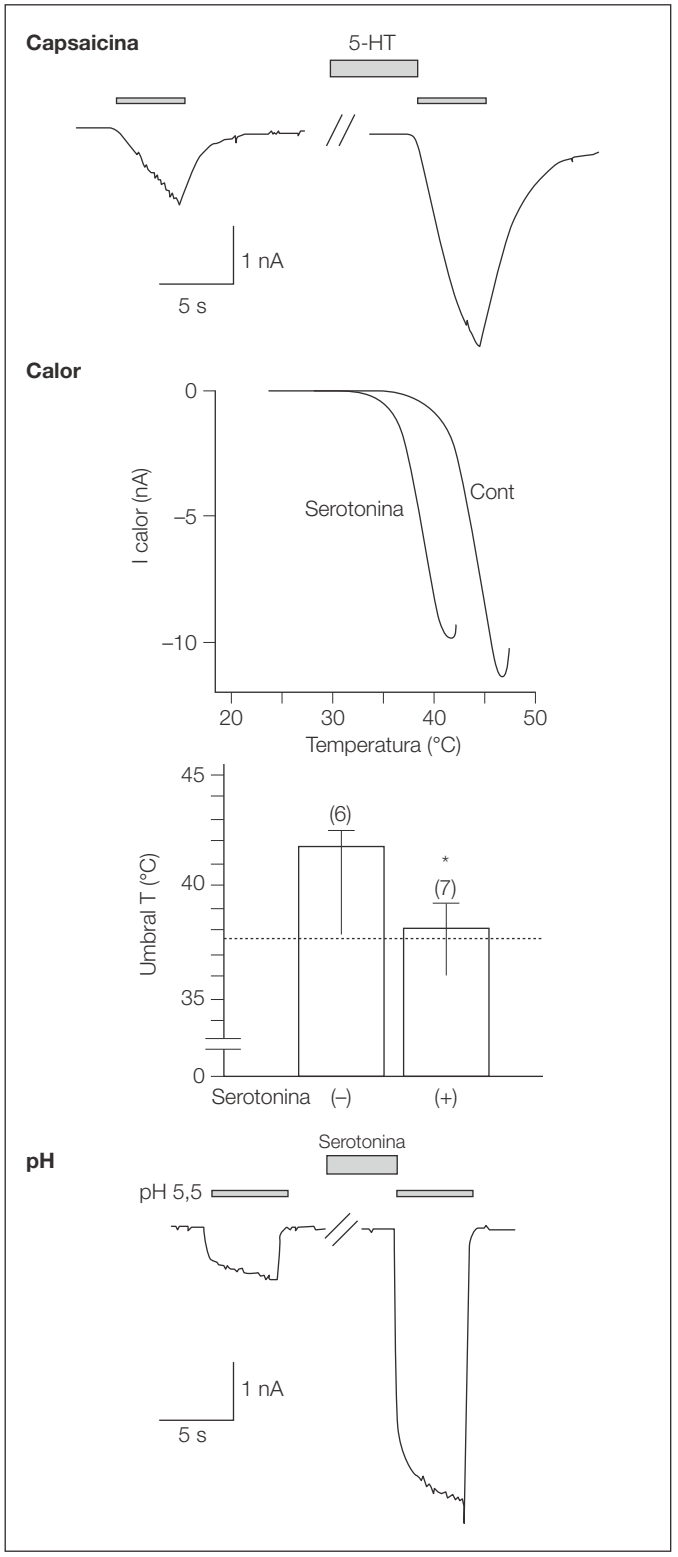


Fig. 48.8 Corrientes de entrada producidas por la capsaicina, el calor y el pH en las neuronas sensitivas lumbosacras del colon del ratón antes (izquierda o Cont) y después (derecha) de la exposición a serotonina (50 s, 1 μM). La media de las corrientes provocadas por el calor muestra una reducción de la temperatura umbral para la activación (38,1 ± 12 ºC; la temperatura corporal central del ratón es de 37,8 ± 0,3 ºC, línea horizontal). Las corrientes de receptor transitorio potencial del receptor vaniloide 1 (RVPRT1) fueron bloqueadas por la capsazepina, y estaban ausentes en los ratones a los que se había eliminado el RVPRT1 con manipulación genética, lo que demuestra que los canales del RVPRT1 son expresados en las neuronas sensitivas viscerales, y que tiene propiedades similares a las de las neuronas que inervan la piel, incluyendo la sensibilidad térmica con un umbral de respuesta cercano a 42 ºC. (Reproducido con permiso de Sugiura et al 2004. Society for Neuroscience 2005 ©.)

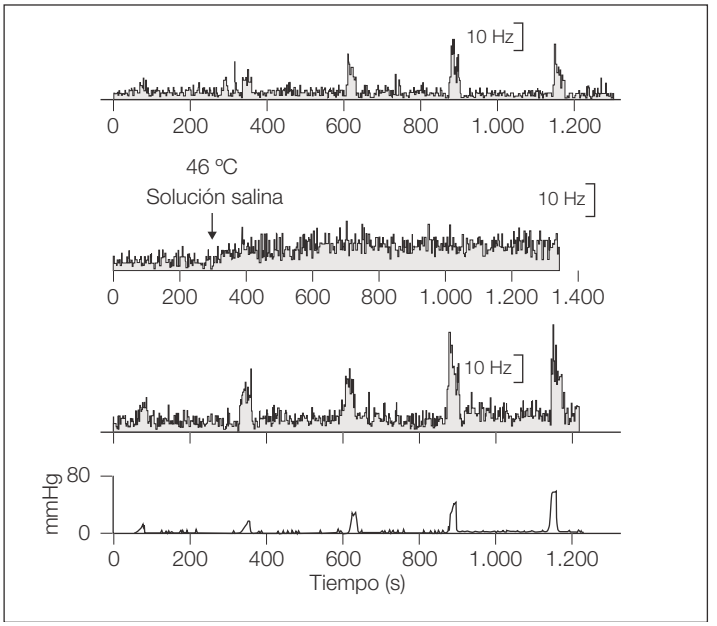


Fig. 48.9 Sensibilización de una fibra aferente vagal gástrica después de la exposición a la estimulación térmica no dañina del estómago. El registro de la parte superior muestra los histogramas del tiempo periestimular para las intensidades graduadas de la distensión del estómago (aparecen en la parte de abajo) antes y 30 minutos después de la instilación intragástrica de solución salina caliente (46 ºC). Obsérvese que la estimulación térmica provoca un aumento de la actividad espontánea. (Modificado con permiso de Kang et al, 2004. American Physiological Society 2004 ©.)

ble explicar desde un punto de vista bioquímico o estructural estas sensaciones. Este tipo de alteraciones (p. ej., la dispepsia funcional no ulcerosa, el dolor torácico no cardíaco y el síndrome de colon irritable) están asociadas con un estado de hipersensibilidad visceral, ya que estímulos que antes no eran captados provocan ahora molestias y/o dolor (Gebhart et al 2004, Mayer & Gebhart 1994). Al igual que en el caso de la hipersensibilidad somática (hiperalgesia), los mecanismos tanto centrales como periféricos contribuyen a la hipersensibilidad visceral. Ya nos hemos referido en este mismo capítulo a la sensibilización de las fibras aferentes viscerales y a los mecanismos iónicos que contribuyen al aumento de la excitabilidad de estas fibras. El aumento en el impulso de entrada en el sistema nervioso central procedente de los nociceptores viscerales sensibilizados (algunos de los cuales eran anteriormente silentes) provoca un incremento de la excitabilidad de las neuronas centrales tanto a nivel de la médula espinal como en las estructuras supramedulares.

En los estudios sobre la participación de las estructuras centrales en la hipersensibilidad visceral, el interés de los investigadores se ha centrado en la médula espinal. Por ejemplo, la aplicación intratecal de antagonistas de los receptores NMDA y no NMDA atenúa de forma significativa la hipersensibilidad visceral en los estudios conductuales. Por el contrario, la aplicación a la médula espinal de agonistas de los receptores NMDA provoca un aumento de la magnitud y duración de las respuestas a la estimulación visceral, incluyendo la respuesta de las neuronas del asta dorsal medular que reciben el impulso de entrada visceral (véase un resumen en Gebhart et al 2004). Como ha sido observado muchas veces, también en el caso de la hiperalgesia somática (véase Capítulo 5), la activación de los receptores de los aminoácidos excitatorios medulares y de sus efectores es evidente en la hipersensibilidad visceral, y contribuye a la sensibilización central.

No se conocen tan bien los cambios similares y, probablemente, simultáneos que tienen lugar en la excitabilidad de las neuronas supramedulares. La zona rostral ventromedial del bulbo raquídeo (RVM) ha sido la estructura en la que más se han interesado los investigadores, debido al

papel central que desempeña en la modulación descendente de la transmisión nociceptiva medular (véase Capítulo 7). Como ya se ha dicho, la RVM puede contribuir al desarrollo y mantenimiento de la sensibilización central a nivel de la médula espinal (Urban & Gebhart 1999), y los datos que hablan a favor de esta hipótesis son cada vez más numerosos. Con respecto a la hipersensibilidad visceral, los receptores de los aminoácidos excitatorios en la RVM (y el efector óxido nítrico) desempeñan un papel importante en el proceso de sensibilización central. Por ejemplo, después de inducir hipersensibilidad a la distensión del colon mediante la instilación intracolónica de zimosano, la administración intra-RVM de un antagonista de los receptores de NMDA o de un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa atenúa de forma dosis-dependiente la hipersensibilidad visceral (véase un resumen sobre este tema en Coutinho et al 2001). En los animales no sometidos anteriormente a este tratamiento, ninguna de estas modalidades de tratamiento produce una alteración de la respuesta a la distensión del colon, si bien la administración intra-RVM de NMDA provoca un aumento reversible de la respuesta a la distensión del colon.

Estudios anteriores habían establecido que la antagonización de los receptores de NMDA de la médula espinal o de la óxido nítrico sintetasa atenuaban de forma significativa la hipersensibilidad visceral (así como la hiperalgesia en diferentes modelos inflamatorios y neuropáticos), contribuyendo así al desarrollo y mantenimiento de la sensibilización central. Los hallazgos posteriores descritos aquí indican que la activación endógena de los receptores de NMDA en la RVM es importante para el mantenimiento de la sensibilización central a nivel de la médula espinal. A favor de estos hallazgos hablan los resultados de los estudios sobre hiperalgesia realizados con modelos neuropáticos y de inflamación somática. Por ejemplo, la función dosis-respuesta para la activación de los receptores de NMDA en la RVM se desplaza hacia la izquierda cuando se produce una inflamación de la pata trasera, lo cual es compatible con el aumento en NR1, NR2A y NR2B ARNm que se observa después de la inflamación de las patas traseras (Guan et al 2002, Miki et al 2002).

Otros receptores distintos de los de NMDA que están presentes en la RVM también desempeñan un papel importante en los mecanismos de la hipersensibilidad. La potencia de los agonistas de los receptores de los opioides δ y μ situados dentro de la RVM aumenta cuando se produce una inflamación en las patas traseras, y este efecto puede durar hasta 2 semanas (Hurley & Hammond 2000). Cuando las neuronas que contienen receptores para los opioides μ situadas en la RVM son destruidas de forma selectiva, se pueden bloquear las respuestas exageradas de retirada de la pata a la estimulación mecánica, según los resultados de un estudio en el que se utilizó un modelo de hipersensibilidad neuropática (Porreca et al 2001). La administración intra-RVM de colecistocinina (CCK) provoca un aumento de la respuesta a la distensión del colon en animales no tratados con anterioridad, y la administración intra-RVM de un antagonista del receptor de CCK_B tiene un efecto antihiperalgésico en los animales con inflamación del colon, lo que indica que se produce una activación tónica de los receptores de la CCK en la RVM cuando el colon está inflamado.

La importancia de todo esto se halla relacionada con los mecanismos y mantenimiento de la hipersensibilidad visceral (y somática). En primer lugar, está claro que las estructuras supramedulares pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento de la hipersensibilidad visceral. La evidencia acumulada durante los últimos años indica que los circuitos medulobulbomedulares desempeñan un papel importante en los mecanismos de la sensibilización central (Fig. 48.10). No se ha estudiado tan extensamente la función que desempeñan las estructuras cerebrales rostrales al bulbo raquídeo, que probablemente incluyen algunas de las zonas identificadas mediante los estudios de imagen. Es necesario incorporar estas estructuras a un modelo teórico que sirva para explicar la hipersensibilidad visceral. En segundo lugar, es obvio que la existencia de un circuito endógeno capaz de reforzar las respuestas nociceptivas, como ocurre cuando se produce una lesión tisular, puede contribuir al dolor crónico (p. ej., alteraciones funcionales del intestino, cistitis intersticial, dolor pélvico crónico), que muchas veces aparece y se mantiene sin que exista ningún tipo de alteración patológica de los tejidos.

La corteza, la amígdala, el hipotálamo y otras estructuras cerebrales contribuyen al procesamiento nociceptivo relacionado con el estrés, la ansiedad, la atención, los procesos cognitivos, etc., por lo que influyen en la interpretación que el sujeto hace del estado en el que se encuentran las vísceras, y esta interpretación, a su vez, modula los impulsos de entrada procedentes de los órganos internos. El estrés agudo y los acontecimientos estresantes de la vida han sido implicados en la fisiopatología de las enfermedades funcionales del intestino. A favor de la hipótesis de que la corteza y las estructuras cerebrales subcorticales desempeñan un papel en el procesamiento nociceptivo visceral, se ha observado que el estrés provocado por la separación de la madre (en el caso de los recién nacidos) o por la exposición repetida durante la vida adulta a estresores no controlables, provoca hipersensibilidad visceral, según los resultados de los estudios que han utilizado modelos animales del síndrome de colon irritable. Se podría argumentar que las influencias de la modulación supramedular son más importantes para los impulsos de entrada viscerales, dado que, como se sabe bien, el dolor visceral está asociado con respuestas emocionales importantes.

RESUMEN

En la última década se han producido importantes avances en el conocimiento de los mecanismos del dolor visceral.

- El uso creciente de preparaciones órgano-nervio in vitro ha servido para mejorar nuestro conocimiento de las propiedades funcionales de las fibras aferentes viscerales. Actualmente, hay datos que indican inequívocamente que la mayoría de las terminaciones receptoras viscerales que, probablemente, contribuyen a la nocicepción responden a varias modalidades de estimulación, y cada vez hay más evidencia de que algunas terminaciones receptoras viscerales poseen estructuras específicas, y probablemente responden a estímulos concretos.
- La idea de que únicamente los aferentes viscerales medulares transportan la información nociceptiva ha quedado obsoleta y, además, es incorrecta. El nervio vago inerva todas las vísceras torácicas y gran parte de las vísceras abdominales, y los datos actualmente disponibles indican que los aferentes vagales desempeñan un papel importante en la quimionocicepción y en la respuesta emocional y del sistema nervioso autónomo a los estímulos dolorosos viscerales.
- El procesamiento central del dolor visceral tiene características específicas. Los estudios neuroanatómicos y viscerales han revelado la existencia de vías ascendentes en la médula espinal anterolateral y dorsal para la transmisión de la información nociceptiva. En la actualidad, se considera que la vía postsináptica del cordón posterior es un transportador importante de las sensaciones viscerales. Coherente con el fuerte componente emocional del dolor visceral está el hecho de que los estudios de imagen han revelado una importante activación de la corteza cingular anterior, de la amígdala y de la corteza insular durante la distensión dolorosa de los órganos internos.
- Las lesiones viscerales están asociadas con procesos de sensibilización tanto periféricos como centrales. En la periferia, cada vez se concede más importancia a la contribución de los canales de iones regulados por los ligandos y el voltaje al aumento de la excitabilidad neuronal. La sensibilización central no se limita a los cambios que tienen lugar en la excitabilidad de las neuronas a nivel de la médula espinal, y está implicada también en las estructuras supramedulares, en las cuales estos cambios, probablemente, son importantes en la modulación del dolor y el malestar que caracterizan a las alteraciones funcionales intestinales. La hipótesis de que algunos estados de hipersensibilidad visceral son mantenidos por los efectos de las estructuras supramedulares análogos a los mecanismos asociados con la sensibilización central requiere más investigación.

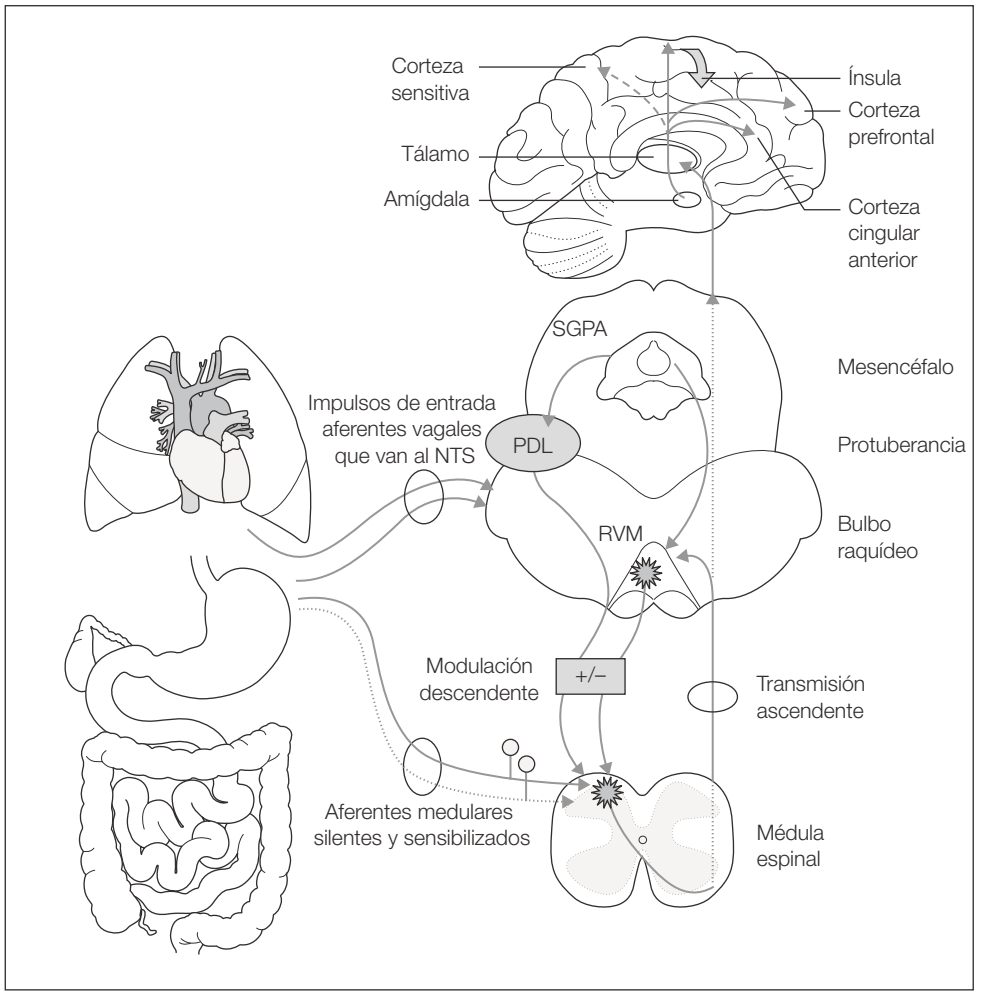


Fig. 48.10 Distribución supramedular del impulso de entrada nociceptivo visceral y modulación de la transmisión nociceptiva medular visceral. El impulso de entrada visceral es transmitido a través del tálamo, y diverge para llegar a diferentes estructuras. Las proyecciones discriminativas del impulso de entrada nociceptivo visceral en la corteza somatosensitiva son relativamente escasas (línea discontinua) en comparación con el impulso de entrada somático. El impulso de entrada nociceptivo visceral se distribuye de forma amplia, incluyendo la corteza prefrontal, el área perigeniculada de la zona anterior de la circunvolución del cuerpo calloso y la amígdala, y, lateralmente, la ínsula (esto viene ilustrado por las proyecciones fuera del plano de la figura). La influencia descendente procedente de la sustancia gris periacueductal (SGPA) en el mesencéfalo a través de la protuberancia dorsolateral (PDL) y la zona rostroventral medial del bulbo raquídeo (RVM) modula la transmisión nociceptiva medular visceral. Esta modulación puede ser, bien facilitadora (+), o bien inhibitoria (–). Las neuronas, tanto del asta dorsal de la médula espinal como de la RVM, aparecen en la figura como neuronas sensibilizadas, representando la sensibilización central. Obsérvese que el impulso de entrada visceral que se transmite a las estructuras supramedulares es transmitido tanto en los cordones posteriores como en la médula espinal ventrolateral. (Véase *Procesamiento central de la nocicepción visceral* en este capítulo); sin embargo, a efectos de mayor claridad, en la figura aparecen sólo las proyecciones en la médula espinal ventrolateral.

Las discusiones del pasado sobre si las vísceras estaban o no inervadas por nociceptores o sobre qué estímulos eran o no adecuados para provocar el dolor visceral han sido resueltas gracias a la contribución de un gran número de autores (Fig. 48.1). Estos problemas han sido aclarados, en parte, gracias al desarrollo de nuevos modelos de nocicepción y de hipersensibilidad viscerales, y, en parte, gracias al aumento del interés en el dolor visceral por parte de la comunidad científica. Otra consecuencia del interés en esta área de investigación ha sido que, actualmente, las vísceras ya no pueden seguir siendo consideradas como una entidad única. Si bien la evaluación funcional de la inervación aferente visceral indica que existen puntos en común entre todas las vísceras, cada una tiene características específicas relacionadas con su función. Este hecho ha sido subrayado por el descubrimiento de diferencias en los campos receptores y en las propiedades de respuesta de las fibras aferentes viscerales que inervan un mismo órgano (p. ej., Brierley et al 2004) y de diferencias en las propiedades activas y en reposo de las neuronas sensitivas viscerales que inervan uno o diferentes órganos (p. ej., Dang et al 2004, Gold & Traub 2004, Sugiura et al 2005). Cabe esperar que la investigación sobre las terminaciones receptoras, las características funcionales, el contenido químico y la expresión de los receptores y de los canales de iones en las neuronas sensitivas viscerales servirá para conocer mejor las características específicas de cada órgano. A nivel central, el procesamiento de los impulsos de entrada medulares y supramedulares y, especialmente, su contribución a las sensaciones referidas y a la hipersensibilidad visceral son temas de gran interés para los investigadores.

Bibliografía

Al-Chaer E D, Lawand N B, Westlund K N et al 1996 Visceral nociceptive input into the ventral posterolateral nucleus of the thalamus: a new function for the dorsal column pathway. Journal of Neurophysiology 76:2661–2674

Aziz Q, Thompson D G, Ng V W K et al 2000 Cortical processing of human somatic versus visceral sensation. Journal of Neuroscience 20:2657–2663

Benson C J, Sutherland S P 2001 Toward an understanding of the molecules that sense myocardial ischemia. Annals of the New York Academy of Sciences 940:96–109

Berthoud H-R, Neuhuber W L 2000 Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. Autonomic Neuroscience 85:1–17

Berthoud H-R, Lynn P A, Blackshaw L A 2001 Vagal and spinal mechanosensors in the rat stomach and colon have multiple receptive fields. American Journal of Physiology—Regulatory Integrative and Comparative Physiology 280:R1371–R1381

Bielefeldt K, Ozaki N, Gebhart G F 2002 Experimental ulcers alter voltage-sensitive sodium currents in rat gastric sensory neurons. Gastroenterology 122:394–405

Black J A, Cummins T R, Yoshimura N et al 2003 Tetrodotoxin-resistant sodium channels $Na_v1.8$/SNS and $Na_v1.9$/NaN in afferent neurons innervating urinary bladder in control and spinal cord injured rats. Brain Research 963:132–138

Blumberg H, Haupt P, Jänig W et al 1983 Encoding of visceral noxious stimuli in the discharge patterns of visceral afferent fibers from the colon. Pflügers Archiv 398:33–40

Bradbury E J, Burnstock G, McMahon S B 1998 The expression of $P2X_3$ purinoreceptors in sensory neurons: effects of axotomy and glial-derived neurotrophic factor. Molecular and Cellular Neuroscience 12:256–268

Brierley S M, Jones R C W, Gebhart G F et al 2004 Splanchnic and pelvic mechanosensory afferents signal different qualities of colonic stimuli in mice. Gastroenterology 127:166–178

Bruggemann J, Shi T, Apkarian A V 1994 Squirrel monkey lateral thalamus. II. Viscerosomatic convergent representation of urinary bladder, colon, and esophagus. Journal of Neuroscience 14:6796–6814

Camilleri M, Chey W Y, Mayer E A et al 2001 A randomized controlled clinical trial of the serotonin type 3 receptor antagonist alosetron in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Archives of Internal Medicine 161:1733–1740

Carr M J, Undem B J 2003 Bronchopulmonary afferent nerves. Respirology 8:291–301

Caterina M, Julius D 2001 The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. Annual Review of Neuroscience 24:487–517

Cervero F 1982 Afferent activity evoked by natural stimulation of the biliary system in the ferret. Pain 13:137–151

Cervero F 1994 Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. Physiological Reviews 74:95–138

Chizh B A, Illes P 2001 P2X receptors and nociception. Pharmacological Reviews 53:553–568

Cockayne D A, Hamilton S G, Zhu Q M et al 2000 Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in $P2X_3$-deficient mice. Nature 407:1011–1015

Coutinho S V, Urban M O, Gebhart G F 2001 The role of CNS NMDA receptors and nitric oxide in visceral hyperalgesia. European Journal of Pharmacology 429:319–325

Dang K, Bielefeldt K, Gebhart G F 2004 Gastric ulcers reduce A-type potassium currents in rat gastric sensory ganglion neurons. American Journal of Physiology 286:G573–G579

di Mola F F, Friess H, Zhu Z W et al 2000 Nerve growth factor and Trk high affinity receptor (TrkA) gene expression in inflammatory bowel disease. Gut 46:670–679

Foreman R D 1998 Mechanisms of cardiac pain. Annual Review of Physiology 61:143–167

Gebhart G F, Kuner R, Jones R C W et al 2004 Visceral hypersensitivity. In: Handwerker H O (ed) Hyperalgesia: molecular mechanisms and clinical implications. IASP Press, Seattle, p 87–104

Gold M, Traub R 2004 Cutaneous and colonic rat DRG neurons differ with respect to both baseline and PGE_2-induced changes in passive and active electrophysiological properties. Journal of Neurophysiology 91:2524–2531

Gold M S, Levine J D, Correa A M 1998 Modulation of TTX-R INa by PKC and PKA and their role in PGE_2-induced sensitization of rat sensory neurons in vitro. Journal of Neuroscience 18:10345–10355

Guan Y, Terayama R, Dubner R et al 2002 Plasticity in excitatory amino acid receptor-mediated descending pain modulation after inflammation. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 300:513–520

Häbler J, Jänig W, Koltzenburg M 1990 Activation of unmyelinated afferent fibers by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder of the cat. Journal of Physiology (London) 425:545–562

Häbler J, Jänig W, Koltzenburg M 1993 Myelinated primary afferents of the sacral spinal cord responding to slow filling and distension of the cat urinary bladder. Journal of Physiology 463:449–460

Hicks G A, Coldwell J R, Schindler M et al 2002 Excitation of rat colonic afferent fibres by $5\text{-}HT_3$ receptors. Journal of Physiology 544:861–869

Holzer P 2002 Sensory neurone responses to mucosal noxae in the upper gut: relevance to mucosal integrity and gastrointestinal pain. Neurogastroenterology and Motility 14:459–475

Holzer P 2003 Acid-sensitive ion channels in gastrointestinal function. Current Opinion in Pharmacology 3:618–625

Holzer P, Maggi C A 1998 Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons. Neuroscience 86(2):389–398

Hong S K, Han H C, Yoon Y W et al 1993 Response properties of hypogastric afferent fibers supplying the ureter in the cat. Brain Research 622:215–225

Honore P, Kamp E H, Rogers S D et al 2002 Activation of lamina 1 spinal cord neurons that express the substance P receptor in visceral nociception and hyperalgesia. Journal of Pain 3:3–11

Hurley R W, Hammond D L 2000 The analgesic effects of supraspinal μ and δ opioid receptor agonists are potentiated during persistent inflammation. Journal of Neuroscience 20:1249–1259

Kang Y-M, Bielefeldt K, Gebhart G F 2004 Sensitization of mechanosensitive gastric vagal afferent fibers by thermal and chemical stimuli and gastric ulcers. Journal of Neurophysiology 91:1981–1989

Kellenberger S, Schild L 2002 Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. Physiological Reviews 82:735–767

Kirchner M D, Birklein F, Stefan H et al 2000 Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. Neurology 55:1161–1171

Koltzenburg M, McMahon S B 1995 Mechanically insensitive primary afferents innervating the urinary bladder. In: Gebhart G F (ed) Visceral pain. Progress in pain research and management. IASP Press, Seattle, p 163–192

Laird J M, Olivar T, Roza C et al 2000 Deficits in visceral pain and hyperalgesia of mice with a disruption of the tachykinin NK_1 receptor gene. Neuroscience 98:345–352

Laird J M, Souslova V, Wood J N et al 2002 Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in $Na_v1.8$ (SNS/PN3)-null mice. Journal of Neuroscience 22:8352–8356

Langley J N 1921 The autonomic nervous system. Heffer, Cambridge

Lynn P A, Olsson C A, Zagorodnyuk V A et al 2003 Rectal intraganglionic laminar endings are transduction sites of extrinsic mechanoreceptors in the guinea pig rectum. Gastroenterology 125:786–794

Mayer E A, Gebhart G F 1994 Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. Gastroenterology 107:271–293

Miki K, Zhou Q-Q, Guo W et al 2002 Changes in gene expression and neuronal phenotype in brain stem pain modulatory circuitry after inflammation. Journal of Neurophysiology 87:750–760

Ness T J 2000 Evidence for ascending visceral nociceptive information in the dorsal midline and lateral spinal cord. Pain 87:83–88

Ness T J, Gebhart G F 1987 Characterization of neuronal responses to noxious visceral and somatic stimuli in the medial lumbosacral spinal cord of the rat. Journal of Neurophysiology 57:1867–1892

Ness T J, Gebhart G F 1990 Visceral pain: a review of experimental studies. Pain 41:167–234

Ness T J, Gebhart G F 2001 Inflammation enhances reflex and spinal neuron responses to noxious visceral stimulation in rats. American Journal of Physiology—Gastrointestinal and Liver Physiology 280:G649–G657

Ozaki N, Gebhart G F 2001 Characterization of mechanosensitive splanchnic nerve afferent fibers innervating the rat stomach. American Journal of Physiology 281:G1449–G1459

Ozaki N, Sengupta J N, Gebhart G F 1999 Mechanosensitive properties of gastric vagal afferent fibers in the rat. Journal of Neurophysiology 82:2210–2220

Pan H-L, Chen S-R 2002 Myocardial ischemia recruits mechanically insensitive cardiac sympathetic afferents in cats. Journal of Neurophysiology 87:660–668

Pan H-L, Longhurst J C, Eisenach J C et al 1999 Role of protons in activation of cardiac sympathetic C-fibre afferents during ischaemia in cats. Journal of Physiology (London) 518:857–866

Perry M J, Lawson S N 1998 Differences in expression of oligosaccharides, neuropeptides, carbonic anhydrase and neurofilament in rat primary afferent neurons retrogradely labelled via skin, muscle or visceral nerves. Neuroscience 85:293–310

Phillips R J, Powley T L 2000 Tension and stretch receptors in gastrointestinal smooth muscle: re-evaluating vagal mechanoreceptor electrophysiology. Brain Research Reviews 34:1–26

Porreca F, Burgess S E, Gardell L R et al 2001 Inhibition of neuropathic pain by selective ablation of brainstem medullary cells expressing the μ-opioid receptor. Journal of Neuroscience 21:5281–5288

Powley T L, Phillips R J 2002 Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract. American Journal of Physiology 283:G1217–G1225

Randich A, Gebhart G F 1992 Vagal afferent modulation of nociception. Brain Research Reviews 17:77–99

Robinson D R, McNaughton P A, Evans M L et al 2003 Characterization of the primary spinal afferent innervation of the mouse colon using retrograde labelling. Neurogastroenterology and Motility 16:113–124

Roza C, Reeh P W 2001 Substance P, calcitonin gene related peptide and PGE_2 co-released from the mouse colon: a new model to study nociceptive and inflammatory responses in viscera, in vitro. Pain 93:213–219

Schuligoi R, Joci M, Heinemann A et al 1998 Gastric acid-evoked c-fos messenger RNA expression in rat brainstem is signaled by capsaicin-resistant vagal afferents. Gastroenterology 115:649–660

Sengupta J N, Gebhart G F 1994a Characterization of mechanosensitive pelvic nerve afferent fibers innervating the colon of the rat. Journal of Neurophysiology 71:2046–2060

Sengupta J N, Gebhart G F 1994b Mechanosensitive properties of pelvic nerve afferent fibers innervating the urinary bladder of the rat. Journal of Neurophysiology 72:2420–2430

Sengupta J N, Saha J K, Goyal R K 1990 Stimulus-response function studies of esophageal mechanosensitive nociceptor in sympathetic afferents of opossum. Journal of Neurophysiology 64:796–812

Sengupta J N, Saha J K, Goyal R K 1992 Differential sensitivity of bradykinin to esophageal distension-sensitive mechanoreceptor in vagal and sympathetic afferents of the opossum. Journal of Neurophysiology 68:1053–1067

Shea V K, Cai R, Creeps B et al 2000 Sensory fibers of the pelvic nerve innervating the rat's urinary bladder. Journal of Neurophysiology 84:1924–1933

Spiller R C 2003 Postinfectious irritable bowel syndrome. Gastroenterology 124:1662–1671

Stewart T M, Beyak M J, Vanner S J 2003 Ileitis modulates potassium and sodium currents in guinea pig dorsal root ganglia neurons. Journal of Physiology 552:797–807

Strigo I A, Duncan G H, Boivin M et al 2003 Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain. Journal of Neurophysiology 89:3294–3303

Sugiura Y, Tonosaki Y 1995 Spinal organization of unmyelinated visceral afferent fibers in comparison with somatic afferent fibers. In: Gebhart G F (ed) Progress in pain research and management. IASP Press, Seattle, p 41–59

Sugiura T, Bielefeldt K, Gebhart G F 2004 TRPV1 function in mouse colon sensory neurons is enhanced by metabotropic 5-hydroxytryptamine receptor activation. Journal of Neuroscience 24:9521–9530

Sugiura T, Dang K, Lamb K et al 2005 Acid sensing ion currents in rat nodose and dorsal root ganglia from normal and ulcerated stomach. Journal of Neuroscience 25:2617–2627

Urban M O, Gebhart G F 1999 Supraspinal contributions to hyperalgesia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96:7687–7692

Vizzard M A 2001 Alterations in neuropeptide expression in lumbosacral bladder pathways following chronic cystitis. Journal of Chemical Neuroanatomy 21:125–138

Voilley N, de Weille J, Mamet J et al 2001 Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors. Journal of Neuroscience 21:8026–8033

Willis W D, Al-Chaer E D, Quast M J et al 1999 A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96:7675–3055

Yiangou Y, Facer P, Dyer N H C et al 2001a Vanilloid receptor 1 immunoreactivity in inflamed human bowel. Lancet 357:1338–1339

Yiangou Y, Facer P, Smith J A M et al 2001b Increased acid-sensing ion channel ASIC-3 in inflamed human intestine. European Journal of Gastroenterology and Hepatology 13:891–896

Yoshimura N, Seki S, Novakovic S D et al 2001 The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel nav1.8 (pn3/sns) in a rat model of visceral pain. Journal of Neuroscience 21:8690–8696

Zagorodnyuk V P, Chen B N, Brookes S J H 2001 Intraganglionic laminar endings are mechano-transduction sites of vagal tension receptors in the guinea-pig stomach. Journal of Physiology (London) 534:255–268

Zagorodnyuk V P, Chen B N, Costa M et al 2003 Mechanotransduction by intraganglionic laminar endings of vagal tension receptors in the guinea-pig oesophagus. Journal of Physiology (London) 553:575–587

CAPÍTULO 49

Tórax

Christer Sylvén y Björn E. Eriksson

Resumen

La anamnesis sigue siendo el instrumento más importante para distinguir entre las muchas causas que pueden producir dolor y malestar en el tórax. Al realizar una exhaustiva anamnesis en un paciente que presenta este síntoma es importante pedirle sistemáticamente que describa la duración, la intensidad, las características, la localización y los factores que precipitan o agravan el dolor.

La angina de pecho está causada por la isquemia miocárdica, y el dolor es un fenómeno tardío en la cascada de acontecimientos isquémicos. Se ha indicado que el neuromodulador adenosina es un mensajero muy importante del dolor cuando esta sustancia se libera durante el episodio isquémico, y se ha demostrado que provoca dolor torácico. El dolor cardíaco no está mediado por receptores específicos sino por una interacción compleja entre los reflejos autonómicos y la estructura y función de los nervios cardíacos periféricos. El dolor cardíaco se transmite a la corteza prefrontal a través de estructuras hipotalámicas y talámicas. Comparada con el sistema del dolor somático, esta estructura se añade a la complejidad desde el punto de vista del patrón de activación. En relación con el estímulo dañino (la isquemia miocárdica), la aparición del dolor es lenta, no tiene ninguna localización espacial específica y presenta correlaciones emocionales y con los reflejos autonómicos antes o durante la aparición del dolor. El tratamiento de la angina de pecho y del infarto agudo de miocardio es farmacológico (β-bloqueantes, nitroglicerina, morfina y antitrombóticos). En algunos casos, se realiza una intervención coronaria transluminal percutánea (ICTP) y revascularización coronaria (RVC) para mejorar anatómicamente el flujo sanguíneo coronario.

Se han descrito diferencias de sexo en la presentación de los síntomas de la isquemia miocárdica.

El dolor torácico esofágico suele ser de localización retroesternal, y se irradia a la pared anterior del tórax y, en una minoría de pacientes, a la espalda. Si bien no se han encontrado quimiorreceptores específicos en el esófago, el ácido se considera el principal estímulo nociceptivo en el desarrollo del dolor. Las alteraciones de la motilidad esofágica pueden provocar reflujo de ácido y, como consecuencia, dolor torácico.

El aneurisma disecante de aorta provoca un tipo de dolor torácico que suele ser repentino y muy intenso desde el comienzo. Muchas veces, los pacientes describen este tipo de dolor como «desgarrante», «lacerante», «intenso» y «punzante» («en puñalada»). El dolor que se origina en los pulmones afecta en muchos casos también a la pleura, que es sensible a los estímulos dañinos, y puede verse afectada por diferentes estados patológicos, como embolia pulmonar con infarto pulmonar, neumonía, pleuritis y cáncer. El dolor pleural suele describirse como continuo, y se agrava con la inspiración profunda, la tos, los movimientos del tórax y los cambios en la posición del cuerpo.

EL PACIENTE CON DOLOR TORÁCICO

El dolor y el malestar torácicos afectan a un gran número de pacientes que consultan al médico o acuden a los servicios de urgencias. Es de enorme importancia que el médico descarte lo antes posible la presencia de una enfermedad que pueda poner en peligro la vida del paciente. El dolor que se origina en el corazón o en los grandes vasos puede estar asociado con una enfermedad grave, y, por tanto, hay que distinguirlo del que tiene su origen en otras estructuras, como el estómago, los huesos o los músculos. Por tanto, es muy importante contar con criterios que permitan distinguir a los pacientes en riesgo (p. ej., infarto de miocardio) de aquellos que no presentan un riesgo inminente.

A pesar de los avances técnicos y en investigación, la anamnesis sigue siendo el instrumento más importante para distinguir entre las muchas causas que pueden provocar dolor o malestar torácico. Al obtener la anamnesis en un paciente que se queja de dolor o malestar en el tórax, hay que pedir al enfermo que describa la duración, las características, la intensidad y la localización del dolor, así como los factores que lo precipitan o agravan.

Duración del dolor

La duración del dolor torácico puede servir para diferenciar entre diferentes etiologías. El dolor torácico que dura sólo unos minutos puede tener su origen en la isquemia miocárdica (esto es lo más habitual en el caso de la angina de pecho) o en un infarto agudo de miocardio (Braunwald et al 2001). El dolor torácico que dura más de 10 minutos puede deberse a una angina inestable o a un infarto agudo de miocardio. Si el dolor es muy breve (momentáneo) con una duración de menos de 15 segundos y el paciente lo describe como agudo, puede tratarse de un dolor musculoesquelético, gástrico o funcional (Braunwald et al 2001). El dolor torácico de larga duración (p. ej., más de 1 hora) puede deberse a una disección de la aorta, a un infarto agudo de miocardio, a una pericarditis, a una enfermedad musculoesquelética, a una infección por herpes zóster o a la ansiedad.

Intensidad y características del dolor

La mayoría de los pacientes describen el dolor torácico como una molestia caracterizada por sensación de opresión o presión en el pecho o dolor que comienza en la parte central del tórax y se irradia a otras estructuras anatómicas situadas en la parte superior del cuerpo. En los pacientes que presentan dolor predominantemente visceral, los síntomas son bastante inespecíficos, y existe una considerable variedad entre un paciente y otro. Los mecanismos fisiopatológicos complejos del dolor visceral se exponen en detalle en el Capítulo 48. La irradiación del dolor desde una víscera a la piel puede producirse cuando los aferentes sensitivos se irradian a diferentes vísceras (aferentes dicotómicos) o, lo que es más probable, convergen en la médula espinal en las mismas neuronas de segundo orden. El dolor isquémico que se origina en el corazón se ha descrito clásicamente como un dolor que se irradia al brazo y al hombro izquierdos.

Los pacientes que presentan molestias o dolor en el tórax suelen describir el dolor como apremiante, pulsátil, sordo, urente, punzante o sofocante, y suele estar asociado con disnea y ansiedad (Berger et al 1990, Eriksson et al 1994, Karlsson et al 1991). Muchos pacientes utilizan dos o más de estos adjetivos para describir el dolor que sienten. El dolor con frecuencia se acompaña de náuseas, sensación de mareo

y sudoración (Braunwald et al 2001). Cuando el paciente describe el dolor como «un cinturón que aprieta en el pecho», suele referirse a un dolor de tipo opresivo, y, en muchos casos, se irradia al antebrazo o brazo derecho o izquierdo.

En la Figura 49.1 se muestra la intensidad y las características del dolor torácico en un grupo de pacientes (Eriksson et al 1994).

A pesar de las diferencias existentes en la prevalencia de isquemia entre los diferentes grupos de pacientes, la intensidad y las características del dolor torácico son similares. Por tanto, en los pacientes coronarios las características del dolor agudo en el tórax no dependen necesariamente de la etiología.

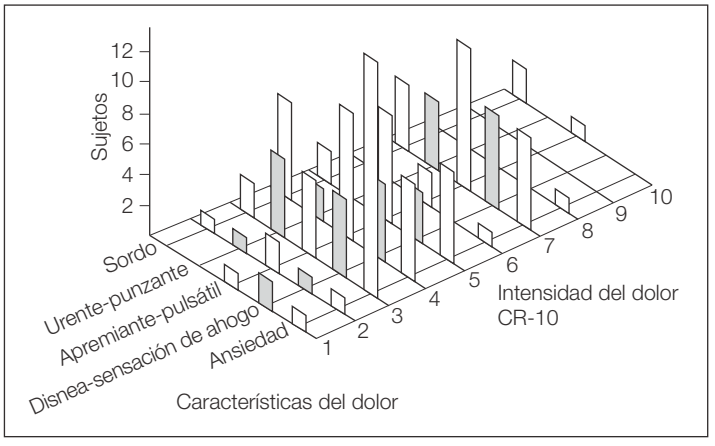


Fig. 49.1 Dolor torácico experimentado por los pacientes ingresados en una unidad coronaria debido a un infarto agudo de miocardio. Eje Y, número de sujetos, eje X, características del dolor según la descripción de los pacientes (sordo, apremiante/pulsátil, ansiedad [barras blancas] y urente/punzante, disnea/sensación de ahogo [barras grises]); eje Z, intensidad del dolor medida mediante la escala de Borg (escala CR-10). (Reproducido de Ter Horst 2000. Human Press, Totowa, NJ ©.)

Localización del dolor

Muchos pacientes refieren que el dolor torácico está localizado en la zona media del tórax, y es subesternal o se irradia al abdomen o a ambos brazos. Sampson y Cheitlin (1971) estudiaron sistemáticamente la localización del dolor torácico en pacientes con isquemia miocárdica. Bennet y Atkinson (1966) intentaron establecer criterios para diferenciar el dolor torácico provocado por la isquemia miocárdica del dolor de origen esofágico. Ambos grupos de pacientes referían que el dolor estaba localizado en la zona central del pecho y que se irradiaba en diferentes direcciones. El principal hallazgo de estos dos estudios fue que la localización del dolor en la superficie del cuerpo proporcionaba una información muy limitada sobre el lugar en el que se originaba. Sin embargo, otros estudios más recientes realizados en pacientes con dolor torácico agudo han descubierto que existe una zona muy amplia en la superficie del cuerpo que tiene valor diagnóstico en el caso del infarto de miocardio (Eriksson et al 1994, Everts et al 1996, Karlsson et al 1991). Por ejemplo, se ha indicado que la afectación del brazo derecho puede servir para diferenciar entre el infarto agudo de miocardio y el dolor torácico de otro origen (Berger et al 1990).

En la unidad coronaria, la intensidad del dolor torácico fue de aproximadamente 6 en una escala de 0 a 10 (Escala CR-10 de Borg). La intensidad fue sólo ligeramente mayor (6,4 ± 2,0 frente a 5,3 ± 1,7, $p < 0,05$) en los pacientes con infarto agudo de miocardio comparados con los pacientes con dolor torácico de otro origen. No se observó ninguna diferencia en la intensidad promedio del dolor entre los pacientes con isquemia miocárdica reversible (angina de pecho) y los pacientes con infarto agudo de miocardio (Eriksson et al 1994).

Factores que precipitan o agravan el dolor

Los factores que precipitan o agravan el dolor torácico proporcionan al médico una información muy valiosa. El dolor torácico que aparece después del ejercicio físico, especialmente cuando el paciente corre, anda muy deprisa o sube escaleras, suele estar asociado con la angina de pecho. El frío, la ingesta de una comida pesada antes de hacer ejercicio y el tabaco pueden agravar el dolor de la angina de pecho. Además, hay que tener en cuenta que las emociones fuertes, los sustos y el miedo pueden provocar una angina de pecho. El dolor epigástrico tipo quemazón provocado por la comida o al tumbarse es clásico de la úlcera gástrica, la dispepsia y el reflujo de ácidos. El dolor o las molestias epigástricos y subesternales después de tomar alimentos sólidos o líquidos pueden deberse a una esofagitis o a una inflamación o espasmo del esófago. El dolor que se agrava al respirar, darse la vuelta en la cama, respirar profundamente, tomar alimentos sólidos o líquidos, moverse o toser debe levantar sospecha de una inflamación de las estructuras musculoesqueléticas, pleuritis o pericarditis. La miositis, la ostecondritis y otras alteraciones musculoesqueléticas producen un tipo de dolor que se precipita o se agrava por los movimientos o la posición del cuerpo.

El dolor en los pacientes con disección de la aorta suele ser de inicio brusco y muy intenso. Generalmente, se irradia a la espalda y a la zona lumbar. El dolor torácico provocado por una embolia pulmonar, normalmente, es de inicio repentino y suele ir acompañado de disnea.

ANGINA DE PECHO

Evolución histórica del concepto de angina de pecho

Procucci ha realizado una revisión del concepto de angina de pecho. En la antigüedad, los asirios, los babilonios y los egipcios creían que el corazón era el centro sensitivo del cuerpo humano; es decir, el *sensorium commune*. El dolor específico del corazón se menciona por primera vez en los textos hipocráticos. El médico romano Caelius Aurelius, en el siglo V antes de nuestra era, utilizó el término *passio cardiaca propria*. Durante el siglo XVII, el dolor torácico que ponía en riesgo la vida del paciente se denominó *dolor pectoris* (Procucci & Maresca 1985). Fue Heberden quien, en una famosa disertación impartida en el Royal College of Surgeons en 1768, utilizó por primera vez el término *angina pectoris*. Su descripción se publicó 4 años más tarde:

> «Existe una alteración del pecho que se caracteriza por síntomas fuertes y peculiares, que son de interés debido al peligro que comportan, y no son infrecuentes... Debido al lugar en el que asientan y a la sensación que experimenta el enfermo de estrangulamiento y ansiedad hacen que el término angina pectoris no sea del todo inadecuado. El enfermo se ve afectado cuando está caminando, especialmente cuando camina cuesta arriba, y poco después de comer, por un dolor y una sensación muy desagradable en el pecho, y le parece que se le va la vida si estos síntomas continuasen o aumentasen de gravedad, pero todas estas molestias se pasan cuando se para y deja de andar».

En ese momento, no se conocía todavía la causa directa del dolor, y los médicos no sabían nada de la diferencia entre la isquemia reversible (angina de pecho) y el infarto agudo de miocardio. En 1910, Obrastzow y Straschesko y, en 1912, Herrick, hicieron una síntesis sobre la enfermedad coronaria y su relación con la trombosis y el infarto agudo de miocardio, conceptos que fueron evolucionando durante el siglo XX. Utilizando electrocardiografía, Keefer y Resnik (1928) describieron la distinción entre lo que hoy se conoce como angina de pecho (caracterizada por la depresión del segmento ST durante el episodio) y el infarto agudo de miocardio, en el cual el dolor es prolongado y aparecen alteraciones irreversibles en el complejo QRS acompañadas de la aparición de una onda Q patológica. Cuatro años más tarde, Lewis estudió los aspec-

tos metabólicos de la angina de pecho, e indicó que la alteración básica consistía en un equilibrio desfavorable entre la demanda y el aporte de oxígeno en el miocardio (Lewis 1932). Además, este autor sostuvo la hipótesis de que una sustancia que producía dolor provocaba la angina de pecho.

Isquemia miocárdica y dolor torácico

La escasez de oxígeno que se produce durante la isquemia miocárdica provoca metabolismo anaeróbico, y el flujo de sangre insuficiente da lugar a una acumulación de metabolitos. La causa clásica de la angina de pecho es el estrechamiento estable de las coronarias, lo que provoca un suministro inadecuado de sangre cuando aumenta la demanda de oxígeno debido al ejercicio físico.

La isquemia miocárdica y el suministro escaso de oxígeno que la acompaña no siempre provocan dolor en el tórax. La mayoría de los episodios isquémicos (estables o inestables) y también la mayoría de los infartos agudos de miocardio son asintomáticos (Kannel & Abbot 1984, Malliani 1986) (Cuadro 49.1).

Cuadro 49.1 Clasificación clínica de la isquemia miocárdica y de la angina de pecho

Infarto de miocardio
Infarto de miocardio con onda Q en el ECG
Infarto de miocardio sin onda Q en el ECG (liberación de enzimas + no aparición de la onda Q en el ECG)

Angina de pecho
Angina de pecho inestable:
- con liberación de enzimas
- sin liberación de enzimas

Angina de pecho estable
Angina de pecho inducida por el estrés o el esfuerzo (angina de esfuerzo)
- inducida por el estrés o el esfuerzo físico
- inducida por el estrés emocional
- angina de pecho mixta

Angina de pecho en reposo
Angina de pecho en decúbito
- durante la noche
- durante el día

Angina de pecho posprandial
Angina de pecho transitoria
Angina de pecho espasmódica
Isquemia miocárdica silente
Síndrome X
Dolor asociado con un hematoma

El infarto de miocardio produce una lesión irreversible en el músculo cardíaco, mientras que la angina de pecho se debe a una isquemia miocárdica reversible. Cuando la isquemia miocárdica no va acompañada de dolor ni de molestias en el tórax se habla de isquemia miocárdica silente. El síndrome X y el dolor asociado con un hematoma intratorácico son síndromes dolorosos parecidos a la angina de pecho, pero no hay evidencia de isquemia miocárdica.

Los criterios de Lewis sobre la sustancia mensajera del dolor son:

- Liberación importante de esta sustancia durante la isquemia.
- Excitación de los nervios cardíacos.
- Capacidad para provocar dolor.

Se han propuesto muchas sustancias que podrían ser las mensajeras del dolor cardíaco durante la isquemia: lactato, potasio, serotonina, bradicinina, trifosfato de adenosina y adenosina. De entre ellas, sólo la adenosina ha demostrado hasta la fecha cumplir los criterios de Lewis.

En 1986, Malliani llegó a la conclusión de que no hay evidencia de la existencia de ningún receptor nociceptivo específico de umbral elevado en el miocardio. Ni la hipótesis de la especificidad ni la hipótesis de la intensidad pueden explicar la aparición de la angina de pecho. Se ha indicado que la activación de los aferentes nociceptivos se produce de acuerdo con un código específico basado en una secuencia específica espaciotemporal de activación en una zona discreta y limitada del miocardio.

Efecto algésico de la adenosina

En 1986 se realizó un estudio para evaluar el efecto algésico producido por una infusión intravenosa en bolo de adenosina en los seres humanos (Sylvén et al 1986). La adenosina administrada por vía intravenosa en bolo a voluntarios sanos, siguiendo un método de doble ciego, provoca un dolor similar al de la angina de pecho en ausencia de alteraciones ECG indicativas de isquemia miocárdica. El dolor aumenta de forma dosis-dependiente, y se observa también en pacientes con un diagnóstico previo de arteriopatía coronaria ateromatosa y de angina de pecho clínicamente significativa inducida por el ejercicio (Sylvén et al 1986). En ausencia de signos ECG de isquemia, cuando se les administraba adenosina estos pacientes informaban de que sentían el mismo dolor que con la angina de pecho.

El antagonista del receptor de la adenosina teofilina contrarresta el dolor anginoso inducido por la adenosina, mientras que el inhibidor de la captación de adenosina dipiridamol provoca un aumento del dolor. Esto indica que el efecto algésico de la adenosina se ejerce en los receptores ligados a la membrana extracelular. La inyección de inosina (primer metabolito de la adenosina) no provoca dolor (Lagerqvist et al 1990a). La naloxona, los β-bloqueantes, la atropina, la nitroglicerina, la clonidina y la ciclooxigenasa no contrarrestan el dolor inducido por la adenosina (Sylvén et al 1987).

La adenosina en infusión intravenosa continua a voluntarios sanos, al contrario de lo que sucede cuando se administra en bolo, provoca un dolor más general que afecta a cabeza, mandíbula, espalda, tórax, brazos y abdomen (Fuller et al 1987). También aparece dolor cuando se administra adenosina por vía tópica en una zona de la piel sensibilizada e inflamada en la que hay ampollas (Bleehen & Keele 1977), pero no cuando se administra por vía intramuscular. No se observan efectos moduladores del dolor a través de los nociceptores venosos o paravasculares cuando se inyecta adenosina en las venas ocluidas de los dedos de la mano o en segmentos aislados de los dedos (Klement & Arndt 1992). Cuando se inyecta subcutáneamente, no aparece dolor.

La relación temporal después de la inyección intravenosa demuestra que el dolor torácico no empieza antes de que el bolo inyectado fluya desde el ventrículo izquierdo (Sylvén et al 1988a), y, teniendo en cuenta el flujo sanguíneo que llega a las arterias coronarias y la corta vida media de la adenosina, cabe pensar que un porcentaje importante de la sustancia alcanza el lecho coronario.

La inyección intraarterial de adenosina provoca dolor en el lecho arterial, y, cuando se administra una infusión intracoronaria de adenosina, se observa dolor torácico dosis-dependiente (Lagerqvist et al 1990b, Marzilli et al 1989).

Dependiendo del lugar de la inyección, la adenosina actúa como modulador de los nervios cardíacos del sistema nervioso autónomo, con la consiguiente sensibilización que constituye la base de la suma espacial y temporal del tránsito nervioso aferente que da lugar al dolor.

Biaggioni et al (1991) demostraron que existe una relación dosis-respuesta entre la actividad de los nervios del sistema nervioso simpático y la dosis de adenosina.

Durante la hipoxia, en una preparación de Langendorff, se produce un aumento del contenido en purina y adenosina de hasta 100 veces (Edlund et al 1983). La concentración de adenosina aumenta en el seno coronario de 0,10 a 0,35 μM después de la oclusión coronaria de 1 minuto de duración (Bardenheuer et al 1987).

Además, los antagonistas del receptor de la adenosina teofilina y aminofilina, cuando se administran por vía oral, intravenosa o intraarterial, reducen la intensidad del dolor isquémico (Straat et al 1992, Sylvén et al 1993).

Efecto analgésico de la adenosina

La adenosina es un neuromodulador que depende del subtipo de receptor activado, por lo que su efecto neto puede ser bien excitatorio o bien inhibitorio en el sistema cardiovascular (Armour et al 1994). Por tanto, no tiene nada de extraño que, además de su efecto algésico, la adenosina produzca también un efecto analgésico. Una serie de grupos de investigación han demostrado la existencia de efectos antinociceptivos de la adenosina cuando se administra endógenamente, y algunos investigadores piensan que existe un mecanismo de acción central (Sawynok & Sweeny 1989). Existen diferentes opiniones sobre el lugar de acción y sobre los receptores de la adenosina implicados en este efecto analgésico. La adenosina actúa tanto sobre el receptor A_1 como sobre el receptor A_2, y se ha demostrado que estos dos receptores existen en el asta dorsal de la médula espinal (Sawynok et al 1986). Se ha observado un efecto antinociceptivo de la adenosina después de la inyección intratecal, intraarterial e intravenosa de esta sustancia (Segerdahl et al 1995).

Se han observado efectos analgésicos periféricos de la adenosina sobre la isquemia del antebrazo, sobre el umbral del dolor térmico y sobre la alodinia producida por el aceite de mostaza (Segerdahl et al 1995), lo que indica que la adenosina también tiene una acción periférica. Estos efectos analgésicos durante la isquemia tienen una magnitud similar a los que se obtienen con morfina.

El efecto antinociceptivo de la adenosina se ha observado en pacientes durante la anestesia y la cirugía, después de una dosis de, aproximadamente, 100 μg/kg/min., expresado como una necesidad más baja que la esperada de isoflurano en el volumen respiratorio (Sollevi 1992).

Se ha indicado que, tanto las neuronas del asta dorsal a nivel medular como las fibras sensitivas de pequeño diámetro, pueden estar implicadas en la mediación de los efectos antinociceptivos de la adenosina. En tal caso, el efecto analgésico de la adenosina sería mediado, por lo menos en parte, por los receptores periféricos A_1 de la adenosina de unión a la membrana, mientras que el efecto algésico estaría, por lo menos parcialmente, mediado por los receptores periféricos A_2 de unión a la membrana.

En resumen, la adenosina como neuromodulador puede actuar como un agente tanto algésico como analgésico, dependiendo de las circunstancias (Fig. 49.2). Los efectos neuromoduladores excitatorios e inhibitorios que se han observado después de la administración de adenosina pueden influir en los síntomas de la isquemia, y contribuir al fenómeno de la isquemia miocárdica silente. Otras sustancias que pueden actuar como mediadores químicos del dolor durante la isquemia miocárdica son el lactato, la bradicinina, el potasio, la sustancia P y la serotonina.

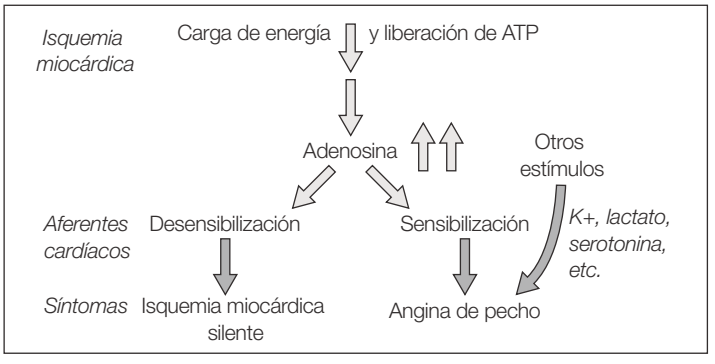


Fig. 49.2 Teoría actual sobre los efectos neuromodulares algésicos/analgésicos de la adenosina en la isquemia miocárdica. (Reproducido de Sylvén 1997.)

Lactato

La concentración de lactato en sangre se considera un índice del metabolismo anaeróbico. Los iones de hidrógeno son reutilizados sólo parcialmente cuando el glucógeno se transforma en lactato mediante glucólisis anaeróbica. Puede producirse una disminución en la concentración de ATP en el músculo de, aproximadamente, la mitad con respecto a la concentración inicial. Esta concentración representa un aumento de la concentración protónica que puede ser de hasta 25 veces (Hochachka & Mommsen 1983). Esto puede tener importancia en la génesis del dolor isquémico.

La disminución del pH provoca la activación de los nervios multimodales a un pH de 4,6 o menos (Ushida & Murao 1975), y, por tanto, puede considerarse como un mecanismo productor de dolor. Experimentalmente, durante la isquemia del antebrazo y de la pierna, el curso temporal del dolor no coincide con el curso temporal del aumento del lactato. La aparición y desaparición del dolor se producen de forma más rápida que los cambios en la concentración de lactato (Sylvén 1993).

Los pacientes con claudicación intermitente tienen, cuando realizan ejercicio físico moderado con la pierna afectada, niveles de lactato no más elevados que los que se observan en controles sanos (Pernow et al 1975). Por tanto, las concentraciones de lactato y de protones no parecen desempeñar un papel importante como mensajeros del dolor en el corazón isquémico.

Bradicinina

Las cininas son polipéptidos de pequeño tamaño que se desprenden de las globulinas α_2 en el plasma y en los tejidos. Tienen un efecto vasodilatador muy potente. El bradicininógeno se forma durante los procesos inflamatorios en los vasos sanguíneos, y es convertido por las enzimas tisulares en bradicinina.

La bradicinina es un potente excitante de los nervios aferentes. Sin embargo, en un estudio se observó que no se produce la liberación de bradicinina en el seno de las coronarias después de la oclusión de la arteria con signos indicativos de isquemia miocárdica (Eldar et al 1992). En otro estudio, se observó que la bradicinina inyectada en el interior de las coronarias no provoca el dolor cuantitativo de la angina de pecho, aunque los pacientes sentían molestias o dolor inespecíficos en todo el cuerpo (Rafflenbeul et al 1989).

Potasio

El potasio actúa como una sustancia irritante local cuando alcanza una concentración intravenosa elevada, y es capaz de despolarizar las fibras nerviosas. En condiciones normales, el cociente de la concentración intracelular y extracelular es de 4/150 mmol, y es necesario que exista una concentración de 10-30 mmol para que se produzca la despolarización inespecífica de las fibras nerviosas en preparaciones experimentales (Keele y Armstrong 1964).

Se ha observado un aumento de la concentración de, aproximadamente, sólo 0,4 mmol en el seno de la arteria coronaria durante la isquemia miocárdica en humanos (Webb & Poole-Wilson 1986). Una cuestión importante a tener en cuenta es que los aniones también tienen que ser transferidos sobre la membrana celular, y esto podría explicar los incrementos comparativamente bajos de la concentración de potasio extracelular que se observan durante la oclusión de la arteria coronaria.

Además, el efecto algogénico del potasio podría ser contrarrestado por el magnesio, y esto puede constituir un mecanismo antialgogénico que podría activarse durante la isquemia, gracias a la liberación de magnesio.

Sustancia P

Durante los episodios nociceptivos, se produce un aumento en la síntesis de neuropéptidos, como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), en las células ganglionares. A continuación, estos neuropéptidos son transportados a, y se acumulan en, las terminaciones de los nervios periféricos, y pueden ser liberados cuando se produce la excitación del nervio. También aumenta el transporte a las zonas centrales de los nervios aferentes primarios de la médula espinal, donde la sustancia P está implicada en la transmisión del dolor (Olgart 1998).

La infusión de sustancia P en la arteria coronaria o en la femoral no produce dolor. Por otro lado, la sustancia P, cuando se añade a la adenosina, intensifica el dolor producido por ésta, lo que confirma el carácter multimodal de la estimulación de los nervios aferentes cardíacos, e indica la posibilidad de que se produzca un reforzamiento de la sensibilización neuronal provocada por la adenosina.

CASCADA ISQUÉMICA

La angina de pecho es un fenómeno tardío en la cascada isquémica (Nesto & Kowalchuk 1987) (Fig. 49.3). Este retardo temporal contrasta con la rápida aparición del dolor somático una vez que se ha iniciado el episodio nociceptivo. Cuando aparece la isquemia miocárdica, las alteraciones en el movimiento de la pared y los cambios ECG preceden al inicio de la angina de pecho. Cuando la isquemia se induce experimentalmente mediante oclusión coronaria o durante la ICTP, las funciones sistólica y diastólica del corazón se ven alteradas antes de que aparezcan los cambios ECG (aproximadamente, a los 20 s), mientras que la angina de pecho aparece 30 s o más después, si es que aparece. Durante los episodios experimentales, el inicio de la angina de pecho puede retrasarse varios minutos. Esto indica que es necesario una duración y una gravedad suficientes de la isquemia para que aparezca la angina de pecho (Davies et al 1991). La aparición de la angina de pecho es un proceso multicausal, sin que intervenga ninguna relación causa-efecto de tipo mecanicista; más bien existe una asociación probabilística o caótica entre la gravedad y la duración de la isquemia miocárdica, por un lado, y la aparición del dolor, por otro (Sylvén 1993).

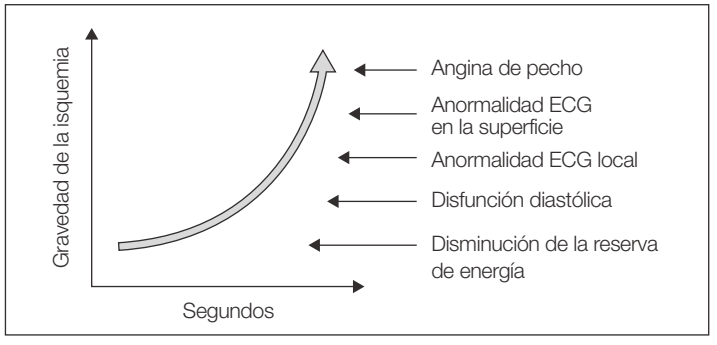


Fig. 49.3 La cascada isquémica.

La angina de pecho suele describirse como un dolor sordo, complejo y mal localizado, que va acompañado de náuseas, vómitos y sudoración. Los estudios experimentales indican que las terminaciones de los nervios simpáticos aferentes están localizadas, principalmente, en la pared anterior del corazón, mientras que las terminaciones nerviosas aferentes vagales se encuentran, preferentemente, en la pared inferior (Inoue et al 1987, Ness & Gebhart 1990, Weaver et al 1981), si bien algunos autores han informado de que no existe evidencia de una localización específica de las terminaciones nerviosas en el corazón (Armour et al 1994). No se ha encontrado ninguna relación entre la localización miocárdica de la isquemia y cualquier tipo de proyección específica del dolor en el cuerpo. Droste et al han informado de que en los pacientes con estenosis aislada en la arteria coronaria derecha o izquierda no se observa ninguna localización específica del dolor torácico (Droste 1989). Un paciente con estenosis aislada de la arteria coronaria derecha puede referir dolor en la pared izquierda del tórax y en el brazo izquierdo, y viceversa. Cuando el dolor está localizado, se localiza en el tórax de forma más o menos aproximada, sin mucha exactitud, pero dentro de esta zona corporal tan amplia la localización del dolor no parece estar relacionada con la zona específica del miocardio en la que ha tenido lugar el episodio nociceptivo. Se ha informado de la ausencia de correlación entre el lugar del miocardio en el que se ha producido el infarto según los datos del ECG y la localización del dolor torácico (Berger et al 1990, Pasceri et al 1996). Hipotéticamente, la localización del dolor en la parte central del tórax puede deberse al componente nociceptivo visceral, mientras que la irradiación del dolor se debería al dolor referido. Estas características del dolor cardíaco isquémico contrastan con la rápida aparición y facilidad de localización del dolor somático, que, además, es de alta intensidad y tienen unas características específicas fácilmente reconocibles.

NOCICEPCIÓN CARDÍACA

En el corazón, existe evidencia considerable de que el dolor no es mediado por nociceptores específicos. Más bien, parece estar codificado por la sensibilización neuronal, que provoca un aumento drástico del tránsito nervioso global miocárdico que, normalmente, controla o integra la función miocárdica latido a latido (Armour 1991, Malliani & Lombardi 1982). Esta activación refleja puede considerarse como una respuesta visceral del sistema nervioso autónomo al episodio nociceptivo.

La angina de pecho se caracteriza por un dolor de inicio lento, de carácter difuso y de intensidad moderada, y estas características pueden estar relacionadas con el sustrato neurológico. La estructura y la función no específicas, la complejidad funcional y las variaciones individuales en la morfología del sistema nervioso autónomo del corazón pueden explicar la forma en la que el paciente percibe los episodios cardíacos (p. ej., la ausencia de dolor o la presencia de síntomas inespecíficos que se observan en la mayoría de los pacientes que sufren un episodio de isquemia miocárdica).

Se ha utilizado la tomografía por emisión de positrones (PET) para estudiar las representaciones centrales de las diferentes modalidades sensitivas. Rosen et al (1994a) informan de que la angina de pecho inducida mediante la prueba de provocación con dobutamina era representada únicamente por la activación de los centros hipotalámicos, reticulares y talámicos, y la corteza prefrontal, pero no de las áreas 1 y 2 de Brodman situadas detrás del surco (Fig. 49.4). La angina de pecho, por tanto, puede considerarse un modelo de dolor visceral con activación del sistema de protección cerebral, pero sin activación de la corteza sensitiva. Comparada con el sistema del dolor somático, esta estructura se caracteriza por un patrón de activación más complejo. En relación con el episodio dañino (es decir, la isquemia miocárdica), la aparición del dolor es lenta, la localización espacial no es específica, y la activación de los reflejos del sistema nervioso autónomo y de los correlatos emocionales se produce antes de, o en el momento de, la aparición del dolor.

Por tanto, la isquemia miocárdica provoca una cadena compleja de hechos que comienza a nivel celular, produciéndose interacciones entre la adenosina y otras sustancias que actúan como reforzadores, y se sigue de hipersensibilidad neuronal inducida tanto a nivel central como periférico. Las proyecciones bien localizadas que se observan en el sistema nervioso somático no existen en este sistema. Estas características probablemente explican el carácter difuso de las manifestaciones clínicas de la angina de pecho, así como su variabilidad y su ausencia en la mayoría de los episodios isquémicos.

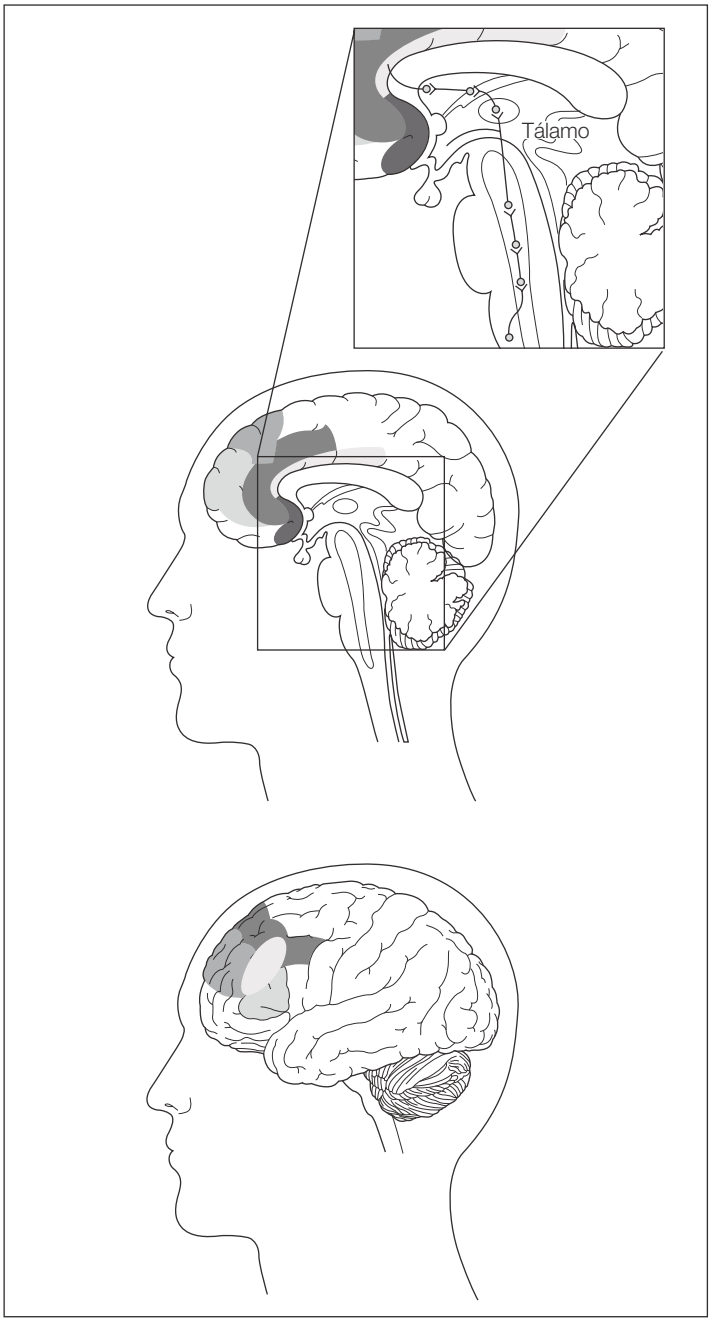


Fig. 49.4 Zonas del sistema nervioso central que se activan durante la angina de pecho inducida por la prueba de provocación con dobutamina. Las áreas hipotalámicas, reticulares y talámicas se corresponden con las zonas activadas en la corteza prefrontal, pero no con las áreas de Brodman 1 y 2 situadas por detrás del surco central. (Adaptado de Sylvén 1997.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ANGINA DE PECHO

En los casos típicos, el paciente refiere la presencia de dolor después de haber realizado un esfuerzo físico bien definido y delimitado. Se trata de la denominada angina de esfuerzo. Esta limitación subjetiva puede calcularse semicuantitativamente atendiendo a la frecuencia de los episodios anginosos y al consumo de nitroglicerina (Cuadro 49.2).

La Canadian Cardiovascular Society (CCS) ha desarrollado una clasificación funcional de la angina de pecho (clases I-IV de la CCS, Cuadro 49.3). Si bien este sistema de clasificación se utiliza en muchos centros médicos de todo el mundo y parece ser objetivo, proporciona una información bastante limitada. Sirve para realizar una estimación aproximada de la capacidad funcional del paciente, pero esta estimación puede verse afectada por los sesgos introducidos tanto por el médico como por el paciente. Cuando se utiliza en los estudios de investigación, la evaluación preferiblemente debe ser realizada por un investigador independiente y no por los médicos participantes en el estudio.

Cuadro 49.2• Métodos que se utilizan actualmente para cuantificar la angina de pecho

- Frecuencia de los episodios anginosos
- Consumo de nitroglicerina
- Clasificación I-IV de la Canadian Cardiovascular Society (CCS)
- Escala de Borg (escala CR-10) para la prueba de esfuerzo
- Seattle Angina Questionnaire (Cuestionario de la Angina de Seattle)

La angina de esfuerzo puede confirmarse por la prueba de esfuerzo. Esta prueba puede realizarse en una cinta de andar o en una bicicleta estática. La isquemia miocárdica se diagnóstica cuando en el ECG aparece una depresión transitoria del segmento ST-T. El dolor torácico se cuantifica durante la prueba de esfuerzo, para lo cual se pueden utilizar diferentes escalas. La mejor validada es la escala de Borg (escala CR-10), en la cual la intensidad de los síntomas se registra mediante palabras y sigue una función psicofísica progresiva. El dolor torácico, cuando está presente, generalmente empieza después de la aparición de la depresión del segmento ST, lo que indica la presencia de una isquemia subendocárdica. Habitualmente, el dolor desaparece pocos minutos después de terminar la prueba de esfuerzo (Fig. 49.5).

Si el dolor ya está presente antes de comenzar la prueba de esfuerzo o no se resuelve una vez terminada ésta, hay que concluir que, en lo fundamental, no es de origen isquémico. En el caso de los hombres, la prueba de esfuerzo tiene una importancia diagnóstica considerable, como se ha observado mediante las curvas de eficacia diagnósticas (curvas ROC) (Nowak et al 1993). Sin embargo, en el caso de las mujeres esta prueba no tiene un valor diagnóstico independiente. No obstante, la prueba de esfuerzo se realiza de forma sistemática tanto a hombres como a mujeres, aunque un resultado negativo no excluye la presencia de una arteriopatía coronaria grave. El problema está en que es esencial excluir la presencia de una enfermedad coronaria que pueda poner en peligro la vida del paciente, por lo que el médico, generalmente, tiene que pedir un análisis nuclear de perfusión en esfuerzo o una ecocardiografía de esfuerzo, y, a veces, también una angiografía, con el fin de conocer la naturaleza y los mecanismos subyacentes de los síntomas anginosos que presenta el paciente.

Una forma más estructurada de evaluar la angina de pecho y la forma en la que afecta a la vida diaria del paciente puede hacerse utilizando cuestionarios. Aunque no se utilizan de forma sistemática en la práctica clínica diaria, pueden ser importantes para la investigación. Un ejemplo de un cuestionario para la angina de pecho debidamente validado es el Seattle Angina Questionnaire (Cuestionario de la Angina de Seattle), que evalúa de forma numérica las siguientes variables:

- Limitaciones físicas del paciente.
- Estabilidad y frecuencia de la angina de pecho.
- Grado de satisfacción del paciente con el tratamiento.
- Percepción que tiene el paciente de la enfermedad (Spertus et al 1995).

Angina de pecho mixta

Con frecuencia, la angina de pecho que presenta el paciente no se puede reproducir mediante la prueba de esfuerzo, pero es inducida por diferentes grados de esfuerzo físico en la vida diaria del paciente (Malliani 1986). Este tipo de angina se denomina angina de pecho mixta. Puede deberse a la presencia de ateroesclerosis coronaria, que

Cuadro 49.3 Sistema de clasificación de la Canadian Cardiovascular Society (CCS)

Clase 0
El paciente no padece angina ni tiene síntomas anginosos

Clase I
La actividad física normal (andar, subir escaleras, etc.) no provoca angina. Se produce angina de pecho cuando el paciente realiza ejercicio físico intenso o esfuerzos importantes en el trabajo o durante su tiempo libre

Clase II
Ligera limitación en las actividades de la vida diaria: andar deprisa, subir escaleras deprisa, andar cuesta arriba, andar o subir escaleras después de comer o cuando hace frío o viento o el paciente está en una situación de estrés emocional, o en cualquiera de estas situaciones sólo durante las primeras horas después de levantarse por la mañana, andar más de dos manzanas no cuesta arriba o subir más de un piso por unas escaleras normales, a ritmo normal y en condiciones normales

Clase III
Importantes limitaciones en las actividades de la vida diaria: andar una o dos manzanas no cuesta arriba y subir un piso de escaleras normales, en condiciones normales y a un ritmo normal

Clase IV
Incapacidad para realizar ninguna actividad que implique esfuerzo físico sin sentir dolor o molestias; el episodio anginoso puede presentarse cuando el paciente está en reposo

Reproducido de Cox & Naylor (1992).

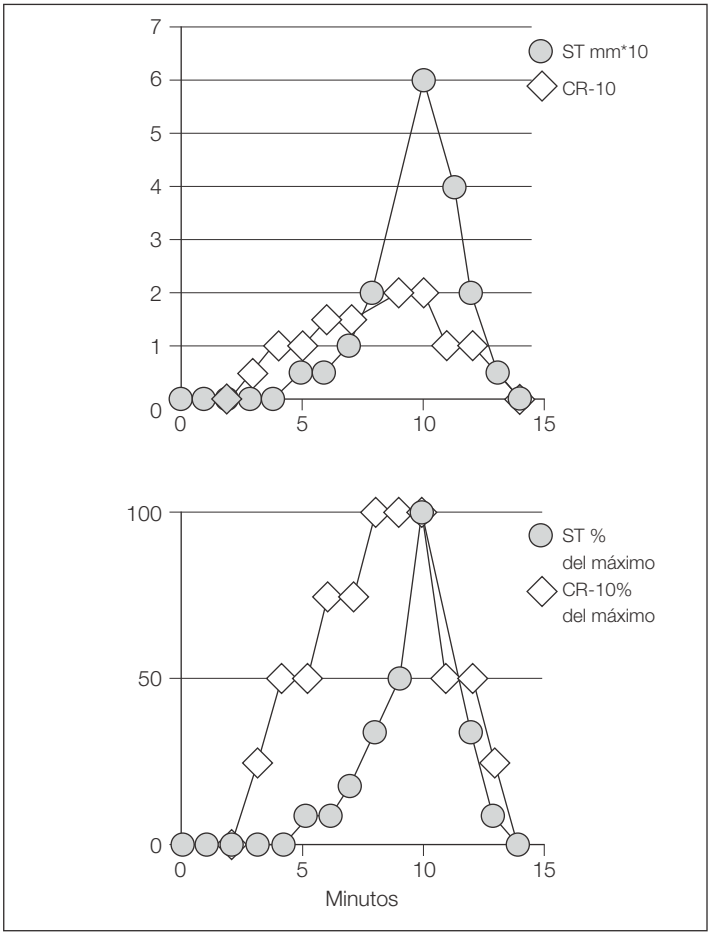


Fig. 49.5 Patrón clásico de aparición de la angina de pecho durante la prueba de esfuerzo. Arriba, valores absolutos de la depresión del segmento ST (mm*10) y de la angina de pecho (escala CR-10 de Borg). Abajo, cambios relativos en la depresión del segmento ST y en la angina de pecho, con un valor máximo establecido de 100.

se agrava cuando se produce un espasmo en torno a la lesión coronaria. Cuando aumenta la demanda de oxígeno, las arterias coronarias normales se dilatan debido a la liberación de ciertas sustancias, como el óxido nítrico y la acetilcolina. En la arteria enferma, el endotelio puede estar lesionado o sufrir una alteración funcional. Dado que estas sustancias ejercen su acción vasodilatadora a través de los receptores situados en las células endoteliales, el efecto vasodilatador disminuye o no se produce cuando el endotelio del vaso sanguíneo está alterado. En vez del proceso normal, puede ocurrir que la acetilcolina actúe directamente sobre el músculo vascular de fibra lisa, lo cual provoca a un efecto vasoconstrictor en vez de vasodilatador (especialmente, cuando la acetilcolina interactúa con el neuropéptido Y). Además de estos hechos de naturaleza química, la placa arterioesclerótica también puede estimular físicamente el espasmo vascular debido a su consistencia dura y calcificada. El proceso arterioesclerótico también es un proceso inflamatorio, y es probable que la inflamación provoque hipersensibilidad ondulatoria en el tejido circundante, lo que, a su vez, aumenta la posibilidad de que se produzcan espasmos y, quizás, también dolor.

Angina de pecho espasmódica

El cuadro clínico clásico del espasmo coronario es la angina de Prinzmetal. En esta enfermedad, el paciente sufre angina de pecho en reposo. No se observa la depresión del segmento ST como signo de isquemia subendocárdica, pero sí una elevación del segmento ST que es indicativa de isquemia miocárdica transparietal. El episodio está causado por una estenosis coronaria proximal, agravada por un espasmo coronario, que provoca isquemia miocárdica transparietal. Algunos pacientes, generalmente mujeres de entre 40 y 50 años fumadoras empedernidas, presentan un cuadro clínico similar, aunque en la angiografía no se observa arterioesclerosis coronaria. En su lugar, se observa una hipertrofia circular del músculo coronario de fibra lisa, lo que produce espasmos vasculares.

Muchos pacientes con angina de pecho no presentan ninguna relación clara entre el esfuerzo físico y el episodio anginoso. Estos pacientes sufren episodios de angina en situaciones caracterizadas por la presencia de estrés emocional, como situaciones sociales conflictivas e, incluso, programas de televisión con fuerte contenido emocional. En estos casos, la anamnesis no suele aportar una información evidente, y la prueba de esfuerzo no es el método adecuado ni para confirmar ni para excluir el diagnóstico. Si bien se han desarrollado pruebas de estrés emocional para propósitos de investigación, no suelen utilizarse en la práctica clínica. Un ejemplo de estas pruebas es el test de palabra-color de Stroop, en el cual se muestran al paciente colores en intervalos de tiempo cada vez más pequeños. Se trata de tarjetas en las que aparece el nombre de un color coloreado con otro color (p. ej., la palabra «VERDE» coloreada en rojo). En el momento de presentar la tarjeta al paciente, el médico dice en voz alta el nombre de un tercer color (p. ej., la palabra «VERDE» coloreada en rojo se presenta mientras el médico dice «azul»). El paciente tiene que nombrar correctamente lo que dice la tarjeta (en este caso, «verde»). Otra prueba consiste en que el paciente cuente a una serie de personas que le escuchan sentadas una historia muy embarazosa para él, dando todo tipo de detalles. Se ha informado de que estas pruebas tienen un valor diagnóstico importante, aunque existe poca experiencia todavía.

Angina transitoria

Este tipo de angina consiste en que, cuando el paciente está realizando un esfuerzo físico y sufre un episodio anginoso y se le permite descansar, luego puede seguir realizando el esfuerzo que estaba haciendo sin que vuelva a aparecer la crisis anginosa. No se conoce el mecanismo fisiopatológico que provoca este fenómeno, y es probable que intervengan más de un mecanismo. Una hipótesis es que el esfuerzo inicial «robe» una parte del flujo sanguíneo de las arterias coronarias estenosadas, llevándolo a otras zonas del miocardio. Luego, este flujo sanguíneo sería eliminado por autorregulación conforme el esfuerzo continúa. Otra posibilidad es el reclutamiento de colaterales, y otra, que el miocardio quede condicionado y sea capaz de hacer frente a cierto grado de isquemia miocárdica. Los mecanismos implicados en este condicionamiento pueden ser la activación de los canales del potasio dependientes de ATF, y la inhibición de la entrada de calcio activada por la adenosina y los receptores muscarínicos. Un hecho más tardío es la activación de las proteínas de protección frente al shock cardíaco. La angina transitoria suele observarse en pacientes con angina de pecho de gravedad moderada.

Angina en reposo

La angina en reposo es una enfermedad grave, como lo indica el hecho de que la estenosis coronaria provoca isquemia miocárdica en reposo. Un tipo específico de la angina en reposo es la angina de pecho en decúbito, que se produce durante la segunda mitad de la noche. Este tipo de angina suele deberse a un aumento de la presión de llenado en el ventrículo izquierdo provocada por una retención sistémica de líquidos. A veces es asintomática. Cuando el paciente está tumbado en la cama durmiendo por la noche, los líquidos que durante el día estaban localizados en la periferia se sitúan en la circulación central, lo que provoca un aumento de la presión de llenado en el ventrículo izquierdo que, a su vez, produce isquemia miocárdica subendocárdica. Este tipo de angina de pecho nocturna puede tratarse con diuréticos.

Dolor asociado con un hematoma

El dolor asociado con un hematoma puede aparecer después de una ICTP o de la colocación de una endoprótesis vascular. Es un dolor que se localiza en la parte central del tórax, pero tiene unas características diferentes al dolor de la angina de pecho. Es de mayor duración, de naturaleza sorda y no se extiende. Se atribuye al traumatismo tisular provocado en la arteria coronaria enferma por la ICTP. No suele complicarse, y se resuelve al cabo de unos días.

Efecto de la depresión, el aturdimiento y la hibernación del miocardio y el placebo sobre la angina de pecho

La angina de pecho crónica suele causar depresión, lo que empeora aún más la calidad de vida del paciente, y puede provocar, además, hipersensibilidad al dolor (Ketterer et al 2004). En estos casos, las circunstancias sociales desempeñan un papel importante. Así, un paciente con un nivel educativo alto, con iniciativa y una buena situación económica se adaptará con más facilidad a la angina de pecho crónica que un paciente en el que no concurran estas características positivas. El primer paciente tiene una mayor esperanza de vida una vez que se le ha diagnosticado la angina de pecho. Muchos pacientes consiguen cambiar sus hábitos y estilo de vida para minimizar la posibilidad de encontrarse en una situación en la que puede aparecer la crisis anginosa (Fig. 49.6). Por ejemplo, en un estudio se observó que durante la prueba de esfuerzo, los pacientes con angina de pecho no realizaban el ejercicio con la misma intensidad que los voluntarios sanos (Sylvén 1993). Esto demuestra que la limitación del esfuerzo físico y el retraimiento de ciertas actividades sociales son factores que pueden servir al paciente para protegerse frente al episodio anginoso. Por un lado, estas adaptaciones minimizan el estrés isquémico sobre el miocardio, pero, por otro, producen una disminución de la calidad de vida del paciente, que puede empeorar aún más si aumenta el dolor, debido a que el enfermo ha desarrollado hipersensibilidad al dolor, la cual suele estar asociada con la depresión. Además, la falta de ejercicio o su disminución empeora la forma física del paciente, lo que da lugar a una disminución del flujo sanguíneo coronario y a una disminución de la fuerza de cizallamiento, que es el determinante más importante de la formación de colaterales coronarios, y puede, por tanto, agravar la isquemia.

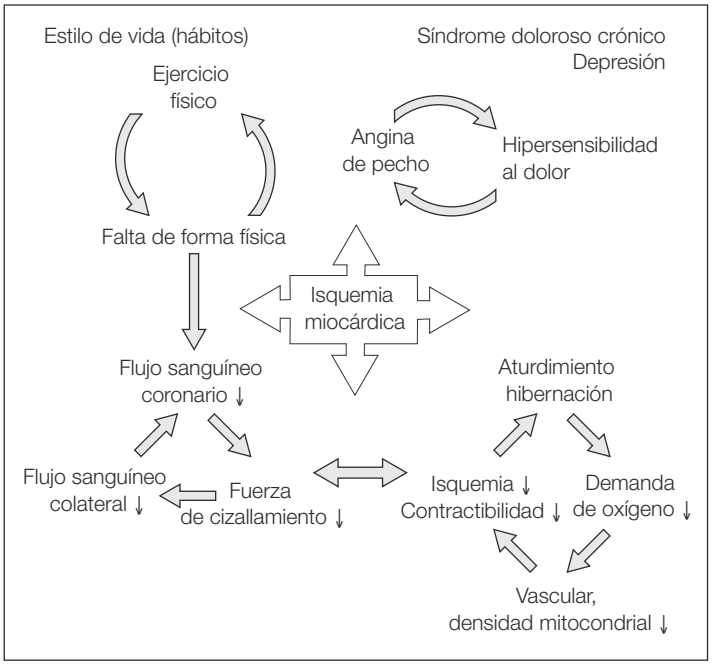


Fig. 49.6 Mecanismos de adaptación física, fisiológica y psicosocial a la isquemia miocárdica crónica.

Otro factor a tener en cuenta son las adaptaciones que tienen lugar en el miocardio en respuesta a la isquemia crónica. Poco después del episodio isquémico, el miocardio queda «aturdido»; es decir, se adapta a la lesión isquémica disminuyendo su capacidad de bombeo. Este mecanismo compensatorio depende de un flujo de entrada de los iones de calcio en los cardiomiocitos isquémicos, lo que da lugar a la inhibición de la contracción, y sirve, por tanto, para contrarrestar la isquemia miocárdica. En la isquemia crónica, la adaptación del miocardio progresa hasta el estado de «hibernación», que consiste en cambios fenotípicos en el miocardio que pueden llegar hasta la denominada atrofia por falta de uso, en la cual se produce una disminución del número de mitocondrias y elementos contráctiles del miocardio. En paralelo con la disminución de la capacidad oxidativa del miocardio, se produce una reducción de la densidad capilar y, por lo tanto, de la demanda de flujo sanguíneo. Esto, a su vez, provoca una disminución de la presión diferencial en las arterias de conducción, y, por tanto, se produce una reducción del flujo sanguíneo y de la fuerza de cizallamiento, lo que promueve la formación de colaterales. No obstante, estos cambios son, por lo menos en parte, reversibles, como se observa después de la RVC e, incluso, después del entrenamiento físico. Mediante la hibernación, el miocardio se adapta a los fallos existentes en la circulación coronaria, ya que este proceso le permite disminuir el estrés isquémico, por lo que el paciente sufre menos crisis anginosas, aunque la obstrucción de la arteria coronaria no se modifica y continúa siendo grave. Para el paciente, la hibernación miocárdica significa que su capacidad cardíaca es menor de lo normal y, como consecuencia, tiene una menor capacidad física, lo cual, a su vez, incide negativamente en su calidad de vida. Los pacientes con hibernación miocárdica no pre-

sentarán síntomas graves, y apenas tendrán episodios de angina de pecho, a pesar de que las coronarias y el corazón pueden estar en muy mal estado, y por tanto, el paciente sufre una enfermedad grave.

Los pacientes con angina de pecho grave que no pueden ser tratados con RVC ni con ICTP pueden someterse a un tratamiento de terapia génica angiogénica (Fig. 49.6). Sorprendentemente, los pacientes que están en la clase III-IV de la clasificación de la CCS antes del tratamiento mejoran después del tratamiento, y esta mejoría dura por lo menos 12 meses (Sarkar et al 2001). Es ciertamente notable que la angina de pecho grave pueda eliminarse durante por lo menos 12 meses. Aunque un estudio controlado indica que una parte de este efecto terapéutico podría deberse a la aparición de la angiogénesis, el paciente no queda curado de la enfermedad subyacente (Kastrup et al 2005). Además, en el grupo placebo se produce también una mejoría notable de los síntomas, aunque, objetivamente, no se observa ningún efecto sobre la perfusión. Cabe concluir, por tanto, que en estos pacientes que sufren una enfermedad cardíaca grave se produce un efecto placebo importante en los síntomas que limitan su calidad de vida (es decir, la angina de pecho). Es posible que la atención médica, las expectativas puestas en un tratamiento nuevo que promete ser eficaz y el aumento del ejercicio físico hagan que el paciente se sienta mejor, menos deprimido y en mejor forma física, todo lo cual, a su vez, puede estimular el proceso de angiogénesis miocárdica. Esto subraya la naturaleza subjetiva de la angina de pecho y el hecho de que la forma física y el estado psicológico del paciente pueden ser determinantes importantes tanto de la angina misma como de la calidad de vida del paciente. Subraya también la importancia de llevar a cabo estudios controlados para evaluar los efectos del tratamiento sobre la angina de pecho.

Angina de pecho inestable

El concepto de angina de pecho inestable se debe a Swahn y Wallentin (Nyman et al 1993), y vino precedido por el concepto de un síndrome coronario intermedio. Los síndromes coronarios agudos, como la angina de pecho inestable (Cuadro 49.4) y el infarto agudo de miocardio, pueden considerarse como un *continuum*, en un extremo del cual está la isquemia reversible y, en el otro, la lesión miocárdica.

Aunque las características del dolor que aparece durante la angina de pecho inestable son muy parecidas a las del dolor de la angina estable, los pacientes con angina inestable suelen informar de que el dolor es más frecuente, dura más tiempo y es más intenso. Con frecuencia, el paciente refiere un cambio en las características del dolor y reconoce un cambio en el patrón del dolor que se caracteriza por una reducción del umbral de la actividad física y una menor capacidad de la nitroglicerina para aliviar el dolor. La angina de pecho inestable requiere un tratamiento antiisquémico intensivo y angiografía coronaria, y, en la mayoría de los pacientes, una intervención quirúrgica coronaria más adelante. Al principio, el paciente debe ser observado en la unidad coronaria del hospital. Hace una década, la mayoría de los pacientes ingresados en la unidad coronaria habían sufrido un infarto agudo de miocardio, pero actualmente la situación ha cambiado y, prácticamente, la mitad de estos pacientes reciben tratamiento para la angina de pecho inestable. Esto se debe a que, en la actualidad, los médicos prestan más atención a la angina de pecho inestable, ya que hoy se sabe que esta enfermedad presenta los mismos riesgos para el paciente que el infarto agudo de miocardio, y que la arteriopatía coronaria oclusiva puede ser tratada con éxito con posibilidades de recuperar el miocardio. Esta mayor preocupación por la angina de pecho inestable ha tenido como consecuencia la aparición de nuevas pruebas enzimáticas, que son rápidas y tienen una buena sensibilidad incluso para los grados más bajos de lesión miocárdica (la lesión de pequeño tamaño en el miocardio tiene tanto valor pronóstico como la lesión de mayor tamaño). Las pruebas utilizadas actualmente son la creatina cinasa MB y la troponina T o I.

Cuadro 49.4 Clasificación de Braunwald de la angina de pecho inestable

Gravedad:
- *Clase I*: Aparición de una angina de pecho grave o acelerada que antes no existía. Pacientes con angina de pecho de aparición reciente (< 2 meses de duración) asociada con el ejercicio físico grave o frecuente (> 3 episodios al día) o pacientes con angina crónica estable que desarrollan angina de pecho acelerada (es decir, una angina más frecuente, más grave o de más duración o precipitada por una cantidad menor de ejercicio físico) pero que no han provocado dolor en reposo durante los 2 meses anteriores
- *Clase II*: Angina de pecho en reposo, subaguda. Pacientes que han sufrido uno o más episodios anginosos en reposo durante el mes anterior, pero no durante las últimas 48 horas
- *Clase III*: Angina de pecho en reposo. Pacientes que han sufrido uno o más episodios anginosos en reposo en las últimas 48 horas

Formas clínicas de la angina de pecho inestable
- *Clase A*: Angina de pecho inestable secundaria. Pacientes en los que la angina de pecho inestable se desarrolla de forma secundaria a una enfermedad claramente identificada, extrínseca al lecho vascular coronario, que ha producido un agravamiento de la isquemia miocárdica. La enfermedad produce una disminución del suministro de oxígeno al miocardio o un aumento de la demanda de oxígeno por parte de éste. Puede tratarse de anemia, fiebre, infección, hipotensión arterial, hipertensión arterial no controlada, taquiarritmia, estrés emocional más intenso de lo habitual, tirotoxicosis o hipoxemia secundaria a insuficiencia respiratoria
- *Clase B*: Angina de pecho inestable primaria. Pacientes que desarrollan angina de pecho inestable en ausencia de una enfermedad extracardíaca que haya podido intensificar la isquemia miocárdica (como ocurre en el caso de la angina de pecho inestable de Clase A)
- *Clase C*: Angina de pecho inestable postinfarto. Pacientes que desarrollan angina inestable dentro de las primeras 2 semanas después de un infarto agudo de miocardio documentado

Infarto agudo de miocardio

La angina de pecho inestable puede ir acompañada de una liberación de enzimas cardíacas en el límite de la normalidad. El pronóstico para este subconjunto de pacientes es igual de malo que el de los pacientes con infarto agudo de miocardio. El infarto agudo de miocardio se define como la liberación de una cantidad de enzimas cardíacas más elevada que la de la angina de pecho inestable o como la aparición de signos ECG indicativos de la existencia de una lesión definitiva en el miocardio (Cuadro 49.5). En lo que se refiere a las características del dolor, no es posible distinguir entre la angina de pecho inestable y el infarto agudo de miocardio. No obstante, existe un subconjunto de pacientes con infarto agudo de miocardio que presentan un dolor extenso por todo el tórax. Muchos pacientes también presentan palidez y activación intensa del sistema nervioso autónomo. En el otro extremo del espectro, están los infartos de miocardio grandes, que pueden tener lugar sin síntomas o con síntomas inespecíficos que no presentan ninguna característica clara.

Cuando hay síntomas, las características del dolor no son diferentes de las del dolor clásico de la angina de pecho, aunque el dolor del infarto dura más tiempo, si bien no está claro por qué. Se ha planteado la hipótesis de que en el mecanismo implicado en el episodio anginoso

Cuadro 49.5 Criterios diagnósticos del infarto de miocardio

Aumento de los biomarcadores, además de uno o más de los siguientes criterios:

- Aparición de los síntomas clásicos de isquemia miocárdica
- Ondas Q en el ECG
- Elevación o depresión del segmento ST en el ECG

normal puede desempeñar un papel importante la activación del tránsito nervioso aferente activado por el aumento en la liberación de sustancias hipersensibilizantes. El dolor intenso que se observa en los infartos agudos de miocardio importantes y el dolor que aparece después de la liberación de enzimas miocárdicas parecen alcanzar una fase de estabilización, y pueden deberse a la pericarditis que tiene lugar en el área infartada del miocardio. Sin embargo, la pericarditis también puede producirse sin que aparezca dolor. Por otro lado, el dolor de la pericarditis es de mayor duración que el dolor isquémico, y no está asociado con una activación importante del sistema nervioso autónomo, como ocurre en el caso del infarto agudo de miocardio. Puede provocar elevaciones del segmento ST en varias derivaciones ECG, y, en muchos casos, se modifica, hasta cierto punto, por los movimientos del cuerpo. Normalmente, el dolor disminuye cuando el paciente se sienta con la espalda erguida y ligeramente inclinado hacia delante. Generalmente, en la auscultación cardíaca se escucha un ruido de fricción, aunque esto depende de la posición en la que se encuentre el paciente y, además, puede ser transitorio.

Isquemia miocárdica silente

La isquemia miocárdica silente se define como la presencia de signos objetivos de isquemia miocárdica (p. ej., en la prueba de esfuerzo) sin dolor torácico. Se trata de un problema clínico importante, ya que es difícil de detectar, diagnosticar y tratar.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con infarto de miocardio doloroso no tienen dolor anginoso antes o después del episodio agudo, y en torno al 25% de los infartos de miocardio agudos son asintomáticos o se presentan con síntomas inespecíficos (Kannel & Abbot 1984). Durante la isquemia reversible, la proporción de episodios silentes todavía es mayor: entre el 60 y el 80% de los episodios isquémicos son asintomáticos, con independencia de si se deben a una angina de pecho estable o inestable (Collins & Fox 1990, Maseri et al 1992).

Varios autores han indicado que estos pacientes pueden tener un fallo en el sistema nociceptivo. Para clasificar la isquemia miocárdica silente suele utilizarse la clasificación de Cohn (1985) (Cuadro 49.6).

Los síntomas inespecíficos de la isquemia miocárdica consisten en sensaciones asociadas con el ejercicio físico, como sensación desagradable, disnea y fatiga. No se puede establecer una distinción tajante entre la angina de pecho sintomática y la isquemia miocárdica silente. Se trata más bien de un *continuum* de síntomas que oscilan desde el dolor torácico franco (aunque con diferentes características, como ya se ha dicho) hasta una situación en la que no aparece ningún síntoma, pasando por un cuadro ligeramente sintomático. Por tanto, es muy importante obtener una anamnesis detallada, y, de hecho, la anamnesis es el instrumento más eficaz para determinar el riesgo que presenta el paciente de desarrollar una cardiopatía isquémica grave. En este sentido, tanto el médico de atención primaria como el médico que trabaja en los servicios de urgencias desempeñan un papel muy importante. Como dijo Paul Dudley White: «Cuando el paciente no sabe contar al médico lo que le pasa y el médico no sabe recoger y poner por escrito lo que le pasa al paciente, el primero corre el riesgo de recibir una mala atención médica, y el segundo corre el riesgo de poner en práctica un tratamiento deficiente».

Cuadro 49.6 Clasificación de la isquemia miocárdica silente

- *Tipo 1*: El paciente está asintomático y no tiene antecedentes personales de infarto de miocardio ni de angina de pecho
- *Tipo 2*: El paciente está asintomático, pero tiene antecedentes personales de infarto de miocardio
- *Tipo 3*: El paciente sufre angina de pecho, pero algunos de los episodios anginosos son silentes

Reproducido de Cohn (1985).

Los pacientes con isquemia silente presentan un umbral del dolor más elevado para los estímulos dolorosos, como los producidos por las pruebas de isquemia en el antebrazo, provocación con hielo y electroestimulación de la piel (Turiel et al 1987).

Los pacientes que presentan una disfunción del sistema nervioso autónomo son más propensos a sufrir isquemia miocárdica silente. La diabetes y la insuficiencia renal que requiere diálisis son dos enfermedades en las que la isquemia miocárdica silente es más frecuente que en la población general. Por otro lado, los pacientes hipertensos pueden sufrir una activación del sistema opioide endógeno, lo que hace que sean menos sensibles a los estímulos dolorosos.

Los estudios con PET del flujo sanguíneo regional cerebral, utilizando como índice la actividad neuronal en el cerebro durante los episodios de isquemia miocárdica tanto dolorosa como silente, han servido para avanzar en el conocimiento de los mecanismos centrales implicados en el dolor de la angina de pecho. A nivel cerebral, los pacientes con isquemia miocárdica silente presentan signos de activación focal reflexogénica similares a los de la angina de pecho, si bien las áreas corticales se activan menos y sólo de forma unilateral en la corteza prefrontal, en comparación con los pacientes que sufren un episodio de isquemia miocárdica dolorosa (Rosen et al 1996). Esto indica la posibilidad de que exista un mecanismo de control y modulación de las señales dolorosas en el tálamo. No obstante, lo más probable es que la función de control y modulación del dolor actúe en todos los niveles del sistema nervioso.

Dada la complejidad de los factores implicados, la interacción entre los mecanismos que provocan el dolor (p. ej., los mecanismos algésicos y/o analgésicos relacionados con la adenosina, por un lado, y los mecanismos analgésicos de los opioides por otro) es, probablemente, importante para la percepción del dolor anginoso.

Síndrome X

Un problema con el que los médicos se encuentran a menudo es el del dolor torácico sin signos de miocardiopatía. Entre el 7 y el 30% de pacientes sometidos a una angiografía coronaria no presentan signos de arteriopatía ateromatosa (Albertsson 1996), pero el 50% de estos pacientes dan un resultado positivo en la prueba de esfuerzo. Dado que no se conoce el origen de este tipo de dolor torácico, suele decirse que estos pacientes sufren el síndrome X (Kemp et al 1973), que no debe confundirse con el síndrome metabólico que lleva el mismo nombre, caracterizado por obesidad, hipertensión y disminución de la sensibilidad a la insulina.

El síndrome X cardíaco se define como la presencia de angina de pecho inducida por el ejercicio, resultados positivos en la prueba de esfuerzo y depresión horizontal o inclinada del segmento ST, 60 milisegundos del punto J, resultados normales en la angiografía coronaria, funcionamiento normal del ventrículo izquierdo en reposo y ausencia de signos de angina de pecho espasmódica. La anamnesis revela, en muchos casos, un dolor de características complejas. La mayoría de los pacientes presenta también molestias torácicas difusas que no son típicas del dolor isquémico. Puede tratarse de un dolor difuso o de una sensación de presión que dura horas o, incluso, días. Estas molestias, a veces (pero no siempre), empeoran cuando el paciente se encuentra en una situación estresante. No se conoce la fisiopatología de este síndrome, y no existe ningún tratamiento farmacológico eficaz. Además de los pacientes con síndrome X, hay una serie de enfermos que no cumplen los criterios diagnósticos de este síndrome, pero presentan también molestias atípicas en el tórax. Estos pacientes que no reúnen los criterios diagnósticos del síndrome X reciben, generalmente, un diagnóstico de trastorno de ansiedad o de astenia vasorreguladora.

Como posible mecanismo fisiopatológico, se ha sugerido la existencia de alteraciones microvasculares, pero, hasta la fecha, no se ha podido demostrar la presencia de lesión progresiva que dé lugar a una miocardiopatía, y, por otro lado, se ha demostrado que el pronóstico de estos pacientes no difiere del de la población general de referencia (Opherk et al 1989). Por otro lado, se han propuesto también como posibles mecanismos fisiopatológicos la deficiencia de estrógenos, las alteraciones endoteliales y la presencia de una reserva anormal del flujo coronario. Con respecto a este último mecanismo, en un estudio controlado no se encontró ninguna diferencia entre los pacientes con síndrome X y los controles (Camici et al 1991).

Se ha informado de que los pacientes que sufren el síndrome X presentan una sensibilidad anormal durante el cateterismo del lado derecho del corazón, con molestia o dolor cuando se les realiza manipulación cardíaca mecánica o estimulación eléctrica (Cannon et al 1990). Además, hay varios estudios cuyos resultados indican que en el síndrome X podría desempeñar un papel importante la actividad anormalmente elevada del sistema nervioso simpático (Rosen et al 1995).

Los estudios con PET han demostrado que los pacientes con síndrome X presentan un patrón de activación cerebral similar al observado en los pacientes con angina de pecho secundaria a isquemia miocárdica; sin embargo, en los primeros la activación es más intensa en algunas zonas del sistema de protección cerebral (Rosen et al 1995), lo que parece indicar que en el síndrome X tiene lugar una gestión exagerada de las señales nerviosas procedentes del corazón.

Puede considerarse que el síndrome X forma parte del grupo de los síndromes de hipersensibilidad, como la fibromialgia, el síndrome de colon irritable y la gastritis. Estos síndromes se caracterizan por la existencia de un sistema nervioso autónomo hipersensible. Un bucle de retroalimentación positiva (Fig. 49.7) puede desarrollarse, en el cual la ansiedad activa un sistema nervioso cardíaco hipersensible, lo que provoca síntomas sugestivos de angina de pecho. Esto, a su vez, activa un sistema nervioso simpático que se encuentra permanentemente excitado, y toma el control del sistema nervioso cardíaco. En un estudio, se entregó a una serie de estudiantes de medicina un cuestionario sobre episodios de dolor torácico. Los resultados demuestran que la mayoría de los estudiantes participantes en el estudio habían tenido alguna vez una sensación de presión desagradable, opresión o dolor en situaciones de estrés, un hecho que podría explicar por qué en la Antigüedad se consideraba que el corazón era el «sensorium commune». Esta tendencia a sentir dolor o molestias en el tórax podría quedar condicionada, lo que daría lugar a una hipersensibilidad, que sería la base del dolor que refieren los pacientes con síndrome X. Por tanto, es obligatorio diagnosticar esta entidad clínica con el fin de descartar la presencia de otras enfermedades que pueden poner en peligro la vida del paciente. Además, cuando se establece un diagnóstico de síndrome de X en su debido momento, el paciente se tranquiliza y el médico puede explicarle la naturaleza de esta enfermedad. El diagnóstico también permite planificar la rehabilitación para intentar contrarrestar el bucle de retroalimentación positiva.

En un estudio, una serie de pacientes con síndrome X siguieron un programa de rehabilitación con entrenamiento físico estructurado. Los resultados demuestran que este grupo de pacientes consiguió alcanzar la misma forma física que el grupo control, y desplazar a la derecha la curva de respuesta al dolor, cuando se iba aumentado la intensidad del ejercicio (Fig. 49.8, Eriksson et al 2000). No obstante, debe tenerse en cuenta que es importante realizar un diagnóstico diferencial correcto para excluir la posibilidad de que el paciente tenga tanto el síndrome X como isquemia miocárdica. Existe un eje de sensibilidad al dolor torácico característico de la angina de pecho que va desde la isquemia miocárdica silente, en la cual el sustrato está presente pero el paciente no siente dolor, hasta el síndrome X, en el cual no se puede demostrar la presencia del sustrato (es decir, la isquemia miocárdica), pero el paciente queda incapacitado debido al dolor torácico. A lo largo de este eje, los pacientes con angina de pecho, generalmente, son más sensibles al dolor torácico provocado por la adenosina cuando se los compara con los controles sanos, mientras que estos últimos suelen ser más sensibles que los pacientes con isquemia miocárdica silente (Crea et al 1990, Eriksson et al 2000, Lagerqvist et al 1992; Fig. 49.9). Es interesante observar que el grado de activación del sistema de protección cerebral es más elevado en los pacientes que sufren el síndrome X que en los que tienen isquemia miocárdica silente (Rosen et al 1995).

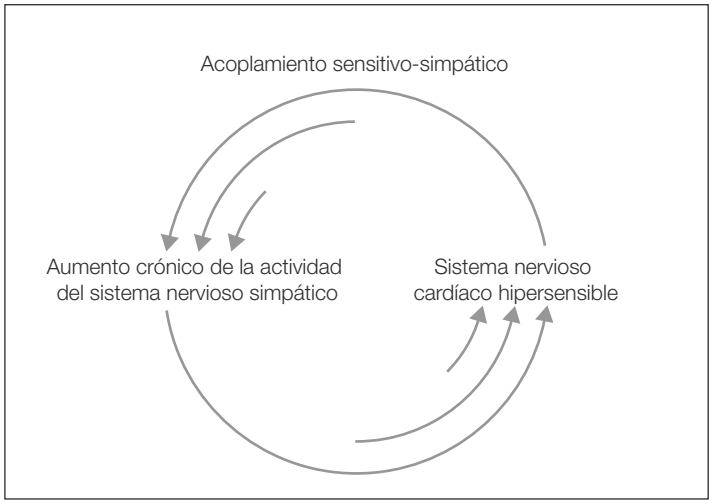


Fig. 49.7 Bucle de retroalimentación positiva en el síndrome X. El aumento crónico del tono simpático puede afectar a los nervios cardíacos, lo que da lugar a una hipersensibilidad cardíaca que, a su vez, mantiene el tono simpático elevado. (Reproducido de Eriksson et al 1995.)

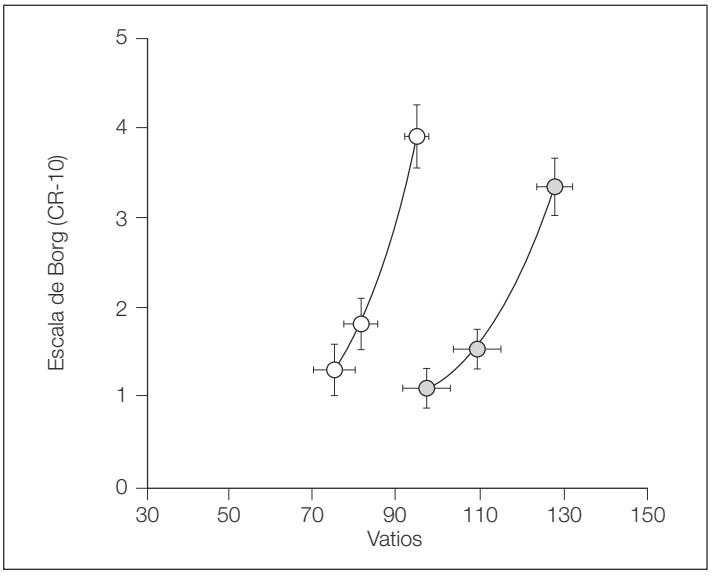


Fig. 49.8 Efecto de la rehabilitación con entrenamiento físico estructurado y supervisado en pacientes que padecían el síndrome X. Respuesta del dolor al ejercicio físico de intensidad creciente, antes (círculos blancos) y después (círculos grises), del entrenamiento. La curva dosis-respuesta del dolor torácico se desplazó hacia la derecha, y los pacientes adquirieron la misma capacidad de realizar ejercicio físico que las personas de su población de referencia. (Reproducido de Eriksson et al 2000. Elsevier Ltd. ©.)

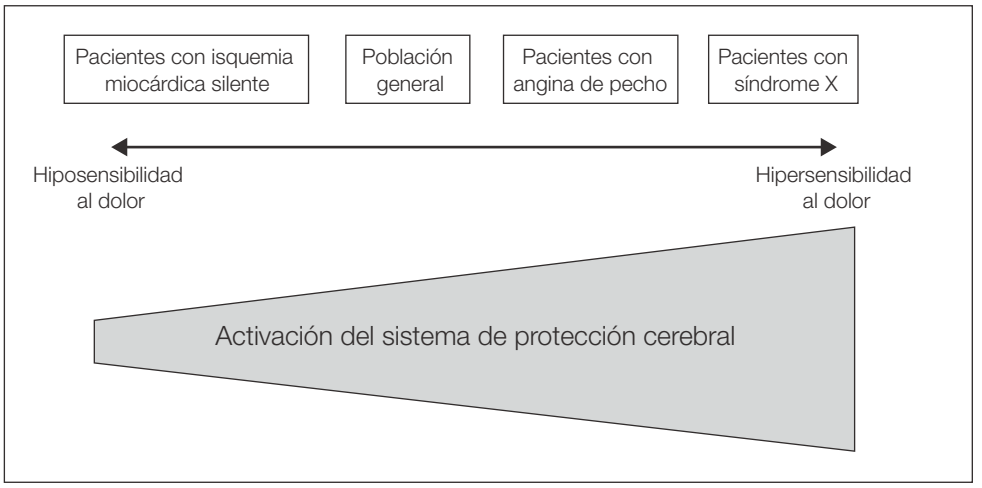


Fig. 49.9 Espectro de sensibilidad al dolor en diferentes poblaciones de pacientes con isquemia miocárdica/angina de pecho, y grado de activación de sistema de protección cerebral.

TRATAMIENTO DEL DOLOR TORÁCICO PROVOCADO POR LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

El dolor torácico secundario a la isquemia miocárdica (angina de pecho) es un síntoma de una enfermedad grave que puede poner en peligro la vida del paciente. En el caso del infarto agudo de miocardio, se consigue aliviar el dolor inmediatamente con morfina. Una parte del efecto analgésico parece deberse directamente a la acción de los receptores de los opiáceos situados en los aferentes cardíacos, pero también parece desempeñar un papel importante la disminución de la ansiedad. Otra parte del efecto analgésico se debe probablemente a la reducción de la precarga cardíaca, que da lugar a una disminución de la presión de llenado en el ventrículo izquierdo, y, por tanto, a una reducción de la isquemia subendocárdica.

Se administran por vía intravenosa bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos. Estos fármacos tienen un efecto directo sobre el consumo de oxígeno, ya que producen una disminución del pulso, de la presión sanguínea y de la contractibilidad, pero pueden tener también un efecto analgésico directo, ya que actúan sobre el sistema nervioso cardíaco. También suele utilizarse nitroglicerina, ya sea en infusión o por vía oral (mononitrato) o sublingual. Se considera que el principal efecto antiisquémico de la nitroglicerina consiste en la reducción de la precarga, aunque su acción vasodilatadora en la circulación coronaria también contribuye a contrarrestar el espasmo vascular, cuando éste se halla presente. Cuando se introdujeron en los centros médicos las unidades coronarias, el tratamiento del infarto agudo de miocardio era fundamentalmente farmacológico. Con los avances terapéuticos que se han producido en las últimas décadas, las estrategias de tratamiento se han hecho más enérgicas. La angina de pecho indica que se está produciendo una destrucción tisular, que debe detenerse lo antes posible. Por tanto, actualmente, los pacientes que están sufriendo un infarto agudo de miocardio son trasladados inmediatamente a la unidad de cateterismos coronarios, en la cual se realiza una angiografía coronaria con una ICTP con o sin endoprótesis vascular. Los pacientes a los cuales no puede realizarse este tratamiento son sometidos a RVC aguda o a terapia fibrinolítica. Los pacientes con angina de pecho inestable también son sometidos a un tratamiento enérgico, aunque en este caso, generalmente, la angiografía coronaria es subaguda. Los pacientes con angina de pecho estable son sometidos a angiografía coronaria programada con ICTP o, más tarde, a RVC.

A pesar de estas estrategias enérgicas de tratamiento y de los avances que se han producido en las últimas décadas, que se han traducido en una disminución de la mortalidad y en una mejora de la calidad de vida de estos enfermos, hay un grupo de pacientes en los que no es posible evitar las limitaciones a la calidad de vida provocadas por la angina de pecho. Estos pacientes se denominan «sin opción», «terminales» o «refractarios». En el Cuadro 49.7 aparece la definición del concepto de angina de pecho refractaria. En un estudio realizado con un grupo de pacientes que habían recibido un diagnóstico de angina de pecho refractaria de la clase CCS 3-4, una proporción importante sufría una ateroesclerosis coronaria, que pudo ser tratada con una ICTP (Rück et al 2005). Por tanto, la angina de pecho no es una enfermedad estática sino una dolencia crónica y progresiva que debe ser revaluada continuamente por el cardiólogo. Aproximadamente en el 25% de los pacientes, no es posible documentar la isquemia miocárdica mediante gammagrafía de perfusión en esfuerzo, lo que sugiere que puede haber otros factores distintos a la isquemia miocárdica que pueden provocar el dolor. Por tanto, para establecer un tratamiento racional es importante no sólo diagnosticar la ateroesclerosis coronaria sino también demostrar la isquemia miocárdica mediante gammagrafía de perfusión en esfuerzo o ecocardiografía de esfuerzo. Como se muestra en la Figura 49.6, existen varias estrategias que pueden ayudar al paciente a adaptarse a la enfermedad. La terapia cognitiva combinada con entrenamiento físico ha demostrado ser una estrategia de tratamiento eficaz para mejorar el dolor y la calidad de vida (Ketterer et al 2004, Hambrecht 2004), y, además, puede mejorar indirectamente la formación de colaterales coronarios. Por otro lado, la terapia regenerativa con terapia génica ha dado resultados prometedores en ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo en fase II, y, en la actualidad, se están llevando a cabo también ensayos clínicos con células madre. Los resultados provisionales de estos estudios indican que se puede disminuir el grado de isquemia miocárdica, y se ha informado repetidamente que se produce un importante efecto placebo sobre el dolor en estos pacientes. Otra estrategia de tratamiento consiste en la estimulación epidural de la médula espinal (véase Capítulo 37), que también proporciona una mejora de los síntomas y un aumento de la calidad de vida, por lo menos en algunos pacientes. Por desgracia, hasta la fecha, no se ha realizado ningún ensayo clínico controlado a doble ciego o casi a doble ciego para evaluar esta técnica. Teniendo en cuenta el importante efecto placebo que se ha informado muchas veces en estos pacientes, esta modalidad de tratamiento invasivo debe considerarse sólo como una terapia experimental, y no debe utilizarse sistemáticamente en la

Cuadro 49.7• Definición de la angina de pecho refractaria

Enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de angina de pecho provocada por insuficiencia coronaria en presencia de arteriopatía coronaria que no puede ser controlada mediante la combinación de terapia médica, angioplastia y revascularización coronaria. Debe demostrarse que la isquemia miocárdica reversible es la causa de los síntomas. Por crónico se entiende una duración de más de 3 meses.

ESC Joint Study Group (Maannheimer et al 2002)

práctica clínica. Es necesario realizar ensayos clínicos para comparar la estimulación epidural de la médula espinal con el placebo y con las terapias de entrenamiento físico y psicológico.

Desde esta perspectiva, el término angina de pecho «refractaria» puede no ser adecuado para describir un síndrome doloroso crónico que, en parte, se debe a la naturaleza progresiva de la enfermedad coronaria subyacente y, en parte, también, a la eficacia de las opciones de tratamiento actualmente disponibles. Quizás sería mejor hablar de angina de pecho persistente, para subrayar el carácter dinámico de esta enfermedad y la necesidad de que el cardiólogo revalúe continuamente la situación del paciente.

En la mayoría de casos, la angina de pecho suele hacer que el paciente busque atención médica inmediata. La mayoría de los pacientes con isquemia miocárdica silente o casi silente que tienen un pronóstico igual de malo que los pacientes con angina de pecho tienen una probabilidad más baja de recibir una atención médica adecuada. Esta situación sólo puede mejorar con campañas de información para la población general y con programas de formación dirigidos a los médicos. Es importante también aumentar la información y la sensibilización de los pacientes que presentan factores de riesgo de isquemia miocárdica silente, entre los que se encuentran los pacientes diabéticos que padecen alteraciones del sistema nervioso autónomo y los que son tratados con diálisis debido a una insuficiencia renal.

Otro grupo de pacientes que pueden tener una probabilidad más baja de recibir una atención médica adecuada es el formado por las personas que sufren una insuficiencia cardíaca secundaria a una cardiopatía isquémica. Si bien estos pacientes, generalmente, tienen una fracción de eyección baja y un ventrículo izquierdo remodelado, muchos de ellos pueden tener un miocardio en hibernación; es decir, se han adaptado a la isquemia crónica y tienen un rendimiento bajo del ventrículo izquierdo, poca actividad física y mala calidad de vida. Estos pacientes pueden tener una angina de pecho de perfil bajo o no presentar angina de pecho. Algunos de estos enfermos podrían beneficiarse de un tratamiento enérgico de la isquemia miocárdica.

DIFERENCIAS DE SEXO EN EL DOLOR TORÁCICO SECUNDARIO A LA ANGINA DE PECHO

Los resultados de varios estudios demuestran que las mujeres tienen más propensión que los hombres a sufrir una angina de pecho, y tienen menos probabilidad de presentar un episodio cardíaco concreto, como un infarto de miocardio, como manifestación primaria o secundaria de la arteriopatía coronaria (Braunwald et al 2001). Las mujeres, como promedio, tienen 10 años más que los hombres en el momento de la presentación, y la prevalencia de enfermedad coronaria angiográficamente demostrada varía mucho (incluso más que en los hombres) en función de la naturaleza del dolor torácico, de la edad de la paciente y de la presencia de factores de riesgo coronario (DeSanctis 1993).

En el caso de la angina de pecho estable, comparadas con los hombres, las mujeres tienen más edad y padecen otras enfermedades concomitantes, como hipertensión arterial, diabetes e insuficiencia cardíaca congestiva, pero tienen menos probabilidad de haber sufrido un infarto de miocardio anterior o una intervención coronaria (Braunwald et al 2001). Las mujeres con angina de pecho estable sufren más dolor en reposo y en situaciones de estrés psicológico que los hombres.

Las mujeres que sufren un infarto agudo de miocardio tienen más probabilidad que los hombres de sentir náuseas, palpitaciones y dolor en la mandíbula, cuello y espalda; sin embargo, se observa sudoración con menor frecuencia que en el caso de los hombres.

Estas diferencias de sexo complican aún más la evaluación de los pacientes que refieren dolor torácico agudo, sobre todo teniendo en cuenta que no se conocen bien los mecanismos fisiopatológicos responsables de estas diferencias. En los hallazgos angiográficos en los pacientes con infarto agudo de miocardio no se observan diferencias de sexo con respecto a la gravedad de la ateroesclerosis coronaria (Braunwald et al 2001). No obstante, DeSanctis et al han informado de un prevalencia más elevada de angina de pecho vasoespástica y «microvascular» entre las mujeres, y hay que tener en cuenta que estos síndromes están asociados con patrones atípicos de dolor torácico. Por otro lado, los síndromes caracterizados por dolor torácico en los que no se puede demostrar la presencia de signos de isquemia miocárdica son más frecuentes entre las mujeres que entre los hombres.

DOLOR DE ORIGEN NO CARDÍACO

Dolor torácico de origen desconocido

El dolor torácico sin signos de isquemia miocárdica ni de ninguna otra alteración anatómica o fisiológica es un problema frecuente en la práctica clínica. De entre los pacientes que buscan atención médica en los servicios de urgencia debido al dolor torácico, aproximadamente el 70% presenta dolor no isquémico de acuerdo con los resultados de la anamnesis, del ECG y de los análisis enzimáticos (Braunwald et al 2001). Si el dolor es persistente, a pesar de que el pronóstico es bueno en términos de supervivencia, se convierte en muchos casos en discapacitante, y suele tener consecuencias negativas sobre la calidad de vida y el empleo. Se trata de pacientes que, generalmente, utilizan muchos recursos sanitarios (Potts y Bass 1993). Suelen describir el dolor que sienten como urente, duradero, variable, relacionado con los latidos del corazón y constrictivo (opresivo). En muchos casos, el dolor no está relacionado con el esfuerzo físico, y la duración varía de unos pocos segundos a varios días. Los pacientes suelen localizar el dolor en la región situada debajo de la mama o en la zona precordial, y, en muchos casos, no se irradia.

Los estudios realizados en pacientes con dolor torácico de origen desconocido demuestran que una proporción de estos enfermos sufre algún trastorno psiquiátrico (Potts y Bass 1993), generalmente trastorno de angustia u otros trastornos de ansiedad. Se trata de pacientes que deben ser evaluados y seguidos cuidadosamente, y el médico siempre debe tener presente la posibilidad de que se produzca un cambio brusco en el estado de salud de este tipo de enfermos. En colaboración con el paciente, el médico debe decidir cuál es la mejor forma de tratar el dolor torácico (p. ej., rehabilitación física y determinados fármacos).

Dolor esofágico

El dolor que tiene su origen en el esófago es difícil de distinguir clínicamente del dolor provocado por la isquemia miocárdica (Richter 1995). El dolor torácico esofágico suele localizarse retroesternalmente, se irradia a la pared anterior del tórax y, en una minoría de pacientes, a la espalda. Puede acompañarse de contracciones musculares secundarias, hiperalgesia cutánea, sudoración y náuseas (Jänig & Häbler 1995). El esófago es un órgano que puede producir una serie de sensaciones muy variadas; por ejemplo, el paso de alimentos sólidos y líquidos puede dar lugar a una sensación de distensión suave o de calor o frío, que, a su vez, pueden provocar en el sujeto molestias o dolor (Cervero 1994).

Los estímulos adecuados para la provocación del dolor esofágico son (Cervero 1994, Procacci et al 1994, Richter 1995):

1. Irritación de la mucosa.
2. Distensión de la luz.
3. Contracciones musculares.

La irritación de la mucosa suele deberse, la mayoría de veces, al reflujo gastroesofágico de ácidos, y suele ir acompañado de dolor torácico (Areskog et al 1981, Davies et al 1982, Richter et al 1989). Una minoría de pacientes (en torno al 10%) con reflujo gastroesofágico tie-

nen dolor torácico como único síntoma (Richter 1991), y es frecuente que el reflujo curse sin síntomas (Richter 1995). El reflujo gastroesofágico se debe a una insuficiencia de las barreras fisiológicas antirreflujo, a una peristalsis defectuosa, a un fallo en el sistema de protección de la mucosa o a un llenado gástrico lento (Dubois 1995, Katzka & DiMarino 1995, Orlando 1995).

Si bien no se han encontrado quimiorreceptores específicos en el esófago, el ácido se considera el principal estímulo en el dolor esofágico (Richter et al 1989). Las disfunciones motoras del esófago también pueden ser provocadas por el ácido (Siegel y Hendrix 1963).

La estimulación de los mecanorreceptores es, probablemente, el principal factor provocador del dolor en la distensión del esófago (Ness y Gebhart 1990). Además, la distensión también puede reducir el flujo sanguíneo visceral, por lo que la isquemia también puede desempeñar un papel en la provocación del dolor en la distensión del esófago.

Las alteraciones de la motilidad del esófago se observan en algunas situaciones patológicas, como en el «esófago en cascanueces», el espasmo esofágico difuso y la hipertensión del esfínter inferior del esófago (contracción esofágica sostenida). Estas alteraciones de la motilidad pueden provocar reflujo del ácido y, por tanto, producir dolor torácico (Richter 1995). La isquemia de los músculos de la pared esofágica también puede provocar dolor (MacKenzie et al 1988). Se sabe que las alteraciones de la motilidad del esófago están asociadas con dolor torácico, y que afectan, aproximadamente, al 30% de los pacientes que sufren dolor torácico no cardíaco (Cannon et al 1990).

Los resultados obtenidos con manometría esofágica indican que puede existir una relación entre las ondas peristálticas y la sensibilidad nociceptiva visceral esofágica (Börjesson et al 1998). Se ha informado de que la electroestimulación nerviosa transcutánea disminuye este tipo de dolor.

Aneurismas aórticos

Mientras que la disección crónica suele ser indolora (Spitell et al 1993), la disección y la rotura aguda de la aorta en hasta el 96% de casos está asociada con un dolor torácico muy intenso de inicio brusco. Los pacientes suelen describir este tipo de dolor como «lacerante», «desgarrante», «vivo» y «punzante» (Spitell et al 1993). En una minoría de pacientes (aproximadamente, en el 20%), el dolor se desplaza, generalmente siguiendo la anatomía de la disección (Spitell et al 1993).

La localización del dolor en los pacientes con un aneurisma disecante de la aorta presenta una buena correlación con las estructuras anatómicas implicadas. Así, en el caso de los pacientes con dolor torácico anterior, más del 90% presenta afectación de la aorta ascendente (Spitell et al 1993). Los pacientes con disección de la aorta torácica descendente suelen referir dolor interescapular. El dolor que se irradia a la mandíbula, el cuello o la garganta, generalmente, está asociado con la afectación de la aorta ascendente, mientras que el dolor en la espalda, abdomen o extremidades inferiores suele estar asociado a la afectación de la aorta descendente.

Pulmones

El dolor que se origina en los pulmones afecta, en muchos casos, a la pleura. La pleura es sensible a los estímulos dañinos y a los diferentes estados patológicos que la afectan, como la embolia pulmonar con infarto pulmonar, la neumonía, la pleuritis y el cáncer. El dolor que se origina en la pleura suele describirse como continuo, y se agrava con la tos, la inspiración profunda, los movimientos del tórax y los cambios de posición del cuerpo.

Procacci ha propuesto la hipótesis de que el dolor de la pleuritis tiene su origen en dos componentes mecánicos: uno, debido a la fricción que tiene lugar entre las dos superficies pleurales adyacentes, y otro, debido al estiramiento de la pleura que se produce durante la inspiración. Estos dos procesos actúan junto con la hipersensibilidad tisular inflamatoria, que provoca la liberación, en el líquido pleural, de sustancias que provocan dolor (Procacci et al 1994).

En el caso de la embolia pulmonar, suele observarse disnea y taquipnea (Goldhaber et al 1999). La disnea grave, el síncope y la cianosis son signos de embolia pulmonar grave que puede poner en peligro la vida del paciente. La aparición de dolor torácico en la embolia pulmonar puede ser una indicación de que la embolia es pequeña y está localizada en el sistema arterial pulmonar distal, cerca de la pleura. La mitad de los pacientes con embolia pulmonar refieren dolor torácico, y puede ser difícil para el paciente distinguir la disnea y las palpitaciones de la opresión y las molestias torácicas durante la embolia pulmonar masiva potencialmente mortal.

CONCLUSIONES

La anamnesis obtenida a partir del propio paciente sigue siendo la herramienta más importante para distinguir entre las muchas causas de las molestias torácicas. Cuando se obtiene la anamnesis de un paciente que se queja de molestias o de dolor en el tórax, es importante pedir al enfermo que describa la duración, intensidad, características y localización del dolor, así como los factores que lo precipitan o agravan. El dolor que se origina en el corazón suele tener su origen en la isquemia miocárdica producida por el suministro deficiente de oxígeno al miocardio. La angina de pecho está relacionada con el ejercicio físico, y produce isquemia miocárdica reversible, mientras que el infarto de miocardio provoca lesión miocárdica irreversible. Sin embargo, en muchos casos la isquemia miocárdica no va acompañada de dolor ni de molestias, en cuyo caso se habla de isquemia miocárdica silente. El dolor torácico procedente del corazón debe distinguirse del que se origina en el esófago o en los pulmones, así como del dolor que acompaña a la disección o rotura de los aneurismas aórticos.

Bibliografía

Albertsson P 1996 The syndrome of angina pectoris with normal coronary angiogram. Thesis. University of Göteborg

Areskog M, Tibbling L, Wranne B 1981 Non-infarction coronary unit patients. Acta Medica Scandinavica 209:51–57

Armour J A 1991 Anatomy and function of the intrathoracic neurons regulating the mammalian heart. In: Zucker I H, Gilmore J P (eds) Reflex control of the circulation. CRC Press, Boca Raton, p 1–37

Armour J A, Huang M H, Pelleg A et al 1994 Activity of in situ canine nodose ganglion cardiac afferent neurons responsive to mechanoreceptor and/or chemoreceptor inputs. Cardiovascular Research 28:1218–1225

Bardenheuer H, Hofling B, Fabry A et al 1987 Increased adenosine production by the heart during acute coronary occlusion in man. Anesthesiology 67:A31

Bennet J R, Atkinsson M 1966 The differentiation between oesophageal and cardiac pain. Lancet 2:1123–1127

Berger J P, Buclin T, Haller E et al 1990 Right arm involvement and pain extension can help to differentiate coronary disease from chest pain of other origin: a prospective emergency ward study of 278 consecutive patients admitted for chest pain. Journal of Internal Medicine 227:165–172

Biaggioni I, Killian T J, Mosqueda-Garcia R et al 1991 Adenosine increases sympathetic nerve traffic in humans. Circulation 83:1668–1675

Bleehen T, Keele C A 1977 Observations on the algogenic actions of adenosine compounds on the human blister base preparation. Pain 3:367–377

Börjesson M, Pilhall M, Eliasson T et al 1998 Esophageal visceral pain sensitivity. Effects of TENS and correlation with manometric findings. Digestive Diseases and Sciences 43:1621–1628

Braunwald E, Zipes D, Libby P (eds) 2001 Heart disease – a textbook of cardiovascular medicine, 6th edn. W B Saunders, Philadelphia

Camici P G, Maraccini E, Lorenzoni R et al 1991 Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with Syndrome X: response to pacing stress. Journal of the American College of Cardiology 17:1461–1471

Cannon R, Quyyumi A A, Schenke W H et al 1990 Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries. Journal of the American College of Cardiology 16:1359–1366

Cervero F 1994 Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. Physiological Reviews 74:95–138

Christie L G, Conti C R 1981 Systematic approach to the evaluation of angina-like chest pain. American Heart Journal 102:897

Cohn P J 1985 Silent myocardial ischemia: classification, prevalence, and prognosis. American Journal of Medicine 79(3A):2–6

Collins P, Fox K M 1990 Pathophysiology of angina. Lancet 335:94–96

Cox J, Naylor C D 1992 The Canadian Cardiovascular Society Grading Scale for angina pectoris: is it time for refinements? Annals of Internal Medicine 117:677–683

Crea F, Pupita G, Galassi A R 1990 Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. Circulation 81:165–173

Davies H A, Jones D B, Rhodes J 1982 Esophageal angina as the cause of chest pain. Journal of the American Medical Association 248(18):2274–2278

Davies E J, Bencivelli H, Chierchia S et al 1991 Sequence and magnitude of ventricular volume changes in painful and painless myocardial ischemia. Circulation 71:310–319

DeSanctis R W 1993 Clinical manifestations of coronary artery disease: chest pain in women. In: Wenger N K, Speroff L, Packard B (eds) Cardiovascular health and disease in women. Le Jacq Communications, Greenwich, CT, p 67

Droste C 1989 Schmerzperception und peripheres schmerzlokalisaation bei Angina Pectoris. Zeitschrift fur Kardiologie 78:211–213

Dubois A 1995 Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. Role of gastric factors. In: Castell D O (ed) The esophagus, 2nd edn. Little, Brown, Boston, p 469–479

Edlund A, Fredholm B B, Patriani P et al 1983 Release of two vasodilators – adenosine and prostacycline – from isolated rabbit hearts during controlled hypoxia. Journal of Physiology 340:487–501

Eldar M, Schulhoff N, Ohlstein E et al 1992 The pain of myocardial ischemia: is it mediated by bradykinin? European Heart Journal 13(Suppl.):363 [abstract]

Eriksson B 1999 Angina pectoris: neurophysiological mechanisms – with special references to adenosine and Syndrome X. Karolinska Institutet, Stockholm

Eriksson B, Vourisalo D, Sylvén C 1994 Diagnostic potential of chest pain characteristics in coronary care. Journal of Internal Medicine 235:473–478

Eriksson B, Svedenhag J, Martinsson A et al 1995 Effect of epinephrine infusion on chest pain in Syndrome X in the absence of signs of myocardial ischemia. American Journal of Cardiology 75:241–245

Eriksson B E, Tyni-Lenné R, Svedenhag J et al 2000 Physical training in Syndrome X. Physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X. Journal of the American College of Cardiology 36:1619–1625

Everts B, Karlson B W, Währborg P et al 1996 Localization of pain in suspected acute myocardial infarction in relation to final diagnosis, age and sex, and site and type of infarction. Heart and Lung 25:430–437

Fuller R N, Maxwell D L, Conradsson R B et al 1987 Circulatory and respiratory effects of infused adenosine in conscious man. British Journal of Clinical Pharmacology 24:306–317

Goldhaber S Z, Visani L, De Rosa M 1999 Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 353:1386–1389

Hashino T, Ikeda H, Ueno T et al 1996 Aminophylline reduces cardiac ischemic pain during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Journal of the American College of Cardiology 28(7):1725–1731

Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S 2004 Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. Circulation 179:1371–1378.

Heberden W 1772 Some account of a disorder of the breast. Medical Transactions 2:59–67

Herrick J B 1912 Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. Journal of the American Medical Association 59:2015–2021

Hochachka P W, Mommsen T P 1983 Protons and anaerobiosis. Science 219(4588):1391

Huang M H, Sylvén C, Horackova M et al 1995 Cardiac sensory neurons tonically activated by endogenous adenosine and substance P. American Journal of Physiology 269:R318–332

Inoue M, Hifumi K, Kurahashi K et al 1987 Effects of anoxia and ischemia on uptake of catecholamines in perfused rat heart. European Journal of Pharmacology 141(2):203–207

Jänig W, Häbler H J 1995 Visceral–autonomic integration. In: Gebhart G F (ed) Visceral pain. IASP Press, Seattle, p 311–348

Jonzon B, Sylvén C, Kaijser L 1989 Theophylline during pain in the ischemic forearm test. Cardiovascular Research 23:807–809

Kannel W B, Abbot R D 1984 Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. New England Journal of Medicine 311:1144–1147

Karlsson B W, Herlitz J, Petterson P et al 1991 Patients admitted to the emergency room with symptoms indicative of acute myocardial infarction. Journal of Internal Medicine 230:251–258

Kastrup J, Jørgensen E, Rück A 2005 Efficacy of direct intramyocardial plasmid VEGF-A_{165} gene therapy in patients with stable severe angina pectoris – A randomized double-blind placebo-controlled Study—The Euroinject One Trial. Journal of the American College at Cardiologists 45:982–8

Ketterer M W, Mahr G, Cao J J et al 2004 What's 'unstable' in unstable angina? Psychosomatics 45:185–196

Katzka D A, DiMarino A J 1995 Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: LES incompetence and esophageal clearance. In: Castell D O (ed) The esophagus, 2nd edn. Little, Brown, Boston, p 443–454

Keefer S, Resnik W H 1928 Angina pectoris: a syndrome caused by anoxemia of the myocardium. Archives of Internal Medicine 41:769–807

Keele C A, Armstrong D 1964 Substances producing pain and itch. In: Barcroft H, Dawson H, Paton W D M (eds) Monographs of the Physiological Society, No 12. Arnold, London, p 89–106

Kemp H, Vokonas P, Cohn P et al 1973 The anginal syndrome associated with normal coronary angiograms: report of a six year experience. American Journal of Medicine 54:735–742

Klement W, Arndt J O 1992 Adenosine does not evoke pain from venous paravascular nociceptors in the human. Cardiovascular Research 26:186–189

Lagerqvist B, Sylvén C, Hedenstrröm H et al 1990a Intravenous adenosine but not its first metabolite inosine provokes chest pain in healthy volunteers. Journal of Cardiovascular Pharmacology 16:173–176

Lagerqvist B, Sylvén C, Beermann B et al 1990b Intracoronary adenosine causes angina pectoris like pain – an inquiry into the nature of visceral pain. Cardiovascular Research 24:609–613

Lagerqvist B, Sylvén C, Waldenström A 1992 Lower threshold for adenosine-induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms. British Heart Journal 68:282-285

Lewis T 1932 Pain in muscular ischemia – its relation to anginal pain. Archives of Internal Medicine 49:713–727

MacKenzie J, Belch J, Land D et al 1988 Oesophageal ischaemia in motility disorders associated with chest pain. Lancet 2(8611):592–595

Malliani A 1986 The elusive link between transient myocardial ischemia and pain. Circulation 73:201–204

Malliani A, Lombardi F 1982 Consideration of the fundamental mechanisms eliciting cardiac pain. American Heart Journal 103:575–578

Mannheimer C, Camici P, Chester M R et al 2002 The problem of chronic refractory angina: report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina.European Heart Journal 23:355–370

Marzilli M, Klassen G A, Marracini P et al 1989 Coronary effects of adenosine in conscious man. European Heart Journal 10(Suppl F):78–81

Maseri A, Crea F, Kaski J C et al 1992 Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. Progress in Cardiovascular Disease 35:1–8

Ness T J Gebhart G F 1990 Visceral pain: a review of experimental studies. Pain 41:167–234

Nesto R W, Kowalchuk G J 1987 The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. American Journal of Cardiology 57:23C–30C

Nowak J, Hagerman I, Ylén M et al 1993 Electrocardiogram signal variance analysis in the diagnosis of coronary artery disease – a comparison with exercise stress test in an angiographically documented high prevalence population. Clinical Cardiology 16:671–682

Nyman I, Areskog M, Areskog N H et al 1993 Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. Journal of Internal Medicine 234:293–301

Obrastzow W P, Straschesko N D 1910 Zur kenntnis der thrombose der koronararterien des herzens. Zeitschrift fur Klinische Medizin 71:116–132

Olgart L 1998 Concepts of pain modulation. Nordisk Medicin 113:6–12

Opherk D, Schuler G, Wettaur K et al 1989 Four year follow up in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms (Syndrome X). Circulation 80:1610–1616

Orlando R C 1995 Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: esophageal epithelial resistance. In: Castell D O (ed) The esophagus, 2nd edn. Little, Brown, Boston, p 455–468

Pasceri V, Lanza G A, Patti G et al 1996 Preconditioning by transient myocardial ischemia confers protection against ischemia-induced ventricular arrhythmias in variant angina. Circulation 94(8):1850–1856

Pernow B, Sahlin B, Wahren J et al 1975 Leg blood flow and muscle metabolism in occlusive arterial disease of the leg before and after reconstructive surgery. Clinical Science and Molecular Medicine 49:265–275

Potts S G, Bass C M 1993 Psychosocial outcome and use of medical resources in patients with chest pain and normal or near-normal coronary arteries: a long term follow up study. Quarterly Journal of Medicine 86(9):583–593

Procacci P, Moresca M, 1985 Historical considerations of cardiac pain. Pain 22:325–335

Procacci P, Zoppi M, Maresca M 1994 Heart and vascular pain. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 541–544

Rafflenbeul W, Bassenge E, Lichtlen P 1989 Competition between endothelium-dependent and nitroglycerin induced coronary vasodilatation. Zeitschrift fur Kardiologie 78(Suppl 3):45–47

Richter J E 1991 Investigation and management of non-cardiac chest pain. Ballière's Clinical Gastroenterology 5(2):281–306

Richter J E 1995 The esophagus and noncardiac chest pain. In: Castell D O (ed) The esophagus, 2nd edn. Little, Brown, Boston, p 699–724

Richter J E, Bradley L A, Castell D O 1989 Esophageal chest pain: current controversies in pathogenesis, diagnosis and therapy. Annals of Internal Medicine 110:66–78

Rosen S D, Paulesu E, Frith C D et al 1994a Central nervous pathways mediating angina pectoris. Lancet 344:147–150

Rosen S D, Uren N G, Kaski J C et al 1994b Coronary vasodilator reserve, pain perception and sex in patients with Syndrome X. Circulation 90:50–60

Rosen S D, Paulesu E, Frackowiak R S J et al 1995 Regional brain activation compared in angina pectoris and Syndrome X. Circulation (Suppl I):651

Rosen S D, Paulesu E, Nihoyannopoulos P 1996 Silent ischemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia. Annals of Internal Medicine 124:939–949

Rück R, Drvota V, Kastrup J et al 2005 How refractory is refractory angina pectoris? A three-year follow-up of 225 patients. (Submitted)

Sampson J J, Cheitlin M M 1971 Pathophysiology and differential diagnosis of cardiac pain. Progress in Cardiovascular Diseases 23:507–531

Sarkar N, Ruck A, Kallner G et al 2001 Effects of intramyocardial injection of phVEGF-A165 as a sole therapy in patients with refractory coronary artery disease – a 12 month follow-up angiogenic gene therapy. Journal of Internal Medicine 250(5):367–368

Sawynok J, Sweeney M I 1989 The role of purines in nociception. Neuroscience 32:557–569

Sawynok J, Sweeney M I, White T D 1986 Classification of adenosine receptors mediating antinociception in rat spinal cord. British Journal of Pharmacology 88:923–930

Segerdahl M, Ekblom A, Sollevi A 1995 Adenosine increases the cutaneous heat pain threshold in healthy volunteers. Acta Anaesthesia Scandinavica 39:717–722

Siegel C I, Hendrix T R 1963 Esophageal motor abnormalities induced by acid perfusion in patients with heartburn. Journal of Clinical Investigation 42(5):686–695

Sollevi A 1992 Adenosine infusion during isoflurane-nitrous oxide anaesthesia: indications of perioperative analgesic effect. Acta Anaesthesia Scandinavica 36:595–599

Spertus J A, Winder J A, Dewhurst T A et al 1995 Development and evaluation of the Seattle angina questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology 25(2):333–341

Spitell P C, Spitell J A Jr, Joyce J W et al 1993 Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 though 1990). Mayo Clinic Proceedings 68:642

Stråât E, Edlund A, Henriksson P 1992 Improved working capacity in patients with ischemic heart disease during a 10-day treatment with oral theophylline. Journal of Internal Medicine 232:53–58

Sylvén C 1993 Mechanisms of pain in angina pectoris – a critical review of the adenosine hypothesis. Cardiovascular Drugs and Therapy 7:745–759

Sylvén C 1997 Neurophysiological aspects of angina pectoris. Zeitschrift fur Kardiologie 86(Supp 1):95–105

Sylvén C, Beermann B, Jonzon B et al 1986 Angina pectoris-like pain provoked by i.v. adenosine in healthy volunteers. British Medical Journal 293:227–230

Sylvén C, Jonzon B, Brandt R et al 1987 Adenosine provoked angina pectoris-like pain – time characteristics, influence of autonomic blockade and naloxone. European Heart Journal 8:738–743

Sylvén C, Beermann B, Edlund A et al 1988a Provocation of chest pain in patients with coronary insufficiency using the vasodilator adenosine. European Heart Journal 9(Suppl N):6–10

Sylvén C, Kaijser L, Jonzon B et al 1988b Effects of close intraarterial adenosine on forearm ischemic-like pain. Cardiovascular Research 22:674–678

Ter Horst G J (ed) 2000 The nervous system and the heart. Humana Press, Totowa, NJ

Turiel M, Galassi A R, Glazier J J 1987 Pain threshold and tolerance in women with Syndrome X and women with stable angina pectoris. American Journal of Cardiology 660:503–508

Ushida Y, Murao S 1975 Acid induced excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibers. American Journal of Physiology 228:33–37

Weaver L C, Danos L M, Oehl R S et al 1981 Contrasting reflex influences of cardiac afferent nerves during coronary occlusion. American Journal of Physiology 240(4):H620–629

Webb S C, Poole-Wilson P A 1986 Potassium exchange in the human heart during atrial pacing and myocardial ischemia. British Heart Journal 55:554–559

Zbinden R, Zbinden S, Windecker S 2004 Direct demonstration of coronary collateral growth by physical endurance exercise in a healthy marathon runner. Heart 90:1350–1351.

CAPÍTULO 50

El dolor abdominal en la práctica clínica

Heng Yu Wong y Emeran A. Mayer

Resumen

El diagnóstico del dolor abdominal es una tarea complicada a la que los médicos tienen que enfrentarse con mucha frecuencia. Las causas del dolor abdominal oscilan desde enfermedades que pueden ser mortales hasta alteraciones con una mortalidad muy baja pero que pueden tener una influencia muy negativa en la calidad de vida relacionada con la salud. Aunque el dolor abdominal agudo de etiología orgánica suele deberse a estímulos nocivos fácilmente identificables, el dolor crónico generalmente aparece en ausencia de una causa nociceptiva identificable, y, en tal caso, se habla de dolor gastrointestinal funcional. En este capítulo se discuten los criterios más importantes que pueden ayudar al médico a realizar un diagnóstico preciso.

Los trastornos gastrointestinales funcionales (TGIF) representan el grupo diagnóstico más habitual en los pacientes que presentan dolor abdominal. El aumento en la percepción de los estímulos viscerales parece ser el mecanismo fisiopatológico clave en la mayoría de las TGIF, y esta hipersensibilidad visceral parece deberse, fundamentalmente, a mecanismos centrales, más que periféricos, de la modulación del dolor. El aumento de la capacidad de respuesta de las redes centrales encargadas de la modulación del dolor y los factores de estrés tanto físicos como psíquicos pueden explicar los hallazgos clínicos encontrados en los pacientes con TGIF. Si bien el tratamiento tanto médico como quirúrgico del dolor abdominal nociceptivo agudo es muy eficaz, el tratamiento del dolor gastrointestinal funcional sigue siendo bastante insatisfactorio. Este capítulo se ocupa también del tratamiento farmacológico y psicológico del dolor abdominal.

INTRODUCCIÓN

El dolor abdominal es un síntoma muy frecuente tanto en niños como en adultos, y es uno de los principales motivos de consulta al médico. El dolor abdominal puede ser una señal de aviso de que se ha producido una lesión tisular crónica o aguda o lesión en los órganos situados en la cavidad abdominal (dolor nociceptivo), pero también puede indicar la existencia de una alteración crónica recidivante, en cuyo caso, generalmente, no es posible encontrar ninguna alteración anatómica (dolor funcional o neuropático). En el primer caso, el diagnóstico puede hacerse rápidamente, y el tratamiento de la alteración que provoca el dolor suele dar, como resultado, una mejoría inmediata de éste. Sin embargo, en el caso del dolor funcional o neuropático, habitualmente el diagnóstico se hace por exclusión de otras causas y enfermedades, y los tratamientos actualmente existentes no suelen dar resultados satisfactorios.

El dolor de origen visceral representa la mayoría de las presentaciones clínicas del dolor abdominal, si bien el médico siempre tiene que considerar la posibilidad de que se trate de una causa no visceral. Aunque la fisiología y la fisiopatología del dolor visceral y somático tiene muchos elementos en común, es importante tener en cuenta el significado funcional diferente de estos dos tipos de dolor. El dolor somático, generalmente, sirve al organismo para identificar, localizar y evaluar rápidamente el estímulo nociceptivo, y responder a él de manera adecuada. En el caso del dolor agudo, esto implica alejarse del estímulo o, si es posible, eliminarlo. En el caso del dolor crónico, el dolor somático hace que el sujeto mantenga la parte lesionada o dañada de su cuerpo inmóvil o protegida, para permitir que sane y se recupere.

Por el contrario, el dolor visceral no proporciona al sujeto muchas opciones de respuesta voluntaria. La lesión tisular en las vísceras, generalmente, provoca una serie de respuestas reflejas del sistema nervioso autónomo que están más allá del control del sujeto, y la experiencia consciente del dolor visceral puede considerarse un epifenómeno. Por ejemplo, la inflamación aguda del aparato digestivo provoca la activación de las respuestas reflejas del sistema autónomo dirigidas a expulsar o eliminar el organismo infeccioso o la toxina que ha provocado la inflamación, lo que, a su vez, desemboca en la resolución de los síntomas (p. ej., vómitos y diarrea). En el caso de la obstrucción aguda de una víscera, la respuesta refleja del sistema nervioso autónomo consiste en la aparición de ondas peristálticas muy intensas dirigidas a resolver la obstrucción, y la perforación de una víscera da lugar a un patrón de inhibición motora (íleo) cuyo objetivo es minimizar la pérdida de contenidos gastrointestinales en el interior de la cavidad abdominal. Por las mismas razones, la inflamación o la irritación crónica de las vísceras no suele producir dolor abdominal, aparentemente debido a la activación de los mecanismos endógenos de inhibición del dolor.

Este capítulo trata de algunos elementos clave que son útiles para el diagnóstico del dolor abdominal crónico y agudo. A continuación, se exponen algunas características importantes de las distintas opciones de tratamiento de los TGIF. Para una discusión detallada de los mecanismos básicos del dolor visceral, del dolor torácico no cardíaco y del dolor pélvico, véanse los Capítulos 48, 49, 51 y 52.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DOLOR ABDOMINAL

El dolor abdominal puede deberse a un gran número de causas y mecanismos fisiopatológicos (Tablas 50.1 y 50.2 y Cuadro 50.1). Sin embargo, en la mayoría de los casos, el médico es capaz de acotar las posibilidades diagnósticas con bastante rapidez, quedando sólo unos cuantos diagnósticos posibles. Por tanto, en vez de recorrer una larga lista de diagnósticos diferenciales, es preferible basar el proceso de toma de decisiones en unas cuantas características clave: dolor crónico frente a dolor agudo, patrón temporal y características del dolor, factores moduladores y factores asociados.

Dolor abdominal crónico frente a dolor abdominal agudo

El criterio clave para acotar las posibilidades en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal se basa en la naturaleza crónica o aguda del dolor. No obstante, mientras que el dolor crónico siempre refleja un

Tabla 50.1 Causas del dolor abdominal agudo y sus principales características

Diagnóstico	Localización	Inicio	Patrón temporal	Factores que alivian o intensifican el dolor	Características asociadas
Inflamación parietal					
Colecistitis aguda	Cuadrante superior derecho; a veces epigástrico; localizado; se irradia al hombro o al omóplato	Rápido	Constante	Se agrava con la ingesta de alimentos y con la inspiración profunda	Fiebre, leucocitosis
Colangitis aguda	Cuadrante superior derecho o epigástrico; localizado; se irradia al omóplato o a la espalda	Rápido	Constante; cuando no hay afectación parietal, el dolor puede ser de tipo cólico	Se agrava con la ingesta de alimentos	Fiebre, temblores, escalofríos; ictericia; leucocitosis; hiperbilirrubinemia; resultados positivos en las pruebas de función hepática (colestática o de patrón mixto)
Pancreatitis aguda	Epigástrico o periumbilical; localizado; se irradia directamente a la zona media de la espalda	Rápido	Constante	Se agrava en decúbito supino; se alivia al sentarse con la espalda erguida o al adoptar la posición fetal	El paciente puede tener antecedentes de ingesta abusiva de alcohol, pancreatitis, hiperlipemia o consumo de ciertos fármacos; fiebre; vómitos, leucocitosis marcada; hiperamilasemia
Apendicitis aguda	Periumbilical al principio; luego, en el cuadrante inferior derecho; al principio es difuso; luego, localizado	Gradual	Generalmente constante; al principio puede ser de tipo cólico	Cuando está localizado en el cuadrante superior derecho, se agrava por la tos y al moverse	Fiebre, leucocitosis
Diverticulitis aguda	Generalmente, en el cuadrante inferior izquierdo; si la enfermedad está en el lado derecho, el dolor puede localizarse en el cuadrante inferior derecho; localizado	Gradual	Constante cuando es intenso	Se agrava al moverse	Heces sanguinolentas, fiebre, leucocitosis
Perforación de una víscera	Dolor generalizado	Repentino	Constante	Se agrava al moverse	Fiebre, rigidez abdominal, dolor de rebote en la palpación, ausencia de ruidos hidroaéreos, leucocitosis
Peritonitis bacteriana espontánea	Generalizado, pero algunos pacientes no sienten dolor	Gradual	Constante	Ninguno	Ascitis importante; signos de hepatopatía crónica; puede haber fiebre, pero puede ser de pocos grados o estar ausente en el caso de los pacientes con hepatopatía crónica; leucocitosis (la cifra leucocítica puede ser normal en los pacientes con hepatopatía en fase avanzada). Líquido peritoneal: aumento del número de células, niveles bajos de albúmina
Inflamación visceral					
Infecciosa Enterocolitis	Variable; generalmente por debajo del ombligo; difuso	Rápido	Tipo cólico	Se agrava con la ingesta de alimentos; puede mejorar parcialmente con la defecación	Diarrea (puede ser sanguinolenta, dependiendo del patógeno), tenesmo, leucocitosis, los cultivos de sangre para bacterias, parásitos o *Clostridium difficile* pueden dar resultados positivos
Vascular					
Colitis aguda isquémica	Periumbilical o en la parte inferior del abdomen	Repentino (si la causa es un émbolo) o rápido	Puede ser constante o de tipo cólico	Se agrava con la ingesta de alimentos	Heces sanguinolentas, dolor más intenso de lo que permiten explicar los hallazgos de la exploración física; fibrilación auricular, soplo en el lado izquierdo del corazón, leucocitosis

Tabla 50.1 Causas del dolor abdominal agudo y sus principales características (*Cont.*)

Diagnóstico	Localización	Inicio	Patrón temporal	Factores que alivian o intensifican el dolor	Características asociadas
Disección de un aneurisma aórtico	Epigástrico o periumbilical; difuso	Repentino	Constante	Ninguno	Los pacientes describen el dolor como lacerante, se irradia a la espalda, pulso femoral asimétrico, masa abdominal en expansión, soplo audible en la auscultación del abdomen, hipotensión arterial
Infarto esplénico	Cuadrante superior izquierdo	Repentino	Constante	Ninguno	Se puede escuchar un roce en la auscultación del bazo; el paciente suele presentar factores de riesgo de episodios embólicos
Obstrucción visceral					
Obstrucción intestinal (vólvulo, invaginación intestinal, adherencias, cáncer, hernia estrangulada)	Central; puede ser generalizado; difuso	Gradual o rápido, dependiendo de la etiología	Tipo cólico	Se agrava con la ingesta de alimentos	Los vómitos son una característica prominente; ruidos intestinales de tintineo
Coledocolitiasis	Epigástrico o en el cuadrante superior derecho; difuso	Rápido	Tipo cólico, los episodios suelen durar varias horas	Se agrava con la ingesta de alimentos	Ictericia, aumento de los niveles de bilirrubina, resultados positivos en las pruebas de función hepática (colestática o de patrón mixto)
Cálculos en el uréter	En cualquiera de los dos costados; difuso	Rápido	Tipo cólico	Ninguno	Hematuria; se irradia a los testículos o a la zona interior del muslo o a la ingle
Retención aguda de orina	Suprapúbico, localizado	Rápido	Constante	Se agrava con la tos y al moverse	Vejiga palpable, puede haber prostatomegalia o retención de heces
Distensión capsular					
Congestión hepática (insuficiencia cardíaca, Budd-Chiari, hepatitis alcohólica)	Cuadrante superior derecho, localizado	Gradual	Constante	Ninguno	Ingesta abusiva de alcohol, ictericia, hepatomegalia, signos de insuficiencia cardíaca, reflujo hepatoyugular ausente en Budd-Chiari, resultados positivos en las pruebas de función hepática; puede haber sensibilidad anormal muy marcada a la palpación en el hígado
Pielonefritis	En cualquiera de los dos costados, localizado	Gradual	Constante	Ninguno	Fiebre, hematuria, aumento del número de células en la orina
Embarazo ectópico	Cuadrante inferior derecho o izquierdo, localizado	Gradual (repentino si hay rotura)	Constante	Ninguno	Amenorrea, hemorragia vaginal no menstrual, masa en los anexos uterinos, resultado positivo en la prueba del embarazo
Absceso ovárico o en las trompas de Falopio	Cuadrante inferior derecho o izquierdo, localizado	Gradual	Constante	Ninguno	Fiebre, masa en los anejos uterinos, leucocitosis

proceso patológico crónico, el dolor agudo puede ser el reflejo de un episodio intraabdominal único o ser la primera manifestación de un proceso crónico o de una recidiva de una enfermedad crónica ya existente. Por ejemplo, la úlcera duodenal puede presentarse de forma aguda y por primera vez en la historia del paciente en forma de perforación, o puede presentarse como un trastorno crónico con dolor epigástrico recidivante durante muchos años. La colelitiasis es una enfermedad crónica; sin embargo, la primera manifestación puede ser el abdomen agudo. El dolor abdominal que tiene su origen en una inflamación del páncreas puede presentarse como un episodio intraabdominal único (p. ej., la pancreatitis producida por cálculos biliares) o puede presentarse en forma de episodios crónicamente recidivantes de dolor agudo e intenso, en el caso de la pancreatitis crónica. Por otro lado, algunos pacientes con pancreatitis crónica presentan dolor crónico. En

Tabla 50.2 Causas del dolor abdominal crónico y sus principales características

Diagnóstico	Localización	Patrón temporal	Factores que alivian o intensifican el dolor	Características asociadas	Factores psicosociales	Síntomas extraabdominales, patología asociada, otros diagnósticos
Inflamatorio						
Esofagitis por reflujo erosivo	Epigástrico o retroesternal; difuso	Intenso: persistente; ligero: remite o recidiva	Se agrava en decúbito supino y con la ingesta de alimentos	Exceso de ácido Antecedentes de consumo de: AINE, alendronato, antagonistas del calcio, α y β bloqueantes, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos	Ninguno	Síntomas extraesofágicos: asma, laringitis, irritación de garganta, bronquitis o neumonía recidivante, tos crónica, erosión dental, sinusitis Patología asociada y otros diagnósticos: esclerodermia, diabetes mellitus, síndrome de Zollinger-Ellison, obesidad, embarazo
Úlcera gastroduodenal	Epigástrico o en el cuadrante superior derecho, localizado	Persistente	La ingesta de alimentos puede aliviar o agravar el dolor	Antecedentes de consumo de: AINE, corticoesteroides Anemia, generalmente por deficiencia de hierro	Tabaquismo	Patología asociada: síndrome de Zollinger-Ellison, hipercalciemia
Enfermedad de Crohn	Variable, dependiendo de la localización de la enfermedad; difuso	Remite o recidiva	Se agrava con la ingesta de alimentos	Fiebre, diarrea sanguinolenta, tenesmo, urgencia en la defecación (enfermedad colónica), fístula, obstrucción intestinal, anemia, leucocitosis	Tabaquismo	Síntomas extraabdominales: artritis, piodermia gangrenosa, eritema nodular, uveítis, epiescleritis, trombosis Patología asociada: espondiloartritis anquilosante, colangitis esclerosante primaria
Gastroenteritis eosinofílica	Generalmente en la zona central; puede ser generalizado si hay ascitis eosinofílica	Remite o recidiva	Se agrava con la ingesta de alimentos	Patrón mucoso: vómitos, diarrea Patrón muscular: vómitos, distensión abdominal Patrón seroso: ascitis, eosinofilia	Ninguno	Síntomas extraabdominales: derrame pleural
Lupus con afectación intestinal	Variable, dependiendo de la localización de la enfermedad; difuso	Remite o recidiva	Se agrava con la ingesta de alimentos	Diarrea, fiebre, anemia, antígeno antinuclear o ADN-positivo de doble hebra, disminución de C3/C4	El lupus cerebral puede confundirse con un trastorno psiquiátrico	Síntomas extraabdominales: exantema malar, exantema vasculítico, artritis, infartos en los dedos, enfermedades cardiopulmonares, glomerulonefritis, lupus cerebral
Enfermedad celíaca	Central, difuso	Persistente	Se agrava con la ingesta de alimentos grasos (malabsorción)	Esteatorrea, pérdida de peso (apetito normal), anemia (generalmente por deficiencia de hierro o folato), anticuerpo antiendomisial positivo, anticuerpo transglutaminasa antitisular positivo	Ninguno	Síntomas extraaintestinales: osteopenia, estomatitis aftosa, hipoesplenismo, esteatosis hepática, esterilidad, epilepsia, polineuropatia Patología asociada: dermatitis herpetiforme, diabetes tipo 1, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, síndrome de Down, tiroiditis autoinmune, deficiencia de inmunoglobulina A
Malabsorción intestinal (p. ej., esprue tropical, proliferación bacteriana en el intestino delgado)	Central, difuso	Persistente	Se agrava con la ingesta de alimentos grasos	Esteatorrea, antecedentes de viajes al extranjero (esprue tropical), antecedentes de cirugía gastrointestinal (proliferación bacteriana)	Ninguno	Patología asociada (proliferación bacteriana): hipomotilidad del intestino delgado (p. ej., seudoobstrucción intestinal crónica)

Tabla 50.2 Causas del dolor abdominal crónico y sus principales características (*Cont.*)

Diagnóstico	Localización	Patrón temporal	Factores que alivian o intensifican el dolor	Características asociadas	Factores psicosociales	Síntomas extraabdominales, patología asociada, otros diagnósticos
Colitis ulcerosa	Parte inferior del abdomen, difuso	Remite o recidiva	Se agrava con la ingesta de alimentos	El dolor no es un síntoma prominente a menos que haya colitis grave; fiebre, diarrea sanguinolenta, tenesmo, urgencia en la defecación, anemia, leucocitosis	Ninguno	Síntomas extraabdominales: artritis, piodermia gangrenosa, eritema nodular, uveítis, epiescleritis, trombosis Patología asociada: colangitis esclerosante primaria, espondiloartritis anquilosante
Pancreatitis crónica	Epigástrico, localizado, se irradia a la espalda y a los costados	Remite o recidiva	Se agrava en decúbito supino y con la ingesta de alimentos; mejora cuando el paciente se sienta y se inclina hacia delante	Pancreatitis recidivante, pérdida de peso, esteatorrea, los niveles de amilasa pueden estar elevados	Ninguno	Síntomas extraabdominales: diabetes mellitus Patología asociada: hipertrigliceridemia
Colecistitis crónica	Epigástrico o en el cuadrante superior derecho; difuso; se irradia al omóplato	Remite o recidiva	Se agrava con la ingesta de alimentos	Ninguna	Ninguno	Ninguna
Cáncer						
Carcinoma colorrectal en fase avanzada	Con obstrucción central en la parte inferior del abdomen: difuso Invasión extraluminal: variable, localizado	Progresivo	Cuando hay obstrucción, se agrava con la ingesta de comida	Antecedentes familiares de cáncer; pérdida de peso, cambios en los hábitos intestinales, heces sanguinolentas, anemia (generalmente por deficiencia de hierro)	Ninguno	Síntomas extraabdominales: metástasis, anemia (especialmente por deficiencia de hierro), síndromes paraneoplásicos
Hepatoma	Cuadrante superior derecho, localizado	Progresivo	Ninguno	Antecedentes familiares de cáncer; pérdida de peso, antecedentes y signos de hepatopatía crónica, ictericia, masa en el abdomen, anemia, resultados positivos en las pruebas de función hepática, aumento de la α-fetoproteína	Ninguno	Síntomas extraabdominales: metástasis, anemia, síndromes paraneoplásicos
Carcinoma de la vesícula biliar	Cuadrante superior derecho, localizado	Progresivo	Ninguno	Pérdida de peso, masa abdominal, anemia	Ninguno	Síntomas extraabdominales: metástasis, anemia, síndrome paraneoplásicos
Carcinoma pancreático	Epigástrico, localizado	Progresivo	Ninguno	Antecedentes familiares de cáncer; pérdida de peso, ictericia (si hay afectación de la cabeza del páncreas), masa abdominal, resultados positivos en las pruebas de función hepática en el patrón colestático (si hay afectación de la cabeza del páncreas)	Ninguno	Síntomas extraabdominales: metástasis, anemia, síndromes paraneoplásicos
Carcinoma renal	Zona lumbar (derecha o izquierda), localizado	Progresivo	Ninguno	Antecedentes familiares de cáncer; pérdida de peso, hematuria, masa en el abdomen, anemia	Ninguno	Síntomas extraabdominales: metástasis, anemia, síndromes paraneoplásicos

(*Continúa*)

Tabla 50.2 Causas del dolor abdominal crónico y sus principales características (*Cont.*)

Diagnóstico	Localización	Patrón temporal	Factores que alivian o intensifican el dolor	Características asociadas	Factores psicosociales	Síntomas extraabdominales, patología asociada, otros diagnósticos
Funcional						
Reflujo gastroesofágico no erosivo	Epigástrico o retroesternal; difuso	Remite o recidiva	Se agrava con el estrés, el decúbito supino y la ingesta de alimentos grasos	Exceso de ácido Antecedentes de consumo de: AINE, alendronato, antagonistas del calcio, α y β bloqueantes, anticolinérgicos; hemoglobina y cifra leucocítica normales	Tabaquismo, alcohol, depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno límite de la personalidad	Síntomas extraabdominales: asma, laringitis Patología asociada y otros diagnósticos: esclerodermia, diabetes mellitus, síndrome de Zollinger-Ellison, obesidad, embarazo
Esófago en cascanueces	Epigástrico o retroesternal; difuso	Remite o recidiva	Se agrava con el estrés	Disfagia; hemoglobina y cifra leucocítica normales	Ansiedad, depresión, somatización	Patología asociada: reflujo gastroesofágico
Espasmo esofágico difuso	Epigástrico o retroesternal; difuso	Remite o recidiva	Se agrava con la ingesta de alimentos y con los líquidos fríos o calientes	Disfagia; hemoglobina y cifra leucocítica normales	Ninguno	Ninguna
Dispepsia funcional	Cuadrante superior derecho, epigástrico o cuadrante superior izquierdo; difuso o localizado, dependiendo del subtipo	Remite o recidiva	Se agrava con el estrés y con la ingesta de alimentos	Vómitos, hinchazón abdominal; hemoglobina y cifra leucocítica normales	Ansiedad, depresión, acontecimientos estresantes en los primeros años de vida	Síntomas extraabdominales: dolor de espalda, cefalea Patología asociada: síndrome de colon irritable
Seudoobstrucción intestinal crónica	Central, difuso	Leve: remite o recidiva Grave: persistente	Se agrava con la ingesta de alimentos	Disfagia, estreñimiento, distensión abdominal, hinchazón, antecedentes de cáncer (síntoma paraneoplásico), antecedentes familiares de seudoobstrucción intestinal crónica, antecedentes de consumo de ciertos fármacos (p. ej., antidepresivos tricíclicos, opioides, anticolinérgicos, fenotiazinas), hipotensión ortoestática; hemoglobina y cifra normal de leucocitos	Ninguno	Síntomas extraabdominales: síntomas urinarios, síntomas o signos neuromusculares Patología asociada: diabetes mellitus, esclerosis múltiple, esclerodermia, distrofia muscular amiloidosis
Síndrome de colon irritable	Variable, difuso	Remite o recidiva	Se agrava con el estrés y con la ingesta de alimentos	Diarrea, estreñimiento o alternancia de diarrea y estreñimiento, expulsión de mucosidades con las heces, hinchazón abdominal; hemoglobina y cifra normal de leucocitos	Ansiedad, depresión, hipocondría, trastorno de angustia, fobia, neurosis, somatización, trastorno por estrés postraumático, acontecimientos estresantes en los primeros años de vida	Síntomas extraabdominales: dispareunia, disfunción eréctil, insomnio, cansancio, dolor de espalda, dismenorrea, aumento de la frecuencia urinaria Patología asociada: dispepsia funcional, fibromialgia, cistitis intersticial, prostatitis crónica, síndrome pélvico doloroso crónico, jaqueca
Síndrome doloroso abdominal funcional	Variable, difuso	Persistente	Se agrava con el estrés	No hay cambios en los hábitos intestinales; inicio asociado con algún acontecimiento estresante o con malos tratos o abuso sexual; hemoglobina y cifra normal de leucocitos	Ansiedad, depresión, somatización	Ninguna

Tabla 50.2 Causas del dolor abdominal crónico y sus principales características (*Cont.*)

Diagnóstico	Localización	Patrón temporal	Factores que alivian o intensifican el dolor	Características asociadas	Factores psicosociales	Síntomas extraabdominales, patología asociada, otros diagnósticos
Infección crónica						
Candidosis esofágica	Epigástrico o retroesternal, difuso	Persistente	Se agrava al tragar	Candidoiasis oral	Ninguno	Patología asociada: inmunodepresión (inducida por fármacos, VIH)
Infección por citomegalovirus	Variable, dependiendo de la localización de la enfermedad; difuso	Persistente	Se agrava al tragar (esófago)	Diarrea sanguinolenta (colon)	Ninguno	Patología asociada: inmunodepresión (inducida por fármacos, VIH)
Enterocolitis tuberculosa	Variable, dependiendo de la localización de la enfermedad; difuso	Persistente	Se agrava con la ingesta de alimentos	Pérdida de peso, heces sanguinolentas, cambios en los hábitos intestinales, fiebre, masa abdominal, fístulas, antecedentes de viaje a una zona endémica, exposición a un paciente con tuberculosis, monocitosis	Ninguno	Síntomas extraabdominales: tuberculosis pulmonar, exantema (eritema nodular) Patología asociada: inmunodepresión (inducida por fármacos, VIH), desnutrición
Peritonitis tuberculosa	Generalizado	Persistente	Ninguno	Pérdida de peso, ascitis, fiebre, antecedentes de viaje a una zona endémica, exposición a un paciente con tuberculosis, monocitosis, Líquido peritoneal: aumento del número de células, tinción positiva para bacilos acidorresistentes	Ninguno	Síntomas extraabdominales: tuberculosis pulmonar, exantema (eritema nodular) Patología asociada: inmunodepresión (inducida por fármacos, VIH), desnutrición
Otros						
Isquemia mesentérica crónica	Variable, difuso	Remite o recidiva	Se agrava con la ingesta de alimentos	Heces sanguinolentas, anemia	Ninguno	Comorbilidad: ateroesclerosis
Adherencias abdominales	Variable, difuso	Remite o recidiva	Se agrava con la ingesta de alimentos	Antecedentes de cirugía abdominal o pélvica	Ninguno	Ninguno

el caso de los TGIF crónicos, como el síndrome de colon irritable (SCI), la presentación inicial puede ser aguda, y puede confundirse con otras causas del dolor abdominal agudo (p. ej., apendicitis, enfermedad de Crohn, diverticulitis, obstrucción intestinal). Sin embargo, en la mayoría de los casos, la anamnesis permite detectar episodios precedentes de dolor o molestias abdominales.

En este capítulo, se entiende por dolor abdominal *agudo* cualquier dolor abdominal de naturaleza no recidivante, y por dolor abdominal *crónico* cualquier dolor abdominal que se ha presentado repetidamente durante un período mínimo de 3 meses, ya sea como un síntoma crónico o como un síntoma intermitente. No obstante, debe tenerse en cuenta que esta definición no resuelve los problemas que se plantean en este capítulo; simplemente, sirve para fijar unos criterios básicos que permiten abordar muchas de las causas del dolor abdominal.

Actitud clínica ante el paciente con dolor abdominal agudo

Desde un punto de vista adaptativo, el sujeto no obtiene ninguna ventaja con la localización precisa del dolor visceral. En el caso del dolor somático, por el contrario, la localización es importante, ya que se trata de que el organismo pueda protegerse a sí mismo retirándose o eliminando el estímulo nocivo, y, en el caso en el que ya se haya producido la lesión, protegiendo la parte dañada para que sane y se recupere. Cuando se trata de dolor visceral, el estímulo nocivo está en el interior del organismo, y, por tanto, el único mecanismo de protección que éste puede utilizar es expulsar el estímulo fuera del organismo. Esta diferencia entre el dolor somático y el dolor visceral se refleja en las propiedades diferentes del componente somatoparietal y visceral del dolor abdominal. En la Figura 50.3 se presenta un árbol de decisión para el diagnóstico del dolor abdominal agudo y recidivante.

Cuadro 50.1 Causas extraabdominales del dolor abdominal

Torácicas, cardíacas
- Angina de pecho
- Infarto de miocardio
- Neumonía
- Neumotórax
- Infarto pulmonar
- Empiema pulmonar

Neurológicas
- Radiculopatía
- Herpes zóster
- Jaqueca abdominal
- Tabes dorsal

Hematológicas
- Púrpura de Henoch-Schönlein
- Crisis drepanocítica

Metabólicas y endocrinas
- Cetoacidosis diabética
- Porfiria intermitente aguda
- Intoxicación por plomo
- Enfermedad de Addison
- Hipercalciemia
- Uremia

Otras
- Poliserositis familiar recurrente
- Síndrome de abstinencia de opioides

Localización del dolor

Debido al número relativamente pequeño de aferentes medulares mecanosensibles que inervan las vísceras, a la convergencia de los aferentes viscerales y somáticos profundos en las mismas neuronas medulares y a la divergencia de los aferentes medulares a lo largo de varios segmentos medulares, el dolor visceral es difícil de localizar y, generalmente, es de naturaleza sorda o cólica. Por ejemplo, los estudios en humanos han demostrado que la distensión con un balón del conducto biliar en pacientes sometidos a colecistectomía provoca dolor epigástrico en la mayoría de los casos (47%), lo que es compatible con la localización esperada del dolor visceral con origen en el extremo cefálico del tubo intestinal embrionario. Sin embargo, el 18% de los pacientes sentían dolor en el cuadrante superior derecho, el 16% en la espalda, y el 19% no sentía dolor (Doran 1967). Estas variaciones se observan también en la práctica clínica. Los pacientes con coledocolitiasis, generalmente, se presentan con dolor epigástrico, pero una proporción importante de estos enfermos refieren dolor en el cuadrante superior derecho. Por otro lado, las estructuras somatoparietales están más densamente inervadas por los aferentes medulares, lo que hace que sea más fácil localizar el dolor.

El dolor visceral, generalmente, se siente en la línea media del abdomen. El dolor en las porciones proximal, media y distal del tubo intestinal embrionario se siente en la parte superior, media y baja del abdomen, respectivamente. Esto se ve claramente en el caso del paciente con apendicitis aguda, en el que el dolor inicial está mal localizado en la parte central del abdomen, a pesar de que el apéndice está situado en la fosa ilíaca derecha. En esta primera fase, la inflamación está limitada al apéndice, y la nocicepción se transmite, predominantemente, a través de los aferentes viscerales. Cuando la inflamación progresa y afecta al peritoneo parietal, es posible localizar el dolor de forma precisa en la fosa ilíaca derecha.

Los mecanismos aferentes viscerales y las vías nerviosas responsables de indicar al sistema nervioso central que se ha producido una lesión tisular aguda no son estáticos ni lineales: la inflamación aguda y la lesión tisular provocan la activación de aferentes anteriormente mecanosensibles, además de la sensibilización de fibras aferentes que responden mecánicamente. Esta sensibilización periférica se sigue de un proceso de sensibilización a nivel medular y supramedular (sensibilización central), lo que, a su vez, provoca una disminución del umbral de los reflejos del sistema nervioso autónomo y un cambio en la percepción consciente del órgano afectado. Los cambios que dan lugar a la sensibilización de las vías aferentes son, en parte, contrarrestados por los mecanismos endógenos encargados de la inhibición del dolor. Coherente con este concepto de sensibilización central, está el hecho de la aparición de un dolor espontáneo y de un dolor asociado con contracciones y palpitaciones, así como la aparición de zonas atípicas de dolor referido que pueden ser más amplias que la zona en la que se ha originado el dolor inicial. En consecuencia, el dolor abdominal puede estar asociado con dolor en áreas alejadas del órgano afectado.

La sensibilización de las neuronas del asta posterior de la médula espinal distales a la zona en la que tiene lugar el impulso de entrada aferente visceral predominante, que normalmente reciben sólo impulsos de entrada subumbral procedentes de estos aferentes viscerales, puede dar lugar a una situación en la que el dolor visceral se perciba como si se originase a partir de la zona inervada por los correspondientes aferentes somáticos. Ejemplos de esto se observan en la colecistitis aguda, en la cual el dolor puede sentirse en el hombro o en el omóplato; la pancreatitis aguda, en la que el dolor puede sentirse en la espalda, y la nefrolitiasis, en la que el dolor se puede irradiar a la ingle. En la Figura 50.1 se muestra el nivel segmentario de la inervación visceral y los correspondientes dermatomas.

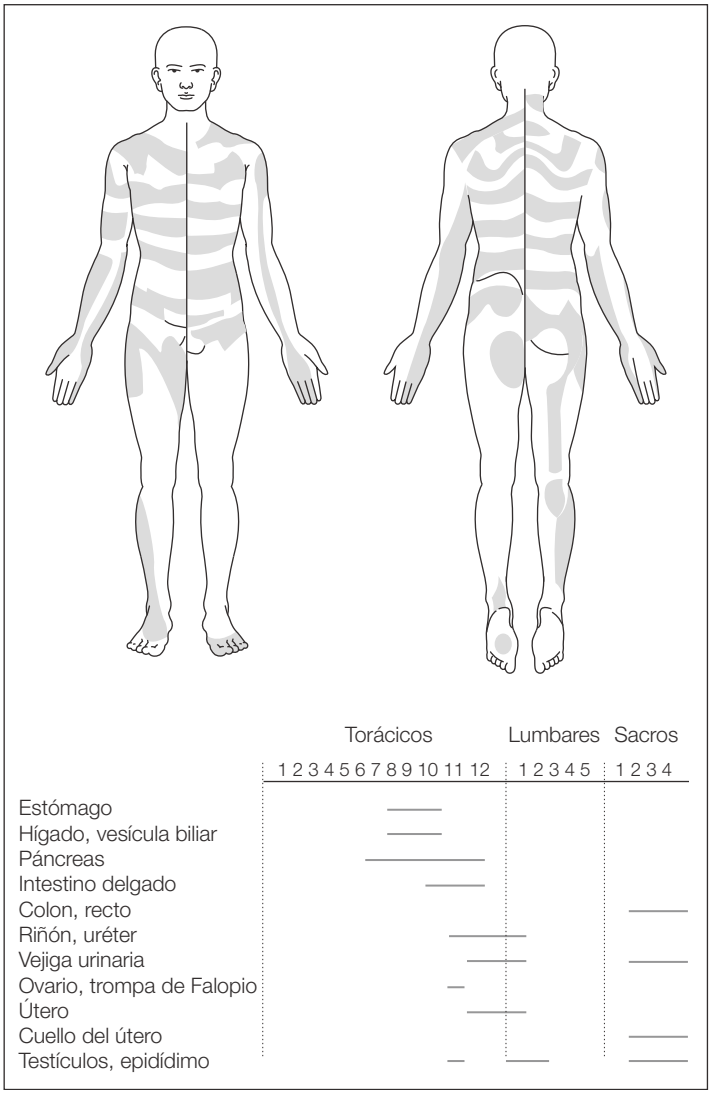


Fig. 50.1 Patrones de irradiación del dolor. La distribución del dolor irradiado procedente de las vísceras puede predecirse utilizando la distribución en dermatomas de los aferentes somáticos que entran en la médula espinal al mismo nivel que los aferentes viscerales. (De Yamada 1999. Reproducido con permiso del autor.)

Patrón temporal

Las características temporales del dolor abdominal son un aspecto importante que debe tenerse en cuenta en la evaluación del paciente, ya que proporcionan información muy útil para el diagnóstico. Un dolor de inicio brusco y que progresa rápidamente suele ser indicativo de una enfermedad grave, y puede deberse a la perforación de una víscera o a un episodio vascular, con consecuencias muy graves, como una embolia mesentérica o una disección de un aneurisma aórtico. El patrón temporal del dolor abdominal puede ser constante o tipo cólico. El dolor provocado por la inflamación parietal y la distensión capsular suele ser constante, mientras que el provocado por la obstrucción de una víscera y por el aumento de la actividad peristáltica es, generalmente, de tipo cólico. La frecuencia del dolor de tipo cólico puede ayudar a distinguir entre las diferentes causas que pueden provocar este dolor, y a detectar el órgano intraabdominal afectado. El dolor cólico que se origina en el tracto gastrointestinal tubular suele aparecer repetidamente durante varios minutos, mientras que el patrón temporal del dolor cólico biliar puede mantenerse durante horas e incluso días. Un dolor que dura semanas es sugestivo de que la causa es crónica, mientras que el dolor de corta duración puede deberse bien a una causa de naturaleza aguda o bien a la presentación inicial de un dolor abdominal crónico. En la Figura 50.2 aparecen los distintos patrones temporales del dolor abdominal.

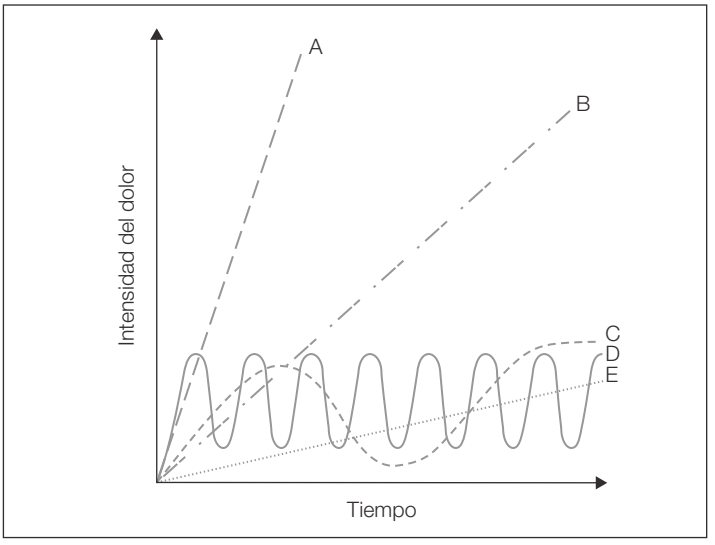


Fig. 50.2 Patrón temporal típico del dolor abdominal. **A** Dolor de inicio repentino que progresa de forma muy rápida (p. ej., rotura de un aneurisma aórtico). **B** Dolor de inicio rápido (p. ej., pancreatitis aguda). **C** Dolor de tipo cólico de curso prolongado (p. ej., coledocolitiasis). **D** Dolor de tipo cólico de curso corto (p. ej., obstrucción del intestino delgado). **E** Dolor de curso gradual (p. ej., apendicitis aguda).

Factores que alivian o intensifican el dolor

Un aspecto importante de la anamnesis del paciente que presenta dolor abdominal son los factores que alivian y agravan el dolor. El dolor parietal se intensifica con el movimiento (p. ej., tos, inspiración profunda). Por el contrario, los pacientes con obstrucción intestinal o cólico renal tienden a contorsionarse en un intento de aliviar el dolor, sin conseguirlo. La posición del cuerpo puede aliviar ciertos tipos de dolores. El dolor con origen en las estructuras retroperitoneales, como el páncreas, empeora en decúbito supino y mejora cuando el paciente se echa hacia delante o se coloca en posición fetal.

El dolor procedente del tracto gastrointestinal puede empeorar cuando se ingieren alimentos. Es importante distinguir entre la exacerbación del dolor directamente relacionada con la ingesta de alimentos y las náuseas o la pérdida del apetito. Muchas causas del dolor abdominal pueden provocar náuseas y hacer que el paciente evite la comida, pero, en estos casos, la ingesta de alimentos no exacerba necesariamente el dolor. Un ejemplo de esto es el dolor abdominal provocado por una congestión hepática o una obstrucción de los uréteres. La relación temporal entre la ingesta de alimentos y la intensificación del dolor también se debe tener en cuenta al obtener la anamnesis del paciente que presenta dolor abdominal. Por ejemplo, el dolor que tiene su origen en la parte superior del aparato digestivo empeora unos cuantos minutos después de comer, mientras que el dolor colónico se intensifica varias horas después. Por otro lado, la comida puede aliviar o empeorar los síntomas provocados por las lesiones de la parte superior del aparato digestivo, como ocurre en el caso de la úlcera gastroduodenal. El alivio del dolor después de vomitar es sugestivo de una alteración del estómago o del intestino delgado proximal, mientras que el dolor que se alivia después de defecar es sugestivo de una alteración del colon.

Características del dolor

Las características del dolor abdominal no suelen aportar información útil en la práctica clínica, ya que los pacientes suelen describirlas de forma confusa y utilizando adjetivos diferentes en cada ocasión. Una excepción es el dolor lacerante típico de la disección de los aneurismas aórticos. La descripción que hace el paciente de la intensidad del dolor también es muy subjetiva, y suele tener poco valor diagnóstico; sin embargo, cuando el dolor está asociado con signos indicativos de activación del sistema nervioso autónomo, como sudoración y náuseas, lo más probable es que el dolor sea intenso. Esto es especialmente útil cuando el dolor es episódico y el paciente está asintomático en el momento de elaborar la anamnesis. Un ejemplo de esto es el dolor del cólico renal y de la coledocolitiasis.

Características asociadas

Hay ciertas características asociadas con el dolor abdominal que pueden proporcionar al médico pistas muy útiles para el diagnóstico, y permiten estrechar las posibilidades en el diagnóstico diferencial. Los pacientes que presentan dolor abdominal e ictericia probablemente tienen una patología de las vías hepatobiliares. Los pacientes con dolor abdominal y hematemesis pueden tener una lesión en la parte superior del aparato digestivo, y la asociación de dolor abdominal y sangre en las heces es sugestiva de una patología del colon distal. La fiebre suele estar asociada con el dolor abdominal agudo, casi nunca con el dolor abdominal funcional crónico. Los vómitos están asociados con una serie muy amplia de alteraciones que producen dolor abdominal, pero casi nunca se observa en los síndromes dolorosos funcionales, a pesar de que las náuseas son un síntoma frecuente en este tipo de síndromes. En la obstrucción del intestino delgado proximal, los vómitos suelen ser un síntoma especialmente importante, y aparecen inmediatamente después de tomar alimentos sólidos o líquidos. En las fases más avanzadas de la obstrucción del intestino grueso, el vómito puede tener un aspecto fecaloide.

En la Figura 50.3 aparecen los aspectos más importantes de la anamnesis del paciente que presenta dolor abdominal en el cuadrante superior derecho.

Exploración física

La exploración física del paciente con dolor abdominal debe empezar con una exploración general. El aspecto que presenta el paciente proporciona información muy útil que permite saber si está o no gravemente enfermo. La somnolencia, la sudoración y la taquipnea son signos indicativos de que se trata de una urgencia médica. Deben

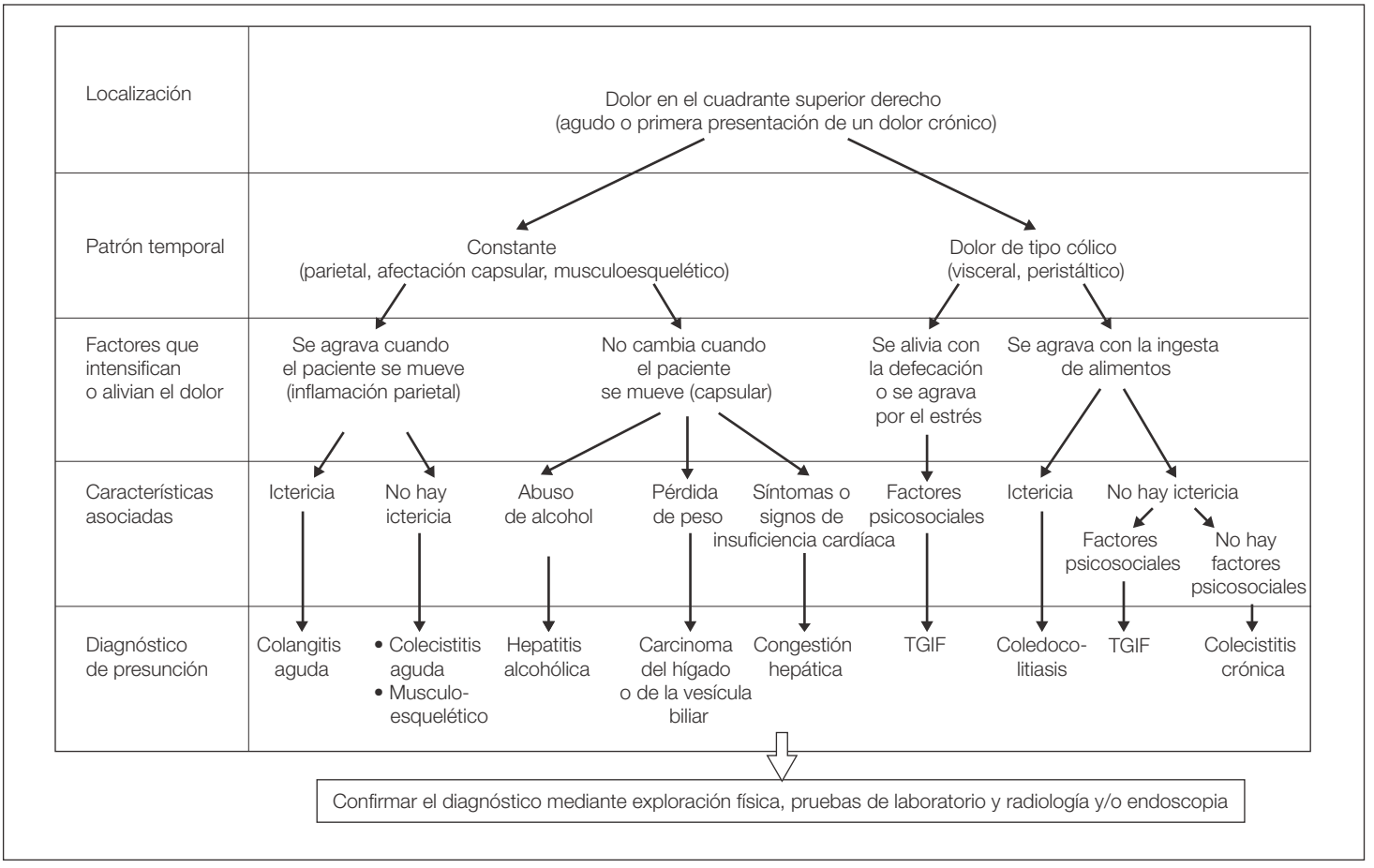


Fig. 50.3 Árbol de decisión para el diagnóstico del dolor abdominal agudo localizado en el cuadrante superior derecho. TGIF, trastorno gastrointestinal funcional.

determinarse las constantes vitales para descartar la presencia de shock, que, si se presenta, puede deberse a una septicemia o a hipovolemia. Los pacientes que adoptan la posición fetal probablemente sufren una irritación peritoneal, mientras que los que se contorsionan es más probable que padezcan un dolor visceral. Los signos indicativos de que el paciente ha ingerido alcohol sugieren una posible relación del dolor abdominal con la ingesta crónica de bebidas alcohólicas, como ocurre en la pancreatitis crónica.

Antes de explorar el abdomen, es necesario inspeccionar al paciente para descartar la presencia de ictericia, que, si existe, indica que el dolor abdominal puede tener su origen en una alteración del árbol hepatobiliar. Asimismo, debe descartarse la presencia de signos indicativos de hepatopatía crónica, como el eritema palmar, los hemangiomas aracniformes y la contractura de Dupuytren. De estar presentes, hay que sospechar que el dolor abdominal que presenta el paciente se debe a una hepatopatía o a una enfermedad del páncreas, ya que las hepatopatías crónicas y la pancreatitis coexisten muchas veces en los pacientes que abusan del alcohol. Al inspeccionar el abdomen, se debe observar si está distendido a simple vista (lo cual hace sospechar la existencia de una obstrucción intestinal) o hay ascitis. Asimismo, se debe descartar la presencia de moratones, cicatrices o hernias en el abdomen.

La palpación del abdomen debe comenzar en una zona distante a aquella en la que el paciente refiere el dolor. Esto permite al enfermo acostumbrarse a la exploración, lo que reducirá la rigidez voluntaria de la musculatura abdominal. La palpación cuidadosa permite muchas veces identificar organomegalia o una lesión en masa, así como localizar zonas de sensibilidad anormal a la palpación. La rigidez refleja de la musculatura abdominal se debe a la contracción involuntaria de los músculos abdominales debido al aumento de la presión que se ejerce sobre el peritoneo inflamado, y es sugestiva de peritonitis; sin embargo, en la práctica clínica es difícil distinguir la rigidez voluntaria de la rigidez involuntaria de la musculatura abdominal. Cuando hay una peritonitis grave, al palpar el abdomen se tiene la sensación de que es una tabla, debido a la contracción generalizada de la pared abdominal. El dolor de rebote a la palpación es otra característica de la peritonitis, y puede provocarse haciendo presión de forma gradual en el abdomen y quitando la mano de golpe. En los casos graves, el dolor de rebote puede provocarse quitando rápidamente el estetoscopio o moviendo la cama.

La ausencia de ruidos hidroaéreos intestinales en la auscultación es sugestiva de íleo, mientras que el tintineo puede ser indicativo de obstrucción intestinal. Cuando hay un hepatoma o un aneurisma aórtico puede escucharse un soplo. La exploración del recto es un componente fundamental de la exploración física del paciente que presenta dolor abdominal. La presencia de heces sanguinolentas indica la existencia de una patología de la parte inferior del colon, mientras que la melena sugiere la presencia de una alteración de la parte superior del aparato digestivo. En el caso de los pacientes que presentan retención de orina de naturaleza aguda, se puede detectar prostatomegalia o retención de heces durante la exploración del recto. Asimismo, se debe realizar una exploración vaginal para excluir la presencia de masas en los anejos uterinos y de enfermedad inflamatoria pélvica.

Debe realizarse también una exploración sistémica, ya que la causa del dolor abdominal puede estar asociada con una patología en otro sistema. Por ejemplo, la fibrilación auricular y los soplos en el lado izquierdo del corazón son factores de predisposición de la embolia mesentérica. Además, la exploración sistémica puede servir para detectar causas extraabdominales del dolor abdominal, como el neumotórax y la neumonía.

Pruebas complementarias iniciales

El hemograma completo es útil para evaluar el dolor abdominal agudo. Una cifra de leucocitos baja acompañada de neutrofilia es un indicador sensible, aunque no específico, de inflamación e infección. La hemoglobina baja puede ser indicativa de un proceso crónico. Las pruebas de función hepática deben pedirse cuando se sospecha la existencia de una alteración hepatobiliar ya que pueden ayudar a distinguir entre una patología colestática y una patología hepatocelular. La determinación del nivel sérico de amilasa es útil para excluir la presencia de una pancreatitis aguda, pero la amilasa sérica también puede estar elevada en la cetoacidosis diabética y en caso de perforación de una víscera, si bien en estos casos se trata de una elevación ligera. En los pacientes que tienen antecedentes sugestivos de una patología del tracto urinario, es obligatorio pedir un análisis de orina. Es importante hacer la prueba del embarazo a todas las mujeres en edad reproductiva que presenten dolor abdominal agudo, ya que el embarazo ectópico es a veces difícil de diagnosticar.

Se deben realizar radiografías de tórax y abdomen en todos los pacientes que refieran dolor abdominal agudo. La radiografía de tórax en bipedestación es útil cuando existe sospecha de perforación de una víscera, mientras que la radiografía abdominal en bipedestación y decúbito supino es de utilidad para identificar una posible obstrucción intestinal o la presencia de calcificaciones. En el caso de los pacientes que presentan dolor de las vías biliares, debe pedirse una ecografía para excluir la presencia de dilatación y de cálculos biliares. La tomografía computarizada (TC) del abdomen es útil para detectar lesiones en los órganos sólidos intraabdominales. Tanto la TC como la ecografía permiten la detección de cantidades pequeñas de líquido intraabdominal, que es sugestiva de perforación y de pérdida de líquido en el interior de la cavidad abdominal.

En la Tabla 50.1 aparecen algunas de las causas del dolor abdominal agudo y sus principales características.

Dolor intraabdominal y dolor extraabdominal

El dolor abdominal agudo no siempre se debe a una alteración intraabdominal, ya que a veces puede tratarse de un dolor referido que tiene su origen en una zona extraabdominal (Cuadro 50.1). El dolor de la isquemia miocárdica puede sentirse en la parte superior del abdomen, y el dolor pleurítico y el dolor asociado con la embolia pulmonar puede irradiarse al hipocondrio derecho o izquierdo. Por otro lado, algunas enfermedades sistémicas pueden provocar un dolor abdominal inespecífico, que, en algunos casos, puede ser bastante intenso. Algunos ejemplos son la cetoacidosis diabética, la intoxicación por plomo y la porfiria aguda intermitente.

Actitud clínica ante el paciente con dolor abdominal crónico

Si bien la mortalidad asociada con las alteraciones que provocan dolor abdominal crónico es mucho menor que la asociada con el dolor abdominal agudo, el dolor abdominal crónico provoca una morbilidad importante, y afecta negativamente a la calidad de vida relacionada con la salud; además, es una causa muy frecuente de utilización de los servicios sanitarios. Dentro del apartado del dolor abdominal crónico, el reflujo gastroesofágico (RGE) y los denominados síndromes funcionales son, con diferencia, los trastornos más frecuentes. Los estudios demuestran que entre el 35 y el 41% de las consultas ambulatorias al gastroenterólogo se deben a los TGIF. El síndrome de colon irritable (SCI) representa el 12% de los pacientes que consultan al médico de atención primaria, y el 28% de los referidos al gastroenterólogo (Mitchell & Drossman 1987). En la Tabla 50.3 se presenta la prevalencia de los TGIF y de las causas más frecuentes de dolor abdominal de naturaleza orgánica. Más adelante, en este capítulo, se expondrán con detalle las características de las alteraciones que provocan dolor abdominal crónico; antes se hará una serie de consideraciones generales.

Tabla 50.3 Prevalencia de las principales causas orgánicas y funcionales del dolor abdominal crónico

Diagnóstico	Prevalencia
Orgánicas[a]	
Esofagitis erosiva	2 por 100
Úlcera gastroduodenal	2 por 100
Enfermedad celíaca	3-30 por 10.000
Colitis ulcerosa	4-10 por 10.000
Enfermedad de Crohn	1-10 por 10.000
Pancreatitis crónica	3 por 10.000
Funcionales	
Reflujo gastroesofágico[b]	7-8 por cien
Dispepsia funcional[c]	15-20 por cien
Síndrome de colon irritable[d]	4-14 por cien
Síndrome doloroso abdominal funcional[e]	2 por cien

[a] *Yamada 1999.*
[b] *Shaheen & Provenzale 2003.*
[c] *Locke 1998.*
[d] *Drossman et al 2002.*
[e] *Drossman 1996.*

La actitud clínica ante el paciente con dolor abdominal crónico es similar a la actitud ante el paciente con dolor abdominal agudo; sin embargo, los factores psicosociales, la comorbilidad y los síntomas extraabdominales cobran una mayor importancia diagnóstica en el primer caso. Un aspecto crucial de la evaluación del paciente con dolor abdominal crónico es distinguir entre las causas funcionales y las causas orgánicas del dolor. Los indicadores útiles (aunque no totalmente fiables), denominados «indicadores de alarma», de la enfermedad orgánica son la pérdida de peso, la melena o las heces sanguinolentas, la esteatorrea y los antecedentes familiares importantes de cáncer. La anemia, especialmente la deficiencia de hierro, descubierta mediante pruebas de laboratorio va en contra del diagnóstico de TGIF, y requiere realizar más pruebas diagnósticas. En la Figura 50.5 se presenta un árbol de decisión para la toma de decisiones ante un paciente con dolor abdominal crónico.

Localización del dolor

Los pacientes que sufren dolor abdominal crónico pueden presentar áreas atípicas de dolor referido. El dolor de la pancreatitis crónica puede presentarse como dolor en la espalda, mientras que los pacientes con TGIF suelen referir un dolor abdominal difuso que puede afectar a varias zonas atípicas del abdomen e, incluso, a zonas extraabdominales. Por ejemplo, algunos pacientes sienten el dolor sigmoideo en el cuadrante superior izquierdo o en el cuadrante inferior derecho, y el dolor gástrico, en el cuadrante superior derecho. En casos infrecuentes, los pacientes informan de dolor referido a las extremidades inferiores, a la espalda o a todo un lado del cuerpo. Esta alteración de la referencia viscerosomática ha sido reproducida experimentalmente (Fig. 50.4). Cuando se infla un balón en diferentes zonas del colon o del estómago, los pacientes con SCI o dispepsia funcional (DF) sienten el dolor en zonas más extensas del abdomen que los controles sanos (Mayer & Gebhart 1994). Teniendo en cuenta estos patrones de irradiación, la localización del dolor puede ser de poca utilidad cuando se intenta averiguar la causa del dolor abdominal crónico en pacientes en los que se sospecha que padecen una TGIF.

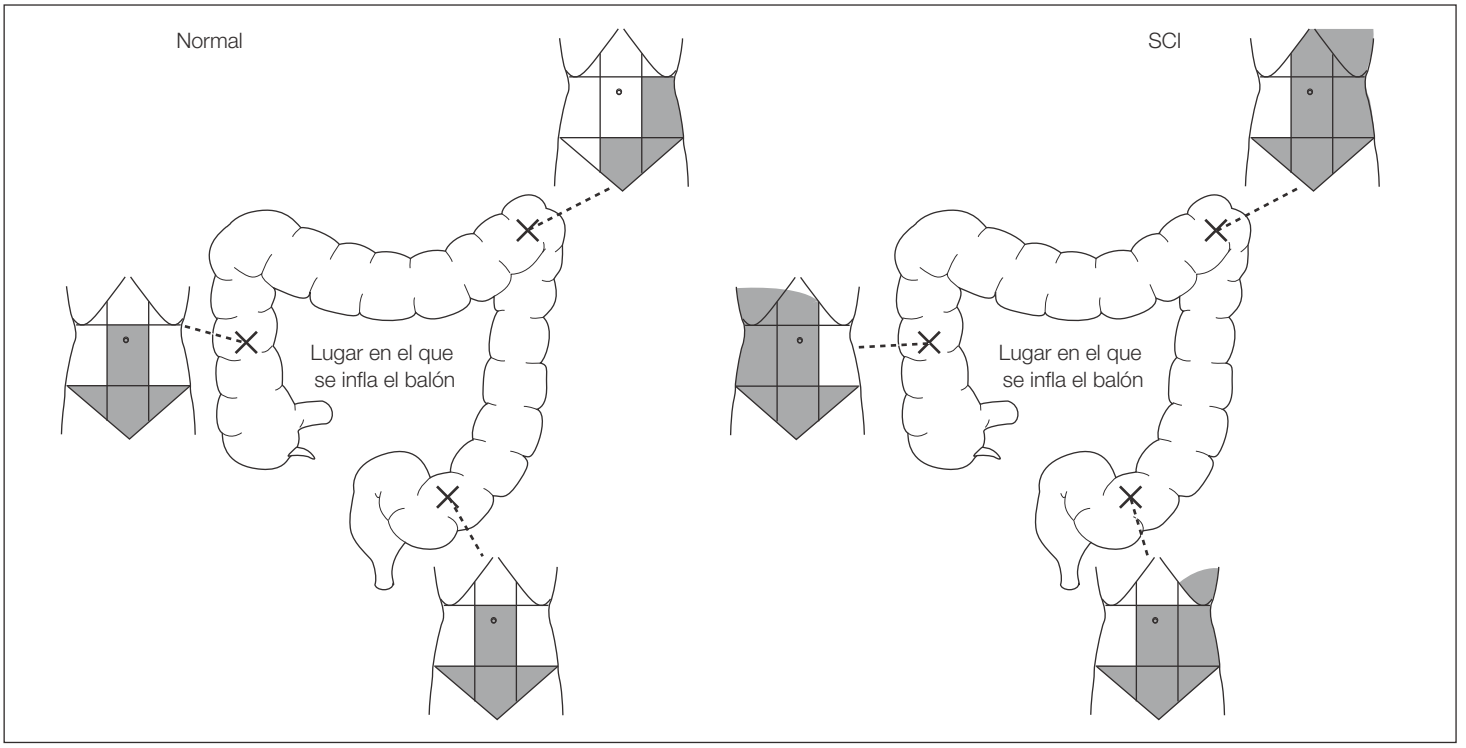


Fig. 50.4 La distribución del dolor irradiado somatovisceral provocado por la distensión del colon con balón es más amplia en los pacientes con síndrome de colon irritable (SCI) comparados con los controles sanos, debido a la alteración de la percepción del dolor que caracteriza a los trastornos gastrointestinales funcionales. (De Mayer y Gebhart 1994. Reproducido con permiso de los autores.)

El dolor provocado por un carcinoma de los órganos abdominales sólidos aparece en una fase avanzada del curso de la enfermedad, y se debe al estiramiento de la cápsula del órgano, provocado por el crecimiento del tumor o por la invasión tumoral de la cápsula; por tanto, se trata de un dolor bien localizado. El dolor causado por un carcinoma del tracto gastrointestinal también aparece en una fase tardía de la enfermedad, y no se observa hasta que el tumor ha dado lugar a una obstrucción de la luz o ha invadido los tejidos adyacentes.

Características del dolor

Al igual que ocurre en la evaluación del dolor abdominal agudo, las características del dolor abdominal crónico suelen ser útiles para el diagnóstico. El dolor urente es típico del RGE. La pirosis se define como una sensación urente que se aprecia en el estómago o en la parte inferior del tórax, y se extiende hacia arriba. Cuando el dolor urente es el principal o el único síntoma, el RGE es la causa de por lo menos el 75% de casos (Dent et al 1999). Sin embargo, la distensión (y posiblemente, las contracciones) del esófago distal puede experimentarse como una sensación urente. No obstante, cuando la sensación urente parece ser la característica predominante del dolor, puede ser una indicación de que éste es de origen neuropático, sobre todo cuando es constante y no está relacionado con la ingesta de alimentos. Los pacientes que padecen el síndrome doloroso abdominal funcional (SDAF) (véase en este mismo capítulo *Síndrome doloroso abdominal funcional*) suelen describir el dolor en términos emocionales o simbólicos, como «un vacío» o «una puñalada».

Patrón cronológico

Los síntomas de los trastornos gastrointestinales funcionales e inflamatorios, al igual que los de la pancreatitis crónica, tienden a recidivar y remitir a lo largo del tiempo, con la única excepción del SDAF, en el cual el dolor puede ser constante (Drossman 1996). Por el contrario, el dolor provocado por un cáncer avanzado de un órgano abdominal sólido es constante y, si no se trata, progresa, generalmente en semanas o meses.

Factores que alivian o intensifican el dolor

Ingesta de alimentos. En un número importante de pacientes con dolor abdominal crónico con origen en el tracto gastrointestinal, los síntomas empeoran cuando se ingieren alimentos. El agravamiento de los síntomas puede estar relacionado con determinados alimentos (p. ej., grasas o productos lácteos), con la comida en general o, incluso, con el sólo hecho de ver u oler la comida o pensar en ella, sin necesidad de que los alimentos entren en contacto con el aparato digestivo. Los síntomas que se intensifican con la ingesta de comida son más característicos de la DF que del SCI. En el caso del carcinoma avanzado, el dolor no está relacionado con la comida, a excepción de la obstrucción gastrointestinal provocada por el cáncer. Al contrario de lo que sucede en los TGIF, el dolor de los SDAF no se ve afectado por la comida.

Estrés. Los pacientes que sufren un trastorno crónico del aparato digestivo tienen, en muchos casos, antecedentes de hechos estresantes que precedieron a la reagudización de los síntomas. Esta asociación se observa con mayor frecuencia en el caso de los TGIF, especialmente cuando se trata de acontecimientos estresantes graves, como la pérdida de un ser querido, un divorcio conflictivo o dificultades económicas importantes. El papel que desempeña el estrés en la reagudización de los síntomas no se limita al dolor crónico gastrointestinal de naturaleza funcional, y ha sido informado también en la enfermedad intestinal inflamatoria (EII) y en el RGE (Mayer 2000). Por ejemplo, en un estudio realizado en la población general se encontró que en el 64% de los pacientes con RGE los síntomas se intensificaban con el estrés, y que los pacientes con RGE que presentaban ansiedad crónica y estaban expuestos a períodos prolongados de estrés tenían una probabilidad más elevada de presentar una reagudización de los síntomas inducida

por el estrés. Los antecedentes de acontecimientos negativos en los primeros años de vida o de traumatismo físico o trauma sexual durante la infancia producen un aumento significativo de la vulnerabilidad del sujeto a las enfermedades relacionadas con el estrés, como el SCI. Por tanto, la probabilidad de desarrollar un síndrome gastrointestinal en la vida adulta es más elevada en las personas que han tenido que pasar por acontecimientos estresantes graves durante la infancia, como la pérdida del padre o la madre, el divorcio de los padres, los malos tratos físicos o psicológicos o el abuso sexual.

Comorbilidad psiquiátrica. Las alteraciones del estado de ánimo, la ansiedad y otros factores psicológicos están fuertemente asociados con los TGIF, por lo que estas variables deben tenerse en cuenta siempre que se realiza la evaluación de un paciente con dolor abdominal crónico. Los pacientes que padecen un TGIF refieren muchas veces ansiedad y, con menor frecuencia, depresión. También se ha informado de una asociación entre el trastorno hipocondríaco, la ansiedad, el neuroticismo y la somatización, por un lado, y los síntomas sugestivos de SCI que aparecen después de una infección entérica, hasta el punto de que este tipo de patología asociada psiquiátrica es un potente predictor de la aparición de los síntomas asociados con el SCI después de la infección (Gwee et al 1999).

Con respecto a lo que hoy conocemos como trastornos primarios de la motilidad del esófago (síndrome que, normalmente, se presenta con dolor restroesternal o epigástrico y molestias), cabe decir que los factores psicológicos seguramente desempeñan también un papel fisiopatológico importante. Por ejemplo, los pacientes con dolor torácico y que tengan bien un aumento de tensión del esfínter esofágico inferior (esófago del cascanueces) o bien contracciones por tener una disminución de la tensión del esfínter, tienen una incidencia más elevada de somatización, depresión y ansiedad, comparados con los controles (Song et al 2001).

Hábitos. Los hábitos pueden desempeñar un papel muy importante en el desarrollo y mantenimiento del dolor abdominal crónico. El abuso de bebidas alcohólicas puede provocar pancreatitis crónica. La cirrosis hepática alcohólica es un factor de riesgo de la aparición de un hepatoma. Determinadas conductas sexuales y el consumo de drogas por vía intravenosa aumentan la probabilidad de contraer la infección por el VIH, y, por tanto, de que aparezcan infecciones oportunistas que, a su vez, pueden provocar dolor abdominal crónico. Las personas que viajan a zonas endémicas están predispuestas a contraer infecciones crónicas, como la tuberculosis abdominal y la giardiasis.

Características asociadas con el dolor

Cuando el paciente presenta dolor abdominal crónico provocado por un cáncer en fase avanzada, casi invariablemente está asociado con una pérdida importante de peso, y, de hecho, la pérdida de peso acompañada de dolor abdominal es un indicador de cáncer. En la práctica clínica, esto significa que debe partirse del supuesto, hasta que no se demuestre lo contrario, de que todos los pacientes que presentan dolor abdominal crónico y una pérdida importante de peso tienen una causa orgánica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el dolor crónico provocado por una infección gastrointestinal también puede estar asociado con la pérdida de peso.

La relación del dolor abdominal crónico con el sueño es, a veces, útil para diferenciar un TGIF de un trastorno orgánico. La dificultad para dormir tiende a aumentar la gravedad del dolor gastrointestinal crónico, mientras que la mejora en la calidad del sueño tiene el efecto contrario. Generalmente, se parte del supuesto de que los síntomas de los TGIF no aparecen durante el sueño, mientras que el dolor de origen orgánico (p. ej., el producido por un cáncer o por el RGE) puede despertar al paciente durante la noche. Sin embargo, en la literatura se han publicado recientemente algunos trabajos que contradicen esta regla clínica. Uno de estos informes demuestra que un número importante de pacientes con TGIF refieren que se despiertan por la noche debido al dolor abdominal (Fass et al 2000).

El aspecto de las heces es importante en el diagnóstico diferencial. La esteatorrea está asociada con la malabsorción, bien de causa intestinal o bien con origen en una pancreatitis crónica. Las heces sanguinolentas son sugestivas de una patología inflamatoria del colon distal, como colitis ulcerosa o cáncer en fase avanzada, y la melena o la hematemesis pueden ser indicadores de la presencia de una úlcera péptica sangrante.

Comorbilidad y manifestaciones extraintestinales

En la EII, pueden observarse manifestaciones extraintestinales, como el eritema nodular, la piodermia gangrenosa, la sacroilitis y la uveítis. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico con afectación intestinal pueden presentar un eritema malar y lesiones vasculíticas en la piel. La patología asociada puede observarse en las alteraciones gastrointestinales tanto orgánicas como funcionales. La fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica y la cistitis intersticial coexisten muchas veces con el SCI, mientras que la espondiloartritis anquilosante está asociada con la colitis ulcerosa.

Un ejemplo de cómo pueden utilizarse en el diagnóstico diferencial estas asociaciones entre el dolor abdominal crónico y diferentes patologías comórbidas aparece en la Figura 50.5. En la Tabla 50.2 se presentan algunas de las causas del dolor abdominal crónico y sus principales características.

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES FUNCIONALES

Consideraciones generales

Las alteraciones gastrointestinales funcionales (TGIF) constituyen un espectro muy amplio de trastornos gastrointestinales que, actualmente, se clasifican en función de los síntomas. Para diagnosticar una TGIF es obligatorio excluir antes cualquier causa orgánica que pudiera explicar los síntomas. Algunas TGIF se caracterizan por dolor o molestias abdominales (p. ej., SCI, DF y SDAF), mientras que otras se caracterizan por alteraciones gastrointestinales funcionales, como diarrea, estreñimiento o disfagia funcionales. En este último caso, el paciente refiere un buen número de molestias digestivas, pero el dolor no es el síntoma principal. Esta sección trata, fundamentalmente, de las TGIF en las que el dolor abdominal crónico es un síntoma importante.

Alteraciones en la percepción del dolor visceral

Una característica patognomónica de los pacientes que presentan una alteración funcional del aparato digestivo asociada con dolor o molestias parece ser las alteraciones en la percepción de los estímulos aferentes viscerales (hipersensibilidad visceral), con independencia de si estos estímulos tienen su origen en la actividad peristáltica espontánea, en la distensión del órgano producida por los contenidos presentes en la luz, en la distorsión del intestino provocada por un procedimiento endoscópico o en la acción de un estímulo experimental, como la distensión controlada con un balón o la estimulación química (Mayer & Gebhart 1994). La hipersensibilidad visceral se manifiesta en términos de una disminución del umbral para la percepción de las molestias abdominales, un aumento en los componentes de intensidad y afectivo, y la aparición de zonas de irradiación viscerosomáticas atípicas (es decir, de zonas somáticas del cuerpo en las que el sujeto localiza el estímulo visceral). Esta hipersensibilidad visceral parece ser la causa del dolor abdominal que refieren los pacientes, y también puede ser responsable de otros síntomas que se observan con mucha frecuencia, como molestias no dolorosas en forma de hinchazón abdominal y sen-

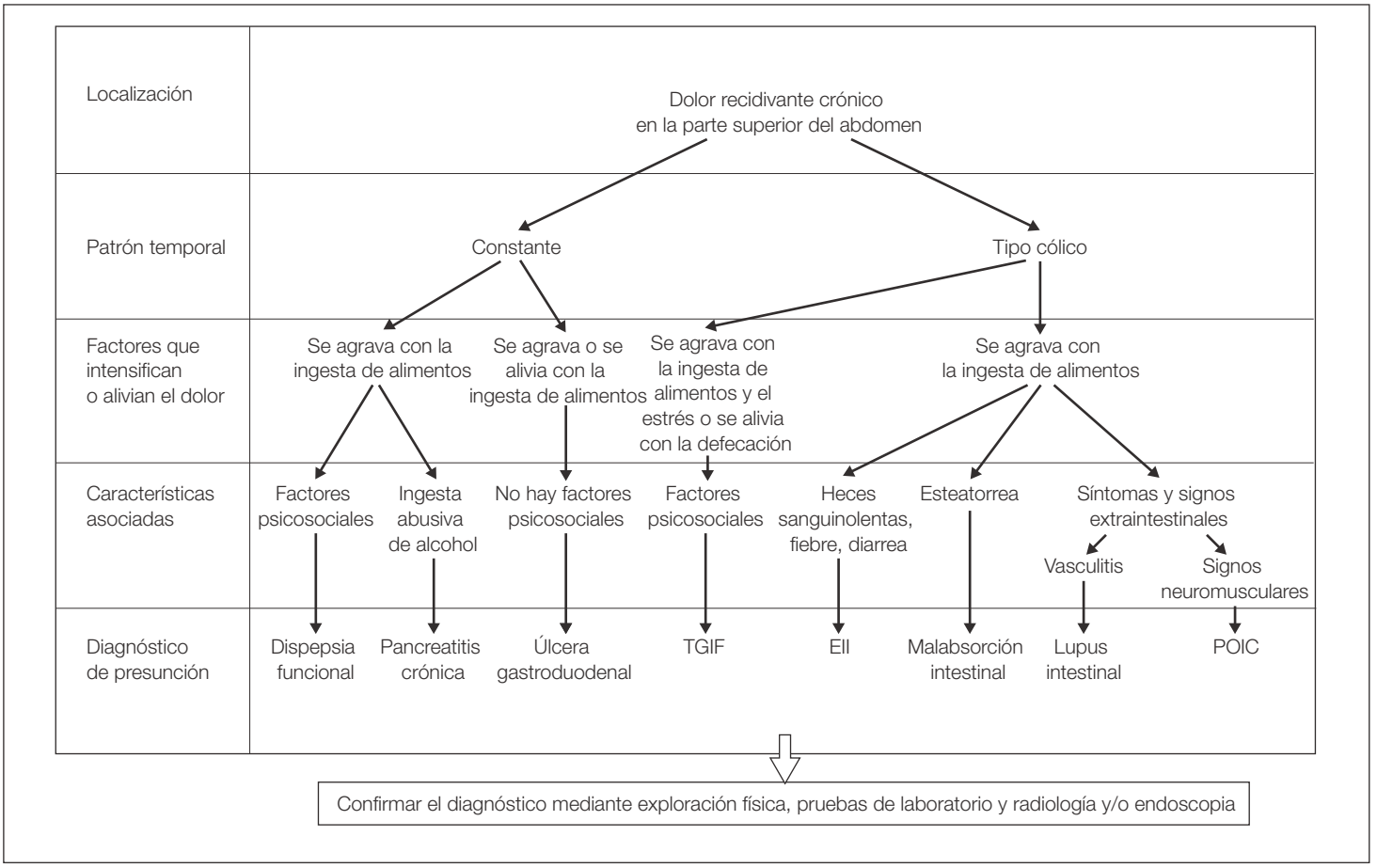


Fig. 50.5 Árbol de decisión para el diagnóstico de dolor abdominal crónico en la parte superior del abdomen. EII, enfermedad intestinal inflamatoria; TGIF, trastorno gastrointestinal funcional; POIC, seudoobstrucción intestinal crónica.

sación de llenado o de presencia de gases. Por ejemplo, los pacientes con SCI, DF o dolor torácico de origen no cardíaco presentan una disminución del umbral de percepción cuando se les realiza dilatación con balón del colon rectosigmoide, del estómago y del esófago, respectivamente (Drossman et al 2002, Mayer et al 2002b).

El aumento en la percepción de los estímulos viscerales se ha investigado extensamente en los pacientes con SCI, y se ha observado que la mayoría de ellos presentan una disminución del umbral de percepción del dolor y de las molestias abdominales en respuesta a la distensión con balón del recto y del colon izquierdo y sigmoide. Esta anormalidad perceptual se observa en el 50-70% de pacientes con SCI (Drossman et al 2002). Cuando otras medidas de percepción del dolor (p. ej., la intensidad del dolor que refiere el paciente y zonas viscerosomáticas atípicas de irradiación del dolor), se agruparon según la respuesta a la distensión con balón del recto, el 94% de pacientes con SCI muestra signos de alteraciones en la percepción del dolor visceral (Mertz et al 1995). La importancia clínica de este aumento de la percepción viene ilustrada por la correlación existente entre los umbrales del dolor observados experimentalmente y la intensidad del dolor clínico referida por el paciente en el SCI (Drossman et al 2002).

Varios estudios han informado de la existencia de un aumento de la sensibilidad a la distensión gástrica en la DF. Es importante observar que, en estos estudios, el dolor producido por la distensión gástrica está asociado con náuseas y sensación de distensión abdominal, y estos síntomas recuerdan a los que refieren los pacientes con DF después de comer (Schmulson & Mayer 1998). Esta hipersensibilidad a la distensión gástrica parece ser secundaria a una anormalidad sensitiva primaria, y no a una disminución de la distensibilidad del estómago, ya que la relación entre la presión y el volumen que se observa durante la distensión gástrica experimental es similar en los pacientes con un umbral normal para el dolor y en aquellos que presentan una alteración del este umbral (Lemann et al 1991, Mertz et al 1998). Según los resultados de dos estudios, el umbral para la distensión gástrica se redujo entre el 34 y el 65% en los pacientes con DF comparados con los controles (Mertz et al 1998, Tack et al 2001b). Utilizando varias medidas para las zonas de irradiación viscerosomáticas y los umbrales para la distensión gástrica, se ha observado que el 87% de los pacientes con DF, presenta evidencia de una alteración de la percepción de los estímulos gástricos (Metz et al 1998).

La alteración de la percepción parece ser una característica específica de los TGIF, ya que no se observa en los pacientes con alteraciones inflamatorias crónicas, leves, no complicadas, del intestino proximal o distal. Por ejemplo, el dolor abdominal no es un síntoma predominante en las colitis ulcerosa, a pesar de que esta enfermedad puede producir una inflamación *crónica* extensa de la mucosa colónica. Sin embargo, el dolor es un síntoma prominente en la inflamación *aguda* de la mucosa del colon asociada con infecciones entéricas. Se ha indicado que en los trastornos inflamatorios crónicos, el paciente es capaz de activar los mecanismos adaptativos endógenos de modulación del dolor, como el mecanismo de control nociceptivo inhibitorio difuso, mientras que los pacientes con TGIF presentan un fallo que no les permite activar estos mecanismos adaptativos (Bradesi et al 2003a). A favor de esta hipótesis hablan los resultados de los estudios que se han realizado con pacientes que padecían colitis ulcerosa (Chang et al 2000), dispepsia orgánica crónica (Mertz et al 1998) y RGE (Fass et al 1998). En ninguno de estos pacientes se han encontrado diferencias con los controles en hipersensibilidad visceral mecánica.

Sensibilidad al estrés y factores de predisposición

La sensibilidad al estrés es una característica clave de las TGIF, y puede desempeñar un papel importante tanto en la fisiopatología como en la etiología del SCI, la DF y el SDAF.

Los factores estresantes psicológicos provocan muchas veces una reagudización de los síntomas en los TGIF. En los pacientes con SCI, los acontecimientos estresantes tienen una probabilidad más elevada de provocar dolor abdominal y cambios en el patrón de defecación que en los controles sanos. Además, el estrés se correlaciona con una serie de síntomas intestinales, así como con los días de baja laboral y con las visitas al médico (Whitehead et al 1992). La anamnesis cuidadosa y detallada puede servir para detectar acontecimientos biográficos estresantes o traumáticos que preceden a la primera presentación de los síntomas o a la reagudización de éstos en la mayoría de los pacientes con SCI. La presencia de factores de estrés psicológico que actúan durante un período de tiempo prolongado antes, durante o después de la infección en pacientes con gastroenteritis bacteriana produce un aumento de la probabilidad de desarrollar SCI postinfecciosa (Gwee et al 1999). Los estudios experimentales con animales hablan a favor del concepto de hiperalgesia visceral inducida por estrés agudo y crónico (Gue et al 1997, Schwetz et al 2004), y los pacientes con SCI muestran un aumento de la percepción de los estímulos viscerales durante el estrés auditivo (Dickhaus et al 2003). En varios estudios se ha observado una asociación entre el estrés y la DF (Bennet et al 1991, Haug et al 1995); sin embargo, esta asociación no se ha podido demostrar en otros estudios (Talley & Piper 1986).

Los acontecimientos biográficos estresantes y la respuesta del sujeto a tales factores de estrés también tienen una influencia importante en el resultado del tratamiento del SCI. Por ejemplo, se ha demostrado que los antecedentes de malos tratos físicos o psicológicos o de abuso sexual, de acontecimientos biográficos estresantes, de estrés social crónico y de estilos de afrontamiento desadaptativos afectan adversamente tanto al curso de la enfermedad como a su tratamiento (Drossman et al 2002). Asimismo, los antecedentes de malos tratos físicos o de abuso sexual en los pacientes con SDAF están asociados con un peor estado general de salud y con más visitas al médico (Drossman 1996).

Teniendo en cuenta la evidencia proveniente de los estudios epidemiológicos, fisiopatológicos y experimentales con animales, se ha planteado la hipótesis de que las respuestas alteradas al estrés pueden desempeñar un papel clave en la fisiopatología de los TGIF, y pueden explicar el solapamiento que se observa entre estas alteraciones gastrointestinales, por un lado, y los trastornos afectivos y otras alteraciones dolorosas crónicas, como la fibromialgia y la cistitis intersticial, por otro (Mayer & Collins 2002). Al igual que en el caso de los modelos fisiopatológicos que se han propuesto para la depresión y la ansiedad, una interacción entre factores genéticos y la calidad del entorno durante los primeros años de vida parece desempeñar un papel importante en la respuesta del individuo al estrés, y, por tanto, influiría en la predisposición (vulnerabilidad) a desarrollar síntomas gastrointestinales en la vida adulta cuando el sujeto se enfrenta al estrés emocional y/o físico durante un período de tiempo prolongado.

Por ejemplo, los pacientes con SCI refieren un número mayor de acontecimientos biográficos estresantes durante los primeros años de vida que los controles (Lowman et al 1987). Asimismo, las experiencias negativas durante la infancia pueden predisponer al sujeto a sufrir DF, ya que se ha informado que los abusos sexuales en la infancia están asociados con esta enfermedad (Talley et al 1994). El inicio del dolor en el SDAF está asociado muchas veces con un acontecimiento estresante, como el fallecimiento de un ser querido, y los acontecimientos biográficos negativos, como los malos tratos físicos y el abuso sexual, se observan con frecuencia en los pacientes con SDAF (Drossman 1996). La determinación de la sensibilidad del adulto al estrés por la interacción que tiene lugar entre el estrés durante los primeros años de la vida y la predisposición genética puede explicar el hecho de que sólo una proporción pequeña de personas adultas desarrollan síntomas gastrointestinales funcionales cuando están sometidos al estrés (Fig. 50.6).

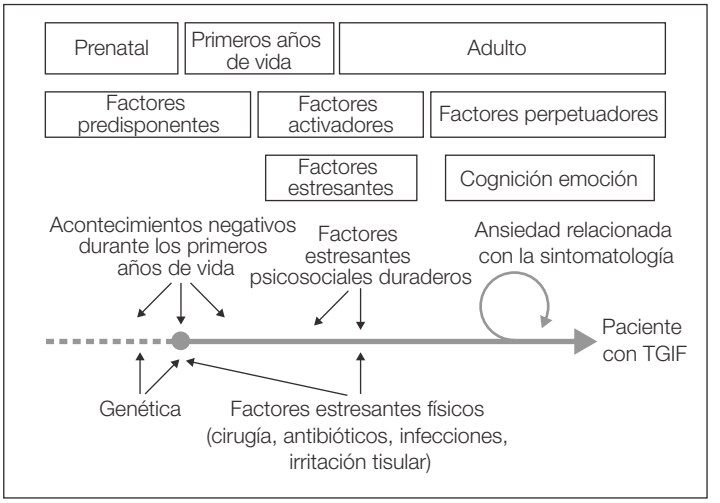


Fig. 50.6 Papel que desempeña el estrés en la etiología de los trastornos gastrointestinales funcionales (TGIF). Parte superior: los rectángulos indican las distintas fases de la vida, desde la prenatal a la vida adulta. La segunda línea de rectángulos indica el papel que desempeñan los diferentes factores en la etiología de los TGIF en relación con la distintas fases de la vida. Se cree que los factores predisponentes actúan desde la vida fetal hasta los primeros años de vida. Los factores activadores actúan desde los primeros años de vida hasta la vida adulta, y provocan el TGIF. Los factores predisponentes (como el miedo y la ansiedad relacionados con la sintomatología) desempeñan un papel en la cronicidad del trastorno. La tercera línea indica el papel que desempeña la programación del individuo conformada por las influencias prenatales. Parte inferior: los diferentes factores de vulnerabilidad, activadores y predisponentes interactúan con los factores de predisposición genética, lo que da lugar a la aparición de un TGIF.

Síndrome de colon irritable

La característica común a todas los TGIF es el dolor y las molestias abdominales. Si bien el SCI es el TGIF más prevalente y mejor caracterizado, muchas de las características del SCI de las que se tratarán en esta sección son aplicables también a otros síndromes funcionales.

Actualmente, el SCI se clasifica dentro del grupo de los TGIF. El diagnóstico se basa en una constelación de síntomas y no en la presencia de una enfermedad orgánica específica. Se define como dolor o molestias abdominales asociadas con cambios en el patrón de defecación. Para establecer el diagnóstico de SCI es necesario excluir la presencia de una enfermedad orgánica que pueda explicar la sintomatología. En el Cuadro 50.2 se presentan los criterios diagnósticos Roma II. La utilidad del diagnóstico basado en los síntomas ha quedado demostrada por los resultados de los estudios que demuestran que los criterios Roma II tienen una especificidad del 96% cuando el paciente no presenta características preocupantes, como pérdida de peso, diarrea refractaria o antecedentes familiares de cáncer de colon (Vanner et al 1999). Sin embargo, hay que observar que con estos criterios diagnósticos no es posible distinguir entre el dolor y las molestias abdominales, lo que pone en cuestión su capacidad para identificar un grupo homogéneo de pacientes con SCI. Por ejemplo, las molestias abdominales crónicas que se alivian con la defecación sin dolor asociado es un síntoma inespecífico que se observa en diferentes tipos de colitis orgánica, como la colitis microscópica y colagénica. A no ser que estos diagnósticos sean descar-

Cuadro 50.2 Criterios diagnósticos Roma II para el síndrome de colon irritable

Dolor o malestar abdominal durante por lo menos 12 semanas (no necesariamente consecutivas) en los 12 meses anteriores al diagnóstico. El dolor o el malestar presenta por lo menos dos de las tres características siguientes:

- se alivia con la defecación,
- el inicio está asociado con un cambio en la frecuencia de la defecación, y
- el inicio está asociado con un cambio en la forma de las heces.

Los síntomas que al combinarse hablan a favor del diagnóstico de síndrome de colon irritable son:

- frecuencia anormal de las deposiciones,
- forma anormal de las heces,
- defecación anormal,
- expulsión de mucosidades mezcladas con las heces, y
- hinchazón abdominal o sensación de distensión abdominal

(De Drossman et al 2000. Reproducido con permiso de los autores.)

tados mediante un estudio histológico especializado de la muestra de biopsia de la mucosa colónica, un gran número de pacientes que presentan estas enfermedades orgánicas serán diagnosticados de SCI siguiendo los criterios Roma II (Chadwick et al 2002).

Dada la elevada prevalencia del SCI en la población general, cabe esperar que la patología asociada de este síndrome con diferentes trastornos gastrointestinales orgánicos sea frecuente. Esta patología asociada se ha informado para colitis ulcerosa, microscópica y colagénica y para el esprue, y puede desempeñar un papel importante en el denominado SCI postinfeccioso. Además, este tipo de patología asociada tiene implicaciones importantes en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes que reúnen los criterios diagnósticos Roma II.

El SCI se subdivide en SCI en el que es predominante la diarrea (SCI-D), SCI en el que predomina el estreñimiento (SCI-E) y SCI con alternancia de diarrea y estreñimiento (SCI-DE), según sea el patrón de defecación predominante. Existe otra forma de SCI denominada SCI *postinfeccioso*, que se diagnostica a los pacientes que desarrollan síntomas de SCI después de recuperarse de una gastroenteritis bacteriana.

Epidemiología

El SCI es un trastorno frecuente, y su prevalencia, definida en función de los criterios diagnósticos Roma I o II, oscila entre el 4,3 y el 13,5% de la población (Drossman et al 2002). Como ocurre en otros muchos síndromes funcionales dolorosos, es más prevalente en las mujeres que en los hombres, con una proporción de sexo mujer:hombre de 2-2,5:1 (Drossman et al 1993). Suele diagnosticarse entre las edades de 30 y 50 años; sin embargo, se han publicado recientemente estudios epidemiológicos que indican que el SCI también es bastante frecuente en los niños, una población en la que el SCI se denominaba tradicionalmente dolor abdominal recurrente. En Estados Unidos, la prevalencia parece ser similar en la raza blanca y en la negra, pero puede que sea más baja entre los norteamericanos de origen iberoamericano («hispanos»). Los estudios indican que la prevalencia del SCI puede ser muy similar en todo el mundo, ya que es una enfermedad frecuente en Japón, China, Sudamérica y la India (Drossman et al 2002). Conviene tener presente que la mayoría de estos estudios epidemiológicos se llevaron a cabo con pacientes que acudían a clínicas especializadas situadas en zonas urbanas.

El coste sanitario y social provocado por el SCI es considerable. Los pacientes con SCI faltan al trabajo tres veces más que las personas que no padecen este síndrome (Drossman et al 1993), y el 8% de los afectados se jubilan antes de la edad normal de jubilación, debido a la enfermedad (Rees et al 1994). En Estados Unidos, los pacientes con SCI realizan entre 2,4 y 3,5 millones de visitas al médico al año, y se calcula que esta enfermedad cuesta a la sociedad unos 1.600 millones de dólares en gastos directos (sanitarios) y 19.200 millones en gastos indirectos (Drossman et al 2002).

Sintomatología

La localización de los síntomas abdominales del SCI es muy variable y difusa debido a la alteración de la percepción del dolor que ya se ha referido. El dolor abdominal puede agravarse por las emociones y el estrés, y después de ingerir alimentos, pero estos factores de agravamiento no se observan en todos los pacientes. Por definición, los síntomas abdominales del SCI se alivian al defecar. Si los síntomas no tienen ninguna relación con la comida ni con la defecación, y si el paciente refiere que la sintomatología es constante y que no hay ningún factor que la alivie, debe hacerse el diagnóstico diferencial con el SDAF. Es importante tener en cuenta que la pérdida de peso es un síntoma infrecuente en el SCI no complicado (en ausencia de depresión o de trastorno de la conducta alimentaria), y su presencia hace obligatorio descartar la existencia de una causa orgánica que pueda explicar los síntomas. La sintomatología del SCI se presenta la mayoría de las veces mientras el paciente está despierto, pero, en algunos casos, despierta al paciente durante la noche.

La gravedad de los síntomas del SCI varía mucho, y en la práctica clínica se pueden encontrar casos muy leves y otros muy graves; sin embargo, en los estudios realizados en la población general, la mayoría de los pacientes tiene un SCI leve, mientras que la mayoría de los que acuden a clínicas especializadas padecen síntomas graves. Si bien no se conocen bien los factores que determinan la percepción subjetiva de los síntomas del SCI, se sabe que la interferencia de los síntomas con las actividades de la vida diaria y la disminución de la calidad de vida desempeñan un papel importante en esta percepción. Muchos pacientes que presentan síntomas leves pueden ir al médico en plena fase de reagudización sintomática; es decir, en un momento en el cual el enfermo percibe que sus síntomas son graves e interfieren de forma importante con su calidad de vida.

Los síntomas del SCI suelen durar semanas o meses, y pueden remitir completamente entre un episodio y otro. Un estudio informa de que los episodios sintomáticos del SCI ocurren 12 veces en un período de 12 semanas y que cada episodio dura como promedio 5 días. Sin embargo, cuando el patrón cronológico se estudia dentro de un período de tiempo más prolongado, se observa que los episodios, normalmente, remiten y recidivan. Dos estudios longitudinales de 1 y 5 años muestran que el 40% de los pacientes estaban asintomáticos al final del estudio (Kay et al 1994, Talley et al 1992).

Asociación con patología psiquiátrica

El SCI suele estar asociado con trastornos psiquiátricos, especialmente con los trastornos de ansiedad, como el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de angustia y el trastorno por estrés postraumático (Mayer et al 2001a). Además, se ha informado de una asociación de este síndrome con la depresión, la somatización, la hipocondría y las fobias (Walker et al 1992). La prevalencia de patología asociada psiquiátrica varía según la población de estudio. Se ha informado que oscila entre el 40% en los estudios realizados en la población general, y más del 90% en los estudios realizados en hospitales. La elevada prevalencia de patología asociada psiquiátrica observada en los hospitales posiblemente refleja una sobrestimación, ya que los pacientes con un trastorno psiquiátrico coexistente, especialmente la depresión, tienen tendencia a acudir más al sistema sanitario. Se ha indicado que las personas que padecen SCI y no consultan al médico pueden ser similares

desde el punto de vista psicológico, a las personas que no tienen SCI (Drossman et al 2002). No obstante, los estudios realizados en la población general tienden a contradecir esta hipótesis, y demuestran que los individuos que padecen un trastorno de ansiedad o del estado de ánimo padecen más síntomas gastrointestinales que los que no tienen ningún diagnóstico psiquiátrico, según los criterios de la cuarta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV) (Mayer et al 2001a). Con independencia de la comorbilidad psiquiátrica, el estrés desempeña un papel importante en los individuos con SCI que no consultan al médico, y estos sujetos presentan una mayor reactividad al estrés que los controles sanos (Whitehead et al 1992).

Enfermedades coexistentes y manifestaciones extraintestinales

El SCI está asociado con varios síndromes dolorosos funcionales crónicos. Dos de cada tres pacientes con SCI refiere síntomas de fibromialgia o reúne criterios diagnósticos de esta enfermedad. Por otro lado, el 42% de los pacientes que padecen fibromialgia tiene síntomas de SCI (Sivri et al 1996). El SCI coexiste muchas veces con el síndrome de fatiga crónica, y el 63% de los pacientes con esta enfermedad tiene síntomas de SCI (Gomborone et al 1996). La cistitis intersticial, la prostatitis crónica, el dolor pélvico crónico y la jaqueca también son frecuentes en los pacientes con SCI. La asociación entre SCI (incluyendo SCI postinfeccioso) y enfermedades coexistentes, como la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica, la jaqueca y la cistitis intersticial, se observa con mejor frecuencia en las mujeres (Chang & Heitkemper 2002).

Los pacientes que padecen SCI se quejan a menudo de una o varias manifestaciones clínicas extraintestinales, como dispareunia, cansancio, pérdida de energía, disfunción eréctil, aumento de la frecuencia urinaria, dolor de espalda y dismenorrea (Chaudhary & Truelove 1962, Whorwell et al 1986). Las manifestaciones extraintestinales del SCI son clínicamente importantes, ya que se ha informado de que los pacientes que padecen un TGIF consultan al médico por un síntoma no gastrointestinal tres veces más frecuentemente que las personas sanas (Sandler et al 1984). Los síntomas extraintestinales parecen ser más prevalentes en las mujeres (Chang & Heitkemper 2002), un hallazgo que puede explicarse en parte por la mayor prevalencia de estos síndromes no gastrointestinales entre las mujeres. Por ejemplo, la proporción de sexo mujer:hombre de la cistitis intersticial es de 10:1. Además, los síntomas extraintestinales del SCI, más que los síntomas intestinales por sí mismos, desempeñan un papel importante en la pérdida de calidad de vida del paciente, ya que se trata de síntomas que afectan a funciones vitales muy importantes (p. ej., pérdida de la libido, trastornos del sueño y aumento del cansancio) (Spiegel et al 2004).

Fisiopatología

A pesar del progreso considerable que se ha realizado durante la última década en el conocimiento de la fisiopatología del SCI, actualmente no existe acuerdo entre los investigadores sobre la contribución relativa de los mecanismos centrales y periféricos. Sin embargo, cada vez existe más consenso sobre una serie de conceptos generales que se exponen a continuación.

En primer lugar, si bien los TGIF se definen actualmente mediante una serie de síntomas no específicos, cada categoría diagnóstica puede abarcar un grupo heterogéneo desde el punto de vista fisiopatológico en lo que respecta al eje funcional cerebro-intestino, a pesar de que la sintomatología sea la misma. Distintos subgrupos de pacientes pueden presentar alteraciones de la motilidad gastrointestinal, de la secreción y de la función inmunitaria intestinal, o una combinación de estos tipos de alteraciones (para una revisión, véase Drossman et al 2002).

En segundo lugar, a pesar de esta heterogeneidad, los TGIF tienen en común ciertas características que son características de los trastornos funcionales en general, y que los distingue de los trastornos orgánicos. Entre estas características se encuentran una mayor sensibilidad al estrés, que se manifiesta en términos de una alteración de la regulación del sistema nervioso autónomo y del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, de trastornos de ansiedad y del estado de ánimo asociados, de mayor predisposición en la población femenina y de aumento de la percepción de los estímulos viscerales. Estas características han sido conceptualizadas en términos de alteraciones del sistema motor-emocional (Fig. 50.7); es decir, de un conjunto de vías eferentes procedentes del cerebro que median las respuestas del sistema nervioso autónomo, neuroendocrinas y de modulación del dolor, asociadas con la ansiedad y otros estados emocionales (para una revisión, véase Holstege et al 1996). Estas alteraciones pueden ser responsables del dolor y de las molestias que refieren los pacientes, con independencia de que haya o no alteraciones periféricas.

Pruebas de la existencia de mecanismos periféricos fisiopatológicos primarios

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Existen diferencias cuantitativas, pero no cualitativas, en la motilidad gastrointestinal de los pacientes con SCI, comparados con los controles sanos. Estas diferencias parecen estar presentes en sólo el 25-75% de estos pacientes, y, general-

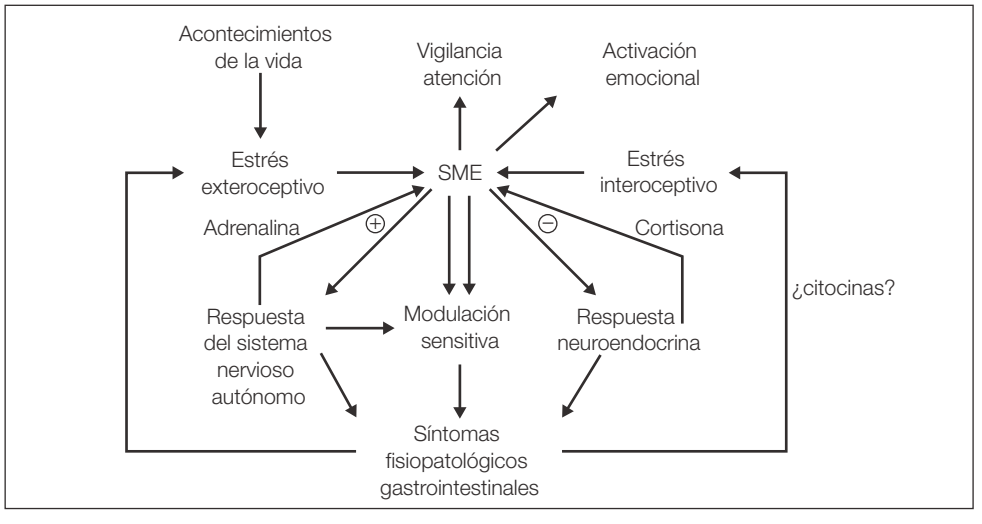


Fig. 50.7• Impulsos de entrada y de salida del sistema motor-emocional (SME). Los impulsos de salida del sistema motor-emocional son activados por los factores estresantes psicosociales (exteroceptivos) y físicos (interoceptivos). Los impulsos de salida descendentes primarios que llegan a la periferia son respuestas del sistema nervioso autónomo, respuestas moduladoras del dolor y respuestas neuroendocrinas. Los impulsos de salida más importantes que llegan al prosencéfalo son los encargados de la modulación atencional y emocional. Se produce una retroalimentación (*feedback*) desde el intestino al sistema motor-emocional a través de los mecanismos neuroendocrinos (adrenalina, cortisona) y de los aferentes viscerales. (De Mayer et al 2001b. Reproducido con permiso de los autores.)

mente, no son reproducibles en laboratorios diferentes. Actualmente, no se pueden utilizar como marcador diagnóstico para el SCI (Drossman et al 2002). No obstante, estas diferencias en la motilidad gastrointestinal pueden desempeñar un papel importante a la hora de determinar los hábitos de defecación en las diferentes formas clínicas del SCI. Por ejemplo, las contracciones que se propagan con mucha amplitud se observan con más frecuencia en los pacientes con SCI-D que en los sujetos control. El aumento en la frecuencia de las contracciones de mucha amplitud puede ser clínicamente relevante, ya que se acompañan de dolor abdominal (Chey et al 2001). Además, pueden ser el mecanismo responsable de la diarrea y de la urgencia para defecar. La motilidad exagerada o prolongada del colon en respuesta a la ingesta de alimentos (respuesta gastrocolónica) puede estar presente en un subgrupo de pacientes en los que se produce una reagudización del dolor abdominal cuando comen.

Inflamación de la mucosa. La activación de las células relacionadas con la inmunidad de la mucosa intestinal se considera un posible mecanismo responsable de la sensibilización crónica de los aferentes viscerales y de la hiperalgesia visceral crónica asociada con esta sensibilización (Collins 2002). Un pequeño subgrupo de pacientes con EII, especialmente los que tienen colitis ulcerosa en remisión clínica, presentan síntomas similares a los del SCI y alteraciones de la motilidad del colon. Se ha indicado que el proceso inflamatorio podría inducir cambios a largo plazo en el sistema nervioso entérico y, posiblemente, también en los aferentes sensitivos extrínsecos, lo que daría lugar a síntomas similares a los que se observan en el SCI (Collins 2002). Sin embargo, los estudios de dilatación del recto con balón realizados en pacientes con colitis ulcerosa leve sin síntomas sugestivos de SCI no muestran evidencia de hipersensibilidad visceral (Chang et al 2000). Es interesante observar que en los pacientes con enfermedad de Crohn con afectación aislada del intestino delgado, el umbral para la distensión rectal es elevado, lo que parece indicar que se produce una activación de los sistemas antinociceptivos (Bernstein et al 1996). Este hecho, junto con la observación clínica de que el dolor no es un componente importante de la colitis ulcerosa a pesar de la existencia de una afectación inflamatoria extensa de la mucosa, puede explicarse por la hipótesis de que la mayoría de los pacientes con EII son capaces de activar los mecanismos adaptativos para modular la actividad aferente provocada por la inflamación del intestino, mientras que estos mecanismos funcionan de forma inadecuada en una minoría de pacientes con EII que, posteriormente, desarrollan síntomas similares a los del SCI (Schwetz et al 2003).

Se ha informado de que los pacientes que reúnen criterios diagnósticos de SCI pueden presentar una celularidad aumentada en las biopsias de la mucosa intestinal. Esto se ha comprobado mediante técnicas inmunohistoquímicas, pero no de forma consistente mediante estudios histológicos convencionales. Algunos de estos pacientes presentan un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales, así como de linfocitos CD^{3+} y CD^{25+} en la lámina propia (Chadwick et al 2002). Algunos investigadores han informado también de un aumento del número de mastocitos en la mucosa colónica de los pacientes con SCI (O'Sullivan et al 2000). Las biopsias quirúrgicas del íleon en pacientes con dolor abdominal grave e intratable revelan infiltración de linfocitos en el plexo mesentérico, asociada con hipertrofia muscular longitudinal (Tornblom et al 2002). Se ha informado de un aumento de los niveles de calprotectina fecal, que es un marcador indirecto de la inflamación, en la mayoría de los pacientes con enfermedad gastrointestinal orgánica, pero sólo en un pequeño subgrupo de pacientes con SCI (Tibble et al 2002).

Postinfección. Un pequeño porcentaje de pacientes desarrolla síntomas similares a los del SCI 6 meses después de sufrir una gastroenteritis bacteriana aguda. Los factores predictivos del aumento de la probabilidad de sufrir SCI postinfeccioso son la duración de la infección (la probabilidad es más elevada cuando más prolongada sea la infección) y la edad inferior a 60 años. De forma parecida a lo que ocurre en la mayoría de los trastornos funcionales, el sexo femenino, la comorbilidad psiquiátrica y la presencia de factores estresantes psicológicos en el momento de la infección gastrointestinal también son factores predictivos de la aparición del SCI postinfeccioso (Gwee et al 1999, Neal et al 1997). Se han observado alteraciones de la motilidad y en la permeabilidad intestinales, así como un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales y de células enteroendocrinas, en el SCI postinfeccioso (Gwee et al 1999, Spiller et al 2000). Sin embargo, la inflamación por sí sola no basta para explicar completamente la patogenia del SCI postinfeccioso, ya que los pacientes sintomáticos no presentan signos de hiperalgesia visceral en los estudios experimentales, y, además, se ha observado que los síntomas clínicos no correlacionan con las alteraciones inflamatorias de la mucosa, que la mayoría de los pacientes con gastroenteritis bacteriana no desarrollan síntomas de SCI después de la infección, y que la prevalencia de SCI no es más elevada en los países en los que las infecciones gastrointestinales son endémicas (Bradesi et al 2003b).

Pruebas de la existencia de mecanismos centrales fisiopatológicos primarios

Sistema nervioso autónomo. La coincidencia entre los resultados de los estudios experimentales en animales y en humanos sugiere que la activación inducida por el estrés de los mecanismos centrales del sistema nervioso autónomo desempeña un papel importante en la regulación de la motilidad, la secreción y la modulación inmunitaria intestinales. La activación inducida por el estrés agudo de las contracciones y de las secreciones del intestino distal es mediada por las vías parasimpáticas sacras, y se ha observado un aumento de la activación de estas vías en pacientes con SCI en respuesta a factores estresantes intensos administrados de forma experimental (Welgan et al 1988). Hay evidencia procedente de estudios realizados con mujeres que padecían SCI con niveles elevados de catecolaminas en la orina, de que en el SCI se produce una hiperactividad tónica del sistema nervioso autónomo (Heitkemper et al 1996). Además, estas mujeres tenían niveles plasmáticos elevados de noradrenalina durante el sueño. En pacientes con SCI se ha observado la presencia de una posible disfunción noradrenérgica central después de una prueba de estimulación neuroendocrina (Dinan et al 1990).

Alteración de la modulación del dolor visceral. El aumento en la percepción de los acontecimientos viscerales puede ser un mecanismo fisiopatológico común a varios TGIF, y ser especialmente importante en el SCI, la DF, el dolor torácico de origen no cardíaco y el dolor abdominal funcional crónico. No se conocen los mecanismos fisiopatológicos responsables de esta hipersensibilidad visceral, aunque existen varios modelos animales que hablan a favor del posible papel que desempeñan los mecanismos tanto centrales como periféricos. Se ha indicado que la activación inmunitaria de bajo grado de la mucosa intestinal podría desempeñar un papel en el mantenimiento de un estado crónico de sensibilización central y periférica. Por otro lado, los resultados de los estudios de neuroimagen en pacientes con SCI indican que existe una activación normal de las regiones cerebrales viscerosensitivas, como la corteza insular, durante la distensión rectal controlada, pero se observa una alteración en la activación de las regiones encargadas de la modulación del dolor, incluyendo las regiones situadas en la zona anterior de la circunvolución del cuerpo calloso y en la zona de sustancia gris que rodea el acueducto de Silvio (Berman et al 2000, Naliboff et al 2001). Se ha informado de la existencia de una alteración en la activación de las subregiones de la zona anterior de la circunvolución del cuerpo calloso, también en pacientes con fibromialgia (Chang et al 2003, Gracely et al 2002), lo que habla a favor de la hipótesis de que los diferentes trastornos dolorosos crónicos comparten algunas alteraciones centrales.

Dispepsia funcional

Al igual que ocurre en el SCI, la DF suele ser un diagnóstico de exclusión, ya que los síntomas son inespecíficos y pueden deberse a una causa orgánica, como la úlcera péptica, o ser una manifestación clínica atípica del RGE. La DF se define por la presencia de dolor o molestias persistentes o recidivantes en la parte superior del abdomen que no pueden explicarse por ninguna causa orgánica. El término *molestias* se refiere a una sensación negativa de carácter subjetivo que el paciente refiere en la parte superior del aparato digestivo. Estas molestias no llegan a ser un dolor franco, y pueden estar asociadas con una sensación de plenitud, saciedad precoz al comer, hinchazón, eructos, náuseas, arcadas y vómitos. En el Cuadro 50.3 aparecen los criterios diagnósticos Roma II para la DF.

Se han hecho varios intentos para clasificar la DF en diferentes formas clínicas (Tabla 50.4), bien sobre la base de los síntomas predominantes (p. ej., dispepsia similar a la de la úlcera, dispepsia similar a la que se observa en las alteraciones de la motilidad gastrointestinal y dispepsia inespecífica) o bien en función de criterios fisiopatológicos (Tack et al 2001a). Sin embargo, todavía no está claro cuál puede ser la utilidad clínica de estas clasificaciones, ya que existe un solapamiento considerable entre las diferentes formas clínicas, y, además, no se ha demostrado todavía que los diferentes patrones fisiopatológicos se correlacionen con las diferentes sintomatologías. Los pacientes que siempre habían sido considerados como enfermos que sufrían una dispepsia «tipo reflujo», muchos de los cuales responden a la terapia antiácida, ya no se considera que padezcan una DF, y, actualmente, se diagnostican como RGE atípico. Por otro lado, los pacientes con dispepsia similar a la que se observa en las alteraciones de la motilidad gastrointestinal pueden tener un SCI atípico.

Cuadro 50.3 Criterios diagnósticos Roma II para la dispepsia funcional

Las siguientes características han estado presentes por lo menos 12 semanas (no necesariamente consecutivas) en los 12 meses anteriores al diagnóstico:

- dispepsia persistente o recidivante (dolor o malestar en la parte superior del abdomen),
- no hay evidencia de enfermedad orgánica (excluida mediante diferentes métodos,diagnósticos, incluyendo endoscopia de la parte superior del aparato digestivo), y
- no hay evidencia de que la dispepsia mejore exclusivamente con la defecación ni de que esté asociada con el inicio de un cambio en la frecuencia de la defecación o en la forma de las heces (es decir, se excluye el síndrome de colon irritable)

(De Drossman et al 2000. Reproducido con permiso de los autores.)

Tabla 50.4 Criterios diagnósticos Roma II para las distintas formas clínicas de la dispepsia funcional

Forma clínica	Criterios diagnósticos
Dispepsia parecida a la que se observa en la úlcera	El dolor se localiza en la parte superior del abdomen, y es el síntoma más importante y molesto
Dispepsia parecida a la que se observa en las alteraciones de la motilidad	Existe una sensación desagradable (molestia) no dolorosa en la parte superior del abdomen, y es el síntoma más importante. Esta molestia puede caracterizarse por estar asociada con sensación de plenitud en la parte superior del abdomen, saciedad precoz al comer, hinchazón abdominal o por náuseas
Dispepsia inespecífica	Pacientes sintomáticos cuyos síntomas no satisfacen los criterios diagnósticos de dispepsia parecida a la que se observa en la úlcera, ni de dispepsia parecida a la que se observa en las alteraciones de la motilidad

(De Drossman et al 2000. Reproducido con permiso de los autores.)

Epidemiología

La DF es una enfermedad frecuente. La prevalencia se calcula en un 15 a 20% de la población (Locke 1998). Al contrario de lo que ocurre con el SCI, no parece haber diferencias de sexo en la prevalencia de la DF. Sin embargo, esta falta de predominancia femenina puede estar relacionada con el hecho de que, en muchos estudios epidemiológicos, se incluye una proporción importante de hombres que presentan dispepsia atípica. La DF representa entre el 2 y el 5% de todas las consultas al médico de atención primaria, y más del 10% de las recetas extendidas en atención primaria en Gran Bretaña (Knill-Jones 1991, Logan & Delaney 2001). De forma parecida a lo que ocurre con el SCI, el coste económico directo e indirecto de la DF es elevado, y los pacientes que padecen esta enfermedad faltan tres veces más al trabajo que los pacientes con úlcera duodenal (Nyren et al 1987). En Gran Bretaña, el coste anual directo e indirecto de la DF se calcula en 1.460 millones y 730 millones de dólares, respectivamente (Moayyedi & Mason 2002).

Asociación con el síndrome de colon irritable

Existe un solapamiento considerable entre la incidencia de SCI y de DF. Aproximadamente un tercio de los pacientes con DF presentan, al mismo tiempo, síntomas de SCI (Talley 1991), y en torno al 40% de pacientes con SCI también refieren síntomas de DF cuando se les pregunta específicamente sobre este particular. Con el tiempo, una proporción importante de pacientes SCI acaban desarrollando síntomas de DF, y viceversa. En un estudio longitudinal de 1 año de duración de pacientes con SCI o DF, el 22% de los que tenían SCI refirió que se había producido un cambio en la sintomatología, y que los síntomas se parecían más a los de la DF, mientras que el 16% de los que padecían DF refirieron un cambio hacia un patrón sintomatológico sugestivo de SCI (Agreus et al 1995). Este solapamiento entre los síntomas del SCI y de la DF ha conducido a la hipótesis de que un subgrupo considerable de pacientes con DF, especialmente del tipo similar a la que se observa en las alteraciones de la motilidad gastrointestinal, puede en realidad tener SCI con afectación predominante de la parte superior del aparato digestivo.

Asociación con patología psiquiátrica

El papel que desempeñan los factores psicológicos en la fisiopatología de la DF no ha sido tan bien caracterizado como en el caso del SCI. La ansiedad, la depresión y la neurosis parecen ser más prevalentes en los pacientes que han sido diagnosticados de DF que en la población general (Talley et al 1986). Al igual que ocurre en el caso del SCI, esta asociación puede estar sesgada, ya que los pacientes deprimidos o ansiosos consultan con mayor frecuencia al médico de atención primaria. Comparados con los pacientes que padecen una enfermedad gastrointestinal orgánica que no pone en riesgo su vida, los pacientes con DF tienen puntuaciones más elevadas en ansiedad, pero no en depresión ni en signos de neurosis (Langeluddecke et al 1990).

Patogenia

Al igual que en el caso del SCI, existe una controversia considerable entre los expertos con respecto a la etiología y la fisiopatología de la DF, y se han propuesto mecanismos fisiopatológicos tanto periféricos como centrales. Si bien el aumento de la percepción de los estímulos gástricos puede ser un mecanismo central importante para el desarrollo de los síntomas, sigue sin conocerse bien el papel que desempeñan el ácido gástrico, las infecciones agudas y crónicas de la mucosa gástrica y las alteraciones de la motilidad gastroduodenal en la aparición de los síntomas dispépticos.

Hipersensibilidad visceral

Como ya se ha comentado, los pacientes con DF presentan características comunes con los pacientes que padecen SCI, y un subgrupo importante de pacientes con DF (34-65%) refiere dolor y molestias cuando se realiza una distensión experimental del estómago de intensidad baja. Estos porcentajes son superiores a los que se observan en controles sanos (Mertz et al 1998, Tack et al 2001b) y también en pacientes que padecen diferentes formas orgánicas de dispepsia (Mertz et al 1998). Además, la presencia de lípidos en el duodeno produce un aumento de la sensibilidad a la distensión gástrica con globo en los pacientes con DF, mientras que esto no se observa en los controles (Barbera et al 1995). La modulación anormal del umbral de la distensión gástrica por los lípidos situados en una zona distante indica que el proceso fisiopatológico puede residir en el sistema nervioso central. La observación de que aproximadamente la mitad de los pacientes con DF presenta un patrón de irradiación viscerosomática alterado en respuesta a la distensión del estómago con el balón favorece la hipótesis según la cual las alteraciones en el procesamiento central de la información aferente procedente del estómago desempeña un papel fisiopatológico importante en la DF (Mertz et al 1998).

El SCI y la DF coexisten en una proporción importante de pacientes, y los estudios fisiológicos demuestran que la sensibilidad a la distensión con globo del intestino delgado es similar en ambos tipos de pacientes (Holtmann et al 1997). Este hallazgo favorece la hipótesis de que, en un subgrupo de pacientes con DF, el SCI y la DF responden a mecanismos fisiopatológicos similares, como el aumento de la percepción de los estímulos viscerales y las alteraciones de la regulación del intestino por parte del sistema nervioso autónomo.

Ácido gástrico

Varios estudios multicéntricos con muestras grandes de pacientes han demostrado que, comparados con los pacientes a los que se les administra un placebo, sólo el 10-15% de los pacientes que reunían criterios diagnósticos de DF mejoraban con la terapia antiácida (Bolling-Sternevald et al 2002, Talley et al 1998). La respuesta a este tipo de terapia sugiere que tales pacientes bien representan un subgrupo de pacientes con DF caracterizada por hipersensibilidad al ácido del duodeno o del antro pilórico (Misra & Broor 1990, Samson et al 1999) o bien sufren RGE atípico en vez de DF (Farup et al 1999). Hay alguna evidencia que habla en contra de esta posibilidad, ya que se ha demostrado que la respuesta a la terapia antiácida en los pacientes con DF no se correlaciona con los resultados de los estudios de pH anormal de 24 horas (Bolling-Sternevald et al 2002).

Helicobacter pylori

La gastritis crónica asociada con la infección por *H. pylori* se ha considerado, desde hace mucho tiempo, un posible mecanismo capaz de provocar sensibilización central y periférica de las vías aferentes viscerales. Los resultados de dos estudios prospectivos con muestras grandes de paciente indican que la erradicación de *H. pylori* tiene un efecto positivo sobre la DF (McCarthy et al 1995, McColl et al 1998). Sin embargo, hay tres estudios en los que no se ha podido demostrar que la erradicación de este patógeno dé lugar a una mejoría significativa de los síntomas dispépticos (Blum et al 1998, Greenberg & Cello 1999, Talley et al 1999), y, por otro lado, no se ha observado ninguna diferencia en lo que respecta a la respuesta de percepción de la distensión controlada del estómago entre los pacientes con DF con y sin infección por *H. pylori* (Holtmann et al 1996).

En un metaanálisis se ha encontrado que la reducción del riesgo relativo a los 12 meses con la erradicación de *H. pylori* fue del 9% comparada con placebo, y que era necesario tratar a 15 pacientes para que uno mejorara (Moayyedi et al 2000). Se ha indicado que *H. pylori* puede desempeñar un papel significativo en un pequeño subgrupo de pacientes con DF, y una conferencia de consenso ha llegado a la conclusión de que la erradicación de este patógeno es recomendable en los pacientes con DF por otras razones (Malfertheimer et al 2002).

Dispepsia funcional aparentemente postinfecciosa

Aproximadamente el 20% de los pacientes con DF presentan síntomas después de lo que, en función de la sintomatología (fiebre, mialgia, vómitos, diarrea), parece ser un episodio de gastroenteritis. Los pacientes con DF aparentemente postinfecciosa son más jóvenes y tienen un menor índice de masa corporal que los pacientes con DF de inicio indeterminado (Tack et al 2002). Los primeros suelen tener alteraciones de la adaptación funcional del estómago, pero no hipersensibilidad a la distensión gástrica (Tack et al 2002).

Motilidad gastroduodenal

Se ha observado retraso del vaciado gástrico en un tercio de los pacientes con DF (Stanghellini et al 1996). La manometría del duodeno y el antro pilórico demuestra alteraciones en los pacientes con DF, y la más frecuente es la hipomotilidad posprandial del antro pilórico, que se observa en, aproximadamente, la mitad de los pacientes, y se correlaciona con el retraso del vaciado gástrico. El 40% de pacientes con DF presentan evidencia de alteraciones de la adaptación funcional del estómago (Kim et al 2001, Tack et al 1998).

Se ha indicado que las alteraciones de la adaptación funcional del estómago pueden dar lugar a un tránsito rápido de los alimentos desde el estómago proximal, lo que, a su vez, provocaría una distensión precoz del antro pilórico y causaría síntomas dispépticos. Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido demostrar de forma consistente la existencia de una correlación entre el retraso del vaciado gástrico y la dispepsia, y es cuestionable que las alteraciones de la motilidad de la parte superior del aparato digestivo intervengan en la producción de los síntomas de la DF.

Síndrome doloroso abdominal funcional

El síndrome doloroso abdominal funcional (SDAF) se define como la presencia de un dolor abdominal que está presente durante por lo menos 6 meses, no tiene una relación clara con la función intestinal y está asociado con algún tipo de dificultad en la realización de las actividades de la vida diaria (Roma II). En el Cuadro 50.4 se presentan los criterios diagnósticos para el SDAF.

La principal característica que distingue al SDAF del SCI y de la DF es que el dolor abdominal está presente siempre o la mayor parte del tiempo. Otra característica que distingue al SDAF del SCI y de la DF es que en estos dos últimos síndromes los síntomas suelen estar relacionados con la defecación o con la ingesta de alimentos, respectivamente. Algunos pacientes con SDAF presentan antecedentes de SCI o de DF, lo que indica la posibilidad de que el SDAF pueda ser uno de los posibles desenlaces de estos síndromes. El dolor abdominal en el SDAF es constante, y generalmente se irradia a todo el abdomen. A veces, se observan patrones atípicos de irradiación del dolor a zonas

Cuadro 50.4 Criterios diagnósticos Roma II para el síndrome doloroso bdominal funcional

Las siguientes características han estado presentes por lo menos 6 meses antes del diagnóstico:

- dolor abdominal continuo o casi continuo,
- el dolor no está relacionado o sólo está relacionado ocasionalmente con factores fisiológicos (p. ej., ingesta de alimentos, defecación, menstruación),
- alguna dificultad para realizar las actividades de la vida diaria,
- el paciente no finge el dolor (es decir, no es un simulador), y
- el paciente no cumple completamente los criterios diagnósticos para otro trastorno gastrointestinal funcional que pudiera explicar los síntomas

(De Drossman et al 2000. Reproducido con permiso de los autores.)

extraabdominales, como los muslos, el tórax y la espalda. En algunos pacientes, se observan episodios de reagudización, pero, incluso en estos casos, hay dolor residual entre un episodio y otro.

Epidemiología

El SDAF, comparado con el SCI y la DF, es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia de, aproximadamente, el 2% de la población. Al igual que ocurre con el SCI, se observa con mayor frecuencia en las mujeres, y es responsable de una cantidad desproporcionadamente grande de utilización de los servicios sanitarios por parte de las personas afectadas. Los pacientes con SDAF faltan al trabajo aproximadamente tres veces más que la población general, y consultan más al médico que las personas que no presentan síntomas abdominales (Drossman 1996).

Asociación con patología psiquiátrica

La comorbilidad psiquiátrica es importante en el SDAF, de forma parecida a lo que ocurre en el caso del SCI. La mayoría de los pacientes con SDAF han sido diagnosticados de ansiedad, depresión o somatización (Drossman 1996).

Fisiopatología

No se conoce bien la fisiopatología del SDAF, y la literatura en esta área de investigación es escasa. Dado que no se ha encontrado ninguna relación clara entre los síntomas y la ingesta de alimentos, la defecación o la menstruación, es probable que la etiología sea de naturaleza neuropática. Las alteraciones que se han observado en los patrones viscerosomáticos podrían deberse bien a un dolor neuropático con origen en los aferentes primarios o bien a un aumento de la actividad en reposo de las neuronas medulares, talámicas o de la circunvolución del cuerpo calloso, teniendo en cuenta que todas estas estructuras tienen campos receptores extensos. Las similitudes epidemiológicas y psicosociales entre el SDAF y el SCI, y el hecho de que con frecuencia se encuentren antecedentes de SCI en los pacientes con SDAF, sugieren la posibilidad de que ambos síndromes compartan algunos mecanismos fisiopatológicos.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DOLOR ABDOMINAL

Dolor abdominal agudo

El tratamiento de las causas orgánicas del dolor abdominal agudo depende de la fisiopatología específica en cada caso. Por ejemplo, el tratamiento quirúrgico está indicado en las perforaciones de las vísceras y en la isquemia visceral, y los antiinflamatorios en los episodios de las enfermedades inflamatorias intestinales. El tratamiento de cada una de las alteraciones orgánicas que provocan dolor abdominal agudo está más allá del alcance de este capítulo (para una revisión, véase Yamada 1999). Habitualmente, el dolor se resuelve una vez se ha eliminado el estímulo nociceptivo.

Dolor abdominal crónico

El tratamiento del dolor abdominal crónico es mucho menos satisfactorio. Cuando es posible identificar una causa orgánica, el dolor crónico puede tratarse con cirugía, fármacos, reposo intestinal, nutrición parenteral y, a veces, con opioides. El tratamiento de los síndromes dolorosos abdominales funcionales debe ser individualizado y adaptado a las sintomatologías que presenta cada paciente, más que al proceso patológico específico (que, en muchos casos, se desconoce). Esta sección se centra en el tratamiento de los TGIF, y en ella se exponen los principios terapéuticos generales, así como las modalidades de tratamiento específicas para cada tipo de TGIF.

Principios generales

Relación médico-paciente e información al paciente. La relación médico-paciente es enormemente importante en los TGIF. Es crucial que el médico sepa escuchar al paciente y comprender los problemas médicos, psicológicos y sociales que presenta. Es probable que, a muchos pacientes con TGIF, les hayan dicho que todos los síntomas se deben «a su imaginación» o a los «nervios», por lo que, seguramente, dejaron de preocuparse por su padecimiento. La razón por la cual muchos de estos pacientes consultan al médico o acuden al servicio de urgencias en un momento determinado se debe a una reagudización de los síntomas, por lo que es importante identificar los factores que activan o intensifican la sintomatología, sobre todo los factores estresantes psicosociales. Muchos pacientes utilizan estrategias de afrontamiento erróneas y pocos eficaces, tienen creencias equivocadas sobre los síntomas, y mucha ansiedad y preocupación por lo que les puede estar ocurriendo. Con frecuencia, los pacientes buscan ansiosamente que el médico les confirme que sus síntomas son reales. Después de realizar una evaluación clínica cuidadosa, el médico debe dar al paciente una explicación exhaustiva sobre el diagnóstico y el curso de la enfermedad, y resolver todas las dudas y preocupaciones que éste tenga. Los pacientes que no reciben una información adecuada por parte del médico tienden a utilizar con mayor frecuencia los recursos sanitarios (Drossman et al 2002).

Una vez que se ha informado al paciente y se le ha tranquilizado, se debe fijar una serie de objetivos terapéuticos realistas, de común acuerdo entre el médico y el paciente, y ayudar a éste a poner en práctica estrategias de afrontamiento realistas para hacer frente a los síntomas que no son susceptibles de tratamiento. Desde el principio, debe implicarse al enfermo en el tratamiento, y, para este propósito, es útil proponerle que lleve un diario de síntomas. Estos diarios, además de proporcionar al paciente una sensación de participar y de no ser una parte pasiva del tratamiento, ayudan a identificar los factores que precipitan o intensifican los síntomas. La información aportada por el diario puede servir para hacer los cambios oportunos en los hábitos del paciente, lo cual, a su vez, en la mayoría de los casos desemboca en una mejoría de los síntomas.

Medidas dietéticas. Los pacientes con TGIF suelen referir que ciertos alimentos empeoran sus síntomas. Por ejemplo, algunos pacientes con DF empeoran con los alimentos grasos y las comidas demasiado copiosas, mientras que algunos pacientes con SCI refieren que los síntomas se intensifican con los lácteos, los alimentos que producen gases, el alcohol y la cafeína. Sin embargo, no parece haber ningún tipo de dieta que se correlacione de forma clara con la sintomatología. La sensibilidad del paciente a determinados alimentos puede estar relacionada con una res-

puesta condicionada de miedo, en forma de ansiedad anticipatoria a la ingesta de alimentos en general o de determinados alimentos, como las grasas, los lácteos y las verduras y legumbres que producen gases. En estos casos, los alimentos que empeoran los síntomas varían de un paciente a otro. Lo más adecuado es ir eliminando temporalmente de la dieta determinados alimentos, y observar cómo responden los síntomas. Para esto, puede ser de mucha utilidad el diario de síntomas ya que permite identificar los mecanismos de hipersensibilidad alimentaria.

Farmacoterapia. Hasta hace poco, no se disponía de estudios bien diseñados que permitieran evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos para el SCI y otros trastornos funcionales. A pesar de que los metaanálisis recientemente publicados hablan a favor de la eficacia de ciertos fármacos, sigue existiendo el problema de que casi todos los estudios incluidos en estos metaanálisis están sesgados, y no satisfacen las normas actualmente exigibles a cualquier investigación científica (Klein 1988). En estas condiciones, actualmente se utilizan muchos fármacos de acción tanto central como periférica sin que se tengan datos definitivos procedentes de ensayos clínicos sobre su eficacia. El uso de estos fármacos se basa en diferentes hipótesis fisiopatológicas que no han sido demostradas de forma concluyente.

Los fármacos de acción periférica se administran para modificar una serie muy amplia de mecanismos fisiopatológicos (no demostrados fehacientemente), tales como las alteraciones de la motilidad y la secreción gastrointestinal, la hipersensibilidad visceral y las alteraciones de la flora intestinal. Esta categoría incluye varios tipos de fármacos, como los antiespasmódicos, los procinéticos, los analgésicos viscerales y los antibióticos.

Los fármacos de acción central se administran con los siguientes objetivos:

- Disminuir la acción de los mecanismos centrales implicados en la modulación de las señales aferentes viscerales, el dolor y las emociones. Las dianas de estos fármacos son los circuitos centrales que controlan el estrés y las emociones, que incluyen diferentes sistemas de neurotransmisores, como los receptores de las neurocininas/sustancia P, el factor de liberación de la corticotrofina (FLC)/receptores del FLC_1, los receptores de la serotonina/5-TH_3 y los receptores de la noradrenalina/α_2.
- Tratar la patología psiquiátrica asociada, especialmente los trastornos de ansiedad y la depresión.

Las alteraciones del procesamiento central de los impulsos de entradas periféricos aferentes procedentes de las vísceras parecen ser una característica común a los TGIF. Los fármacos de acción central en dosis bajas, como los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los nuevos antidepresivos (como los inhibidores combinados de la recaptación de serotonina y noradrenalina [IRSN] que se utilizan en el tratamiento del dolor neuropático; p. ej., la gabapentina) pueden ser útiles en algunos pacientes con TGIF.

A la hora de evaluar la posible eficacia de estos fármacos, es esencial distinguir entre los mecanismos específicos y bien caracterizados que explican la eficacia de los ISRS y los IRSN en el contexto del tratamiento de la depresión y de los trastornos de ansiedad, y los muchos mecanismos, no siempre bien caracterizados, que explican la efectividad de los antidepresivos tricíclicos. El hecho de que se necesiten dosis mucho más bajas de antidepresivos tricíclicos para tratar los síntomas gastrointestinales funcionales (así como el dolor crónico en otros trastornos), y que el tiempo que tardan en hacer efecto es más corto, sugiere que la acción de estos medicamentos puede estar mediada en parte por diferentes efectos postsinápticos, más que por su efecto inhibidor sobre la recaptación de la serotonina y la noradrenalina. Es interesante observar que, además de sus posibles mecanismos de acción central, se ha encontrado que los antidepresivos tricíclicos también tienen un efecto analgésico sobre las neuronas aferentes viscerales, además de un efecto sobre el dolor neuropático.

Los pacientes con TGIF toman, muchas veces, ansiolíticos y sedantes, y, en el pasado, una de las modalidades de tratamiento más utilizadas en el SCI consistía en una combinación de estos medicamentos de acción central y de antiespasmódicos. Según los resultados de un metaanálisis de varios ensayos clínicos publicados, las benzodiazepinas parecen tener un ligero efecto positivo comparado con el placebo en el tratamiento del SCI, pero el riesgo de dependencia sobrepasa los beneficios de estos fármacos cuando se trata de un tratamiento crónico.

Psicoterapia. Varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la psicoterapia para el tratamiento de los TGIF (Brandt et al 2002, Calvert et al 2002, Creed et al 2003, Drossman et al 2002, 2003, Soo et al 2001), mientras que en otros estudios no se ha podido demostrar ningún efecto en comparación con el tratamiento clínico convencional (Boyce et al 2003, Corney et al 1991). Un problema importante que plantean los ensayos clínicos sobre la eficacia de la psicoterapia es que es difícil que los pacientes y los terapeutas sean ciegos al brazo de tratamiento. Otro problema que se plantea en muchos de los ensayos clínicos sobre psicoterapia es la falta de un brazo de tratamiento placebo que sea fiable. Por ejemplo, en estos estudios se suele utilizar un brazo de «tratamiento médico convencional» o un brazo placebo consistente en el seguimiento de los síntomas mientras los pacientes están a la espera de ser tratados. El problema es que este tipo de placebo está asociado con una expectativa negativa por parte del paciente, ya que los sujetos suelen ser referidos a este tipo de ensayos clínicos cuando el tratamiento ha fallado, y no tienen ninguna expectativa de mejorar mientras están esperando a ser tratados. Por tanto, no es posible distinguir claramente el efecto placebo de la psicoterapia de los verdaderos efectos de ésta. La decisión de utilizar psicoterapia puede depender de la gravedad de los síntomas, de la presencia de comorbilidad psiquiátrica y de si el paciente tiene o no antecedentes de malos tratos físicos o de abuso sexual.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO DEL DOLOR ABDOMINAL ASOCIADO CON LOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES FUNCIONALES

Síndrome de colon irritable

Antidepresivos tricíclicos

Se ha publicado un metaanálisis de varios ensayos clínicos sobre la eficacia de los antidepresivos tricíclicos para el tratamiento de los TGIF, en el que se incluyeron nueve ensayos clínicos de pacientes con SCI y tres ensayos de pacientes con DF. En todos estos estudios se utilizaron antidepresivos tricíclicos, excepto en uno, en el cual se utilizó un antidepresivo tetracíclico. Se utilizaron dosis tanto altas como bajas. Globalmente, hubo un beneficio significativo de estos medicamentos sobre los síntomas gastrointestinales y sobre las puntuaciones del dolor medidas mediante escalas estandarizadas. En términos reales, se calculó que había que tratar sólo a 3,2 pacientes para mejorar los síntomas en 1 paciente; es decir, el número que necesitaba ser tratado (NNT) fue 3,2 (Jackson et al 2000).

Los resultados de un ensayo clínico reciente con un antidepresivo tricíclico (desipramina) en pacientes con SCI (mediana de la dosis: 100 mg) indican que, basándose en la intención de tratar, no hubo ningún efecto beneficioso significativo de la desipramina sobre el placebo. Sin embargo, si se analizan los resultados según el protocolo y se excluye a los pacientes que se retiraron del estudio antes de su terminación, se observa un efecto significativo del fármaco en los pacientes con SCI (NNT = 5,2). Este efecto fue mayor en los pacientes que tenían niveles plasmáticos detectables de desipramina, y en estos pacientes el NNT fue de 4,3. Los análisis de subgrupos demostraron que la desipramina fue más eficaz en los pacientes de SCI que presentaban síntomas moderados, diarrea y antecedentes de malos tratos físi-

cos o de abuso sexual. Coherente con el concepto de que el efecto de la desipramina sobre el dolor no está relacionado con su efecto sobre el estado de ánimo y la ansiedad, y con el hecho de que las dosis utilizadas en este estudio no estaban claramente dentro del rango de efectos antidepresivos, los pacientes con SCI que tenían depresión no mostraron ningún beneficio en la medida compuesta de la evolución con desipramina (Drossman et al 2003).

Para el tratamiento del SCI, generalmente, se utilizan dosis bajas de antidepresivos tricíclicos (p. ej., 10-50 mg de nortriptilina o amitriptilina, al acostarse). Se debe comenzar con una dosis de sólo 5 mg al acostarse, y, luego, se va aumentando la dosis gradualmente hasta un máximo de 75 mg a la hora de dormir. El efecto terapéutico suele observarse a los pocos días, hasta un máximo de 2 semanas, de comenzar el tratamiento. Si no se observa ningún efecto terapéutico con una dosis de 75 mg o si el paciente refiere efectos adversos, debe interrumpirse el tratamiento. Dado que estos fármacos producen efectos adversos importantes en dosis elevadas, nunca se debe alcanzar una dosis que esté dentro del rango antidepresivo (100-200 mg al acostarse). Por tanto, los antidepresivos tricíclicos nunca deben utilizarse para tratar la patología psiquiátrica asociada en los pacientes con SCI, y ésta debe tratarse con una dosis adecuada de ISRS o de IRSN. Si se observa un efecto terapéutico adecuado, pero el paciente refiere efectos adversos, se puede cambiar a otro antidepresivo tricíclico.

Para optimizar la adherencia del paciente al tratamiento y minimizar el rechazo hacia los efectos adversos, se debe explicar al enfermo que el objetivo del tratamiento es mejorar los síntomas gastrointestinales, y que no se pretende tratar la sintomatología psiquiátrica. Asimismo, se le debe explicar que la dosis que se va a utilizar es muy baja, por lo que el riesgo de efectos adversos es mucho menor que cuando se utilizan dosis elevadas para el tratamiento psiquiátrico. La elección del antidepresivo tricíclico y de la dosis debe hacerse de forma individualizada para cada paciente. Por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos que producen efectos anticolinérgicos importantes (p. ej., amitriptilina) pueden ser útiles en el caso de los pacientes con diarrea y dolor abdominal importantes, ya que el mecanismo anticolinérgico de estos fármacos tiene un efecto positivo sobre la motilidad y la secreción gastrointestinales, así como en los pacientes que presentan alteraciones del sueño (aprovechando así el efecto antihistaminérgico de estos antidepresivos).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

La evidencia para el uso de los ISRS para el tratamiento del SCI no está tan bien establecida como en el caso de los antidepresivos tricíclicos. No obstante, en un estudio reciente se observó que un ISRS (paroxetina) mejoraba la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con SCI, en comparación con el tratamiento médico convencional del gastroenterólogo o del médico de atención primaria. Se observó también que la administración de paroxetina no suponía un coste económico más elevado que el tratamiento convencional (Creed et al 2003). Sin embargo, un problema que presenta este ensayo clínico es que los pacientes asignados aleatoriamente al brazo de tratamiento convencional no recibieron ningún tipo de placebo, por lo que es posible que los resultados exageren la eficacia de la paroxetina, ya que se sabe que el placebo influye positivamente en los síntomas del SCI. No obstante, en dos estudios recientes no se ha podido demostrar la eficacia de los ISRS en los umbrales de percepción durante la distensión controlada del recto (Talley et al 2003a).

Hasta que no se disponga de datos sólidos que avalen la eficacia de los ISRS en el tratamiento del SCI, estos fármacos no deben utilizarse para tratar a estos pacientes, a no ser que presenten ansiedad o depresión comórbida. No obstante, el tratamiento combinado con un ISRS y un antidepresivo tricíclico en dosis bajas (para el dolor) puede ser eficaz en algunos pacientes.

Antiespasmódicos

Tradicionalmente, el tratamiento farmacológico del SCI ha consistido en la administración de un antiespasmódico solo o en combinación con un ansiolítico o un sedante. A pesar de tratarse de una modalidad terapéutica muy extendida, no se ha publicado ningún ensayo clínico de calidad destinado a evaluar su eficacia. En la mayoría de estas combinaciones, no se ha determinado el papel desempeñado por el mecanismo de acción periférica del antiespasmódico y el mecanismo de acción central del ansiolítico. Los resultados de un metaanálisis de varios estudios de poca calidad indican un posible beneficio de los relajantes musculares de fibra lisa, como la mebeverina, la trimebutina, el bromuro de octilonio, el bromuro de pinaverio y el bromuro de cimetropio, sobre el placebo en los pacientes con SCI. Sin embargo, en este metaanálisis se mostró que los dos fármacos más utilizados en Estados Unidos, la diciclomina y la hiosciamina, no son eficaces para el tratamiento del SCI (Poynard et al 1994).

Fármacos que interactúan con los receptores de la serotonina

Recientemente, han aparecido nuevos fármacos que interactúan con los receptores de la serotonina, y han sido utilizados para el tratamiento del SCI.

El alosetrón es un antagonista selectivo del receptor de 5-HT_3 que ha demostrado mejorar el criterio de eficacia global para la evaluación de los resultados, así como reducir el dolor y la incontinencia fecal, y normalizar la función intestinal y la consistencia de las heces en mujeres con SCI-D. No se conoce el lugar exacto en el que actúa el alosetrón, pero es probable que se trate de sitios tanto centrales como periféricos. Los datos procedentes de un ensayo clínico controlado con placebo en el que se utilizaron imágenes funcionales del cerebro indican que el alosetrón disminuye la actividad en reposo de las estructuras límbicas, especialmente de la amígdala (Berman et al 2002). Es interesante observar que el alosetrón no produce una disminución de la actividad de la ínsula ni de la corteza somatovisceral (Mayer et al 2002a), lo que indica que es posible que este fármaco no tenga un efecto antinociceptivo directo y funcione más bien como un modificador de la modulación del dolor en el sistema límbico. Por desgracia, el alosetrón se asocia con colitis isquémica en el 0,1-1% de los pacientes, y fue retirado del mercado en 2000. Se ha reintroducido recientemente para uso restringido, y, en la actualidad, se están estudiando otros antagonistas de los receptores de 5-HT_3 distintos al alosetrón.

Psicoterapia

Se ha demostrado que la psicoterapia es útil en los pacientes con SCI que presentan síntomas graves (Brandt et al 2002, Creed et al 2003). En un ensayo clínico reciente en pacientes con SCI, la psicoterapia sirvió para mejorar los aspectos físicos de la calidad de vida relacionada con la salud, pero no tuvo un efecto significativo sobre las valoraciones del dolor (Creed et al 2003). Esto parece indicar que la psicoterapia no altera la percepción de la intensidad del dolor, pero sí modifica su interpretación. Una cuestión importante es si la psicoterapia tuvo efecto o no sobre la comorbilidad psiquiátrica más que sobre el SCI per se, pero la mejoría observada en la calidad de vida relacionada con la salud fue independiente de las puntuaciones de malestar psicológico (Creed et al 2003). Además, la depresión asociada parece predecir un peor desenlace clínico cuando se utiliza psicoterapia (Creed et al 2003). Se ha informado que los pacientes con SCI que tienen antecedentes de abuso sexual consiguen mejores resultados con la psicoterapia que aquellos que no tienen estos antecedentes. No se conoce el significado ni la importancia de este hallazgo, pero se ha observado que los antecedentes de abuso sexual son un predictor de mejor respuesta al tratamiento con desipramina.

Terapia cognitiva-conductual

Se ha informado que la terapia cognitiva-conductual no tiene ningún beneficio en el tratamiento del SCI, según los resultados de un ensayo clínico con pacientes que presentaban síntomas entre leves y moderados, del cual fueron excluidos aquellos que tenían SCI refractaria al tratamiento convencional. En este estudio, se incluyeron tanto hombres como mujeres (Boyce et al 2003). Sin embargo, en un estudio realizado por Drossman et al se observó un efecto positivo de la terapia cognitiva-conductual en pacientes con trastornos gastrointestinales funcionales, la mayoría de los cuales tenía SCI (Drossman et al 2003). Esta discrepancia puede deberse a que, en este último estudio, participaron únicamente mujeres con trastornos funcionales del aparato digestivo entre moderados y graves. Además, hay que destacar que en este estudio se utilizó un grupo control en el que los pacientes participaron en actividades educativas sobre los trastornos gastrointestinales funcionales dirigidas por el mismo terapeuta que se encargó de realizar la terapia cognitiva-conductual con los pacientes del brazo de tratamiento.

Es interesante observar que la asociación de depresión fue un predictor de mala respuesta a la terapia cognitiva-conductual, al igual que ocurre en el caso de la respuesta a la desipramina (Drossman et al 2003) y a la psicoterapia (Creed et al 2003). Se ha indicado que la presencia de depresión asociada puede ser un reflejo de la existencia de un TGIF más grave, o que los pacientes deprimidos pueden estar menos dispuestos a implicarse en las terapias psicológicas, o ser menos capaces de, o estar menos dispuestos a, adherirse a la farmacoterapia antidepresiva (Drossman et al 2003).

Hipnoterapia

Se ha informado que la hipnoterapia tiene un efecto positivo a corto plazo en los pacientes con SCI grave (Whorwell et al 1984, 1987), así como a largo plazo (durante un período de, como mínimo, 5 años) (Gonsalkorale et al 2003). Se ha observado que tanto los pacientes deprimidos como los no deprimidos responden a la hipnoterapia. Sin embargo, los pacientes de sexo masculino con SCI-D y los pacientes de más de 50 años no responden tan bien como los restantes pacientes con SCI (Gonsalkorale et al 2002, Whorwell et al 1987). No se conoce el mecanismo o los mecanismos de acción de la hipnoterapia en el tratamiento del SCI.

Dispepsia funcional

En general, el tratamiento de los pacientes con DF es parecido al tratamiento de los pacientes con SCI. Suelen utilizarse antidepresivos tricíclicos en dosis bajas y psicoterapia, mientras que los ISRS se recomiendan para el tratamiento de la patología psiquiátrica asociada.

Hay cierta evidencia de que los antagonistas de los receptores de 5-HT_3 también pueden ser eficaces. Además, hay un subgrupo de pacientes con DF que responde al tratamiento con antiácidos. Los antiácidos no tienen apenas efectos adversos, y pueden tener un efecto beneficioso sobre el placebo, aproximadamente, en el 10% de pacientes que satisfacen los criterios diagnósticos de DF. Actualmente, existe la hipótesis de que el subconjunto de pacientes que responde al tratamiento con antiácidos está formado por sujetos que tienen bien RGE atípico o bien hipersensibilidad duodenal al ácido gástrico. La elección del fármaco para el tratamiento antiácido es un tema sujeto a debate, y se pueden utilizar antagonistas de H_2 o inhibidores de la bomba de protones (Talley 2003b).

Un metaanálisis ha demostrado que los fármacos procinéticos, como la cisaprida, la domperidona y la metoclopramida, aportan algún beneficio en el tratamiento de la DF (Talley 2003b). Sin embargo, parece que no existe ninguna relación entre el posible efecto de estos fármacos sobre el llenado gástrico y la mejoría de los síntomas, y, además, ninguno de los estudios analizados en este metaanálisis satisfacía los criterios convencionales para el diseño de los estudios de investigación. Por otro lado, la cisaprida, por imperativo legal, tiene un uso muy restringido debido a que produce efectos adversos graves. La metoclopramida apenas se utiliza en el tratamiento de la DF, ya que cruza la barrera hematoencefálica y puede provocar efectos adversos importantes en el sistema nervioso central. El tegaserod (un agonista de los receptores de 5-HT_4) puede ser útil en el tratamiento de la DF, ya que tiene propiedades procinéticas, y se ha demostrado que acelera el vaciado gástrico en sujetos sanos. Además, en un estudio reciente se ha observado que el tegaserod produce un aumento de la distensibilidad gástrica en voluntarios sanos (Tack et al 2003). Sin embargo, aún no se ha evaluado la eficacia de este fármaco en el tratamiento de la DF, por lo que es muy importante realizar ensayos clínicos con muestras grandes de pacientes con DF, para comprobar la posible utilidad del tegaserod para el tratamiento de estos pacientes.

Síndrome doloroso abdominal funcional

Actualmente, no hay datos científicos que permitan apoyar ningún tipo de tratamiento del SDAF. El tratamiento de estos pacientes suele consistir en la administración de fármacos de acción central, como los antidepresivos tricíclicos, ISRS, IRSN, ansiolíticos y gabapentina.

CONCLUSIONES

El dolor abdominal puede ser un signo indicativo de un problema grave en el aparato digestivo, o puede formar parte de un síndrome crónico difícil de tratar. Los algoritmos diagnósticos (árboles de decisión) permiten al médico establecer rápidamente un diagnóstico de presunción y detectar la posible causa del dolor. Si bien el tratamiento de la causa, generalmente, produce una mejoría rápida del dolor abdominal, el tratamiento de los síndromes abdominales crónicos que cursan con dolor sigue siendo un problema sin resolver.

Agradecimientos

Este capítulo fue redactado gracias a las becas DK48351, DK58173 y DK64539 del NIH. Agradecemos al Dr. W. M. Wienstein por sus útiles comentarios y observaciones. Nuestro agradecimiento también a la Sra. Teresa Olivas por su ayuda en la preparación del manuscrito.

Bibliografía

Agreus L, Svardsudd K, Nyren O et al 1995 Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. Gastroenterology 109(3):671–680

Barbera R, Feinle C, Read N W 1995 Abnormal sensitivity to duodenal lipid infusion in patients with functional dyspepsia. European Journal of Gastroenterology and Hepatology 7(11):1051–1057

Bennett E, Beaurepaire J, Langeluddecke P et al 1991 Life stress and non-ulcer dyspepsia: a case–control study. Journal of Psychosomatic Research 35(4–5):579–590

Berman S, Munakata J, Naliboff B D et al 2000 Gender differences in regional brain response to visceral pressure in IBS patients. European Journal of Pain 4(2):157–172

Berman S M, Chang L, Suyenobu B et al 2002 Condition-specific deactivation of brain regions by 5-HT_3 receptor antagonist alosetron. Gastroenterology 123(4):969–977

Bernstein C N, Niazi N, Robert M et al 1996 Rectal afferent function in patients with inflammatory and functional intestinal disorders. Pain 66(2-3):151–161

Blum A L, Talley N J, O'Morain C et al 1998 Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. New England Journal of Medicine 339(26):1875–1881

Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C et al 2002 Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Scandinavian Journal of Gastroenterology 37(12):1395–1402

Boyce P M, Talley N J, Balaam B et al 2003 A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy, relaxation training, and routine clinical care for the irritable bowel syndrome. American Journal of Gastroenterology 98(10):2209–2218

Bradesi S, McRoberts J A, Anton P A et al 2003a Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: separate or unified? Current Opinion in Gastroenterology 19(4):336–342

Bradesi S, Schwetz I, Mayer E A 2003b Inflammation induced altered nerve function in the gut—does it play a role in GI symptom generation? In: Holtmann G, Talley N J (eds) Gastrointestinal inflammation and disturbed gut function (Falk symposium 130). Kluwer Academic, London, p 109–119

Brandt L J, Bjorkman D, Fennerty M B et al 2002 Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. American Journal of Gastroenterology 97(11 suppl):S7–S26

Calvert E L, Houghton L A, Cooper P et al 2002 Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. Gastroenterology 123(6):1778–1785

Chadwick V S, Chen W, Shu D et al 2002 Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 122(7):1778–1783

Chang L, Heitkemper M M 2002 Gender differences in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 123(5):1686–1701

Chang L, Munakata J, Mayer E A et al 2000 Perceptual responses in patients with inflammatory and functional bowel disease. Gut 47(4):497–505

Chang L, Berman S, Mayer E A et al 2003 Brain responses to visceral and somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. American Journal of Gastroenterology 98(6):1354–1361

Chaudhary N A, Truelove S C 1962 The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. Quarterly Journal of Medicine 31:307–322

Chey W Y, Jin H O, Lee M H et al 2001 Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. American Journal of Gastroenterology 96(5):1499–1506

Collins S M 2002 A case for an immunological basis for irritable bowel syndrome. Gastroenterology 122(7):2078–2080

Corney R H, Stanton R, Newell R et al 1991 Behavioural psychotherapy in the treatment of irritable bowel syndrome. Journal of Psychosomatic Research 35(4–5):461–469

Creed F, Fernandes L, Guthrie E et al 2003 The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. Gastroenterology 124(2):303–317

Dent J, Brun J, Fendrick A M et al 1999 An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval Workshop Report. Gut 44(suppl 2):S1–S16

Dickhaus B, Mayer E A, Firooz N et al 2003 Irritable bowel syndrome patients show enhanced modulation of visceral perception by auditory stress. American Journal of Gastroenterology 98(1):135–143

Dinan T G, Barry S, Ahkion S et al 1990 Assessment of central noradrenergic functioning in irritable bowel syndrome using a neuroendocrine challenge test. Journal of Psychosomatic Research 34(5):575–580

Doran F S 1967 The sites to which pain is referred from the common bile-duct in man and its implication for the theory of referred pain. British Journal of Surgery 54(7):599–606

Drossman D A 1996 Chronic functional abdominal pain. American Journal of Gastroenterology 91(11):2270–2281

Drossman D A, Li Z, Andruzzi E et al 1993 US householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography and health impact. Digestive Diseases and Sciences 38(9):1569–1580

Drossman D A, Corazziari E, Talley N J et al 2000 Rome II. The functional gastrointestinal disorders, 2nd edn. Degnon Associates, McLean

Drossman D A, Camilleri M, Mayer E A et al 2002 AGA technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology 123(6):2108–2131

Drossman D A, Toner B B, Whitehead W E et al 2003 Cognitive–behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. Gastroenterology 125(1):19–31

Farup P G, Hovde O, Torp R et al 1999 Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern. Scandinavian Journal of Gastroenterology 34(6):575–579

Fass R, Naliboff B, Higa L et al 1998 Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. Gastroenterology 115(6):1363–1373

Fass R, Fullerton S, Tung S et al 2000 Sleep disturbances in clinic patients with functional bowel disorders. American Journal of Gastroenterology 95(5):1195–2000

Gomborone J E, Gorard D A, Dewsnap P A et al 1996 Prevalence of irritable bowel syndrome in chronic fatigue. Journal of the Royal College of Physicians of London 30(6):512–513

Gonsalkorale W M, Houghton L A, Whorwell P J 2002 Hypnotherapy in irritable bowel syndrome: a large-scale audit of a clinical service with examination of factors influencing responsiveness. American Journal of Gastroenterology 97(4):954–961

Gonsalkorale W M, Miller V, Afzal A et al 2003 Long term benefits of hypnotherapy for irritable bowel syndrome. Gut 52(11):1623–1629

Gracely R H, Petzke F, Wolf J M et al 2002 Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 46(5):1333–1343

Greenberg P D, Cello J P 1999 Lack of effect of treatment for *Helicobacter pylori* on symptoms of nonulcer dyspepsia. Archives of Internal Medicine 159(19):2283–2288

Gue M, Del Rio-Lacheze C, Eutamene H et al 1997 Stress-induced visceral hypersensitivity to rectal distension in rats: role of CRF and mast cells. Neurogastroenterology and Motility 9(4):271–279

Gwee K A, Leong Y L, Graham C et al 1999 The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. Gut 44(3):400–406

Haug T T, Wilhelmsen I, Berstad A et al 1995 Life events and stress in patients with functional dyspepsia compared with patients with duodenal ulcer and healthy controls. Scandinavian Journal of Gastroenterology 30(6):524–530

Heitkemper M, Jarrett M, Cain K et al 1996 Increased urine catecholamines and cortisol in women with irritable bowel syndrome. American Journal of Gastroenterology 91(5):906–913

Holstege G, Bandler R, Saper C B 1996 The emotional motor system. Progress in Brain Research 107:3–6

Holtmann G, Talley N J, Goebell H 1996 Association between *H. pylori*, duodenal mechanosensory thresholds, and small intestinal motility in chronic unexplained dyspepsia. Digestive Diseases and Sciences 41(7):1285–1291

Holtmann G, Goebell H, Talley N J 1997 Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: is there a common pathophysiological basis? American Journal of Gastroenterology 92(6):954–959

Jackson J L, O'Malley P G, Tomkins G et al 2000 Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. American Journal of Medicine 108(1):65–72

Kay L, Jorgensen T, Jensen K H 1994 The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population: prevalence, incidence, natural history and risk factors. Journal of Internal Medicine 236(1):23–30

Kim D Y, Delgado-Aros S, Camilleri M et al 2001 Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. American Journal of Gastroenterology 96(11):3099–3105

Klein K B 1988 Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome: a critique. Gastroenterology 95(1):232–241

Knill-Jones R P 1991 Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. Scandinavian Journal of Gastroenterology Supplement 182:17–24

Langeluddecke P, Goulston K, Tennant C 1990 Psychological factors in dyspepsia of unknown cause: a comparison with peptic ulcer disease. Journal of Psychosomatic Research 34(2):215–222

Lemann M, Dederding J P, Flourie B et al 1991 Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome. Digestive Diseases and Sciences 36(9):1249–1254

Locke GR III 1998 Prevalence, incidence and natural history of dyspepsia and functional dyspepsia. Baillières Clinical Gastroenterology 12(3):435–442

Logan R, Delaney B 2001 ABC of the upper gastrointestinal tract: implications of dyspepsia for the NHS. British Medical Journal 323(7314):675–677

Lowman B C, Drossman D A, Cramer E M et al 1987 Recollection of childhood events in adults with irritable bowel syndrome. Journal of Clinical Gastroenterology 9(3):324–330

McCarthy C, Patchett S, Collins R M et al 1995 Long-term prospective study of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. Digestive Diseases and Sciences 40(1):114–119

McColl K, Murray L, El-Omar E et al 1998 Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. New England Journal of Medicine 339(26):1869–1874

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al 2002 Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 16(2):167–180

Mayer E A 2000 The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. Gut 47(6):861–869

Mayer E A, Collins S M 2002 Evolving pathophysiologic models of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 122(7):2032–2048

Mayer E A, Gebhart G F 1994 Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. Gastroenterology 107(1):271–293

Mayer E A, Craske M, Naliboff B D 2001a Depression, anxiety, and the gastrointestinal system. Journal of Clinical Psychiatry 62(suppl 8):28–36

Mayer E A, Naliboff B D, Chang L et al 2001b Stress and irritable bowel syndrome. American Journal of Physiology—Gastrointestinal and Liver Physiology 280(4):G519–G524

Mayer E A, Berman S, Derbyshire S W et al 2002a The effect of the 5-HT_3 receptor antagonist, alosetron, on brain responses to visceral stimulation in irritable bowel syndrome patients. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 16(7):1357–1366

Mayer E A, Naliboff B D, Chang L 2002b Evolving pathophysiological model of functional gastrointestinal disorders: implications for treatment. European Journal of Surgery Supplement 587:3–9

Mertz H, Naliboff B, Munakata J et al 1995 Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 109(1):40–52

Mertz H, Fullerton S, Naliboff B et al 1998 Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. Gut 42(6):814–822

Misra S P, Broor S L 1990 Is gastric acid responsible for the pain in patients with essential dyspepsia? Journal of Clinical Gastroenterology 12(6):624–627

Mitchell C M, Drossman D A 1987 Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 92(5):1282–1284

Moayyedi P, Mason J 2002 Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. Gut 50(suppl 4):iv10–iv12

Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al 2000 Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. British Medical Journal 321(7262):659–664

Naliboff B D, Derbyshire S W, Munakata J et al 2001 Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. Psychosomatic Medicine 63(3):365–375

Neal K R, Hebden J, Spiller R 1997 Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. British Medical Journal 314(7083):779–782

Nyren O, Adami H O, Gustavsson S et al 1987 The 'epigastric distress syndrome'. A possible disease entity identified by history and endoscopy in patients with nonulcer dyspepsia. Journal of Clinical Gastroenterology 9(3):303–309

O'Sullivan M, Clayton N, Breslin N P et al 2000 Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. Neurogastroenterology and Motility 12(5):449–457

Poynard T, Naveau S, Mory B et al 1994 Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 8(5):499–510

Rees G A, Davies G J, Parker M et al 1994 Gastrointestinal symptoms and diet of members of

an irritable bowel self-help group. Journal of the Royal Society of Health 114(4):182–187
Samsom M, Verhagen M A, vanBerge Henegouwen G P et al 1999 Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. Gastroenterology 116(3):515–520
Sandler R S, Drossman D A, Nathan H P et al 1984 Symptom complaints and health care seeking behavior in subjects with bowel dysfunction. Gastroenterology 87(2):314–318
Schmulson M J, Mayer E A 1998 Gastrointestinal sensory abnormalities in functional dyspepsia. Baillière's Clinical Gastroenterology 12(3):545–556
Schwetz I, Bradesi S, Mayer E A 2003 Current insights into the pathophysiology of irritable bowel syndrome. Current Gastroenterology Reports 5(4):331–336
Schwetz I, Bradesi S, McRoberts J A et al 2004 Delayed stress-induced colonic hypersensitivity in male Wistar rats: role of neurokinin-1 and corticotropin-releasing factor-1 receptors. American Journal of Physiolology—Gastrointestinal and Liver Physiology 286(4):G683–G691
Shaheen N, Provenzale D 2003 The epidemiology of gastroesophageal reflux disease. American Journal of the Medical Sciences 326(5):264–273
Sivri A, Cindas A, Dincer F et al 1996 Bowel dysfunction and irritable bowel syndrome in fibromyalgia patients. Clinical Rheumatology 15(3):283–286
Song C W, Lee S J, Jeen Y T et al 2001 Inconsistent association of esophageal symptoms, psychometric abnormalities and dysmotility. American Journal of Gastroenterology 96(8):2312–2316
Soo S, Moayyedi P, Deeks J et al 2001 Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 4:CD002301
Spiegel B M, Gralnek I M, Bolus R et al 2004 Clinical determinants of health-related quality of life in patients with irritable bowel syndrome. Archives of Internal Medicine 164(16):1773–1780
Spiller R C, Jenkins D, Thornley J P et al 2000 Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute C*ampylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. Gut 47(6):804–811
Stanghellini V, Tosetti C, Paternic A et al 1996 Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. Gastroenterology 110(4):1036–1042
Tack J, Piessevaux H, Coulie B et al 1998 Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. Gastroenterology 115(6):1346–1352
Tack J, Bisschops R, DeMarchi B 2001a Causes and treatment of functional dyspepsia. Current Gastroenterology Reports 3(6):503–508
Tack J, Caenepeel P, Fischler B et al 2001b Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. Gastroenterology 121(3):526–535
Tack J, Demedts I, Dehondt G et al 2002 Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. Gastroenterology 122(7):1738–1747
Tack J, Vos R, Janssens J et al 2003 Influence of tegaserod on proximal gastric tone and on the perception of gastric distension. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 18(10):1031–1037
Talley N J 1991 Spectrum of chronic dyspepsia in the presence of the irritable bowel syndrome. Scandinavian Journal of Gastroenterology Supplement 182:7–10
Talley N J 2003a SSRIs in IBS: sensing a dash of disappointment. Clinical Gastroenterology and Hepatology 1(3):155–159
Talley N J 2003b Update on the role of drug therapy in non-ulcer dyspepsia. Reviews in Gastroenterological Disorders 3(1):25–30
Talley N J, Piper D W 1986 Major life event stress and dyspepsia of unknown cause: a case–control study. Gut 27(2):127–134
Talley N J, Fung L H, Gilligan I J et al 1986 Association of anxiety, neuroticism, and depression with dyspepsia of unknown cause. A case–control study. Gastroenterology 90(4):886–892
Talley N J, Weaver A L, Zinsmeister A R et al 1992 Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. American Journal of Epidemiology 136(2):165–177
Talley N J, Fett S L, Zinsmeister A R et al 1994 Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based study. Gastroenterology 107(4):1040–1049
Talley N J, Meineche-Schmidt V, Pare P et al 1998 Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). Alimentary Pharmacology and Therapeutics 12(11):1055–1065
Talley N J, Janssens J, Lauritsen K et al 1999 Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. British Medical Journal 318(7187):833–837
Tibble J A, Sigthorsson G, Foster R et al 2002 Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. Gastroenterology 123(2):450–460
Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B et al 2002 Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 123(6):1972–1979
Vanner S J, Depew W T, Paterson W et al 1999 Predictive value of the Rome Criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. American Journal of Gastroenterology 94(10):2912–2917
Walker E A, Katon W J, Jemelka R P et al 1992 Comorbidity of gastrointestinal complaints, depression, and anxiety disorders in the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. American Journal of Medicine 92(1A):26S–30S
Welgan P, Meshkinpour H, Beeler M 1988 Effect of anger on colon motor and myoelectric activity in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 94(5 part 1):1150–1156
Whitehead W E, Crowell M D, Robinson J C et al 1992 Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. Gut 33(6):825–830
Whorwell P J, Prior A, Faragher E B 1984 Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable-bowel syndrome. Lancet 2(8414):1232–1234
Whorwell P J, McCallum M, Creed F H et al 1986 Non-colonic features of irritable bowel syndrome. Gut 27(1):37–40
Whorwell P J, Prior A, Colgan S M 1987 Hypnotherapy in severe irritable bowel syndrome: further experience. Gut 28(4):423–425
Yamada T 1999 Textbook of gastroenterology, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

CAPÍTULO 51

Dolor urogenital

Timothy J. Ness

Resumen

El dolor crónico localizado en la parte inferior del abdomen, en la región perineal o en la ingle puede deberse a múltiples etiologías. A pesar de ser un problema frecuente en la práctica clínica, aún no se conocen los mecanismos fisiopatológicos específicos de muchos síndromes dolorosos urogenitales. Este capítulo trata de las diferentes fuentes en las que puede originarse este tipo de dolor, y de sus características específicas. La evaluación y tratamiento de los distintos tipos de dolor urogenital son bastante parecidos. Los elementos sensitivos asociados con las estructuras urogenitales presentan un solapamiento considerable, por lo que los síntomas por sí mismos no siempre sirven para localizar la estructura en la que se origina el dolor. Cuando un paciente se queja de dolor urogenital, existe la posibilidad de que se trate de un cáncer, de un proceso inflamatorio, de una infección o de una alteración estructural de los órganos y estructuras urogenitales.

Mientras se realizan las pruebas diagnósticas, el tratamiento de los síntomas suele ser conservador y meramente paliativo. El tratamiento médico ideal de cualquier enfermedad o alteración es etiológico, es decir, debe dirigirse al mecanismo o mecanismos fisiopatológicos primarios que están en el origen del dolor, pero cuando no es posible caracterizar el proceso patológico, éste es de poca importancia o los síntomas recidivan a pesar de que se ha instaurado el tratamiento etiológico adecuado, tanto el diagnóstico como la terapéutica se hacen más difíciles. Aunque existen muchas patologías asociadas (Alagiri et al 1997, Aarón & Buchwald 2001), así como similitudes en la presentación y en los hallazgos clínicos de las diferentes alteraciones urogenitales (Erickson et al 2001, Moldwin 2002, Parsons & Albo 2002, Parsons et al 2001), ha habido poca extrapolación de los hallazgos de una alteración a otra. En el futuro inmediato, quizás el reto más importante para los investigadores y los clínicos sea determinar si las similitudes fisiopatológicas, como las estructuras tisulares superficiales y las alteraciones en los procesos neurofisiológicos que tienen lugar de forma secundaria a la influencia de los factores hormonales, pueden explicar las similitudes que se observan en la sintomatología. Lógicamente, el siguiente paso debe ser establecer los elementos comunes en la terapéutica de los diferentes trastornos.

INTRODUCCIÓN

El dolor puede originarse prácticamente en cualquier parte del cuerpo. Cuando se origina en una parte especialmente íntima o asociada con funciones fisiológicas importantes, se plantean diferentes problemas que tienen que ver con cuestiones psicológicas, pero también con las características fisiológicas específicas de estas estructuras. Esto es especialmente cierto cuando el dolor se origina en estructuras genitales y en órganos encargados de procesos como la micción y la defecación. Estas estructuras están inervadas por vías nerviosas que convergen dentro del sistema nervioso central (SNC), lo que hace que los síntomas por sí mismos no sean una pista adecuada para el diagnóstico. Incluso una anamnesis exhaustiva y una exploración física meticulosa pueden dar lugar a ambigüedades diagnósticas. El paciente puede contribuir a esta ambigüedad, ya que a veces omite datos importantes que le parecen demasiado engorrosos debido a que se refieren a funciones muy íntimas de su organismo.

Muchos médicos cuestionan la verdadera existencia de cierto tipo de dolores debido al componente emocional que acompaña su inicio y mantenimiento a lo largo del tiempo. Por tanto, es notable que, incluso en los casos en los que se observa dolor urogenital sin que sea posible detectar ninguna patología específica, se encuentren patrones sindrómicos específicos sugestivos de la existencia de una patología aún no descrita. Falvey (2001) ha propuesto proceder a un cambio conceptual en la práctica clínica para abordar el componente emocional de las alteraciones urogenitales, en el cual las alteraciones psicológicas serían percibidas como una consecuencia de la enfermedad en vez de como su causa. Este capítulo se centra en la evaluación y el tratamiento médicos convencionales del dolor que se origina en las estructuras urogenitales desde la perspectiva de un anestesiólogo que, no siendo psicólogo, ha recibido formación específica en el tratamiento del dolor.

Generalmente, los médicos están de acuerdo en que cuando el dolor tiene su origen en las estructuras urogenitales es necesario tener en cuenta el estado emocional del paciente, y que, en algunos casos, puede ser necesario referirlo al especialista para proceder a una intervención psicoterapéutica. En la segunda sección de este capítulo se tratan en detalle los aspectos psicológicos del dolor urogenital. Antes, se hace una descripción breve de la organización general de los procesos sensitivos urogenitales desde el punto de vista de su neuroanatomía. En el Capítulo 48 se describen los modelos animales del dolor urogenital (para una revisión extensa, véase Cervero & Laird 1999, Ness & Gebhart 1990, 2001).

Este capítulo podría haberse redactado desde el punto de vista de las ciencias básicas, pero se ha preferido adoptar una perspectiva eminentemente clínica, por lo que nos centramos en la evaluación del dolor urogenital y en los diferentes procesos patológicos o síndromes asociados con los síntomas urogenitales. En sentido amplio, las enfermedades urogenitales pueden dividirse en dos grupos: las de naturaleza aguda y recidivante, que, generalmente, presentan un curso autolimitado (Cuadro 51.1) y las de naturaleza crónica, que presentan un curso prolongado (Cuadro 51.2). El dolor crónico, a su vez, puede dividirse en dos grupos: el dolor que afecta al aparato urinario (por lo que se trata de un tipo de dolor que se observa en ambos sexos) y el dolor que se encuentra únicamente en el sexo femenino o en el sexo masculino. Se hará una breve mención a las patologías no urogenitales que pueden producir dolor urogenital (Cuadro 51.3). A pesar de las diferencias existentes en las estructuras urogenitales de hombres y mujeres, en este capítulo se hará hincapié en las similitudes que presenta el dolor crónico urogenital en ambos sexos. Para ello, nos hemos basado en las revisiones publicadas sobre este tema (Howard 2003, Masheb et al 2000, Rapkin 1999, Wesselmann & Burnett 1999, Wesselmann et al 1997), y los datos clínicos que utilizamos proceden de estas revisiones, a no ser que se indique otra cosa.

Características generales del dolor urogenital

El dolor localizado en la parte inferior del abdomen, en la pelvis, en la ingle y/o en el perineo puede tener muchas etiologías, desde una distorsión de las estructuras urogenitales producidas por el cáncer hasta un

Cuadro 51.1•Origen del dolor urogenital agudo y recidivante

- Dolor secundario a un proceso inflamatorio o infeccioso
  Enfermedades de transmisión sexual
  Uretritis, epididimitis, prostatitis
  Herpes genital
  Enfermedad inflamatoria pélvica
  Salpingoovaritis, salpingitis tuberculosa
  Parametritis posterior
  Cistitis infecciosa (bacteriana, vírica, micótica)
  Cistitis inducida por radiación
  Cistitis química
  Infección aguda por herpes zóster
  Carúncula uretral
- Dolor secundario a un cáncer
  Riñón, vesícula urinaria
  Próstata, testículos
  Ovario, cuello del útero, útero, vagina
  Linfoma
  Afectación metastásica de la médula espinal
  Otras metástasis, incluyendo la carcinomatosis
  Obstrucción, hidronefrosis, distensión de la vejiga urinaria
- Nefrolitiasis, obstrucción de la unión ureteropélvica
- Lesión en los órganos genitales externos
- Dilatación, parto, traumatismos del parto

Cuadro 51.2•Origen del dolor urogenital crónico

Urológico
••Cistitis intersticial
••Riñón poliquístico
••Hematuria con dolor en el flanco
••Cálculos
••Síndrome uretral
••Divertículos uretrales o carúncula uretral
- Disinérgia del detrusor

Aparato reproductor masculino
••Orquialgia
••Prostatodinia, prostatitis crónica o síndrome pélvico doloroso crónico
- Dolor en el pene

Aparato reproductor femenino (dolor ginecológico)

Cíclico
- Dolor pélvico intermenstrual; otros tipos de dolor de ovarios
••Dismenorrea primaria
- Dismenorrea secundaria (alteraciones uterinas, estenosis cervical, leiomioma uterino, adenomiosis, himen imperforado)

No cíclico o cíclico atípico
- Adherencias
••Endometriosis
••Relajación pélvica, prolapso, retroversión del útero
••Vulvodinia
••Síndrome del remanente ovárico
••Dispareunia sin vulvodinia
••Síndrome de congestión pélvica
••Adenomiosis
••Dolor pélvico crónico sin ninguna alteración identificable

Cuadro 51.3•Etiologías no urogenitales del dolor localizado en las estructuras urogenitales

Dolor de origen neurológico
- Herniación del núcleo pulposo
••Neuralgia posherpética
••Neuropatía periférica
••Dolor central: secundario a un accidente vascular cerebral o a una lesión en la médula espinal
••Neuroma posquirúrgico: cicatriz dolorosa
••Neuralgias (iliohipogástrica, ilioinguinal, genitofemoral)
••Síndrome de Guillain-Barré
••Neurofibromatosis

Dolor de origen gastrointestinal
- Enterocolitis por radiación
••Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa
••Otros tipos de colitis y ulceraciones
••Diverticulitis colónica
••Síndrome de colon irritable
••Estreñimiento crónico: impactación fecal
••Proctalgia
••Diarrea infecciosa
••Hernia: obstrucción recidivante del intestino delgado

Dolor de origen musculoesquelético
- Enfermedad de la médula espinal (torácica, lumbar, sacra)
••Espasmo de la musculatura abdominal o del suelo pélvico
••Coccigodinia
••Fibromialgia

Otros
- Isquemia crónica de los órganos pélvicos
••Porfiria aguda intermitente
••Poliserositis familiar recurrente
••Lupus eritematoso sistémico
••Dolor psicógeno

un proceso inflamatorio local o una enfermedad sistémica idiopática. Este tipo de dolor se observa, prácticamente, en todas las especialidades médicas, pero es especialmente importante para el ginecólogo, el urólogo y el gastroenterólogo. La sintomatología perineal, pélvica, de la ingle y de la parte inferior del abdomen constituye una de las formas más frecuentes de presentación en la práctica clínica del médico de atención primaria. Más del 50% de las mujeres presentan síntomas urinarios en algún momento de su vida, y entre el 15 y el 20% tienen dolor recidivante en la vulva (excluyendo el asociado con el embarazo y el parto).

El dolor localizado en la parte inferior del abdomen, la pelvis, la ingle y/o el perineo puede tener su origen en una víscera, pero puede deberse también a alguna patología del sistema nervioso que inerva estas estructuras, así como a una alteración de las estructuras vasculares o musculoesqueléticas articulares. Al contrario de lo que sucede con el dolor que se origina en la superficie del cuerpo, que suele estar bien localizado y provoca respuestas motoras específicas, el dolor profundo que tiene su origen en la mayoría de las estructuras urogenitales suele estar mal localizado, lo que da lugar a confusiones y ambigüedades con respecto a su origen. Este tipo de dolor suele producir respuestas emocionales importantes, así como inmovilidad, acompañada de un aumento del tono muscular de tipo espástico o tónico. Además, provoca respuestas importantes e inespecíficas del sistema nervioso autónomo, como alteraciones de la frecuencia cardíaca, sudoración y dificultades para controlar el esfínter anal o vesical. Los estímulos que predicen la existencia de lesión tisular real o potencial (p. ej., corte, quemadura o pellizco) siempre hacen que el sujeto refiera dolor cuando se aplican a la piel, pero no siempre cuando se aplican a las estruc-

turas urogenitales. Los descriptores utilizados por los seres humanos para referirse a la sensación que produce la lesión tisular (p. ej., desgarro) cuando se trata del dolor urogenital como *percepción* de la lesión tisular se observan incluso cuando no existe ningún tipo de lesión a los tejidos.

Organización de los procesos sensitivos urogenitales

Las vías del sistema nervioso periférico relacionadas con las estructuras urogenitales en los seres humanos son complejas. En las Figuras 51.1 y 51.2 se presenta un resumen esquemático, en el que se ha utilizado la terminología de Wesselmann & Burnett (1999). Estos esquemas han sido elaborados a partir de los datos de los estudios neuroanatómicos tanto en humanos como en animales. A primera vista, cabe preguntarse por qué existe una mezcla e interconexión tan compleja de vías nerviosas aferentes y eferentes. La respuesta puede estar en el complejo desarrollo embriológico que caracteriza esta parte del organismo humano. A lo largo de este desarrollo, se van produciendo diferentes modificaciones que, finalmente, conducen a la formación de los órganos reproductivos, así como de los órganos encargados de la formación, almacenamiento y eliminación de la orina y de las heces. Lo que quizás es aún más sorprendente es cómo se consigue empaquetar tantas estructuras en una porción tan pequeña del cuerpo, y cómo es posible que todos estos órganos

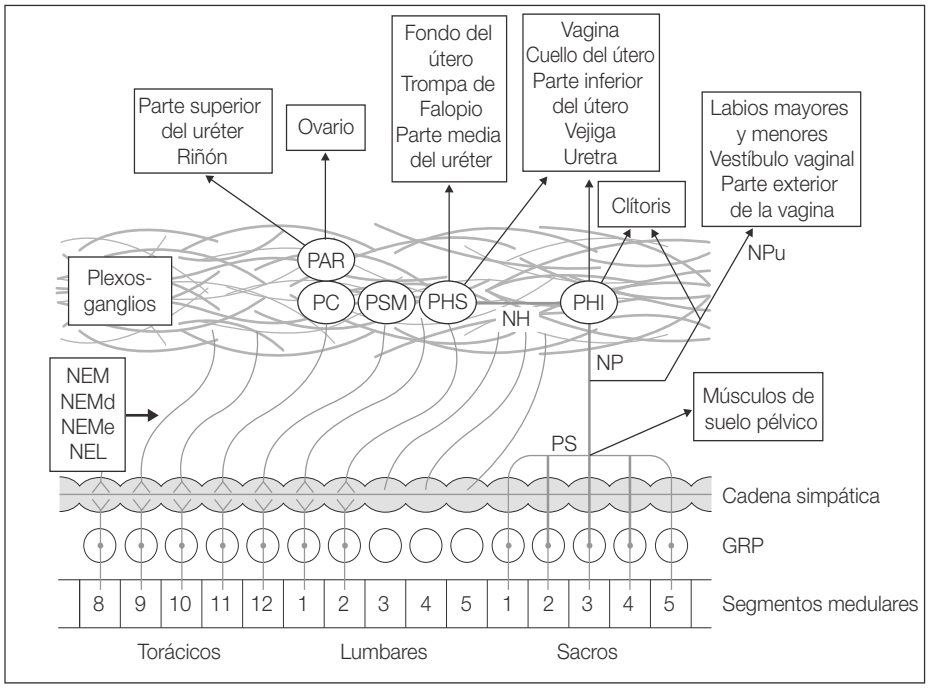


Fig. 51.1•Inervación de las estructuras urogenitales en la mujer. En la parte inferior del diagrama aparecen los segmentos medulares de entrada de los aferentes primarios. Los ganglios de la raíz posterior (GRP) con cuerpos celulares aferentes están localizados en los niveles toracolumbares y sacros. Los axones aferentes primarios se extienden a través de la cadena simpática y el plexo sacro (PS) para unirse con los plexos que forman una estructura en forma de tela de araña en el abdomen, a través de múltiples conexiones que incluyen el nervio esplácnico mayor (NEM), el nervio esplácnico medio (NEMd), el nervio esplácnico menor (NEMe) y el nervio esplácnico lumbar (NEL). Dentro del plexo abdominal hay múltiples uniones de células y fibras nerviosas que forman los plexos-ganglios, tales como el plexo celíaco (PC), el plexo aorticorrenal (PAR), el plexo superior mesentérico (PSM), el plexo hipogástrico superior (PHS) y el plexo hipogástrico inferior (PHI). El PHI se conoce también con el nombre de ganglio pélvico, y está conectado con el PHS a través del nervio hipogástrico (NH). El plexo sacro tiene varias ramas: el nervio pélvico (NP), el nervio pudendo (NPu) y las ramas directas que van a la musculatura del suelo pélvico. El nervio vago (no aparece en el diagrama) también proporciona impulsos de entrada en el plexo abdominal, y el nervio genitofemoral (L1-L2) proporciona impulsos de entrada sensitivos a los labios mayores y menores.

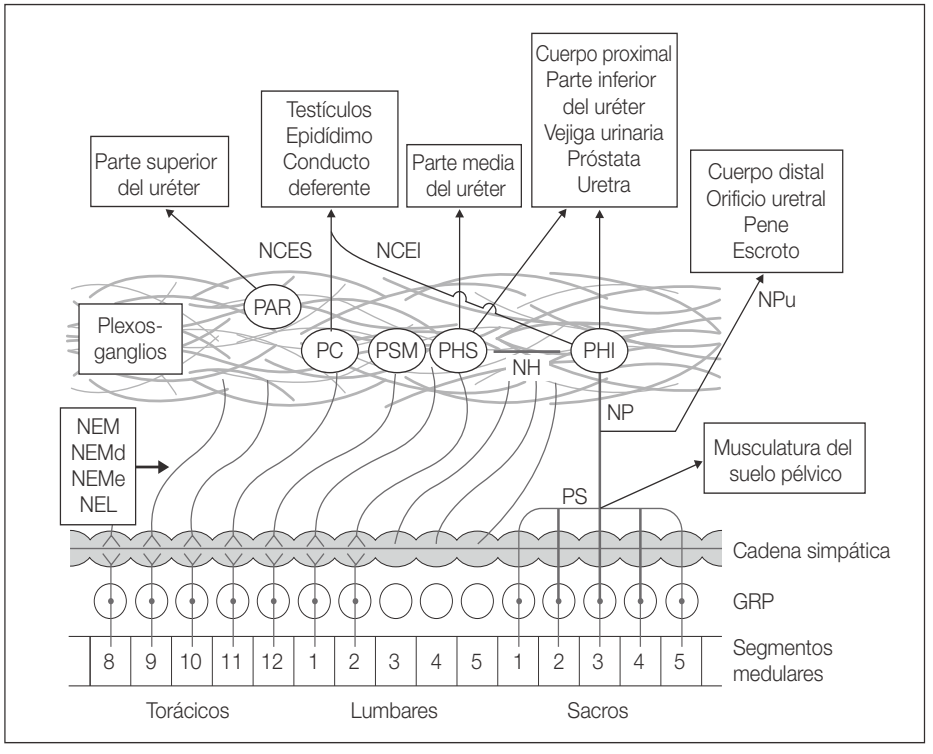


Fig. 51.2•Inervación de las estructuras urogenitales en el hombre. En la parte inferior del diagrama aparecen los segmentos medulares de entrada de los aferentes primarios. Los ganglios de la raíz posterior (GRP) con cuerpos celulares aferentes están localizados en los niveles toracolumbares y sacros. Los axones aferentes primarios se extienden a través de la cadena simpática y del plexo sacro (PS) para unirse con los plexos que forman una estructura en forma de tela de araña en el abdomen, a través de múltiples conexiones: el nervio esplácnico mayor (NEM), el nervio esplácnico medio (NEMd), el nervio esplácnico menor (NEMe) y el nervio esplácnico lumbar (NEL). Dentro del plexo abdominal hay varias uniones de células y fibras nerviosas que forman los plexos-ganglios: el plexo celíaco (PC), el plexo aorticorrenal (PAR), el plexo mesentérico superior (PSM), el plexo hipogástrico superior (PHS) y el plexo hipogástrico inferior (PHI). El plexo hipogástrico inferior se conoce también con el nombre de ganglio pélvico, y está conectado con el PHS a través del nervio hipogástrico (NH). El plexo sacro tiene varias ramas: el nervio pélvico (NP), el nervio pudendo (NPu) y las ramas que van directamente a la musculatura del suelo pélvico. Los testículos y estructuras asociadas están inervados por el nervio del cordón espermático superior (NCES) y el nervio del cordón espermático inferior (NCEI). El nervio vago (no aparece en el diagrama) también proporciona impulsos de entrada al plexo abdominal, y el nervio genitofemoral (L1-2) proporciona impulsos de entrada sensitivos al músculo cremáster y al escroto.

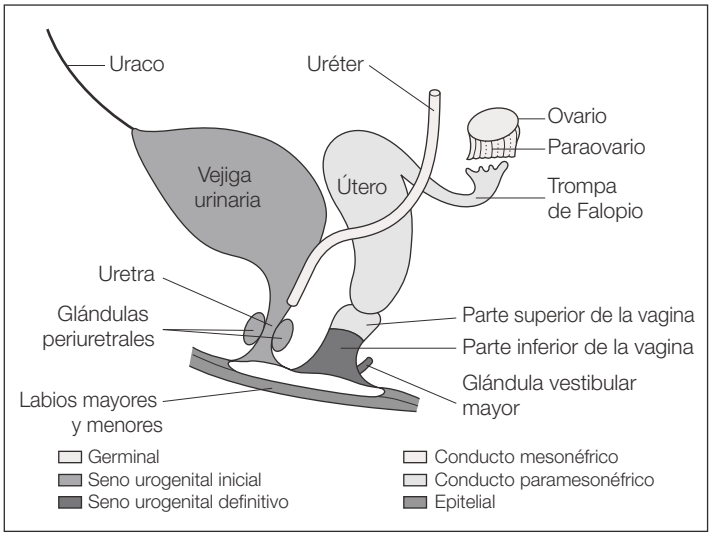


Fig. 51.3•Origen embriológico de las estructuras urogenitales de la mujer. En el diagrama, aparecen seis divisiones principales. En comparación con el hombre, las mujeres tienen un desarrollo más extenso de la estructuras del conducto paramesonéfrico. Obsérvese que el trígono de la vejiga y el resto de la vejiga tienen el mismo origen. El vestíbulo de la vagina difiere de la parte superior de la vagina y del útero. (Modificado de Carlson 1994, Moore y Persaud 1993 & Sadler 1995.)

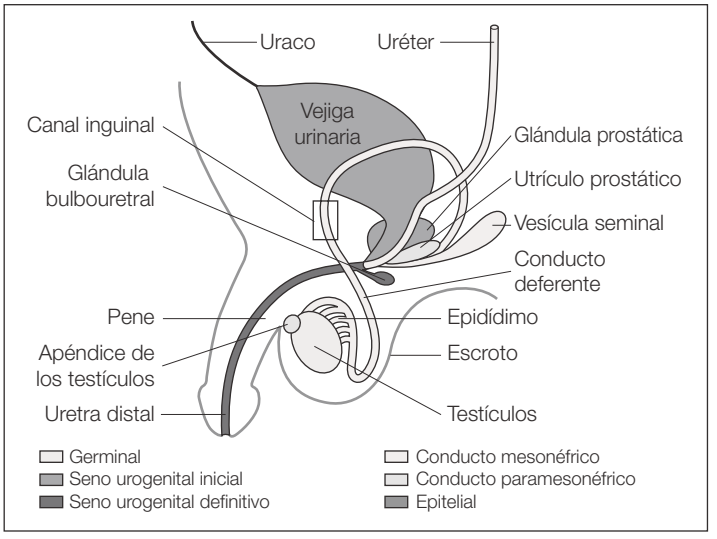


Fig. 51.4•Origen embriológico de las estructuras urogenitales del hombre. En el diagrama aparecen seis divisiones principales. En comparación con la mujer, el hombre tiene un desarrollo más extenso de las estructuras del conducto mesonéfrico. (Modificado de Carlson 1994, Moore & Persaud 1993 y Sadler 1995.)

y estructuras funcionen de forma sincronizada (Figs. 51.3 y 51.4).

Debido a la acción de las hormonas producidas por las gónadas y a otros factores inhibitorios que actúan durante el desarrollo embriológico, las estructuras urogenitales de hombres y mujeres difieren marcadamente tanto en su forma como en su función. Sin embargo, en ambos sexos estas estructuras tienen la misma inervación, y ésta sigue la localización original de los precursores estructurales que se observan en una etapa específica del desarrollo embriológico. Tanto los ovarios como los testículos descienden desde la parte superior del abdomen y, al descender, mantienen la inervación torácica originaria. La vesícula urinaria, que se origina a partir de estructuras que atraviesan el ombligo en desarrollo, está todavía conectada por el uraco original, y comparte una inervación similar, con impulsos de entrada sensitivos que se extienden hasta el nivel T10. Las estructuras que físicamente abren sus orificios en los dermatomas sacros tienen una inervación medular doble, y poseen impulsos de entrada locales tanto sacros (nervios pélvico y pudendo, S2-4) como toracolumbares que salen de los ganglios de la raíz (T10-L2) y cursan con las fibras nerviosas eferentes del sistema nervioso simpático a través de los ganglios paravertebrales (cadena simpática). Un aparente hiato en la inervación de las estructuras urogenitales consiste, simplemente, en la ausencia de las somitas asociadas con los nervios que se desarrollan selectivamente para constituir el botón germinal posterior (L3-S1).

Mezclados con las vías de inervación medular, se observa la presencia de impulsos de entrada y de salida del nervio vago, así como de un circuito ganglionar local muy complejo. Los anatomistas han agrupado los conglomerados de material ganglionar y los han denominado ganglios o plexos hipogástricos pélvicos (hipogástricos inferiores e hipogástricos superiores). No obstante, se han venido utilizando otras muchas denominaciones, y las vías que atraviesan los plexos mesentéricos celíaco y superior hasta alcanzar los niveles torácicos superiores han sido descritas extensamente en otras especies. Además, se ha demostrado que los aferentes toracolumbares cursan con los aferentes sacros a través de la «contaminación» del nervio pélvico por impulsos de entrada que atraviesan la cadena simpática.

Dicho de forma sencilla, la inervación sensitiva periférica de las estructuras urogenitales constituye un conglomerado en forma de red, formado por nervios aferentes que cursan a través de numerosas vías que pasan por los plexos nerviosos situados en la pelvis y en el retroperitoneo, y tienen su impulso de entrada más importante en los niveles T10-L2 y S2-4 de la médula espinal. Dada esta abundancia de vías nerviosas, no es realista pretender llevar a cabo la ablación de *todos* los impulsos de entrada aferentes procedentes de las estructuras urogenitales mediante inyecciones localizadas o radiofrecuencia administrada a la pelvis o a los espacios retroperitoneales, aunque se puede conseguir una disminución importante de los impulsos de entrada procedentes de una estructura determinada. Por otro lado, la mayoría de los aferentes que cursan hasta la médula espinal tienen cuerpos celulares localizados en los ganglios de la raíz posterior, por lo que la ablación periférica afecta únicamente a las prolongaciones axónicas de estas neuronas, pero no a los cuerpos celulares que, además, pueden regenerarse.

Se han descrito las vías del sistema nervioso central relacionadas con la sensibilidad urogenital, si bien sólo de forma aproximada. Estas estructuras nerviosas incluyen vías nociceptivas no tradicionales, tales como las columnas posteriores de la médula espinal, pero también tienen componentes que siguen las vías más tradicionales de la sustancia blanca anterolateral (es decir, la vía espinotalámica) de la médula espinal (Willis & Westlund 1997). Las series clínicas publicadas demuestran que es posible tratar el dolor producido por el cáncer urogenital (pélvico) en humanos mediante ablación de la línea media dorsal (Hirshberg et al 1996), pero, con la excepción de una descripción de casos clínicos, (Nauta et al 1997), no se ha demostrado todavía que la ablación sea eficaz en el tratamiento del dolor benigno urogenital de naturaleza crónica, por lo que no puede inferirse de forma concluyente la existencia de vías nerviosas idénticas.

Las localizaciones conocidas del procesamiento supramedular terciario son el tálamo, el hipotálamo, el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo (Blok 2002). Las localizaciones corticales del procesamiento sensitivo urogenital inferidas mediante tomografía por emisión de positrones (PET) en hombres sanos que sentían urgencia en vaciar la vejiga en la que se había colocado una sonda indican que el procesamiento de la información procedente de la vejiga urinaria tiene lugar en la zona media de la circunvolución del cuerpo calloso, así como bilateralmente en las regiones parietales y frontales y en el cerebelo (Athwal et al 2001). Es interesante observar que muchas de las áreas del tronco encefálico y de la corteza cerebral que están implicadas en el control voluntario de la musculatura del suelo pélvico en las mujeres (Blok et al 1998) también

están implicadas en el control vesical (Blok et al 1998). Los estudios realizados sobre el procesamiento sensitivo en animales demuestran la existencia de un solapamiento profundo similar al que se observa en humanos, de las localizaciones y sustratos del procesamiento en el sistema nervioso central de la información procedente de diferentes estructuras urogenitales (convergencia viscerovisceral) y de estructuras somáticas adyacentes (convergencia viscerosomática).

EVALUACIÓN CLÍNICA

Provocación experimental de sensaciones urogenitales

Varios estudios psicofísicos en humanos han evaluado algunas de las sensaciones tanto normales como anormales que provoca la estimulación de las estructuras urogenitales. En la práctica clínica urológica, habitualmente se utiliza el cistometrograma. Este procedimiento consiste en llenar lentamente la vejiga de líquido, al tiempo que se miden las presiones intravesicales y se analizan las sensaciones que siente el paciente. Se observa un *continuum* de la sensación, en el cual el llenado completo de la vejiga se sigue de una sensación de urgencia miccional (necesidad imperiosa de vaciar la vejiga). A continuación, si al sujeto no se le permite orinar, aumenta la sensación de urgencia y aparecen molestias e, incluso, dolor (Denny-Brown & Robertson 1933, Griffiths et al 1986, Nathan 1956). Normalmente, durante la cistometrografía, la vejiga se llena hasta un nivel máximo predeterminado, por lo que se alcanza una presión máxima prefijada. Otras veces se llena hasta que el paciente señala que no puede soportar más tiempo la distensión vesical producida por el volumen de líquido presente en la vejiga. En ese momento, se drena el líquido.

Se puede obtener evidencia indicativa de la existencia de una disfunción neurológica cuando se observa que la vejiga es hiperactiva o bien cuando está flácida y no responde al estímulo de distensión. En estos casos, la lesión puede ser central (medular o supramedular) o periférica (afectación de los nervios periféricos). La simpatectomía simple (para eliminar la inervación sensitiva que cursa a través de las fibras simpáticas) no abole la sensibilidad vesical; sin embargo, la simpatectomía acompañada de una rizotomía en el nivel S2-4 o del seccionamiento del nervio pélvico sí provoca la pérdida total de las sensaciones producidas por la distensión de la vejiga (Learmoth 1931). Ness et al examinaron los efectos producidos por la cistometrografía en serie en voluntarios sanos, y observaron que se produce un proceso de sensibilización cuando el estímulo de distensión se aplica de forma repetida (Ness et al 1998). Con cada cistometrografía, se provocaban respuestas sensitivas y reflejas a la distensión vesical cada vez más intensas. En éste y en otros estudios se identificaron y se midieron las respuestas cardiovasculares, respiratorias y visceromotoras (contracciones abdominales) al estímulo de distensión de la vejiga (Cummingham et al 1953, Guttmann & Whitteridge 1947, Wurster & Randall 1975).

Como efecto de la distensión vesical y/o de las infecciones pueden producirse crisis hipertensivas en sujetos con lesiones de la médula espinal (disreflexia del sistema nervioso autónomo). También se han estudiado las estructuras gastrointestinales utilizando diferentes estímulos, como la distensión rectal (véase el Capítulo 50). El dolor renal se ha estudiado mediante la introducción de sondas en la pelvis renal o mediante la distensión del uréter y de la pelvis renal (Ray Neill 1947, Risholm 1954). Estos estímulos producen dolor y un espasmo secundario de la musculatura del flanco. La simpatectomía abole este tipo de dolor. Vecchiet et al examinaron los efectos secundarios de la estimulación del uréter producida por un cálculo renal, y cuantificaron la sensibilización lateralizada de las estructuras musculares en el lado sintomático. Observaron que los umbrales para la producción de dolor, ya sea mediante un estímulo mecánico (sonda) o bien mediante estimulación eléctrica aplicada a la musculatura del flanco, eran más bajos de lo normal (Vecchiet et al 1989). Algunos investigadores han observado «sensaciones» en la uretra (Nathan 1956) en el momento en el que se expulsa la orina a través de ella; sin embargo, de manera formal, hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio sobre las sensaciones uretrales. Las observaciones clínicas del dolor profundo que se produce cuando la orina pasa por una zona inflamada (p. ej., cuando hay una infección, como la gonorrea) sugieren que la sensación se localiza bien en la vejiga urinaria misma (mujeres) o bien en el pene (especialmente, en la punta) (hombres).

Se han realizado pocos estudios formales sobre el dolor con origen en las estructuras urogenitales de la mujer. Bohm-Starke et al llevaron a cabo pruebas sensitivas cuantitativas con estímulos mecánicos y térmicos aplicados en la vulva de 20 mujeres sanas, y compararon estas medidas con las obtenidas de la misma forma en 22 mujeres que habían sido diagnosticadas de vestibulitis vulvar (Bohm-Starke et al 2001). Los umbrales para el dolor producido por los estímulos térmicos estuvieron en una media de 43,8 ºC en las mujeres sanas, y los umbrales para los estímulos mecánicos fueron, como media, de 158 mN en la prueba de Von Frey. Sin embargo, en las mujeres con vestibulitis vulvar, estas medias fueron de 38,6 ºC y 14,3 mN, lo que indica que la vestibulitis vulvar puede ser una alodinia o un fenómeno hiperalgésico. Efectos secundarios similares de la activación de las estructuras viscerales sobre la sensibilidad de la piel y la musculatura abdominal cuando se aplican estímulos eléctricos han sido descritos por Giamberardino et al en estudios de mujeres con y sin dismenorrrea, y de hombres (Giamberardino et al 1997). En estos estudios, se observaron efectos del ciclo menstrual, de las diferencias de sexo y de los fenómenos relacionados con la cronicidad.

En el caso de la mayoría de los hombres, es bien sabido que los golpes, codazos y patadas en los testículos pueden producir un dolor intenso y una respuesta importante del sistema nervioso autónomo. En 1933, Wollard & Carmichael (1933) llevaron a cabo un estudio que aún no ha sido replicado. Estos investigadores se aplicaron a sí mismos en los testículos pesos cada vez mayores (50-1.000 g), y observaron que el dolor era proporcional al peso aplicado; es decir, era gradual. Además, anestesiando selectivamente los diferentes nervios que cursan en el escroto, observaron que el dolor testicular se localizaba, aproximadamente, en el nivel T10-L1, y cursaba a través del nervio espermático superior. Sin embargo, el dolor escrotal puede cursar también a través del nervio urogenital y de las ramas del nervio pudendo, en cuyo caso se localiza en la ingle y en la parte interior del muslo o en los niveles segmentarios sacros. Hasta donde se sabe, no se han realizado estudios formales psicofísicos con otras estructuras genitales del hombre, pero la experiencia clínica indica que existen sensaciones variables que oscilan desde la sensación de presión al dolor franco, dependiendo de la cantidad de presión que se aplique y de la presencia o ausencia de alteraciones inflamatorias. La compresión de la próstata durante el tacto rectal puede producir tenesmo. Los genitales externos masculinos parecen estar sometidos a un procesamiento sensitivo somático normal.

Evaluación del dolor urogenital

El dolor urogenital es un síntoma de presentación frecuente en la práctica clínica del médico de atención primaria. La evaluación inicial consiste en una entrevista con el paciente, en la cual el médico debe determinar la naturaleza aguda o crónica del dolor, los factores que lo intensifican o lo alivian, y la posible presencia de patología asociada. Es importante identificar el uso crónico de medios anticonceptivos o de medicamentos que pueden afectar a la función vesical. La exploración del abdomen y de la pelvis, y el tacto rectal, pueden servir para detectar rigidez o sensibilidad anormal a la palpación en la pared abdominal o en el suelo pélvico, lo cual es sugestivo de un proceso peritoneal o musculoesquelético local. La distensión del intestino o de la vejiga urinaria y la presencia de masas sugiere la presencia de una neoplasia o de un proceso infeccioso u obs-

tructivo, y la sensibilidad alterada a la palpación localizada puede indicar la presencia de una alteración en un órgano concreto. La visualización directa mediante un espéculo puede servir para detectar una patología visible de la vagina o del cuello del útero. La auscultación de los ruidos hidroaéreos del abdomen puede indicar la presencia o la ausencia de motilidad gastrointestinal, y proporcionar evidencia de obstrucción. La exploración neurológica puede demostrar la presencia de una neuropatía o una radiculopatía localizada. Las pruebas básicas de laboratorio son la detección de sangre en heces, las extensiones de microscopia para la detección de patógenos, el análisis de orina, el hemograma con recuento diferencial de leucocitos, la determinación de los electrólitos y, en algunos casos, las pruebas hormonales. La realización de radiografías, cistoscopia, pruebas urodinámicas y estudios avanzados de imagen dependerá de la persistencia o progresión del dolor urogenital.

Con la intención de centrarnos en el dolor urogenital crónico, la evaluación del dolor cuando existe sospecha de que se debe a una cistitis intersticial (CI) será objeto de una exposición extensa, ya que la CI es una patología muy representativa, dado que este proceso diagnóstico ilustra perfectamente los problemas que plantean los pacientes que se presentan con dolor urogenital crónico o recidivante. La evaluación diagnóstica de la CI comienza cuando el paciente refiere una sintomatología característica consistente en aumento de la frecuencia urinaria o urgencia miccional y/o dolor. Como se observa en los criterios diagnósticos propuestos por el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases de Estados Unidos (Cuadro 51.4), el único criterio de inclusión, además de los síntomas típicos de presentación, es la ulceración de la mucosa de la vejiga (parche de Hunner) o las hemorragias petequiales en la submucosa, secundarias a la hidrodistensión (glomerulaciones). Todos los demás criterios diagnósticos son criterios de exclusión, y, generalmente, se establecen antes de la exploración cistoscópica o como parte de la misma.

Cuadro 51.4• Criterios diagnósticos de la cistitis intersticial*

Criterios de inclusión (ambos son necesarios)
- • Úlcera de Hunner (mucosa) o glomerulaciones (observadas en la cistoscopia)
- •• Dolor en la vejiga o urgencia miccional

Criterios de exclusión (cualquiera de los siguientes)
- • Edad < 18 años
- •• Cistitis por radiación
- •• Cistitis secundaria a la administración de ciclofosfamida
- •• Cistitis tuberculosa
- •• Cistitis bacteriana o prostatitis en los últimos 3 meses
- •• Vaginitis
- •• Contracciones vesicales involuntarias
- •• No hay urgencia miccional cuando la vejiga está llena > 350 ml
- •• No hay urgencia miccional cuando la vejiga se llena con 100 cm^3 de aire o 150 ml de agua (velocidad de llenado: 30-100 cm^3/min)
- •• Diverticulitis uretral sintomática
- •• Cáncer cervical o del útero
- •• Cáncer vaginal o de la uretra
- •• Tumor benigno o maligno de la vejiga urinaria
- •• Herpes genital activo
- •• Cálculos en la vejiga o en la parte inferior del uréter
- •• Duración < 9 meses
- •• Ausencia de nicturia
- •• Frecuencia urinaria < 8 veces al día
- •• Los síntomas mejoran con la administración de antibióticos, antisépticos urinarios, anticolinérgicos o antiespasmódicos

**Criterios diagnósticos propuestos por el Grupo de Trabajo sobre Cistitis intersticial del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases de los Estados Unidos (Wein et al 1990).*

Un sesgo diagnóstico muy frecuente consiste en que el médico intenta identificar, en primer lugar, aquellas patologías de las que tiene un mejor conocimiento (es decir, el cáncer, las enfermedades infecciosas y las alteraciones anatómicas). Esto se debe a que el médico también tiene un mejor conocimiento de la terapéutica de estas patologías. Se trata de un sesgo que tiene su origen en una actitud pragmática, ya que la identificación precoz de una patología tratable cambiará el curso de la enfermedad y aumentará la probabilidad de que se produzca el mejor desenlace clínico posible. Por esta razón, lo habitual ante un paciente que refiere dolor urogenital es descartar en primer lugar la presencia de un cáncer. Cuando la anamnesis no proporciona datos de un proceso neoplásico (p. ej., pérdida de peso) y la exploración física no aporta ningún dato significativo, el médico debe centrarse en las patologías de la vejiga urinaria. Para ello, debe realizarse una cistoscopia, aunque muchas veces se obtienen biopsias de la vejiga durante la cistoscopia inicial para descartar la presencia de enfermedad oculta. La evaluación cistoscópica es necesaria para determinar los criterios diagnósticos de inclusión para la CI, pero también para descartar la presencia de divertículos del tracto urinario, cálculos o tumores benignos (alteraciones estructurales).

La evaluación de las enfermedades infecciosas consiste en la búsqueda de síntomas y signos de enfermedad de transmisión sexual, tuberculosis, otras bacteriosis o micosis e infecciones víricas específicas, como el herpes genital. Si la anamnesis demuestra que el paciente tiene antecedentes de irradiación de la región pélvica o de tratamiento con agentes antineoplásicos (quimioterapia) que provocan cistitis, no se puede hacer un diagnóstico de CI. Los datos procedentes de un estudio realizado en Canadá indican que existen otros fármacos, tales como el ácido tiaprofénico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que pueden producir también cistitis química, por lo que en la anamnesis debe determinarse qué medicamentos (tanto prescritos por el médico como comprados en la farmacia sin receta médica) está tomando el paciente o ha tomado en los últimos meses (Heritz & Thiessen 1996).

La evaluación urodinámica, por su parte, sirve para aportar datos que apoyen el diagnóstico de CI, ya que sirve para descartar la presencia de vejiga neurogénica, que puede ser hiperactiva con contracciones vesicales involuntarias (inestabilidad del detrusor) o hiposensible, en cuyo caso es necesario que exista un volumen intravesical elevado para que el paciente sienta dolor o la necesidad de orinar. Por convención, se ha establecido que en los pacientes diagnosticados de CI no se observa una mejoría sintomática completa cuando se administran antibióticos, antisépticos urinarios, anticolinérgicos o antiespasmódicos. Una vez que se han evaluado todos los criterios diagnósticos de exclusión y se han establecido los criterios de inclusión, se puede hacer un diagnóstico concluyente de CI.

La evaluación de las otras alteraciones urogenitales que cursan con dolor es, prácticamente, la misma que la que se realiza cuando existe sospecha de CI, excepto que los síntomas de presentación son diferentes. Por ejemplo, el diagnóstico de vulvodinia requiere la presencia de dolor crónico localizado en la vulva, que no puede ser explicado por la presencia de un cáncer, de una enfermedad infecciosa, de una alteración anatómica o de antecedentes de cirugía o radioterapia en esta zona. La evidencia de disfunción neurológica sugiere una etiología no vulvar. La colposcopia, la laparoscopia y las biopsias son opciones que deben tenerse en cuenta en estas pacientes. Cuando el síntoma de presentación es dolor en el flanco, asociado con hematuria, es necesario sospechar la existencia de un cáncer, de una enfermedad infecciosa o de una alteración anatómica, aunque lo más probable es que el diagnóstico final sea el de urolitiasis. Un proceso diagnóstico similar se utiliza cuando el síntoma de presentación es el dolor testicular. En estos casos, hay que descartar la presencia de un cáncer, de una enfermedad infecciosa o de una alteración anatómica, para lo cual hay que realizar cultivos y obtener imágenes focales del contenido escrotal. Como se ve, el proceso de evaluación es, en todos los casos, prácticamente el mismo: primero, descartar la presencia de un cáncer; a continuación, descartar las enfermedades in-

fecciosas más frecuentes, y, luego, las alteraciones estructurales (anatómicas). El siguiente paso consiste en realizar una evaluación más detallada de la zona en la que el paciente localiza el dolor.

A continuación, se hace una descripción más detallada de las alteraciones urogenitales que cursan con dolor, haciendo hincapié en el diagnóstico y en el tratamiento.

SÍNDROMES QUE CURSAN CON DOLOR UROGENITAL AGUDO Y RECIDIVANTE

Dolor y síntomas urogenitales relacionados con el cáncer

Como ya se ha dicho, cuando un paciente presenta dolor como síntoma principal, el médico debe contar siempre con la posibilidad de que se trate de un cáncer. Esto no quiere decir que todos los pacientes que tengan dolor deban ser sometidos a una evaluación diagnóstica exhaustiva para la detección de una neoplasia maligna; simplemente quiere decir que el médico debe tener siempre en cuenta que el dolor puede ser un síntoma de presentación del cáncer. Esto es importante, porque cualquier retraso diagnóstico en un paciente con cáncer puede empeorar el desenlace clínico. Cuando se realiza una evaluación diagnóstica inicial apropiada, no suele ser difícil excluir la presencia de una neoplasia maligna, pero, en caso de duda, debe realizarse una evaluación más exhaustiva específicamente dirigida a la detección de esta patología.

Los cánceres del aparato urinario pueden ser asintomáticos, y descubrirse incidentalmente, por ejemplo, cuando el paciente consulta por hematuria o, en el caso del cáncer de testículos, puede ser un hallazgo realizado en el contexto de un chequeo de rutina. Por su parte, los cánceres ginecológicos pueden presentarse con hemorragia vaginal o pérdida de diferentes tipos de flujo, pero también pueden descubrirse incidentalmente durante una revisión rutinaria. Algunos cánceres urogenitales pueden presentarse con dolor inespecífico en la pelvis, el abdomen o el flanco, provocado por un proceso local. La enfermedad metastásica y la extensión local del cáncer en la mayoría de los órganos situados en la parte inferior del abdomen o en la pelvis pueden provocar compresión de las estructuras urológicas, lo que, a su vez, dará lugar a una obstrucción del flujo de orina que circula por los uréteres o desde la vejiga a través de la uretra. La distensión subsiguiente de la pelvis renal o de la vejiga puede provocar dolor de intensidad y localización variables, aunque, habitualmente, el dolor se localiza en el flanco, la parte inferior del abdomen, la pelvis y/o el perineo. Para una exposición detallada de la evaluación y el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer, véase el Capítulo 68. En el caso del cáncer del aparato urinario, los primeros síntomas que nota el paciente pueden ser de tipo urológico, incluso cuando no hay dolor, por lo que el médico debe tener siempre presente la posibilidad de que se trate de una neoplasia maligna cuando se encuentra con un paciente que refiere este tipo de síntomas.

El dolor relacionado con el cáncer puede tener componentes viscerales, somáticos o neuropáticos, y deberse a la afectación directa de una víscera por parte del tumor. En este caso, el tratamiento del cáncer será un componente fundamental de la terapéutica del dolor, ya que la reducción del tamaño del tumor está asociada muchas veces con la resolución del dolor. La colocación de sondas o endoprótesis en un uréter obstruido por el tumor puede resolver el dolor y las molestias relacionadas con la distensión. La quimioterapia, la radioterapia, la cirugía y otras modalidades para el tratamiento del cáncer conducen en muchos casos a la resolución de la sintomatología; sin embargo, las diferentes modalidades del tratamiento oncológico pueden producir ellas mismas secuelas dolorosas.

Los principales fármacos utilizados para tratar el dolor relacionado con el cáncer urogenital son los antiinflamatorios y los opioides. Los fármacos que se utilizan para tratar el dolor neuropático, como los antidepresivos, los anticonvulsivantes y los antiarrítmicos, son agentes coadyuvantes que se emplean para tratar el dolor relacionado con el cáncer con componente neuropático. La cirugía enérgica y los tratamientos médicos invasivos, como la neurólisis y los opioides neuroaxiales, se consideran no sólo aceptables sino también obligatorios desde el punto de vista ético en muchos casos. En el Cuadro 51.5 se presentan las diferentes opciones de tratamiento del dolor relacionado con el cáncer urogenital.

Urolitiasis

Los cálculos situados dentro de la pelvis renal o de los cálices del riñón, los uréteres, la vejiga urinaria e, incluso, la uretra, producen un dolor intenso cuando la orina pasa por las vías urinarias, y, cuando el cálculo obstruye totalmente estas vías, las consecuencias para el riñón pueden ser desastrosas. Este tipo de dolor se considera de naturaleza aguda, aunque muchas veces es de carácter recidivante en las personas propensas a la formación de cálculos en el aparato urinario, y puede ser continuo cuando hay muchos cálculos o son muy voluminosos. Los tratamientos primarios que se utilizan para el dolor del cólico renal son conservadores, a la espera de que se realice un tratamiento definitivo consistente en la eliminación de los cálculos. Por esta razón, los fármacos que se utilizan con mayor frecuencia para tratar este tipo de dolor son los opioides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La administración de AINE puede ser especialmente útil, ya que, además de su efecto analgésico, provoca la relajación del uréter. Las opciones terapéuticas para la eliminación de los cálculos que producen dolor son las siguientes:

- Permitir o ayudar a que el cálculo pase por las vías urinarias mediante litotricia para romper el cálculo y dividirlo en trozos más pequeños.

Cuadro 51.5•Tratamiento del dolor urogenital crónico relacionado con el cáncer

- Analgésicos y tratamiento de los efectos adversos del tratamiento del cáncer
  - Opioides durante las 24 horas: morfina de liberación retardada, oxicodona de liberación retardada, fentanilo por vía intradérmica, metadona[a]
  - Opioides de forma discontinua: todos los demás, excepto las mezclas de agonistas y antagonistas[a]
  - Opioides con acción en el neuroeje, anestésicos locales y/o clonidina (epidural, intratecal)[a]
  - Antiinflamatorios: inhibidores de la ciclooxigenasa, corticoides[b]
  - Antieméticos: antidopaminérgicos, inhibidores de 5-HT_3
  - Adyuvantes
  - Antidepresivos: tricíclicos, posiblemente también ISRS[b]
  - Estimulantes del SNC: metilfenidato, dextroanfetamina[a]
  - Anticonvulsivantes: gabapentina, carbamezepina, fenitoína, otros[b]
  - Antiarrítmicos: mexilitina, lidocaína por vía intradérmica (lignocaína)[b]
- Cirugía curativa[b,c]
- Tratamiento paliativo (cirugía, radioterapia, quimioterapia)[a]
- Neurólisis (plexo presacro, plexo hipogástrico superior, otras intervenciones de neurocirugía)[a]
- Procedimientos de endoprótesis para tratar la obstrucción[b]
- Psicoterapia[b]

[a]*Véase el Cuadro 51.6, controvertido.*
[b]*Véase le Cuadro 51.6, se recomienda.*
[c]*La cirugía curativa requiere que se conozca la etiología del dolor y que sea posible la resección o reparación (no simplemente la resección de la zona dolorosa).*
CoX, ciclooxigenasa; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

- Utilizar un «lazo» o «cesta» para recuperar el cálculo, generalmente mediante un abordaje ureteral, y, en casos raros, cirugía abierta para extraer el cálculo.

En el caso de los pacientes que presentan urolitiasis recidivante, puede haber cierta ambigüedad diagnóstica, especialmente cuando se trata de cálculos radiotransparentes y/o el paciente sufre alergia al agente de contraste radiológico. Esta ambigüedad diagnóstica puede ser aprovechada por los pacientes que presentan conductas de búsqueda de fármacos con efecto de recompensa (Gray & Kane 1999). Afortunadamente, los avances recientes que se han producido en la tomografía computarizada (TC) sin medio de contraste para el diagnóstico de la litiasis ureteral permiten un diagnóstico más preciso (sensibilidad: 100%, especificidad: 92%, comparado con una sensibilidad del 64% y una especificidad del 92% en el caso de la urografía excretora) (Niall et al 1999).

Infecciones y alteraciones estructurales

Otras enfermedades en las cuales la incidencia y la intensidad del dolor urogenital son generalmente coherentes con el proceso patológico en curso son las infecciones bacterianas crónicas o recidivantes de la vejiga, la uretra, la vagina, la próstata, el epidídimo y otras estructuras urogenitales asociadas (p. ej., la enfermedad pélvica inflamatoria) y las alteraciones estructurales (anatómicas), como la diverticulitis sintomática del tracto urinario. Al igual que ocurre en el caso del tratamiento sintomático de la urolitiasis, el tratamiento del dolor producido por los procesos infecciosos y las alteraciones estructurales es de carácter conservador, siendo el objetivo fundamental del tratamiento resolver el proceso patológico que ha dado lugar al dolor mediante farmacoterapia, psicoterapia o cirugía. Algunas enfermedades sistémicas, como la poliserositis familiar recurrente (fiebre mediterránea) y la porfiria, pueden provocar síntomas en la parte inferior del abdomen o en la pelvis, y, en tal caso, el tratamiento es conservador a la espera de que la crisis se resuelva.

SÍNDROMES DEL APARATO URINARIO QUE CURSAN CON DOLOR CRÓNICO

Cistitis intersticial

Actualmente, no hay acuerdo sobre la etiología y la fisiopatología de la CI. La única característica anatomopatológica definitoria de esta enfermedad es la presencia de úlceras en la mucosa o glomerulaciones (pequeñas hemorragias petequiales en la submucosa). Estas alteraciones estructurales se observan mediante cistoscopia después de mantener la vejiga distendida durante un tiempo (hidrodistensión). La presencia de un parche de Hunner (úlcera en la mucosa) sirve para clasificar la CI en dos formas clínicas: CI ulcerosa y CI no ulcerosa. Las glomerulaciones no son específicas de la CI, ya que se observan también en otras formas de cistitis (p. ej., en la cistitis por radiación), y, además, puede tratarse de una variante normal, ya que en un estudio se observó que las glomerulaciones eran un hallazgo frecuente en mujeres asintomáticas que se iban a someter a una ligadura de la trompas de Falopio (Waxman et al 1998).

Existen varias teorías sobre la etiología y la fisiopatología de la CI, todas ellas mutuamente excluyentes. En la mayoría, si no en todos los pacientes con CI, existe evidencia consistente de una alteración de la barrera urotelial normal, como se observa cuando se realiza la prueba de sensibilidad al potasio. Esta prueba consiste en la administración de 40 ml de una solución de cloruro potásico (40 mEq en 100 ml de agua) en la vejiga a través de una sonda. La respuesta se observa entre 3 y 5 minutos después de la administración del cloruro potásico. El resultado es positivo cuando la solución de potasio provoca dolor o urgencia miccional, y no hay dolor (o es de muy poca intensidad) ni urgencia miccional (o ésta es mínima) cuando se instila agua en la vejiga (Parsons et al 1998). Como prueba de provocación para el diagnóstico de la CI, la prueba de la sensibilidad al potasio tiene una buena sensibilidad (70-90%), pero carece de especificidad, por lo que, actualmente, esta prueba sirve únicamente para demostrar el aumento de la permeabilidad urotelial que se observa en muchas alteraciones dolorosas del aparato urinario distintas a las CI.

Los temas más discutidos son la causa de la rotura de la barrera urotelial que se observa en la CI, y las consecuencias de esta rotura. Existe una teoría según la cual la rotura de la barrera urotelial consiste en la imposibilidad de mantener las funciones adecuadas de los glucosaminoglucanos, que proporcionan un revestimiento protector al urotelio. Otras teorías sostienen que la CI es una enfermedad sistémica autoinmune que cursa clínicamente con manifestaciones de carácter local, y que existe una actividad anómala de los mastocitos en la vejiga urinaria que provoca efectos tisulares y neurológicos locales (Theoharides et al 1995). Se ha observado un aumento de los niveles del factor de crecimiento nervioso en la orina de los pacientes diagnosticados de CI, lo que indica la posibilidad de que en esta enfermedad se produzcan cambios neuroplásicos.

La teoría más mecanicista que se ha propuesto hasta la fecha propone la presencia de un neuropéptido específico en la orina de los pacientes con CI. Este neuropéptido produciría una alteración de la renovación del urotelio (Keay & Warren 1998), y se conoce con el término de factor antiproliferativo. Se trata de un péptido de bajo peso molecular, que está presente en la orina contenida en la vejiga, pero no en la orina de la pelvis renal, de los pacientes con CI (Keay et al 1999). De hecho, se ha encontrado en más del 90% de los pacientes diagnosticados de CI de diferentes países y culturas (Zhang et al 2003), y no se observa en otras enfermedades, por lo que se considera la mejor prueba de laboratorio para el diagnóstico de la CI actualmente existente (Erickson et al 2002). Sin embargo, aún no se sabe si la causa de la presencia de este factor antiproliferativo en los pacientes con CI es de naturaleza reumatológica, inmunológica, infecciosa, genética o neurológica, aunque se sabe que provoca una disminución de la actividad de los genes que estimulan la proliferación epitelial y un aumento de la actividad de los genes que inhiben el crecimiento celular (Keay et al 2003).

Con independencia de cuál sea la causa específica de la alteración de la barrera urotelial, la explicación más sencilla de las consecuencias de esta alteración es que permite la exposición de los nervios sensitivos de la vejiga a los distintos componentes de la orina, así como a los productos bacterianos y a los productos derivados de las células muertas, cuando lo normal es que estos nervios sensitivos estén protegidos por una barrera intacta que impide la exposición a estos productos. Además, los mismos procesos podrían producir una alteración de la sensibilidad primaria de estos nervios. En los pacientes con CI, se observan algunas alteraciones de las estructuras del sistema nervioso central y/o periférico, y, de hecho, estos pacientes son hipersensibles a los estímulos que producen distensión durante la evaluación cistoscópica (uno de los criterios de exclusión para el diagnóstico de CI son los hallazgos normales en la cistoscopia). Esto ha llevado a algunos autores a proponer que la CI es también un tipo de enfermedad neuropática. La asociación frecuente, aunque no universal, que se observa entre la CI y otras enfermedades crónicas y síndromes dolorosos, como la enfermedad intestinal inflamatoria, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de colon irritable, la hipersensibilidad cutánea, la fibromialgia y las alergias (Alagiri et al 1997) sugiere la posibilidad de que existan múltiples mecanismos fisiopatológicos que se agrupan bajo la denominación común de CI.

Se calcula que la prevalencia de la CI es de dos casos por cada 10.000 personas (Held et al 1990), si bien Parsons et al indican que podría ser mucho más elevada si se tienen en cuenta los resultados de la prueba de sensibilidad al potasio y los cuestionarios sobre dolor, urgencia miccional y frecuencia urinaria (Parsons et al 2002). La proporción de sexos mujer:hombre de la CI es de 10:1, aunque hay autores que indican que esta enfermedad podría ser erróneamente diagnosticada en muchos hombres

como prostatodinia (Miller et al 1995). Los pacientes con CI tienen una probabilidad entre 10 y 12 veces mayor de referir problemas con la vejiga urinaria durante la infancia que la población general. Si bien los antecedentes personales de infección del aparato urinario son el doble de frecuentes en los pacientes con CI en comparación con los pacientes que no tienen esta enfermedad, la mayoría refiere que las infecciones urinarias no han sido frecuentes (< 1/año) antes del inicio de la CI.

La urgencia miccional, la frecuencia urinaria, la nicturia y el dolor son los síntomas principales de la CI. El dolor puede estar localizado en la parte inferior del abdomen, pelvis, ingle y/o periné. El inicio de la enfermedad suele ser brusco, con progresión rápida de la sintomatología. Muchas veces la enfermedad aparece después de algún acontecimiento especial, como un episodio prolongado de urgencia miccional intensa que ha llevado al paciente a buscar desesperadamente un retrete público. La ansiedad y la depresión son trastornos asociados frecuentes. La sensibilidad suprapúbica anormal a la palpación se observa en muchos pacientes. Al tratarse de un diagnóstico de exclusión, otros hallazgos de la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias deben ser negativos, con la excepción de la cistometría y la cistoscopia, que deben dar resultados positivos.

El grupo de investigación de Pontari ha propuesto un sistema para la evaluación y el tratamiento de la CI, que consiste en cultivos de orina, exploración de la pelvis, tacto rectal, cistometría y cistoscopia (Pontari et al 1997). Esta evaluación sirve para determinar los criterios diagnósticos para la CI propuestos por un grupo de trabajo formado por expertos en esta enfermedad (Cuadro 51.4). Como ya se ha dicho, muchos autores consideran que la prueba de provocación con cloruro de potasio intravesical (prueba de sensibilidad al potasio) es una herramienta clave en la evaluación diagnóstica de la CI, si bien tiene una sensibilidad de sólo el 75%. Casi nunca (4%) da resultados positivos en los controles normales, pero suele dar positivo en pacientes con otros tipos de cistitis (infecciosa o posradiación), así como en los que tienen prostatitis (Parsons & Albo 2002), síndrome uretral (Parsons et al 2001) o trastornos ginecológicos, tales como endometriosis, vulvodinia y dolor pélvico inespecífico (Parsons et al 2001, 2002). Se ha observado una correlación elevada entre el resultado positivo en la prueba de sensibilidad al potasio y los resultados anormales en las pruebas urodinámicas sugestivos de vejiga hiperactiva (Bernie et al 2001). Hasta la fecha, los datos indican que la mejor prueba de laboratorio para el diagnóstico de la CI son los niveles en la orina del factor antiproliferativo, ya que se trata de una prueba sensible y selectiva (Erickson et al 2002), aunque todavía se utiliza más en la investigación que en la clínica.

El objetivo principal del tratamiento es neutralizar el factor o los factores responsables de la enfermedad. En ausencia de cualquier factor causal conocido, el tratamiento de la CI debe basarse en la prudencia, y, generalmente, se progresa desde la modalidad terapéutica menos invasiva a la más invasiva (Pontari et al 1997). En el Cuadro 51.6 aparece una lista de tratamientos que pueden utilizarse en la CI, dentro de una descripción más general de la terapéutica del dolor urogenital. En algunos estudios sobre el dolor asociado con la CI se ha utilizado una metodología controlada con placebo, pero en la mayoría de los casos se ha tratado de ensayos clínicos abiertos, generalmente sin grupo control. Se ha informado de que el 50% de los pacientes diagnosticados de CI tienen remisiones espontáneas que duran entre 1 y 80 meses (Held et al 1990).

Las medidas dietéticas dirigidas a evitar la ingesta de alimentos que producen una reagudización de la sintomatología (p. ej., alimentos ácidos, como el zumo de arándanos) se apoyan en publicaciones de casos anecdóticos, pero, hasta la fecha, no han sido objeto de ningún estudio controlado con una muestra amplia de pacientes. El fundamento racional de esta medida terapéutica es que hay alimentos que son excretados por la orina, lo cual hace que ésta sea aún más tóxica y, por tanto, pueden provocar dolor. Se ha utilizado la alcalinización de la orina como una medida terapéutica inicial.

Cuadro 51.6•Tratamiento del dolor urogenital maligno y no maligno

• Igual que en el Cuadro 51.5 (véanse la notas *a* y *b*).
• Tratamientos etiológicos adicionales Antioxidantes y micronutrientes Otros cambios dietéticos (especialmente en el caso de la cistitis intersticial) Tratamiento cistoscópico o ureteroscópico (endoprótesis, eliminación de los cálculos)
• Desaferenciación o bloqueos mediante simpatectomías (bloqueos con anestésicos locales)
• Derivación o resección quirúrgica
• Terapia intravesical (cistitis intersticial) Hidrodistensión Sulfóxido de dimetilo Heparina Corticoides Bicarbonato Oxicloroseno Bacilo de Calmette-Guérin
• Antihistamínicos (p. ej., hidroxizina)
• α-adrenérgicos (p. ej., fentolamina, tizanidina, clonidina)
• Inmunodepresores (p. ej., metotrexato, ciclosporina)
• Electroestimulación nerviosa transcutánea
• Polisulfato de pentosan por vía oral (cistitis intersticial)
• Neuroestimulación (raíz del nervio sacro, estimulación de la médula espinal)
• Biorretroalimentación (*biofeedback*) y psicoterapia

Durante el proceso diagnóstico de la CI, suele realizarse hidrodistensión, un procedimiento que muchas veces también tiene un efecto terapéutico, dando lugar a una disminución a corto plazo del aumento de la frecuencia urinaria y del dolor en más del 50% de pacientes. Los enfermos que presentan una mejoría de 6 meses o más se consideran buenos candidatos para someterse a una nueva hidrodistensión (Pontario et al 1997).

Los ensayos clínicos abiertos, con antidepresivos tricíclicos, han dado tasas de mejoría de entre el 64 y el 90% (Hanno 1994), y se ha informado de que los antihistamínicos administrados por vía oral producen una mejoría de los síntomas (Theoharides 1994). El polisulfato de pentosán es un agente heparínico que se administra por vía oral y se excreta en el riñón, y ha sido objeto de varios ensayos clínicos a doble ciego controlados con placebo. El fundamento racional para el uso de este agente reside en que complementa o sustituye a las sustancias de la superficie urotelial protectora que se han perdido por la acción de la enfermedad. Sin embargo, en varios estudios no se ha observado ningún efecto beneficioso del polisulfato de pentosán sobre la CI (p. ej., Holm-Bentzen et al 1987). Sin embargo, en dos estudios se ha observado una mejoría sintomática global (> 25%) en el 28-32% de pacientes con CI tratados con polisulfato de pentosán, en comparación con una mejoría en el 13-16% de los pacientes tratados con placebo (Mulholand et al 1990, Parsons et al 1993). Se ha probado con tratamientos polifarmacológicos combinando fármacos como el polisulfato de pentosán y la hidroxizina, pero, hasta la fecha, los resultados no han sido buenos (Sant et al 2003). En el caso de las pacientes en las que existe una relación importante entre el ciclo menstrual y la sinto-

matología vesical, la terapia hormonal puede ser beneficiosa (Lentz et al 2002). La terapia intravesical con sulfóxido de dimetilo (DMSO) y/o heparina y/o corticoides y/o bicarbonato, da a veces resultados positivos (Pontari et al 1997), al igual que el tratamiento con oxicloroseno (un derivado del ácido hipocloroso con una base tamponada) (Messing & Stamey 1978), con tasas de éxito terapéutico que oscilan entre el 50 y más del 90%. Un ensayo clínico controlado de comparación entre el DSMO administrado por vía intravesical y el suero fisiológico administrado por la misma vía, realizado por Pérez-Marrero et al, demuestra una mejoría sintomática en el 53% de los pacientes tratados con DSMO y sólo en el 18% de los tratados con suero fisiológico (Pérez-Marrero et al 1988). El DSMO produce un sabor especial en la boca del paciente, y un olor peculiar en el aliento, por lo que es difícil realizar ensayos clínicos a doble ciego con esta sustancia. Basándose en la hipótesis de que la CI es una manifestación clínica local de una enfermedad sistémica autoinmune, se han realizado ensayos clínicos abiertos con terapia inmunosupresora, como ciclosporina sistémica (Forsell et al 1996), e inmunoterapia intravesical con el bacilo de Calmette-Guérin (Zeidman et al 1994), con tasas de éxito que se aproximan al 100%.

El tratamiento a largo plazo con opioides es una opción a tener en cuenta en los pacientes con CI; sin embargo, se trata de una modalidad terapéutica que sigue siendo muy controvertida para el tratamiento del dolor no relacionado con el cáncer. La electroestimulación nerviosa transcutánea se ha utilizado en ensayos clínicos abiertos, y ha demostrado producir buenos resultados e, incluso, remisiones en el 26-54% de los pacientes (Fall & Lindstrom 1994). Otros tratamientos neuromoduladores, como la estimulación directa de la raíz del nervio sacro, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la urgencia miccional y del aumento de la frecuencia urinaria, pero los resultados con respecto al dolor han sido contradictorios (Bemelmans et al 1999, Hohenfellner et al 2000). La terapia conductual y las estrategias de autoayuda (p. ej., la programación del momento de la micción) han demostrado ser eficaces en algunos pacientes (Chaiken et al 1993, Whitmore 1994). Irwin et al han publicado una serie de 13 pacientes en la cual se consiguió una mejoría a corto plazo en el 75% de los pacientes con bloqueos epidurales con anestésicos locales en la zona lumbar (Irwin et al 1993).

Se ha descrito también la neurólisis mediante inyección percutánea o resección quirúrgica. Gillespie (1994) publicó que dos tercios de los 175 pacientes con CI tratados mediante obliteración bilateral con láser del plexo vesicoureteral refirieron una desaparición completa de los síntomas inmediatamente después de terminado el procedimiento. El otro tercio refirió una mejoría parcial. Cuando los pacientes que habían referido la desaparición total de los síntomas fueron seguidos durante 2 años, se observó que en ninguno de ellos se había producido recidiva. La cirugía en forma de derivaciones supravesicales o cistectomía suele considerarse como un último recurso, y los resultados obtenidos son contradictorios. Por ejemplo, Peeker et al han publicado resultados excelentes en pacientes con CI clásica (ulcerosa) y de malos resultados en pacientes con CI no ulcerosa (Peeker et al 1998). El grupo de Webster, por su parte, ha publicado que sólo en dos de una serie de 14 pacientes tratados con cirugía (derivación urinaria) y cistouretrectomía se produjo una resolución de los síntomas (Webster et al 1992), mientras que Baskin & Tanagho (1992) han informado de que sus pacientes tratados con cistectomía total seguían sintiendo dolor en la vejiga a pesar de que ya no tenían este órgano.

Síndrome uretral

El síndrome uretral es otro diagnóstico de exclusión que se caracteriza por dolor al orinar, acompañado normalmente de urgencia miccional, aumento de la frecuencia urinaria, dolor suprapúbico o lumbar y ausencia de pruebas de laboratorio de infección o inflamación. La disuria inicial no es infrecuente en estos pacientes, y los estudios urodinámicos demuestran a veces la existencia de un *staccato* o fase de flujo prolongada y un aumento del tono del esfínter externo. Para establecer el diagnóstico de síndrome uretral, es necesario descartar la presencia de alteraciones anatomopatológicas y de otras causas que pudieran explicar los síntomas, como cálculos, enfermedad sistémica, lesión neurológica o alteración psicopatológica. El síndrome uretral es más frecuente en mujeres en edad reproductiva y presenta una tasa elevada de remisión espontánea (Zufall 1978). Se ha propuesto la corrección quirúrgica del área de aparente estenosis o de uretritis focal, pero se ha informado de que los tratamientos conservadores, tales como los relajantes musculares, la electroestimulación y/o la terapia conductual, son eficaces (p. ej., Kaplan et al 1980).

Síndrome de hematuria y dolor en el flanco

El síndrome de hematuria y dolor lumbar es un diagnóstico descriptivo de etiología oscura y hallazgos anatomopatológicos inconsistentes. Los síntomas principales son el dolor intenso en el flanco y la microhematuria confirmada en el laboratorio (Weisberg et al 1993). Es más frecuente en mujeres que en hombres (Bultitude et al 1998), y es fundamentalmente un diagnóstico de exclusión. Algunos autores sostienen que este síndrome justifica una intervención terapéutica enérgica, incluyendo nefrectomía o autotrasplante renal; sin embargo, se ha cuestionado incluso su existencia como entidad clínica y anatomopatológica independiente (Lall et al 1997), y se ha propuesto que los factores psiquiátricos desempeñan un papel muy importante en su etiología (Lucas et al 1995).

Actualmente, está claro que los pacientes que padecen el síndrome de hematuria y dolor en el flanco tienen niveles muy elevados de malestar psicosocial; sin embargo, Bultitude et al demostraron que este malestar se resuelve cuando se trata adecuadamente el dolor (Bultitude et al 1998). El procedimiento analgésico utilizado por estos investigadores consistió en la administración de capsaicina en el interior del uréter, lo que produjo una mejoría del dolor en el 65% de sus pacientes. Otros autores también han obtenido resultados esperanzadores con este tipo de tratamiento, pero también han observado complicaciones importantes (Playford et al 2002). La recidiva del dolor después del tratamiento quirúrgico (p. ej., simpatectomía quirúrgica extensa del riñón) ha sido la regla más que la excepción (Andrews et al 1997, Harney et al 1994, Parnham et al 1996), a excepción de los casos en los que se realizó un *screening* meticuloso de los pacientes para la detección de otras causas (p. ej., urológicas, nefrológicas, psiquiátricas) del dolor. El tratamiento con inyecciones generalmente da buenos resultados, pero a muy corto plazo, aunque probablemente estos resultados son predictivos de una buena respuesta a modalidades terapéuticas más enérgicas (Parnham et al 1996). La electroestimulación nerviosa transcutánea produce un alivio parcial del dolor (Wesselmann et al 1997). Dado que todos los tratamientos utilizados en el síndrome de hematuria y dolor en el flanco son de eficacia limitada, Weisberg et al han propuesto la administración de analgésicos opioides como tratamiento de primera y última elección (Weisberg et al 1993). La infusión intratecal de morfina ha dado buenos resultados, pero la evidencia es anecdótica (Prager et al 1995).

Riñón poliquístico

Hay algunas alteraciones genéticas, como el riñón poliquístico, que pueden ser la causa del dolor urogenital. En su forma más frecuente, el riñón poliquístico es una enfermedad congénita autosómica dominante que provoca insuficiencia renal. El dolor es un síntoma muy frecuente. La formación de quistes, la rotura, la infección y la compresión o tracción secundaria de las estructuras circundantes pueden provocar dolor en el abdomen, en el flanco y/o en la zona lumbar. La nefrolitiasis y la formación de quistes hepáticos son patologías asociadas muy frecuentes en el riñón poliquístico, por lo que, en el caso de los pacientes que presentan

dolor en el abdomen, flanco o zona lumbar, debe hacerse un diagnóstico diferencial entre estas tres enfermedades.

El grupo de investigación de Bajwa ha propuesto una estrategia de tratamiento para el dolor asociado con el riñón poliquístico, dividida en varias fases (Bajwa et al 2001), que incluye algunas de las opciones que aparecen en el Cuadro 51.3. Estos autores proponen ir progresando desde las modalidades de tratamiento no farmacológicas hasta la utilización de métodos cada vez más invasivos y la administración de opioides, pasando por los analgésicos no opioides y los procedimientos mínimamente invasivos. El tratamiento del riñón poliquístico consiste en el drenaje quirúrgico o percutáneo de los quistes y la marsupialización para evitar la acumulación de líquido.

Otros síndromes que provocan dolor urogenital crónico

El dolor crónico localizado en las estructuras urogenitales también puede tener su origen en alteraciones de estructuras distintas a la urogenitales (Cuadro 51.3). Como consecuencia de la cirugía abdominal o de la ingle, se puede producir una lesión nerviosa o el pinzamiento de un nervio, lo que dará lugar a neuralgias, formación de neuromas o dolor irradiado (p. ej., dolor testicular, que aparece después de la corrección quirúrgica de una hernia inguinal). El dolor urogenital también puede tener su origen en un proceso neurológico (p. ej., síndrome de Guillain-Barré, radiculopatía, neuropatía periférica, esclerosis múltiple, lesión en la médula espinal, accidente vascular cerebral), bien como una manifestación del proceso neurológico mismo o bien como una secuela de éste. Asimismo, puede tener su origen en una enfermedad sistémica (disfunción de la vejiga urinaria inducida por diabetes, porfiria, polimiositis familiar recurrente, lupus eritematoso sistémico). En estos casos, lo apropiado es tratar el proceso que da lugar al dolor urogenital, mientras que éste se trata con modalidades terapéuticas conservadoras o paliativas, fundamentalmente con analgésicos dirigidos al dolor tanto tradicional como neuropático.

DOLOR UROGENITAL CRÓNICO QUE SE OBSERVA ÚNICAMENTE EN MUJERES

Dolor normal

Aproximadamente el 50% de la población mundial padece todos los meses dolor relacionado con el ciclo menstrual. El otro 50% (es decir, los hombres) considera que se trata de un dolor normal. El grado de malestar y de perturbación por la realización de las actividades de la vida diaria que provoca estas molestias cíclicas varía mucho de una mujer a otra. El dolor pélvico intermenstrual (dolor en el momento de la ovulación) y la dismenorrea en el período perimenstrual son síntomas recidivantes, pero se consideran patológicos únicamente cuando no siguen un patrón cíclico o provocan una alteración importante en las actividades de la vida diaria. El dolor ginecológico se clasifica, a grandes rasgos, en dos grupos: el dolor asociado con el ciclo menstrual (dolor cíclico) y el dolor no cíclico. Desde un punto de vista sintomático, y teniendo en cuenta su localización, puede dividirse en dolor en la pelvis (dolor pélvico) y dolor en la vulva (vulvodinia). En primer lugar, nos referiremos al dolor pélvico, que puede ser tanto cíclico como no cíclico, y, a continuación hablaremos de la vulvodinia.

Dismenorrea

Las menstruaciones dolorosas pueden tener su origen bien en una patología pélvica, como himen imperforado, alteraciones del útero o de las trompas de Falopio y endometriosis (presencia de tejido glandular endometrial que invade el útero) o en la presencia de un leiomioma (mioma o fibroma uterino), o bien pueden ser primarias, en cuyo caso no es posible identificar ninguna patología específica. Se cree que en la dismenorrea primaria, las contracciones del útero encargadas de expulsar los contenidos menstruales también producen estímulos mecánicos de intensidad elevada, e hipoxia uterina focal. Se han observado efectos sensibilizantes hormonales cíclicos sobre los aferentes del útero y sobre el procesamiento neuronal central en diferentes especies animales, y es probable que aparezcan diferentes productos derivados de la inflamación (prostaglandinas y leucotrienios) provocada por las alteraciones que tienen lugar en el revestimiento uterino. Estos productos inflamatorios, posiblemente, provocan la sensibilización o la activación de las neuronas aferentes del útero. Por tanto, no es sorprendente que se produzca un grado importante de dolor.

Los inhibidores de ciclooxigenasa, como los AINE, se consideran los fármacos de primera elección para el tratamiento de la dismenorrea. Como medida preventiva, se puede recurrir a la modulación hormonal (p. ej., anticonceptivos orales). También se han utilizado técnicas de contraestimulación, como la acupuntura y la electroestimulación nerviosa transcutánea. Habitualmente, cuando el tratamiento farmacológico conservador de la dismenorrea aparentemente primaria falla, se realiza una laparoscopia con el fin de intentar identificar cualquier patología o alteración que pudiera estar en el origen del dolor. Si no se identifica ninguna patología pélvica, se puede considerar la posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico neuroablativo, que suele consistir en una neurectomía presacra (ablación del plexo hipogástrico superior; Kwok et al 2001). Otros procedimientos quirúrgicos neuroablativos son las técnicas de denervación paracervical (sección transversal del ligamento uterosacro) (p. ej., Lichten & Bombard 1987) y la escisión del ganglio uterovaginal, una técnica que, según los resultados de un ensayo clínico abierto realizado por Perry (1996), produce mejoría en diferentes tipos de dolor pélvico (Perry 1996). Como ocurre en todos las intervenciones invasivas para el tratamiento del dolor, los procedimientos de neuroablación dan lugar a resultados contradictorios y muy variables, y, además, pueden producir diferentes complicaciones, por lo que el entusiasmo por estos procedimientos varía mucho de un autor a otro.

Adherencias

En las pacientes con dolor pélvico, es frecuente encontrar adherencias en la exploración laparoscópica (16-51% de los casos); sin embargo, hasta la fecha, no se conoce bien el papel que estas adherencias desempeñan en la etiología del dolor. Parece que, a no ser que las adherencias provoquen obstrucción intestinal, es improbable que la adhesiólisis sea eficaz. El estudio más claro que se ha realizado hasta el momento sobre este tema es el llevado a cabo por Swank et al. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorio, a un solo ciego y controlado, cuyo objetivo era comparar las pacientes que habían sido sometidas a laparoscopia debido a dolor abdominal o pélvico crónico y en las cuales se habían descubierto adherencias (en, aproximadamente, el 50% las adherencias se atribuían a la cirugía ginecológica) (Swank et al 2003). La mitad de las pacientes fueron asignadas aleatoriamente al brazo de tratamiento con adhesiólisis como parte del tratamiento quirúrgico, y a la otra mitad (grupo control) se la sometió sólo a laparoscopia. A los 3, 6 y 12 meses, se observó una mejoría importante en ambos grupos, y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las puntuaciones del dolor ni en calidad de vida. Las pacientes en las que se observó una estenosis del asa intestinal fueron tratadas con adhesiólisis antes de realizar la asignación aleatoria. Estos hallazgos están totalmente de acuerdo con los publicados por Peters et al (Peters et al 1992), quienes realizaron el único ensayo clínico aleatorio que existe (además del de Swank et al) sobre adhesiólisis. La única diferencia entre estos ensayos clínicos consiste en que en el de Peters et al se incluyó un grupo de pacientes con adherencias densas que afectaban al intestino.

Los resultados de estos dos estudios contrastan con los de los ensayos clínicos abiertos sobre adhesiólisis que indican que este tipo de trata-

miento es muy eficaz. Sin embargo, en los estudios abiertos se incluyeron siempre grupos de pacientes con adherencias muy avanzadas.

Endometriosis

Las glándulas y la estroma endometriales situadas fuera de la cavidad uterina pueden tener una prevalencia de entre el 1 y el 2% de la población general femenina. En las mujeres estériles, esta prevalencia es del 15-25%, y, aproximadamente, del 50% de las mujeres sometidas a laparoscopia debido a la presencia de dolor pélvico. La endometriosis se encuentra con mayor frecuencia en los ovarios y en las vísceras pélvicas y estructuras somáticas del peritoneo, pero, en teoría, puede encontrarse en cualquier parte de la cavidad abdominal. Existe una escala de graduación que va de I a IV para la gravedad de la endometriosis.

La menstruación retrógrada que extrude fuera de las trompas de Falopio a la pelvis o a las estructuras abdominales, con la consiguiente implantación del tejido endometrial viable, es la teoría más aceptada para explicar la etiología de la endometriosis. Aunque puede ser la causa de la dismenorrea secundaria, la endometriosis se asocia con dolor en cualquier fase del ciclo menstrual. La dispareunia, la urgencia miccional, el aumento de la frecuencia urinaria y el dolor en la vejiga, en la zona lumbar o en el recto o irradiado a los muslos, el periné o la vagina son las formas de presentación más frecuentes de la endometriosis. Las hemorragias uterinas anómalas y la esterilidad pueden ser secuelas de las alteraciones hormonales producidas por el endometrio. La hematuria y la obstrucción franca del intestino o del uréter pueden ser secuelas que tienen su origen en el crecimiento tisular que comprime o invade los órganos adyacentes. La exploración pélvica puede mostrar la presencia de áreas de sensibilidad anormal a la palpación, retroversión del útero o fibrosis, en diferentes localizaciones pélvicas. El diagnóstico concluyente requiere exploración laparoscópica y confirmación histológica.

El tratamiento médico de la endometriosis es, habitualmente, de naturaleza hormonal (progestina, andrógenos y análogos de la gonadoliberina). Se ha publicado que un tratamiento especialmente eficaz consiste en leuprolida de liberación lenta, que es un agonista de la hormona gonadoliberina (Ling 1999). Este fármaco produjo una disminución del dolor en el 81% de las pacientes tratadas que tenían endometriosis leve, según los resultados de un ensayo clínico aleatorio y controlado con placebo. Los anticonceptivos orales pueden ser eficaces en las pacientes que presentan una sintomatología mínima. El tratamiento quirúrgico, que muchas veces se lleva a cabo en el momento de la laparoscopia diagnóstica, generalmente, consiste en la resección, fulguración o ablación con láser de los puntos de endometriosis localizados. Sutton et al llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorio del tratamiento quirúrgico de la endometriosis en pacientes con enfermedad de grados I-III. Los resultados muestran que hubo una mejoría sintomática en el 63% de las pacientes del grupo tratado, y sólo en el 23% del grupo control (Sutton et al 1994). La endometriosis más grave puede requerir intervenciones más radicales, como histerectomía, salpingo-ovariectomía, apendicectomía y resección extensa de cualquier lesión sospechosa. Las opciones terapéuticas para el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis son similares a las ya explicadas para el caso de la dismenorrea (analgésicos y procedimientos neuroablativos).

Dolor de ovarios

Los ovarios y sus estructuras asociadas pueden ser origen del dolor durante las funciones fisiológicas reproductivas normales. En el momento de la ovulación, puede aparecer dolor ovárico intermenstrual, probablemente como consecuencia del traumatismo que supone la rotura del folículo de De Graaf. El dolor de ovarios también puede tener su origen en la formación de estructuras quísticas en el síndrome del ovario poliquístico o en el agrandamiento de un quiste dermoide que provoca una torsión del ovario o la compresión de las estructuras adyacentes.

Existe un trastorno doloroso crónico relacionado con los ovarios de naturaleza iatrogénica: el síndrome del remanente ovárico. Los antecedentes personales de resección quirúrgica de un órgano pélvico es un requisito imprescindible para poder diagnosticar este síndrome, que se caracteriza por dolor pélvico y/o en el flanco, que puede ser de naturaleza cíclica. El síndrome se debe a la distorsión anatómica producida por la cirugía pélvica, que produce alteraciones inflamatorias difusas o endometriosis. Algunos autores sostienen que la incidencia de este síndrome ha aumentado debido a la introducción de las técnicas quirúrgicas laparoscópicas, ya que con este tipo de cirugía aumenta el riesgo de dejar pequeñas porciones de tejido ovárico (Nezhat et al 2000). Generalmente, el dolor pélvico no aparece hasta varios años después de la operación, y el proceso diagnóstico es similar al de cualquier masa dolorosa de los anejos uterinos. El tratamiento, habitualmente, es quirúrgico, y consiste en la resección completa del tejido remanente. Sin embargo, la terapia hormonal similar a la utilizada en el caso de la endometriosis puede dar resultados comparables a los de la cirugía (Carey & Slack 1996).

Dolor pélvico crónico sin enfermedad detectable

Un problema difícil en la clínica ginecológica es el denominado genéricamente dolor pélvico crónico (DPC) sin enfermedad detectable. El DPC se define como dolor pélvico no menstrual, de 6 o más meses de duración, lo suficientemente intenso como para provocar una discapacidad o para requerir tratamiento médico o quirúrgico (Howard 2003). El DPC es una patología frecuente. Howard (2003) calcula que supone el 10% de todas las pacientes referidas al ginecólogo por el médico de atención primaria. Además, el 12% del total de las histerectomías que se practican y el 40% del total de los estudios laparoscópicos en ginecología se deben a este síndrome. Si bien la mayoría de las pruebas laparoscópicas dan lugar a un diagnóstico de adherencias o endometriosis, hay un número importante de casos (15-20%) en los que no es posible identificar mediante esta técnica ninguna patología pélvica o intraabdominal específica.

Al igual que ocurre en otros síndromes que se diagnostican por exclusión, antes de diagnosticar el DPC es necesario excluir la presencia de alteraciones estructurales, inflamatorias o psiquiátricas. Los antecedentes de malos tratos físicos y/o de abuso sexual durante la infancia se correlacionan con la DPC sin enfermedad detectable (Walker et al 1988, Walling et al 1994), lo que lleva a una conclusión lógica: todas las clínicas especializadas en el DPC deberían incluir servicios de psicoterapia, y el tratamiento debería ser siempre multidisciplinario. Según Reiter (1998), el mejor tratamiento basado en la evidencia del DPC es la terapia multidisciplinaria continuada a lo largo del tiempo, con el fin de prevenir las recidivas de las secuelas físicas y psicológicas.

La administración de analgésicos no opioides suele ser el primer paso en el plan de tratamiento, mientras que los opioides son objeto de una fuerte controversia, ya que hay médicos partidarios de utilizarlos crónicamente y otros que los rechazan debido al riesgo de adicción y a las consecuencias conductuales negativas que su uso continuado puede tener. En un ensayo clínico abierto se ha demostrado que la nortriptilina (antidepresivo tricíclico) es eficaz en un subgrupo de pacientes con DPC (Walker et al 1991), mientras que en otro ensayo clínico controlado con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (sertralina) (50 mg por vía oral dos veces al día) no se observó ninguna mejoría en las pacientes tratadas, en comparación con el grupo placebo, en términos de puntuaciones del dolor (Engel et al 1998). Los procedimientos neuroablativos a los que se ha hecho referencia en el caso de la dismenorrea también se han utilizado en el DPC, y los resultados han sido contradictorios.

Vulvodinia

Al igual que ocurre con el término *cefalea*, el término *vulvodinia* hace referencia a un síntoma y no a un diagnóstico. Sin embargo, puede ser un subdiagnóstico que, a veces, es indeterminado, pero puede ser concluyente. Por definición, la vulvodinia se caracteriza por molestias en la vulva, que son descritas por las pacientes como quemazón y dispareunia, escozor, irritación y/o sensación de tener la vulva en carne viva (Masheb et al 2000). No se conoce con precisión su prevalencia, pero parece ser un trastorno bastante frecuente. Goetsch (1991) publicó una serie en la que el 37% de las mujeres que consultaron al ginecólogo tenían algún tipo de molestias en la vulva, y el 15% reunía criterios diagnósticos de vulvodinia. Otros estudios indican que el 7% de las mujeres encuestadas había sufrido alguna vez dolor vulvar de tipo urente o punzante (Harlow & Stewart 2003). Al contrario de lo que sucede con otros tipos de dolores crónicos, como el dolor pélvico, la incidencia de antecedentes de malos tratos físicos y abuso sexual en la infancia no es más elevada en las mujeres con vulvodinia que entre las tratadas en una clínica dermatológica (Edwards et al 1997). Las pacientes con vulvodinia suelen ser de raza blanca y se encuentran en edad reproductiva.

Se han identificado seis formas clínicas de vulvodinia. De estas seis formas, las cuatro primeras están asociadas con una patología identificable, mientras que las dos siguientes son idiopáticas:

- dermatosis vulvar,
- candidiasis cíclica o vulvitis,
- papilomatosis vulvar,
- dolor vulvar iatrogénico,
- vulvodinia disestética o esencial, y
- síndrome de vestibulitis vulvar (SVV), que es la forma más frecuente de vulvodinia.

En la vulvodinia disestética, puede haber hiperalgesia, pero el dolor sólo aparece cuando existe roce o tacto, y no hay hallazgos físicos de interés, mientras que en el SVV la entrada vulvar es extraordinariamente sensible a la estimulación y puede haber eritema en grado variable. Otros criterios diagnósticos propuestos por Friedrich (1987) para el SVV son una duración de la sintomatología de por lo menos 6 meses y una intensidad de los síntomas entre moderada y grave. En lo que respecta a la vulvodinia en general, el inicio puede ser agudo o gradual, y puede ser difusa o focal, profunda o superficial, y constante o intermitente.

Cuando el dolor vulvar está asociado con prurito constante, el diagnóstico más probable es el de dermatosis vulvar. Si el prurito es de naturaleza cíclica, lo más probable es que se trate de una candioliasis o de vulvitis cíclica. La dispareunia puede observarse en la vaginitis atrófica, pero cuando no hay traumatismo local ni fragilidad tisular no suele producir hipersensibilidad ni dolor espontáneo. Las cremas de estrógenos de uso tópico parecen revertir las alteraciones atróficas. Las dermatosis vulvares están asociadas con determinados signos, como enrojecimiento y ampollas o erosiones, por lo que es necesario incluir en el diagnóstico diferencial la mayoría de las alteraciones dermatológicas que cursan con exantema, como la dermatitis de contacto, el liquen plano, el liquen escleroatrófico, el liquen simple crónico, la dermatitis seborreica, la psoriasis, las infecciones herpéticas y las enfermedades sistémicas autoinmunes (p. ej., lupus eritematoso sistémico) (Wesselmann et al 1997). Es necesario realizar una biopsia para descartar la presencia de un cáncer y confirmar la patología dermatológica. Fischer et al han publicado que la mayoría de las pacientes que presentan dolor vulvar responden bien a los corticoides de uso tópico (Fischer et al 1995).

La candidiasis o vulvitis cíclica, como su propio nombre indica, está asociada con episodios de reagudización del dolor, que, a veces, coinciden con la fase luteínica del ciclo menstrual. Otras alteraciones hormonales (p. ej., empezar a tomar anticonceptivos orales) y las relaciones sexuales también pueden provocar una reagudización del dolor. Se cree que el principal factor etiológico es la hipersensibilidad al antígeno *Candida*, por lo que algunos autores recomiendan un tratamiento prolongado con antimicóticos (Paavonen 1995).

La papilomatosis vulvar está asociada con la aparición de papilas de pequeño tamaño alrededor del vestíbulo vulvar, y, a no ser que se obtenga evidencia de otro tipo de que existe una infección por el papilomavirus humano, lo habitual es prescribir únicamente analgésicos. Si se demuestra que existe una infección producida por el papilomavirus humano (con o sin la presencia de papilas), puede ser necesario administrar interferón mediante inyecciones intravulvares, como ha demostrado el grupo de investigación de Marinoff (Marinoff et al 1993).

Las diferentes modalidades de tratamiento para la vulvodinia pueden producir daño en la vulva, en cuyo caso se habla de vulvodinia iatrogénica. Los agentes de uso tópico pueden producir reacciones alérgicas o irritativas cuando se aplican en la vulva, y algunos tratamientos muy utilizados en el pasado para la vulvodinia, como la terapia con láser de CO_2 (que se utilizaba también para otros trastornos de la vulva), se consideran actualmente como un factor etiológico de la vulvodinia (McKay et al 1992).

La vulvodinia disestética y el SVV son las dos formas de vulvodinia más difíciles de tratar, y en algunos ensayos clínicos no se hace ninguna diferencia entre estas dos formas clínicas. La vulvodinia disestética está considerada por algunos autores como un equivalente de la neuralgia posherpética, y algunos informes de casos indican que los corticoides de uso tópico, la capsaicina tópica y los anestésicos locales tópicos (p. ej., Zolnoun et al 2003), así como los antidepresivos tricíclicos (McKay 1993, Munday 2001) y la gabapentina por vía oral (Ben-David & Friedman 1992) son eficaces.

En el caso del SVV, se conocen algunos factores de riesgo, como el uso de anticonceptivos orales en chicas jóvenes y el inicio de las relaciones sexuales a edad muy temprana, mientras que los antecedentes de infección por *Candida* y de enfermedades de transmisión sexual no son factores de riesgo (Masheb et al 2000), por lo que los tratamientos dirigidos contra las enfermedades de transmisión sexual o las infecciones micóticas no suelen dar resultado en las pacientes con SVV. Es frecuente encontrar síntomas urinarios, como urgencia miccional o aumento de la frecuencia urinaria, y el tratamiento sintomático de las alteraciones vesicales puede ser de alguna utilidad. Solomons et al han planteado la hipótesis de que los cristales urinarios de oxalato pueden irritar la vulva, y demostraron en el estudio de un caso que la dieta baja en oxalato y alta en citrato de calcio disminuye la sensación urente en la vagina (Solomons et al 1991).

Trabajos histopatológicos publicados recientemente (p. ej., Tympanidis et al 2003) indican que existe una aumento de la inervación en el vestíbulo vulvar en las pacientes con SVV, lo que parece coherente con los hallazgos físicos (aumento de la sensibilidad durante los estudios psicofísicos; Bohm-Starke et al 2001). Sin embargo, en la práctica clínica no es posible realizar pruebas psicofísicas demasiado complejas. No obstante, Goetsch (1991) ha propuesto una prueba diagnóstica fácil de realizar que se ha convertido en un estándar de la investigación clínica. Esta prueba sirve para demostrar la hipersensibilidad mecánica, y consiste en provocar dolor utilizando una torunda de algodón mojado que se aplica en seis puntos bilateralmente en la región vestibular.

La demostración de una base anatómica para la hipersensibilidad de la vulva ha proporcionado más justificación a la utilización de agentes locales de uso tópico y a los tratamientos quirúrgicos dirigidos a eliminar las zonas de hipersensibilidad. Los procedimientos quirúrgicos, que anteriormente se justificaban por la necesidad de eliminar las glándulas vestibulares crónicamente infectadas, se denominan perineoplastias y vestibulectomías. Consisten en la extirpación de los tejidos hipersensibles y la utilización de tejido vaginal menos sensible para cubrir el

defecto. Los defensores de estos procedimientos señalan que restrospectivamente, en más de 20 estudios, puede observarse una tasa de éxito elevada, y que la mayoría de las pacientes, generalmente, pueden volver a llevar una vida sexual normal después de la operación (p. ej., Schneider et al 2001). Por el contrario, los detractores se refieren a los riesgos, al coste económico de la intervención y a la pérdida de lubricación sexual, y hacen hincapié en que en el 10-14% de los casos no se obtiene ningún beneficio (Masheb et al 2000).

La psicoterapia, como la terapia cognitiva-conductual (p. ej., Weijmar Shultz et al 1996), y el entrenamiento para el control del suelo pélvico mediante biorretroalimentación (*biofeedback*) electromiográfica (p. ej., Glazer 2000) han demostrado ser eficaces a largo plazo para el tratamiento de la vulvodinia. Por otro lado, se ha publicado que la acupuntura es eficaz en algunos casos (Powell & Wojnarowska 1999).

Sin embargo, aún no se ha podido determinar cuál es el mejor tratamiento para la vulvodinia. Bergeron et al llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorio sobre el tratamiento de la dispareunia provocada por el SVV (Bergeron et al 2001). En este estudio, se compararon los métodos cognitivo-conductuales con la biorretroalimentación (*biofeedback*) mediante electromiografía y con la vestibulectomía. Los resultados más favorables se obtuvieron en el grupo quirúrgico, aunque se observaron respuestas positivas en los tres grupos de tratamiento. Es interesante observar que en el grupo quirúrgico hubo una tasa elevada de abandonos, lo cual puede haber afectado a los resultados. Actualmente, lo normal es que sea la paciente la que decida hasta qué punto tiene que ser enérgico el tratamiento, ya que todas las modalidades terapéuticas que han demostrado cierta eficacia conllevan riegos y molestias.

DOLOR UROGENITAL CRÓNICO QUE SE OBSERVA SÓLO EN HOMBRES

Orquialgia

El dolor localizado en los testículos conlleva un diagnóstico diferencial muy amplio. Los procesos locales, como tumores, infecciones, varicocele, hidrocele o espermatocele, y la torsión testicular pueden producir dolor agudo o crónico. Las intervenciones quirúrgicas, como la reparación de una hernia inguinal y la vasectomía, así como los traumatismos no iatrogénicos, pueden dar lugar a un proceso inflamatorio crónico, así como a alteraciones de la sensación y dolor crónico asociado. Las etiologías neuropáticas oscilan desde la neuropatía diabética hasta la discopatía pasando por el pinzamiento de un nervio, y todas estas alteraciones pueden provocar dolor en los testículos. Holland et al propusieron la hipótesis de que la orquialgia fantasma es, probablemente, una manifestación secundaria de la radiculitis T10-L1, por lo que pertenecería al campo de la neurocirugía, la cirugía ortopédica y la neurología, y no al de la urología (Holland et al 1994). Es importante diferenciar el dolor en el escroto del dolor testicular, dado que la inervación es diferente en estas dos estructuras anatómicas, y pueden reflejar patologías distintas de las vías nerviosas sacras y toracolumbares. Dado que el escroto y los testículos son partes muy íntimas del paciente, es necesario tener en cuenta los factores psicológicos, que pueden desempeñar un papel en la etiología y mantenimiento de este tipo de dolor.

El tratamiento de la orquialgia crónica tiene muchas características en común con el de la CI, y en ambos casos se han propuesto múltiples modalidades terapéuticas para una enfermedad de origen desconocido, pero cuya etiología puede encontrarse en algunos casos. Lo habitual es comenzar administrando antinflamatorios y/o antibióticos. El tratamiento quirúrgico incluye procedimientos como la epididimectomía, la orquiectomía y la denervación. No se conocen los resultados a largo plazo del tratamiento quirúrgico, y las series retrospectivas indican que es mejor evitar los procedimientos invasivos en el caso de los pacientes que son propensos al dolor (p. ej., Costabile et al 1991). Wesselmann et al han señalado que se puede obtener algún beneficio con tratamientos con antidepresivos en dosis bajas, anticonvulsivantes, agentes estabilizadores de la membrana, opioides y, en el caso de algunos pacientes, bloqueos simpáticos lumbares repetidos, simpaticolíticos e infusiones intravenosas repetidas de fentolamina (Wesselmann et al 1997).

Prostatodinia (prostatitis crónica o síndrome pélvico doloroso crónico)

Este trastorno se caracteriza por dolor en la próstata en ausencia de una patología identificable. Se denomina también *prostatitis no bacteriana crónica* y *síndrome pélvico doloroso crónico del hombre*. Además de dolor, cursa con síntomas urinarios, como urgencia miccional, disuria, flujo urinario escaso y molestias perineales sin evidencia de bacterias ni de leucocitos en el líquido prostático. Es similar a la CI que se observa en las mujeres, ya que en ambos casos se trata de un diagnóstico de exclusión, la sintomatología es muy parecida y, aparentemente, el dolor se origina en un área específica. Para hacer este diagnóstico, es necesario excluir las etiologías infecciosas, inflamatorias y neurológicas, así como el dolor referido.

Es interesante observar que Miller et al han encontrado hallazgos microscópicos de CI (glomerulaciones) en 12 de 20 hombres que fueron referidos a su clínica con un diagnóstico de prostatodinia (Miller et al 1995). Por su parte, Parsons & Albo (2002) observaron la existencia de una sensibilidad anormal a la administración intravesical de potasio en el 79% de los pacientes diagnosticados de prostatitis que no respondían a la antibioterapia. Basándose en los resultados de estos y otros estudios, Moldwin (2002) ha propuesto que la CI y la prostatodinia pueden ser manifestaciones clínicas ligeramente diferentes de la misma enfermedad. No obstante, es importante tener en cuenta que el factor antiproliferativo, que es un marcador urinario de la CI, no se encuentra en los hombres con prostatodinia cuando no reúnen criterios diagnósticos de CI (Keay et al 2004). Por tanto, es probable que el diagnóstico de prostatodinia refleje más de una fisiopatología, y que algunos tipos se solapen con otros síndromes dolorosos urogenitales.

Wesselmann et al han observado que, en el caso de la prostatodinia, hasta la fecha no se ha descrito ninguna modalidad terapéutica que sea claramente eficaz, y, al igual que ocurre en el caso de la CI, el tratamiento es, generalmente, de carácter empírico; es decir, se va probando con los fármacos que habitualmente se utilizan en el tratamiento del dolor crónico (Wesselmann et al 1997). Habitualmente, se utiliza antibioterapia, a pesar de la ausencia de datos que indiquen que se trata de una etiología infecciosa. Si los estudios urodinámicos muestran alteraciones, pueden utilizarse bloqueantes α-adrenérgicos y/o dilatación transuretral con balón de la próstata. La hipertermia transuretral con microondas, las técnicas para la relajación del suelo pélvico y los relajantes musculares también han tenido buenos resultados en algunos casos. Algunos informes de casos (Shoskes et al 1999) indican que el tratamiento con antioxidantes (p. ej., el bioflavonoide quercetin) puede ser de utilidad, con una disminución del dolor en el 67-82% de los pacientes diagnosticados de prostatodinia.

Otros tipos de dolor urogenital crónico que sólo se observa en los hombres

Otras estructuras anatómicas específicas del hombre son el pene, el epidídimo, el conducto deferente, las vesículas seminales y las estructuras de la superficie escrotal. El dolor aislado en alguna de estas estructuras tiene una incidencia sorprendentemente baja, y suele estar asociado con procesos agudos, como infecciones o la inyección intraca-

vernosa de fármacos utilizados para tratar la disfunción eréctil. Al igual que ocurre en el periné, estas estructuras pueden ser asiento del dolor referido, por lo que en la evaluación de estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de que exista alguna patología como una hernia o una enfermedad medular o neurológica.

Agradecimientos

Este capítulo ha sido redactado gracias a la beca de investigación DK51413. Agradecemos a Sandra Roberts su colaboración en la edición del texto, y a la Dra. Jayne Ness por sus comentarios críticos.

Bibliografía

Aaron L A, Buchwald D 2001 A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. Annals of Internal Medicine 134:868–881

Alagiri M, Chottiner S, Ratner V et al 1997 Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. Urology 49(suppl 5A):52–57

Andrews B T, Jones N F, Browse N L 1997 The use of surgical sympathectomy in the treatment of chronic renal pain. British Journal of Urology 80(1):6–10

Athwal B S, Berkley K J, Hussain I et al 2001 Brain responses to changes in bladder volume and urge to void in healthy men. Brain 124:369–377

Bajwa Z H, Gupta S, Warfield C A et al 2001 Pain management in polycystic kidney disease. Kidney International 60:1631–1644

Baskin L S, Tanagho E A 1992 Pelvic pain without pelvic organs. Journal of Urology 147:683–686

Bemelmans B L, Mundy A R, Craggs M D 1999 Neuromodulation by implant for treating lower urinary tract symptoms and dysfunction. European Urology 36:81–91

Ben-David B, Friedman M 1999 Gabapentin therapy for vulvodynia. Anesthesia and Analgesia 89:1459–1460

Bergeron B, Binik Y M, Khalife S et al 2001 A randomized comparison of group cognitive-behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis Pain 91:297–306

Bernie J E, Hagey S, Albo M E et al 2001 The intravesical potassium sensitivity test and urodynamics: implications in a large cohort of patients with lower urinary tract symptoms. Journal of Urology 166:158–161

Blok B F M 2002 Central pathways controlling micturition and urinary continence. Urology 59(suppl 5A):13–17

Blok B F M, Sturms L M, Holstege G 1997 A PET study on cortical and subcortical control of pelvic floor musculature in women. Journal of Comparative Neurology 389:535–544

Blok B F M, Sturms L M, Holstege G 1998 Brain activation during micturition in women. Brain 121:2033–2042

Bohm-Starke N, Hilliges M, Brodda-Jansen G et al 2001 Psychophysical evidence of nociceptor sensitization in vulvar vestibulitis syndrome. Pain 94(2):177–183

Bultitude M, Young J, Bultitude M et al 1998 Loin pain haematuria syndrome: distress resolved by pain relief. Pain 76(1–2):209–213

Carey M P, Slack M C 1996 GnRH analogue in assessing chronic pelvic pain in women with residual ovaries. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 103:150–153

Carlson B M 1994 Human embryology and developmental biology. Mosby, St Louis, p 340–371

Cervero F, Laird J M 1999 Visceral pain. Lancet 353:2145–2148

Chaiken D C, Blaivas J G, Blaivis S T 1993 Behavioral therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis. Journal of Urology 149:1445–1448

Costabile R A, Hahn M, McLeod D G 1991 Chronic orchialgia in the pain prone patient: the clinical perspective. American Urological Association 146:1571–1574

Cunningham D J C, Guttmann L, Whitteridge D et al 1953 Cardiovascular response to bladder distension in paraplegic patients. Journal of Physiology (London) 121:581–592

Denny-Brown D, Robertson E G 1933 On the physiology of micturition. Brain 56:149–190

Edwards L, Mason M, Phillips M et al 1997 Childhood sexual and physical abuse: incidence in patients with vulvodynia. Journal Reproductive Medicine 42:135–139

Engel C C Jr, Walker E A, Engel A L et al 1998 A randomized double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. Journal of Psychosomatic Research 44:203–207

Erickson D R, Morgan K C, Ordille S et al 2001 Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis. Journal of Urology 166:557–562

Erickson D R, Xie S X, Bhavanandan V P et al 2002 A comparison of multiple urine markers for interstitial cystitis. Journal of Urology 167:2461–2469

Fall M, Lindstrom S 1994 Transcutaneous electrical nerve stimulation in interstitial cystitis. Urologic Clinics of North America 21:131–139

Falvey H M 2001 Facilitating a conceptual shift: psychological consequences of interstitial cystitis. BJU International 88:863–867

Fischer G, Spurrett B, Fisher A 1995 The chronically symptomatic vulva: aetiology and management. British Journal of Obstetrics and Gynecology 102:773–779

Forsell T, Ruutu M, Isoniemi H et al 1996 Cyclosporine in severe interstitial cystitis. Journal of Urology 155:1591–1593

Friedrich E G 1987 Vulvar vestibulitis syndrome. Journal of Reproductive Medicine 32:110–114

Giamberardino M A, Berkley K J, Iezzi S et al 1997 Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. Pain 71:187–197

Gillespie L 1994 Destruction of the vesicoureteric plexus for the treatment of hypersensitive bladder disorders. British Journal of Urology 74:40–43

Glazer H I 2000 Dysesthetic vulvodynia. Long-term follow-up after treatment with surface electromyography-assisted pelvic floor muscle rehabilitation. Journal of Reproductive Medicine 45:798–802

Goetsch M F 1991 Vulvar vestibulitis: prevalence and historic features in a general gynecological practice population. American Journal of Obstetrics and Gynecology 164:1609–1615

Gray C L, Kane C J 1999 Drug seeking behavior in urolithiasis in the noncontrast computed tomography era: 2 cases. Urology 54:744–745

Griffiths D J, Constantinou C E, van Mastrigt R 1986 Urinary bladder function and its control in healthy females. American Journal of Physiology 251:R225–R230

Guttmann L, Whitteridge D 1947 Effects of bladder distension on autonomic mechanisms after spinal cord injuries. Brain 70:361–404

Hanno P M 1994 Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. Urologic Clinics of North America 21:121–130

Harlow B L, Stewart E G 2003 A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia? Journal of American Medical Women's Association 58:82–88

Harney J, Rodgers E, Campbell E et al 1994 Loin pain–hematuria syndrome: how effective is renal autotransplantation in its treatment? Urology 44:493–496

Held P J, Hanno P M, Wein A J 1990 Epidemiology of interstitial cystitis. In: Hanno P M (ed) Interstitial cystitis. Springer-Verlag, London, p 29–48

Heritz D M, Thiessen J J 1996 Tiaprofenic acid: an uncommon cause of cystitis often misdiagnosed as interstitial cystitis. Canadian Journal of Urology 3:202–205

Hirshberg R M, Al-Chaer E D, Lawand N B et al 1996 Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? Pain 67(2–3):291–305

Hohenfellner M, Dahms S E, Matzel K et al 2000 Sacral neuromodulation for treatment of lower urinary tract dysfunction. BJU International 85(suppl 3):10–19

Holland J M, Feldman J L, Gilbert H C 1994 Phantom orchalgia. Journal of Urology 152:2291–2293

Holm-Bentzen M, Jacobsen F, Nerstromn B et al 1987 A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related painful bladder disease. Journal of Urology 138:503–507

Howard F M 2003 Chronic pelvic pain. Obstetrics and Gynecology 101:594–611

Irwin P P, Hammonds W D, Galloway N T M 1993 Lumbar epidural blockade for management of pain in interstitial cystitis. British Journal of Urology 71:413–416

Kaplan W E, Firlit C F, Schoenberg H W 1980 The female urethral syndrome: external sphincter spasm as etiology. Journal of Urology 124:48–49

Keay S, Warren J W 1998 A hypothesis for the etiology of interstitial cystitis based upon inhibition of bladder epithelial repair. Medical Hypotheses 51:79–83

Keay S, Warren J W, Zhang C O et al 1999 Antiproliferative activity is present in bladder but not renal pelvic urine from interstitial cystitis patients. Journal of Urology 162(4):1487–1489

Keay S, Seillier-Moiseiwitsch F, Zhang C O et al 2003 Changes in human bladder epithelial cell gene expression associated with interstitial cystitis or antiproliferative factor treatment. Physiological Genomics 14:107–115

Keay S, Zhang C-O, Chai T et al 2004 Antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and epidermal growth factor in men with interstitial cystitis versus chronic pelvic pain syndrome. Journal of Urology 63:22–26

Kwok A, Lam A, Ford R 2001 Laparoscopic presacral neurectomy: a review. Obstetrics Gynecology and Surgery 56:99–104

Lall R, Mailis A, Rapoport A 1997 Hematuria–loin pain syndrome: its existence as a discrete clinicopathological entity cannot be supported. Clinical Journal of Pain 13(2):171–177

Learmonth J R 1931 Neurosurgery in the treatment of diseases of the urinary bladder. II. Treatment of vesical pain. Journal of Urology 26:13–24

Lentz G M, Bavendam T, Stenchever M A et al 2002 Hormonal manipulation in women with chronic, cyclic irritable bladder symptoms and pelvic pain. American Journal of Obstetrics and Gynecology 186:1268–1271

Lichten E M, Bombard J 1987 Surgical treatment of primary dysmenorrhea with laparoscopic uterine nerve ablation. Journal of Reproductive Medicine 32:37–41

Ling F W 1999 Randomized, controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. Obstetrics and Gynecology 93:51–58

Lucas P A, Leaker B R, Murphy M et al 1995 Loin pain and haematuria syndrome: a somatoform disorder. QJM 88(10):703–709

Mckay M 1992 Vulvodynia. Diagnostic patterns. Dermatologic clinics 10:423–33.

McKay M 1993 Dysesthetic ('essential') vulvodynia. Treatment with amitriptyline. Journal of Reproductive Medicine 38:9–13

Marinoff S C, Turner M L, Hirsch R P et al 1993 Intralesional alpha interferon: cost-effective therapy for vulvar vestibulitis syndrome. Journal of Reproductive Medicine 38:19–24

Masheb R M, Nash J M, Brondolo E et al 2000 Vulvodynia: an introduction and critical review of a chronic pain condition. Pain 86:3–10

Messing E M, Stamey T A 1978 Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology and treatment. Urology 12:381–392

Miller J L, Rothman I, Bavendam T G et al 1995 Prostadynia and interstitial cystitis: one and the same? Urology 45:587–590

Moldwin R M 2002 Similarities between interstitial cystitis and male chronic pelvic pain syndrome. Current Urology Reports 3:313–318

Moore K L, Persaud T V N 1993 Before we are born: essentials of embryology and birth defects, 4th edn. WB Saunders, Philadelphia, p 204–226

Mulholand S G, Hanno P, Parsons C L et al 1990 Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. Urology 35:552–558
Munday P E 2001 Response to treatment in dysaesthetic vulvodynia. Journal of Obstetrics and Gynaecology 21:610–613
Nathan P W 1956 Sensations associated with micturition. British Journal of Urology 28:126–131
Nauta H J, Hewitt E, Westlund K N et al 1997 Surgical interruption of a midline dorsal column visceral pain pathway. Case report and review of the literature. Journal of Neurosurgery 86(3):538–542
Ness T J, Gebhart G F 1990 Visceral pain: a review of experimental studies. Pain 41:167–234
Ness T J, Gebhart G F 2001 Methods in visceral pain research. In: Kruger L (ed) Methods in pain research. CRC Press, New York, p 93–108
Ness T J, Richter H E, Varner R E et al 1998 A psychophysical study of discomfort produced by repeated filling of the urinary bladder. Pain 76(1–2):61–69
Nezhat C H, Seidman D S, Nezhat F R et al 2000 Ovarian remnant syndrome after laparoscopic oophorectomy. Fertility and Sterility 74:1024–1028
Niall O, Russell J, MacGregor R et al 1999 A comparison of noncontract computerized tomography with excretory urography in the assessment of acute flank pain. Journal of Urology 161:534–537
Paavonen J 1995 Diagnosis and treatment of vulvodynia. Annals of Medicine 27:175–181
Parnham A P, Low A, Finch P et al 1996 Recurrent graft pain following renal autotransplantation for loin pain haematuria syndrome. British Journal of Urology 78:25–28
Parsons C L, Albo M 2002 Intravesical potassium sensitivity in patients with prostatitis. Journal of Urology 168:1054–1057
Parsons C L, Benson G, Childs S J et al 1993 A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. Journal of Urology 150:845–848
Parsons C L, Greenberger M, Gaball L et al 1998 The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. Journal of Urology 159:1862–1867
Parsons C L, Bullen M, Kahm B S et al 2001 Gynecologic presentation of interstitial cystitis as detected by intravesical potassium sensitivity. Obstetrics and Gynecology 98:127–132
Parsons C L, Dell J, Stanford E J et al 2002 Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. Urology 60:573–578
Peeker R, Aldenborg F, Fall M 1998 The treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty: difference in outcome between classic and nonulcer disease. Journal of Urology 159:1479–1482
Perez-Marrero R, Emerson L E, Feltis J T 1988 A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. Journal of Urology 140:36–39
Perry C P 1996 Laparoscopic uterovaginal ganglion excision (LUVE) for chronic pelvic pain. Journal of Gynecological Surgery 12:89–93
Peters A A, Trimbos-Kemper G C, Admiral C et al 1992 A randomized clinical trial on the benefit of adhesiolysis inpatients with intraperitoneal adhesions and chronic pelvic pain. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 99:59–62
Playford D, Kulkarni H, Thomas M et al 2002 Intra-ureteric capsaicin in loin pain haematuria syndrome: efficacy and complications. BJU International 90(6):518–521
Pontari M A, Hanno P M, Wein A J 1997 Logical and systematic approach to the evaluation and management of patients suspected of having interstitial cystitis. Urology 49(suppl 5A):114–120
Powell J, Wojnarowska F 1999 Acupuncture for vulvodynia. Journal of the Royal Society of Medicine 92:579–581
Prager J P, DeSalles A, Wilkinson A et al 1995 Loin pain hematuria syndrome: pain relief with intrathecal morphine. American Journal of Kidney Disease 25(4):629–631
Rapkin A J 1999 Chronic pelvic pain. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of Pain, 4th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 641–659
Ray B S, Neill C L 1947 Abdominal visceral sensation in man. Annals of Surgery 126:709–724
Reiter R C 1998 Evidence-based management of chronic pelvic pain. Clinical Obstetrics and Gynecology 41:422–435
Risholm L 1954 Studies on renal colic and its treatment by posterior splanchnic block. Acta Chirurgiae Scandinavica Supplementum 184:1–64
Sadler T W 1995 Langman's medical embryology, 7th edn. Williams & Wilkins, Baltimore, p 272–311
Sant G R, Propert K J, Hanno P M et al, including the Interstitial Cystitis Clinical Trials Group 2003 A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. Journal of Urology 170:810–815
Schneider D, Yaron M, Bukovsky I et al 2001 Outcome of surgical treatment for superficial dyspareunia from vulvar vestibulitis. Journal of Reproductive Medicine 46:227–231
Shoskes D A, Zeitlan S I, Shahed A et al 1999 Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Urology 54:960–963
Solomons C C, Melmed M H, Heitler S M 1991 Calcium citrate for vulvar vestibulitis: a case report. Journal of Reproductive Medicine 36:879–882
Sutton C J, Ewen S P, WhiteLaw N et al 1994 Prospective, randomised, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. Fertility and sterility 63:1355–6
Swank D J, Swank-Bordewijk S C G, Hop W C J et al 2003 Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomized controlled multi-centre trial. Lancet 361:1247–1251
Theoharides T C 1994 Hydroxyzine in the treatment of interstitial cystitis. Urologic Clinics of North America 21:113–120
Theoharides T C, Sant G R, El-Mansoury M et al 1995 Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study. Journal of Urology 153:629–636
Tympanidis P, Terenghi G, Dowd P 2003 Increased innervation of the vulval vestibule in patients with vulvodynia. British Journal of Dermatology 148:1021–1027
Vecchiet L, Giamberardino M A, Dragani L et al 1989 Pain from renal/ureteral calculosis: evaluation of sensory thresholds in the lumbar area. Pain 36(3):289–295
Walker E A, Katon W J, Harrop-Griffiths J et al 1988 Relationship of chronic pelvic pain to psychiatric diagnosis and childhood sexual abuse. American Journal of Psychiatry 145:75–80
Walker E A, Roy-Byrne P P, Katon W J et al 1991 An open trial of nortriptyline in women with chronic pelvic pain. International Journal of Psychiatry Medicine 21:245–252
Walling M K, O'Hara M W, Reiter R C et al 1994 Abuse history and chronic pain in women: II. A multivariate analysis of abuse and psychological morbidity. Obstetrics and Gynecology 84:200–206
Waxman J A, Sulak P J, Kuehl T J 1998 Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. Journal of Urology 160(5):1663–1667
Webster G D, MacDiarmid S A, Timmons S L 1992 Impact of urinary diversion procedures in the treatment of interstitial cystitis and chronic bladder pain. Neurourology and Urodynamics 11:417
Weijmar Schultz W C, Gianotten W L, van der Meijden W I et al 1996 Behavioral approach with or without surgical intervention to the vulvar vestibulitis syndrome: a prospective randomized and non-randomized study. Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology 17:143–148
Wein A J, Hanno P M, Gillenwater J Y 1990 Interstitial cystitis: an introduction to the problem. In: Hanno P M et al (eds) Interstitial cystitis. Springer-Verlag, New York, p 3–16
Weisberg L S, Bloom P B, Simmons R L et al 1993 Loin pain hematuria syndrome. American Journal of Nephrology 13(4):229–237
Wesselmann U, Burnett A L 1999 Genitourinary pain. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of Pain, 4th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 689–709
Wesselmann U, Burnett A L, Heinberg L J 1997 The urogenital and rectal pain syndromes. Pain 73:269–294
Whitmore K E 1994 Self-care regimens for patients with interstitial cystitis. Urologic Clinics of North America 21:121–130
Willis W D, Westlund K N 1997 Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. Journal of Clinical Neurophysiology 14:2–31
Woollard H H, Carmichael E A 1933 The testis and referred pain. Brain 56:293–303
Wurster R D, Randall W C 1975 Cardiovascular responses to bladder distension in patients with spinal transection. American Journal of Physiology 228:1288–1292
Zeidman E J, Helfrick B, Pollard C et al 1994 Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy for refractory interstitial cystitis. Urology 43:121–124
Zhang C O, Li Z L, Shoenfelt J L et al 2003 Comparison of APF activity and epithelial growth factor levels in urine from Chinese, African-American, and white American patients with interstitial cystitis. Urology 61:897–901
Zolnoun D A, Hartmann K E, Steege J F 2003 Overnight 5% lidocaine ointment for treatment of vulvar vestibulitis. Obstetrics and Gynecology 102:84–87
Zufall R 1978 Ineffectiveness of treatment of urethral syndrome in women. Urology 12:337–339

CAPÍTULO 52

Dolor obstétrico

John S. McDonald

Resumen

El objetivo de este capítulo es ofrecer una introducción sobre el dolor relacionado con el parto y el considerable impacto que éste tiene sobre la madre, el feto y el recién nacido. Resulta alentador observar la práctica actual de la anestesia obstétrica y compararla con la de hace unos 20 años. Por suerte, la práctica actual destaca la seguridad de la madre y de su hijo, considerando al mismo tiempo el enorme impacto que tiene el dolor en los estadios primero y segundo del parto. Hoy día, la práctica de la anestesiología obstétrica tiende a armonizar el aspecto compasivo de la analgesia con los aspectos relativos a seguridad, salud y bienestar. Todo ello servirá para reiterar algunos aspectos del capítulo que figuran también en la cuarta edición del libro de texto, así como a actualizar numerosos temas importantes sobre tratamiento y bibliografía.

INTRODUCCIÓN

Desde la publicación de la cuarta edición de este texto, en 1999, se han publicado unos 600 artículos importantes, lo que revela el grado de atención que sigue prestándose al importante tema del dolor intraparto. A muchos de estos artículos se hará referencia más adelante en este capítulo, al estudiar el parto en la anestesia obstétrica. Aunque en anteriores ediciones de este texto se señalaba que el parto natural es un problema a tener en cuenta, *ello ya no es así*. Hoy día las madres reciben una enseñanza significativa del parto natural por parte de sus defensores; asimismo, a menudo asisten a clases en las que participan precozmente anestesiólogos, perfilando los beneficios de la analgesia intraparto y los aspectos relacionados con la seguridad. Incluso los defensores de los métodos asociados con el parto natural destacan ya que, cuando el dolor supera unos límites aparentemente razonables, lo más aceptable es considerar la aplicación de la analgesia y la anestesia. Están ya muy lejos los antiguos días de analgesia farmacológica intensa, peligrosos tanto para la madre como para el feto. Resulta alentador saber que, durante los últimos 30 años, la obstetricia y la anestesiología han madurado de modo considerable, así como que ambas ciencias apoyan actualmente una perspectiva más benigna y moderada por lo que respecta al uso de fármacos y otras medicaciones potencialmente nocivas durante el parto y el alumbramiento.

Los primeros años del siglo XXI siguen asistiendo a un aumento del interés en el alivio del dolor obstétrico por parte de anestesiólogos, tocólogos, pediatras, neonatólogos y comadronas. Parte de este interés es responsable de toda la atención prestada a la investigación en esta área, como demuestran los numerosos artículos publicados sobre el tema y mencionados anteriormente. Todos estos sólidos avances han puesto de manifiesto el enorme interés que existe respecto al conocimiento de la fisiología y la fisiopatología de la madre, el feto y el recién nacido. La práctica clínica de la anestesia obstétrica goza de buena salud, y recibe la atención de un número cada vez mayor de anestesiólogos. Siguen creciendo los dos grupos de interés más sólidos a nivel internacional, la Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology en Estados Unidos y Canadá, y la Obstetric Anaesthetists' Association del Reino Unido. También ha aumentado el reconocimiento por parte de nuestros colegas médicos, principalmente tocólogos y neonatólogos, puesto que los anestesiólogos (justo por el simple hecho de estar cerca) ofrecen un refugio seguro para la asistencia, aunque sea tan sólo para la reanimación, el tratamiento de la hemorragia y las convulsiones, así como de otros problemas que pueden aparecer (y que se producen) durante el parto y el alumbramiento. Independientemente del método de analgesia elegido, hay que tener en cuenta la protección global de la madre y del recién nacido. La madre moderna no quiere tener dolor, pero sí estar en contacto con ella misma, con el ambiente y, sobre todo, con su hijo. Y, por encima de todo, desea estar controlada, aunque manteniendo la seguridad para su futuro hijo.

El dolor es el principal signo que señala el inicio del parto. Se sabe que la maduración del cuello uterino o cérvix (por borramiento y dilatación previos al inicio del parto) es un proceso fisiológico indoloro y muy efectivo que prepara el comienzo del parto (Huszar et al 1986). La teoría moderna del tratamiento del dolor durante el parto y el alumbramiento señala que éste puede y debe tratarse de modo efectivo, puesto que el dolor grave y persistente (y su estrés asociado) producen efectos nocivos para la madre y, posiblemente, también para el feto. En el pasado, anestesiólogos notables han preparado el camino para aumentar nuestros conocimientos y, asimismo, han diseñado el concepto de «analgesia regional» para ofrecer a la parturienta un parto y alumbramiento confortables y agradables. Algunos de estos primeros gigantes del saber fueron Cleland, Hingson Bonica, quienes impulsaron la formación mutua del tocólogo y del anestesiólogo mediante un conocimiento exhaustivo de los muchos aspectos complejos relacionados con el dolor asociado al parto. Aun cuando hoy se reconoce que una analgesia administrada incorrectamente se asocia con complicaciones graves (e incluso con morbimortalidad perinatal), existen espectaculares evidencias clínicas de que una analgesia administrada correctamente reduce la morbilidad y la mortalidad perinatales (Albright et al 1986, Bonica & McDonald 1995, Crawford 1984, Gabbe 1991, Shnider & Levinson 1986).

Las primeras y confusas descripciones sobre el dolor del parto las hicieron personas que no tenían la menor idea del dolor que presentan las madres durante el mismo. Incluso uno de estos primeros «héroes» de la obstetricia, el Dr. Lee, llegó a afirmar que el parto era un «proceso indoloro» (Lee 1844). Mucho después, a comienzos del siglo XX, en un texto clásico para esa época, Behan describió también el parto como un proceso indoloro, justo lo mismo que la menstruación. Algunos autores llegaron a afirmar que junto al progreso de la cultura y de la sociedad humanas apareció asimismo el dolor del parto. Ello estaba quizá relacionado con la creencia de que las mujeres primitivas y sin cultura ni socialización no presentaban dolor en el parto (Behan 1914). En la década de 1930, Dick-Read apoyó asimismo esta teoría errónea (1953). Respecto a Dick-Read, es importante recordar que se trataba de un evangelista que condenaba los métodos de analgesia farmacológica y que apoyaba tan sólo el «parto natural». Esta psicoprofilaxis, muy popular en Rusia, se difundió por toda Europa gracias a otro método ideado por Lamaze, un «héroe» francés que modificó personalmente el enojoso método del

mencionado parto natural (1956). El método de la psicoprofilaxis y el método Lamaze, que cobraron popularidad en algunas zonas de Estados Unidos, eran en realidad una modificación significativa del método del parto natural de Dick-Read. Finalmente, la afirmación original del parto indoloro ha quedado reducida a la simple categoría de mito, principalmente gracias a diversos estudios que discutieron su existencia real (Ford 1945, Freedman & Ferguson 1950).

Al comienzo de mi carrera, cuando era médico residente de obstetricia y ginecología, mi tutor, el Dr. William C. Keetle, me sugirió que considerase la posibilidad de hacer otra residencia en anestesia, puesto que siempre me quejaba de los malos servicios de anestesia y analgesia que observé en las parturientas durante mi formación. Acepté su sugerencia y visité tres programas que se estaban llevando a cabo en el país en ese momento. Decidí estudiar con el Dr. John J. Bonica en la University of Washington (Seattle, Washington). Tras finalizar mi residencia allí en agosto de 1970, me trasladé a Los Ángeles, California, donde acepté mi primer cargo docente como director de anestesia obstétrica en Los Angeles County-University of Southern California Medical Center. En ese momento teníamos 12.000 partos anuales, por lo que existía una gran oportunidad para desarrollar un servicio de anestesia en obstetricia. Al final del tercer año, disponíamos de un servicio de anestesia regional que realizaba ya anestesia epidural, anestesia intrarraquídea y anestesia caudal en el 30% de las pacientes. Para el parto, también utilizábamos los fármacos intramusculares e intravenosos tradicionales y, un rasgo típico de las décadas de 1970 y 1980, la dosis utilizada era más agresiva de lo que muchos considerábamos apropiado.

La obstetricia actual ha adoptado una actitud mucho más conservadora por lo que respecta a los fármacos de uso materno. Se sabe bien que los fármacos administrados a las madres tienen efectos depresores sobre el feto y el recién nacido. Además, las madres agradecen mucho más una participación lúcida y coherente en la experiencia del parto (Atlee 1956, Lamaze & Vellay). Las modificaciones y mejorías llevadas a cabo en las técnicas analgésicas han sido notables, así como gratificantes la comunicación y la coordinación entre las especialidades. En la actualidad, en obstetricia la situación es estable y efectiva, en el sentido de que las pacientes reciben no solo una evaluación y consulta anteparto, sino también tratamiento, manejo y monitorización intraparto. El índice más sensible de la competencia de un sistema asistencial de este tipo es la tasa de mortalidad perinatal, que hoy día muestra el nivel más bajo en toda la historia de Estados Unidos.

Los primeros trabajos pioneros del Dr. Bonica contaban con historias clínicas de cerca de 2.700 parturientas, y confirmaban que el 65% presentaban un dolor intraparto entre moderado e intenso (Scott-Palmer & Skevington 1981). Gran parte de este trabajo procedía de la observación personal o de entrevistas y, por tanto, no estaba estandarizado. Sin embargo, posteriores investigaciones sistemáticas realizadas con el Cuestionario de Dolor McGill confirmaron fundamentalmente el trabajo del Dr. Bonica. Melzack afirmó que, aproximadamente, el 65-68% de las primíparas y multíparas evaluaron su dolor intraparto como intenso o muy intenso; además, el 23% de las primíparas y el 11% de las multíparas evaluó su dolor como «horrible» (Melzack 1984). Finalmente, las madres de países desarrollados y que conocen los beneficios de la analgesia moderna (a causa de conferencias médicas, los medios de comunicación y otras fuentes) confían en disfrutar de una completa analgesia durante el parto y el alumbramiento.

MECANISMOS Y VÍAS DEL DOLOR DURANTE EL PARTO

Se exponen aquí los mecanismos y vías del dolor intraparto para entender los fundamentos en los que basar una aplicación lógica de la analgesia. La inervación de los órganos reproductivos se divide en cinco secciones generales: útero, segmento uterino inferior, cérvix, vagina y periné.

El útero y el segmento uterino inferior están inervados por unas vías aferentes cuyos cuerpos neuronales se encuentran en los ganglios de las raíces dorsales de los segmentos T10-T12 y L1. Las vías aferentes discurren a lo largo de los nervios simpáticos que constituyen el plexo pélvico y el plexo cervical. Al final, las vías aferentes procedentes de los cuatro segmentos antes mencionados discurren a través de los tres plexos pélvicos hipogástricos (inferior, medial y superior). Representan la transición hasta la cadena simpática lumbar y, finalmente, hasta la cadena simpática torácica, donde terminan saliendo por los ramas comunicantes individuales de las raíces torácicas inferiores y lumbares superiores. En la Figura 52.1 se muestra la complejidad de la interrelación del sistema nervioso central con las vías nociceptivas en el proceso del parto.

Los nervios aferentes primarios Aδ y C que inervan el útero y el cérvix acompañan a los nervios simpáticos siguiendo esta secuencia: el plexo uterino y cervical, el plexo pélvico (hipogástrico inferior), el nervio o plexo hipogástrico medio, y los plexos hipogástrico superior y aórtico. A continuación, las vías aferentes nociceptivas pasan a la cadena simpática lumbar, y siguen en dirección cefálica a través de la cadena simpática torácica inferior, que abandonan por la vía de las ramas comunicantes asociadas a los nervios espinales T10, T11, T12 y L1. Finalmente, pasan a través de las raíces posteriores de estos nervios para establecer contacto sináptico con las interneuronas del asta dorsal. El dolor causado por las contracciones uterinas es el clásico dolor de origen visceral, referido a los dermatomas inervados por los mismos segmentos medulares que reciben impulsos aferentes del útero y del cérvix (Fig. 52.1).

Los segmentos uterinos inferiores y el cérvix están inervados por unas vías aferentes que discurren a través de los plexos simpáticos antes mencionados. La primera publicación clásica fue la de Head (1893). Mediante sus investigaciones innovadoras, Cleland (1949) apoyó este trabajo original. El problema es que Cleland defendía que el cérvix y los segmentos uterinos inferiores estaban inervados por vías aferentes nerviosas pélvicas (*nervi erigentes*). Sin embargo, los estudios de Bonica utilizando bloqueos nerviosos regionales humanos verificaron que la inervación del cérvix viaja a través de las vías T10-T12 junto con la inervación del útero y no por vía del plexo sacro S2-S4 (Bonica, 1969).

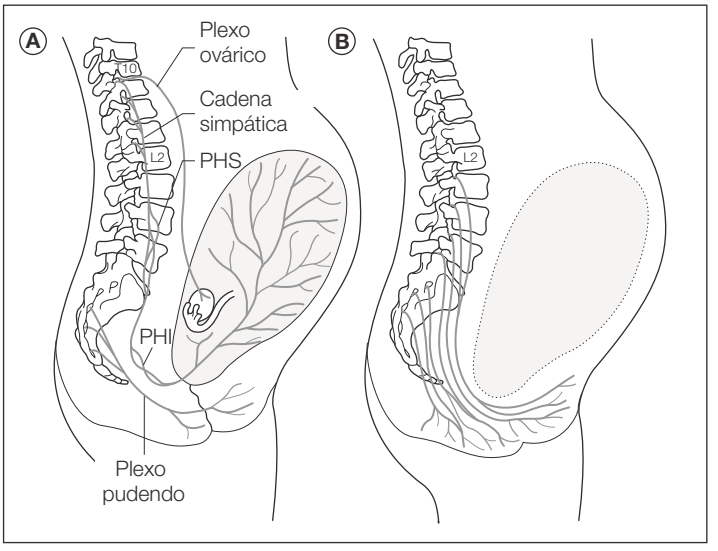


Fig. 52.1•Vías nociceptivas periféricas que participan en el dolor durante el parto. **A** El útero (incluido el cérvix y los segmentos uterinos inferiores) está inervado por vías aferentes que van desde el útero a la médula espinal, acompañando a los nervios simpáticos a través del plexo hipogástrico inferior (PHI), el nervio hipogástrico, el plexo hipogástrico superior (PHS), la cadena simpática lumbar y torácica inferior, y los nervios T10, T11, T12 y L1. **B** Los nervios que participan en la transmisión de impulsos nociceptivos están provocados por la estimulación nociva de otras estructuras pélvicas. (De Bonica & McDonald, 1995. Copyright 1995 Lippincott Williams & Wilkins.)

No obstante, la inervación del periné se encuentra en otra localización separada. En esta vía de inervación, debemos proseguir por las raíces nerviosas sacras y luego ir directamente al asta dorsal por los nervios pudendos. En la vagina existen algunas zonas de inervación superpuesta; más del 70% de las vías aferentes procedentes de la zona útero-cérvix se interrelacionan con el plexo hipogástrico inferior de los nervios de cada lado del cérvix, mientras que el resto de las vías aferentes procedentes de la vagina y del tracto genital inferior se relacionan con el nervio pudendo. La inervación de los cuernos uterinos también se produce de forma separada, por vía de los nervios simpáticos (Kawatani & De Groat 1991). Los tipos de fibras del tracto reproductivo son las mismas que las que inervan otras vísceras. En consecuencia, los principales tipos de fibras del útero y del cérvix son las fibras Aα (pequeñas y mielinizadas) y las fibras C (desmielinizadas).

Por tanto, la vagina y el periné están inervados por las mismas vías nerviosas que se encuentran en los estadios segundo y tercero del parto. Son el nervio pudendo y otros nervios más pequeños que proceden de S2, S3 y S4. Sin embargo, el peculiar dolor causado por presión en las estructuras intrapélvicas y que se nota en el muslo y la parte alta de las piernas suele estar causado por fibras tan altas como los nervios L2 y tan bajas como los segmentos medulares.

Dolor del primer estadio del parto

El dolor del primer estadio del parto es debido a las contracciones uterinas y a la dilatación del cérvix. Este dolor persiste durante todo el primer estadio hasta alcanzar una dilatación completa. Durante un siglo, gracias a los resultados publicados por Head (1893) y luego por Cleland (1949), se pensó que las fibras aferentes primarias Aδ y C que inervaban el útero y el cérvix acompañaban a los nervios simpáticos del siguiente modo: primero, los plexos cervical y uterino; segundo, el plexo pélvico (hipogástrico inferior); tercero, el nervio o plexo hipogástrico medio; y cuarto, los plexos hipogástrico superior y aórtico (Head 1893, Cleland 1949). A continuación las vías aferentes nociceptivas pasan a la cadena simpática lumbar y prosiguen en dirección cefálica a través de la cadena simpática torácica inferior. Como ocurre con frecuencia, el dolor originado en las vísceras (p. ej., el dolor causado por las contracciones uterinas) es referido directamente a los dermatomas inervados por los mismos segmentos medulares que reciben impulsos aferentes del útero y del cérvix.

Este trabajo fue confirmado en experimentos animales (Berkley 1990, Berkley & Wood 1989, Berkley et al 1988, 1993a,b, Kawatani et al 1986, Peters et al 1987). Algunos de estos investigadores (p. ej., Berkley et al) han realizado una serie sistemática y exhaustiva de experimentos utilizando estudios conductuales y electrofisiológicos (in vitro e in vivo) relacionados con la inervación nerviosa del útero y de otros órganos pélvicos. Con estos trabajos se llegó a la conclusión de que las fibras aferentes de los nervios simpático e hipogástrico constituyen la conexión de la transmisión de la información nociceptiva. Estas vías aferentes pélvicas uterinas son capaces de transmitir una información menos estresante (p. ej., datos fisiológicamente más estructurados).

Dolor del segundo y el tercer estadios del parto

Cuando se produce la dilatación completa del cérvix, existe una acusada reducción de los impulsos nociceptivos; no obstante, las contracciones persisten incluso frente a intensas fuerzas de resistencia. El dolor que aparece en el segundo estadio se origina a causa de la distensión continuada de todo el canal vaginal a medida que el feto desciende hacia la salida. Algunos de los impulsos dolorosos proceden de la tensión muscular y el desgarramiento que se producen durante este descenso final, con dilatación del canal del parto. La distensión continuada causa un estiramiento intenso, con desgarro de las fascias.

La duración del segundo estadio del parto es muy corta (menos de 1 hora), aunque también puede durar 1, 2 o incluso 3 horas. Durante este intervalo, el feto desciende hasta que su cabeza llega a la pelvis media, a nivel de las espinas isquiáticas. Al final, el paso de la cabeza del feto a través de la pelvis media provoca distensión y estiramiento de los tejidos de las zonas media y baja de la vagina, distensión de la salida vaginal y, por fin, dilatación para que pueda pasar la parte más grande del feto, su cabeza. Como se estudiará más adelante, estos últimos cambios anatómicos se consiguen mediante un estímulo máximo de las vías nociceptivas, a través de los nervios pudendos, y hasta los ganglios dorsales localizados a nivel de S2-S4. También se produce un acusado paso de impulsos sensoriales a otras vías adyacentes a través de las regiones sacra inferior, perianal, e incluso por la parte superior del muslo. Al igual que el dolor causado por estimulación de estructuras somáticas superficiales, el dolor perineal es agudo y bien localizado. Este dolor se suprime mediante el bloqueo de los nervios antes mencionados (Klink 1953, Bonica 1967).

Cuando la dilatación es completa, el dolor puede ser intensísimo y, hasta que se consigue la analgesia, incluso excesivo para empujar frente a la fuerte tensión de los músculos perineales. La analgesia se logra por vía epidural, con distribución sacra, o con el método de analgesia regional caudal. En la última parte del primer estadio y durante el segundo, muchas parturientas presentan molestias, quemazón y calambres en el muslo y, con menor frecuencia, también en las piernas. Estos síntomas pueden ser debidos a diversas causas: estimulación de las estructuras sensibles al dolor de la cavidad pélvica (lo que incluye tracción sobre el peritoneo pélvico); dilatación y tensión de la vejiga, uretra y recto; dilatación y tensión de los ligamentos, fascia y músculos de la cavidad pélvica, y presión anormal sobre las raíces del plexo lumbosacro. Como ya se ha mencionado anteriormente, las vías nerviosas para los estadios segundo y tercero del parto incluyen el nervio pudendo y otras ramas más pequeñas procedentes de S2, S3 y S4.

EFECTOS FISIOLÓGICOS Y PSICOLÓGICOS DEL DOLOR DEL PARTO

Alteraciones de la ventilación

A causa de las significativas alteraciones fisiológicas, anatómicas y maternas que afectan al sistema respiratorio durante el embarazo, se producen cambios en las vías aéreas, cambios en los volúmenes pulmonares, cambios en la dinámica respiratoria y, por tanto, importantes cambios en la ventilación (Bonica 1973). Al tercer mes de la gestación aparece un aumento de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente, lo que se asocia con un incremento del 50% del volumen minuto. Dado que el espacio muerto permanece normal, la ventilación alveolar aumenta en el 70%. La disminución de los volúmenes pulmonares y el aumento de la ventilación provocan una reducción de la tensión arterial y alveolar del dióxido de carbono hasta, aproximadamente, 32 mmHg, con el consiguiente aumento de la tensión de oxígeno hasta cerca de 105 mmHg (Prowse & Gaensler 1965; Figs. 52.2 a 52.4).

El dolor experimentado en el momento del parto y del alumbramiento actúa como un potente estímulo respiratorio. Ello causa un notable incremento del volumen corriente y de la ventilación minuto, e incluso un aumento aún mayor de la ventilación alveolar. Dicha alteración fisiológica causa una posterior reducción de la $PaCO_2$ desde un nivel del embarazo de 32 mmHg hasta un valor bajo, de hasta 16-20 mmHg o de hasta 10-15 mmHg (véase Fig. 52.4). Ello causa un aumento reflejo del pH hasta 7,5-7,6 (Bonica 1973, Cole & Nainby-Luxmoore 1962, Fisher & Prys-Roberts 1968, Huch et al 1977, Peabody 1979). Esta alcalosis respiratoria, que se produce en el punto máximo de cada contracción uterina, causa disminuciones del flujo sanguíneo cerebral y uterino, así como una desviación a la izquierda de la curva de disociación de oxígeno materna. Al llegar a la fase de relajación, el dolor deja de estimular la res-

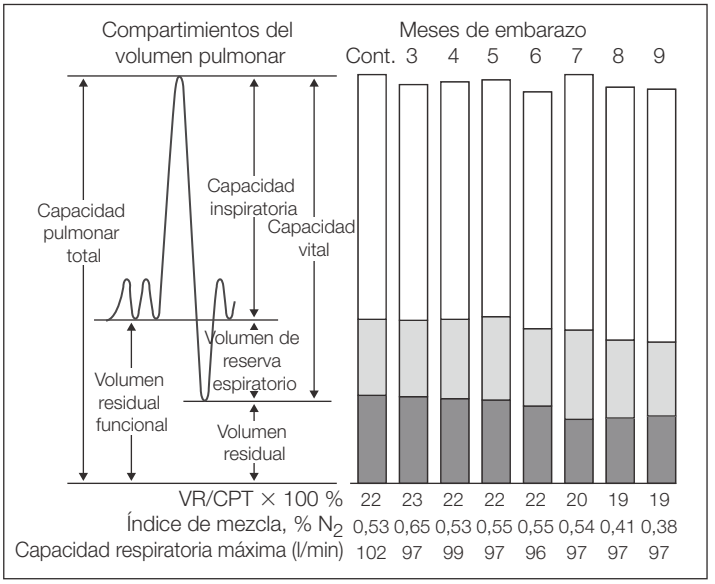


Fig. 52.2• Determinaciones seriadas de los compartimientos del volumen pulmonar, el índice de mezclado pulmonar y la capacidad respiratoria máxima durante el embarazo normal. Los valores de control se obtuvieron en la misma mujer a los 4-9 meses posparto. Los valores medios fueron obtenidos en 9 mujeres por Cugell et al (Cugell et al 1953). Nótese que los cambios empezaron después del quinto mes. (Reproducido de Prowse & Gaensler, 1965. Copyright 1965 Lippincott Williams & Wilkins.)

piración, y la hipocapnia causa un período transitorio de hipoventilación que disminuye la $PaCO_2$ materna en un 10-50% (media, 25-30%) (Huch et al 1977, Peabody 1979). Las madres que han recibido un opiáceo para la analgesia presentan el efecto depresor de la alcalosis respiratoria, potenciado por la acción de los opiáceos. Cuando la PaO_2 materna disminuye por debajo de 70 mmHg, presenta un efecto significativo sobre el feto, a saber, una disminución de la PaO_2 fetal y deceleraciones tardías. En la Fig. 52.5 y en la Tabla 52.1 se resumen los diversos cambios ventilatorios asociados con el embarazo.

Efectos neuroendocrinos

Algunas de las alteraciones antes estudiadas, como la reducción del dióxido de carbono y el aumento de los niveles de catecolaminas (20-40%) causados por una estimulación nociva, en el modelo animal producen una reducción neta del flujo sanguíneo uterino (Berkley & Wood 1989, Jouppilla 1977, Morishima et al 1978, Shnider & Levinson 1987). El principal aumento de los niveles de catecolaminas está causado por elevaciones de la noradrenalina; ésta presenta un gran efecto sobre la vasculatura placentaria, con una disminución del 35-70% del flujo sanguíneo uterino (Fig. 52.6).

En los estudios en humanos, los datos han mostrado que la ansiedad y el dolor intenso durante el parto activo producen un incremento del 300-600% en el nivel de adrenalina, un incremento del 200-400% en el nivel de noradrenalina, un incremento del 200-300% en el nivel de cortisol, e incrementos significativos de los niveles de corticoides y de ACTH. Todos estos valores demostraron unos valores máximos en el parto o justo después (Lederman et al 1977, Ohno et al 1986). El trabajo de

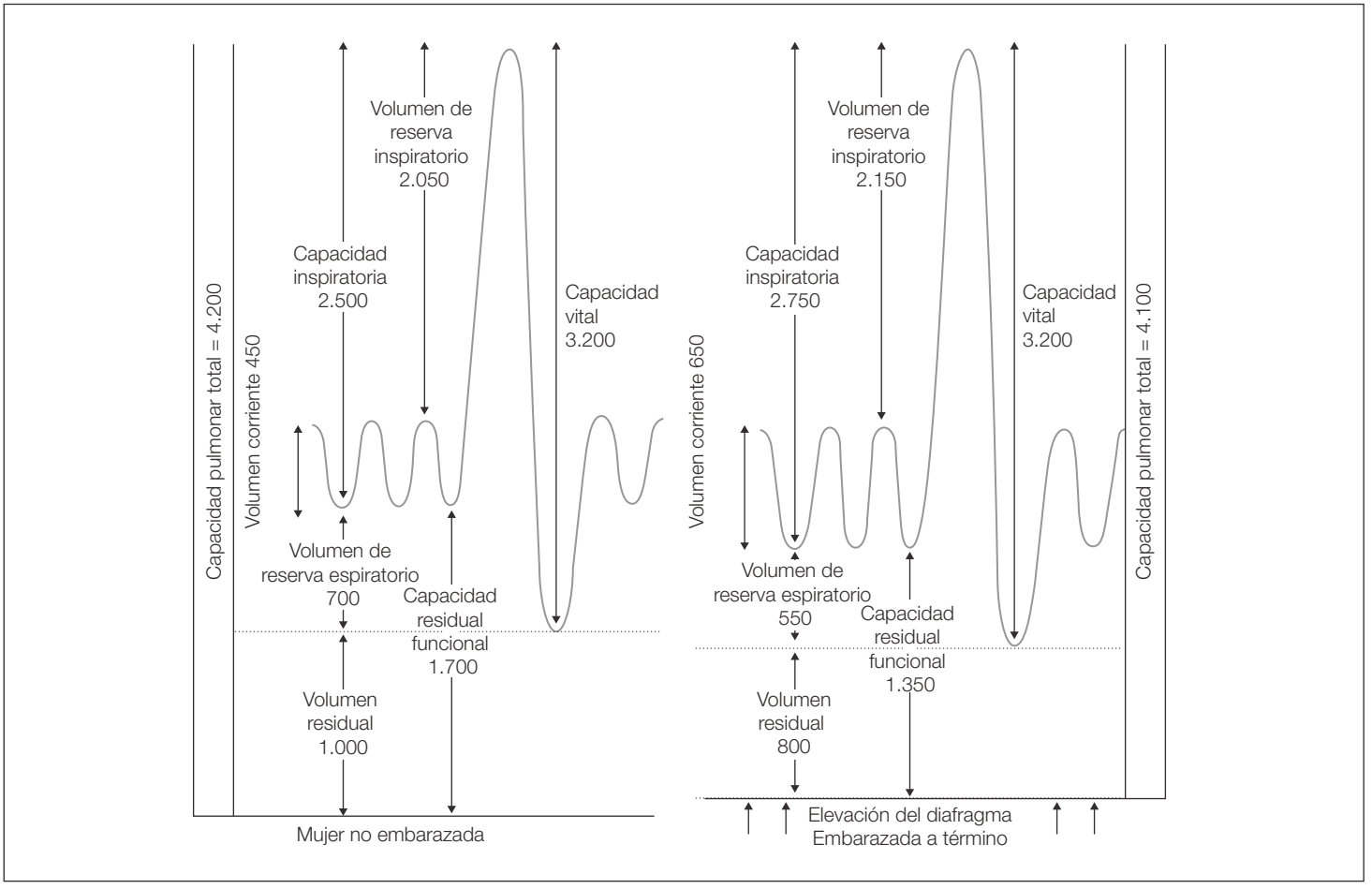


Fig. 52.3• Volúmenes y capacidades pulmonares (en ml) en la mujer no embarazada y en la embarazada a término. (Reproducido de Prowse & Gaensler 1965. Copyright 1965 Lippincott Williams & Wilkins.)

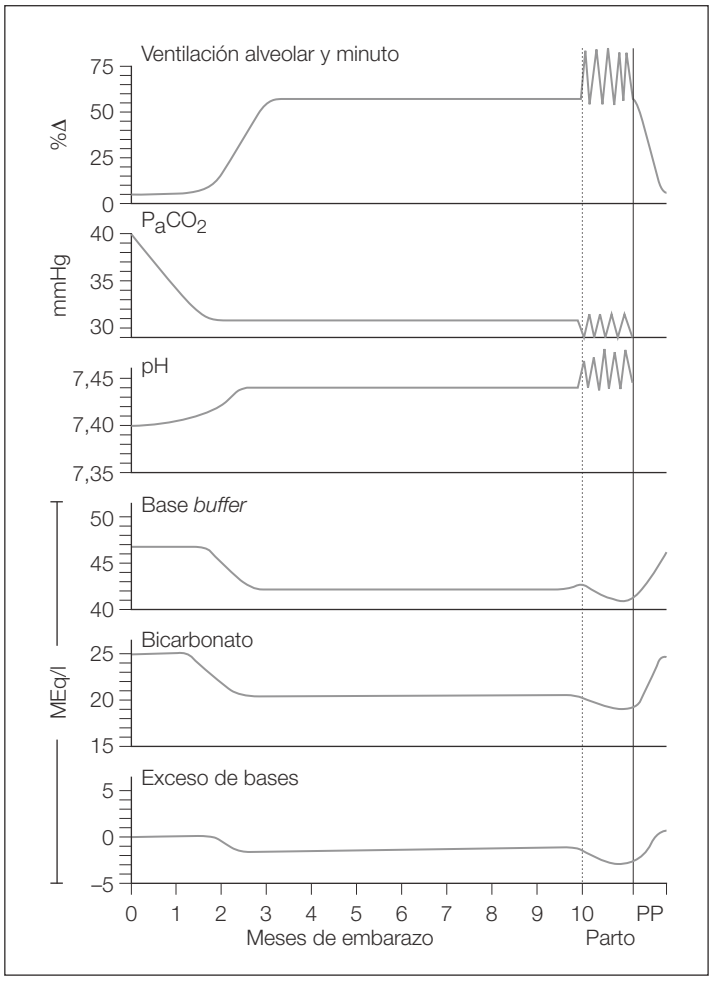


Fig. 52.4•Cambios en la ventilación alveolar, dióxido de carbono en sangre arterial, pH y equilibrio ácido-base durante el embarazo, parto y posparto. Con el aumento del 50% de la ventilación alveolar, en el embarazo a término la $PaCO_2$ disminuye a niveles de 30 mmHg, con los consiguientes cambios del equilibrio ácido-base. Durante el parto, especialmente durante las contracciones uterinas, se producen cambios posteriores que aumentan la ventilación y disminuyen la $PaCO_2$. Todas estas variables se normalizan 1-3 semanas después del parto. (Reproducido de Bonica, 1973.)

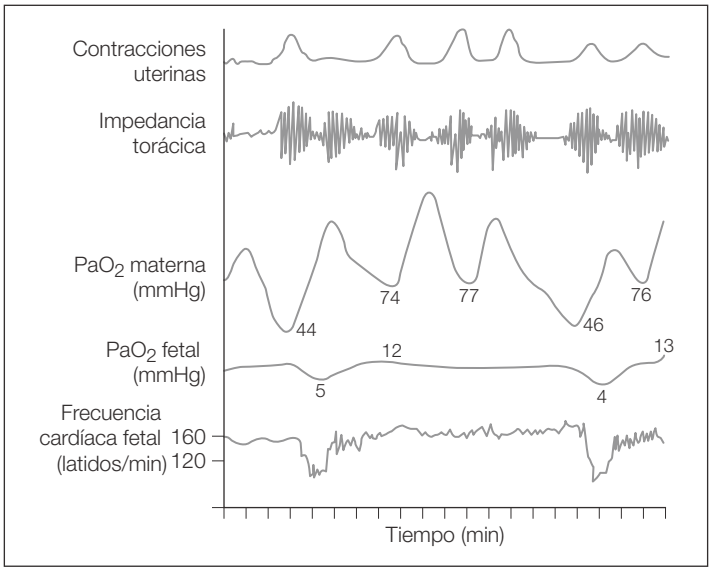


Fig. 52.5•Registro continuo de las contracciones uterinas, impedancia torácica materna, tensión de oxígeno transcutánea materna, tensión de oxígeno fetal, y frecuencia cardíaca fetal en una primípara, 120 min antes del parto espontáneo de un recién nacido con una puntuación de Apgar de 7. Acusada hiperventilación durante las contracciones uterinas seguido de hipoventilación; la PaO_2 materna disminuyó a 44 y 46 mmHg, con la consiguiente caída de la PaO_2 fetal y deceleraciones variables, que reflejaron la aparición de hipoxia fetal. (Modificado de: Huch et al 1977. Copyright 1977 Blackwell Publishing Ltd.)

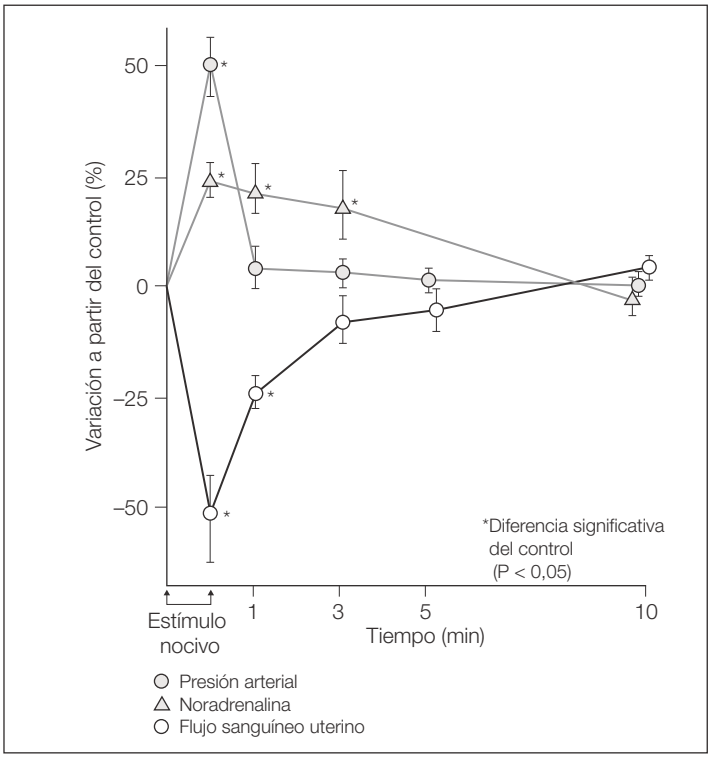


Fig. 52.6•Efectos de un estímulo nocivo sobre la presión arterial materna, el nivel sanguíneo de noradrenalina y el flujo sanguíneo uterino. El estrés fue inducido por la aplicación de una corriente eléctrica en la piel de una oveja a término. Nótese que el aumento de la presión arterial es muy transitorio, pero que la disminución del nivel de noradrenalina es más prolongado y queda reflejado por una imagen especular de reducción del flujo sanguíneo uterino. (Reproducido de: Shnider et al 1979.)

Lederman reveló unos aumentos de los niveles de adrenalina de casi el 300%, de los niveles de noradrenalina del 150%, y de los niveles de cortisol del 200%. Asimismo, fue de gran interés el hecho de que el aumento de los niveles de adrenalina y de cortisol se correlacionó con la presencia de ansiedad y dolor. En un estudio más reciente y exhaustivo sobre las catecolaminas y los nucleótidos cíclicos durante y después del parto, se observó un incremento de casi el 200% del nivel de dopamina, un incremento del 300% del nivel de adrenalina, y un incremento del 200% del nivel de noradrenalina, así como un pequeño aumento del nivel de AMP cíclico. Estos investigadores también observaron una correlación positiva entre el nivel de adrenalina y la frecuencia cardíaca y la presión arterial, junto con una correlación entre los niveles de noradrenalina y AMP cíclico durante el parto (Ohno et al 1986).

Alteraciones cardiovasculares

A Ueland y Hansen se debe el descubrimiento del misterio de por qué se pensaba que en las embarazadas el gasto cardíaco no aumentaba después del segundo trimestre. Hasta finales de la década de 1960, todos los estudios sobre el gasto cardíaco se hicieron con pacientes colocadas en

Tabla 52.1•Resumen de las alteraciones de la ventilación durante el parto[a]

Parámetro	Mujer sana no embarazada	Embaraza a término	Variación[b]
Volumen corriente (ml)	450	650	+ 45%
Frecuencia respiratoria (por min)	15	16	+ 10%
Ventilación minuto (l)	6,5	10	+ 55%
Capacidad inspiratoria (l)	2,5	2,75	+ 10%
Volumen de reserva espiratorio (l)	0,7	0,55	– 20%
Volumen residual (l)	1,0	0,8	– 20%
Capacidad residual funcional (l)	1,7	1,35	– 20%
Capacidad vital (l)	3,2	3,2	Ninguno
Capacidad vital en el tiempo			
1 s	82%	80%	No significativo
2 s	93%	94%	No significativo
3 s	98%	98%	Ninguno
Capacidad respiratoria máxima (l)	102	97	– 5%
Volumen pulmonar total (l)	4,2	4,1	– 5%
Flujo aéreo máximo (l/min)			
Inspiratorio	150	135	– 13%
Espiratorio	100	98	– 2%
Resistencia de las vías aéreas (cmH_2O/L por s)	2,5	2,5	Ninguno
Ventilación en la deambulación (l/min)	15	19	+ 30%
Índice de disnea en la deambulación (%)	15	21	+ 40%

[a]*Según datos de Cugell et al (1953).*
[b]*Calculado con redondeo.*

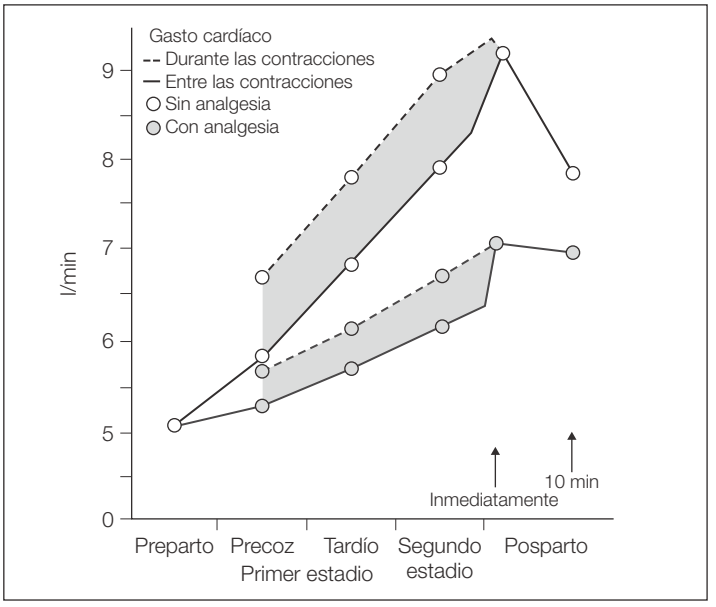


Fig. 52.7•Gasto cardíaco durante diversas fases del parto, entre las contracciones y durante las contracciones. En un grupo de pacientes en parto sin analgesia, el incremento progresivo entre las contracciones y el posterior aumento durante cada contracción fueron mucho mayores que las alteraciones observadas en el grupo de pacientes tratadas con analgesia epidural continua (Desarrollado a partir de Hendricks y Quilligan 1956, y Ueland & Hansen 1969.)

decúbito supino. Al determinar el gasto cardíaco en decúbito lateral, Ueland y Hansen demostraron, por vez primera, que el gasto cardíaco aumentaba a lo largo de todo el embarazo. Ya se sabía que, alrededor de las 6-8 semanas del embarazo, los volúmenes de sangre total, plasma y hematíes aumentaban de modo progresivo, con un máximo a las 28 a 32 semanas (Adams & Alexander 1958, Hansen & Ueland 1966, Lees et al 1970). Este aumento del volumen sanguíneo iba acompañado de un incremento similar del gasto cardíaco, secundario al aumento del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca. Durante el parto, el gasto cardíaco aumentaba incluso más sobre los niveles preparto. El porcentaje de aumento en el gasto cardíaco fue mayor cuando la parturienta se encontraba en decúbito supino que cuando estaba en decúbito lateral. En supino, el gasto cardíaco entre las contracciones durante el primer estadio precoz fue, aproximadamente, un 15% superior al del preparto, durante el primer estadio tardío fue, aproximadamente, de un 30%, durante el segundo estadio, de cerca del 45%, e inmediatamente después del parto, un 65-80% superior al del preparto (Adams & Alexander 1958, Hansen & Ueland 1966, Hendricks & Quilligan 1956). Durante una contracción uterina dolorosa, el gasto cardíaco aumentó incluso un 15-20% más (véase Fig. 52.7).

Se cree que casi el 50% del aumento observado durante las contracciones es debido a la expulsión de 250-300 ml de sangre del útero y al aumento del retorno venoso de la pelvis y de las extremidades inferiores hacia la circulación materna. El resto está causado por un aumento de la actividad simpática, provocado por el dolor, la ansiedad, el temor y el esfuerzo físico del parto, lo que, en definitiva, contribuye al aumento progresivo del gasto cardíaco a medida que avanza el parto. En ausencia de analgesia, las contracciones uterinas también producen incrementos de 20-30 mmHg en las presiones arteriales sistólica y diastólica (Fig. 52.8). El aumento del gasto cardíaco y de la presión arterial sistólica causan un incremento significativo del trabajo ventricular izquierdo. Aunque este trabajo es tolerado por las parturientas sanas, en ocasiones resulta nocivo para las pacientes con cardiopatía, preeclampsia, hipertensión esencial o hipertensión pulmonar (Hansen & Ueland 1966, Hendricks & Quilligan 1956, Robson et al 1987).

Efectos metabólicos

Durante el embarazo, cabe esperar que el metabolismo basal y el consumo de oxígeno aumenten progresivamente, y que a término sus valores aumenten hasta un 20% por encima de la normalidad (Bonica 1967, 1969, 1980, Bonica & McDonald 1995). Durante el parto, aumentan aún más el metabolismo y el consumo de oxígeno (Bonica & McDonald 1990). Se cree que, durante el parto, los niveles séricos de lactato y de ácidos grasos libres aumentan significativamente, debido a la liberación de catecolaminas inducida por el dolor, y a la consiguiente lipólisis de origen simpático Bonica & McDonald 1990). Esto se basa en el hecho de que, con el bloqueo completo de las vías nociceptivas aferentes y eferentes, por la analgesia epidural, se observan sólo pequeños aumentos de los niveles maternos de ácidos grasos y lactato, así como de acidosis (Marx & Greene, 1964). En presencia de una mala analgesia durante el segundo estadio del parto, puede aparecer acidosis materna. La acidosis es debida al dolor materno y al esfuerzo físico, inherentes a las contracciones voluntarias repetitivas (Fig. 52.9). Como ya se ha mencionado antes, el aumento de la actividad simpática debido a la ansiedad y al dolor del

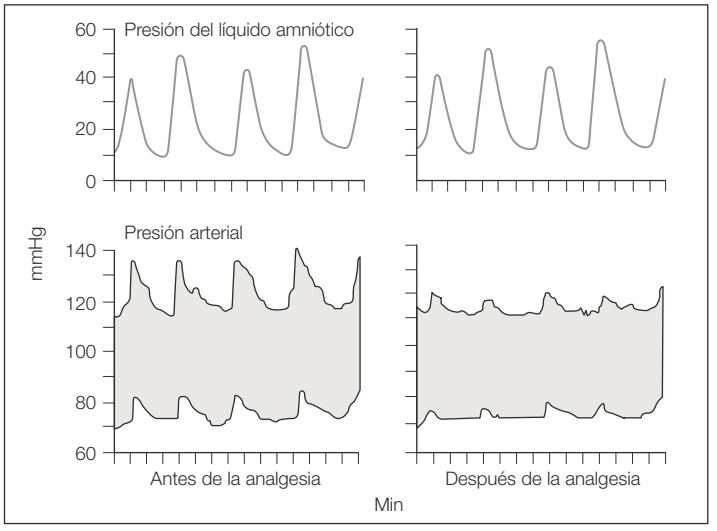


Fig. 52.8•Fluctuación de la presión arterial producida por las contracciones uterinas antes y después de la inducción de una analgesia epidural continua. Al igual que las alteraciones del gasto cardíaco, el alivio completo del dolor provocó una disminución de las fluctuaciones inducidas por las contracciones a casi la mitad de los valores anteriores a la analgesia. (De Wall & Melzack, 1999, con autorización de Elsevier.)

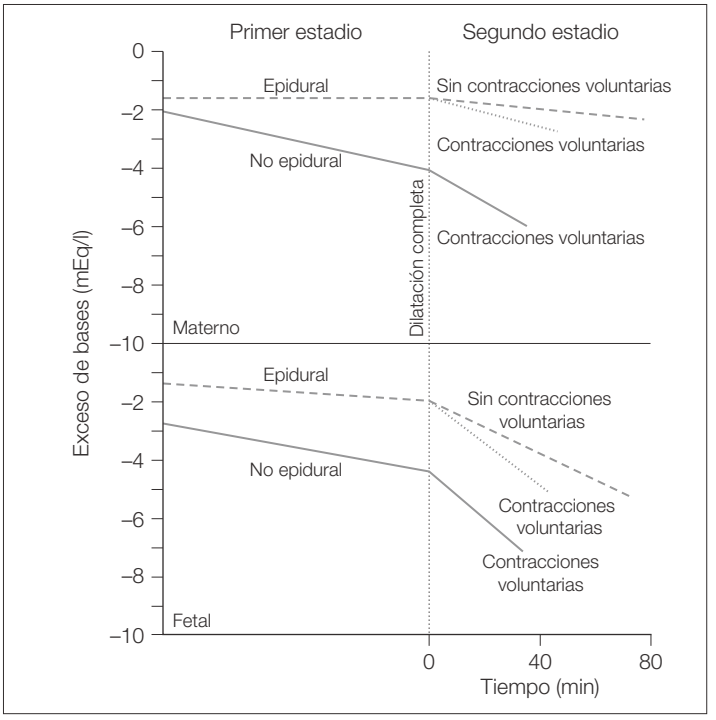


Fig. 52.9•Variaciones medias del grado de la acidosis metabólica materna y fetal, durante los estadios primero y segundo del parto, en un grupo de parturientas sin analgesia epidural lumbar, y en dos grupos similares con analgesia epidural, uno de los cuales conservó las contracciones reflejas mientras que el otro no las conservó. El parto se efectuó mediante fórceps. Mientras las parturientas del grupo no tratado con analgesia epidural presentaron una acidosis metabólica significativa, las tratadas con analgesia epidural mostraron una variación escasa o nula del equilibrio ácido-base. Los fetos de las madres no tratadas con analgesia epidural mostraron, asimismo, una acidosis metabólica significativa durante el primer estadio del parto, e incluso mayor durante el segundo estadio. En cambio, en los fetos de las madres tratadas con analgesia epidural no se observaron alteraciones del equilibrio ácido-base durante el primer estadio, pero en el segundo estadio presentaron un aumento de la acidosis metabólica dependiente del tiempo y debido al proceso del nacimiento (véase el texto). (De Bonica 1980, según datos de Pearson & Davies, 1974. Copyright 1974 Blackwell Publishing Ltd.)

parto producen, asimismo, un incremento del metabolismo y del consumo de oxígeno. El aumento del consumo de oxígeno inherente al trabajo del parto, junto con la pérdida renal de bicarbonato debida a la compensación de la alcalosis respiratoria inducida por el dolor, produce una acidosis metabólica materna progresiva, que es transmitida al feto (Buchan 1980, Bonica & McDonald 1990, Marx & Greene 1964). En la madre, aumenta el nivel de piruvato, junto con un aumento de lactato; en poco tiempo se produce una acumulación progresiva de lactato, que aparece reflejada por un progresivo aumento del exceso de bases (Buchan 1980, Bonica & McDonald 1990, Marx & Greene 1964).

Función gastrointestinal y urinaria

El dolor del parto y el consiguiente aumento de la actividad simpática tiene otro efecto, en esta ocasión sobre la función de los tractos gastrointestinal y urinario. El dolor intraparto estimula la liberación de gastrina y provoca un aumento de la secreción de ácido gástrico (Marx & Greene 1964). Además, el dolor, la ansiedad y el estrés emocional crean una inhibición segmentaria y suprasegmentaria refleja de la motilidad gastrointestinal y urinaria, que retrasa el vaciado tanto gástrico como vesical. Estos efectos nociceptivos reflejos empeoran con el decúbito supino, los opiáceos y los fármacos depresores (Buchan 1980, Marx & Greene 1964, Pearson & Davies 1973, 1974). Por tanto, los efectos combinados del dolor y los fármacos depresores causan retención de alimentos y de líquidos distintos al agua durante 36 h o más. En este período, el aire deglutido y los jugos gástricos se acumulan de modo progresivo, y el pH gástrico disminuye gradualmente por debajo de un valor crítico de 2,5. En consecuencia, el retraso del vaciado del ácido gástrico aumenta el riesgo de regurgitación y aspiración pulmonar, especialmente durante la inducción de la anestesia general. Este peligro ha sido, y sigue siendo, una de las principales causas de morbimortalidad materna secundaria a la anestesia general (Hayes et al 1972).

Efectos sobre la actividad uterina y el parto

El mismo aumento de la secreción de catecolaminas y de cortisol debida al dolor y al estrés emocional pueden tanto incrementar como disminuir la contractilidad uterina, lo que, por supuesto, influye sobre la duración del parto. Mientras que la noradrenalina aumenta la actividad uterina, la adrenalina y el cortisol la disminuyen (Nimmo et al 1975). Un estudio en animales reveló que la estimulación nociceptiva incrementaba la actividad uterina, aproximadamente en un 60%, lo que se asociaba a una disminución de la tensión de oxígeno y de la frecuencia cardíaca fetales, unos signos ominosos de las deceleraciones tardías (Holdsworth 1978). Lederman et al (1977, 1978) observaron en algunas parturientas un dolor y una ansiedad intensos a causa del incremento de los niveles de adrenalina y de cortisol, reducción de la actividad uterina y prolongación del parto. En un pequeño porcentaje de parturientas, el dolor y la ansiedad provocaron incluso unas contracciones uterinas incoordinadas, que se manifestaron por una disminución de la intensidad y por un aumento de la frecuencia y del tono uterino, junto con un trabajo del parto ineficaz (Holdsworth 1978, Moir & Willocks 1967, Tomkinson et al 1982).

Efectos psicológicos

No hay dudas sobre el hecho de que los factores psicológicos afectan a la incidencia e intensidad del dolor del parto, así como que tienen un impacto sobre la actitud mental y el humor de la paciente intraparto. El miedo, el temor y la ansiedad refuerzan la percepción del dolor y la con-

ducta dolorosa (Bonica & Hunter 1969, Brown et al 1972, Deutsch 1955, Moir & Willocks 1967, Morishima et al 1980, Tomkinson et al 1982, Zuckerman et al 1963). En la parturienta, las causas clásicas del miedo y la ansiedad son la ignorancia o la desinformación. Las pacientes mal informadas (especialmente, las primíparas) tienen miedo a lo desconocido, al sufrimiento, a las complicaciones e incluso a la posibilidad de morir. Además, también pueden estar preocupadas por posibles lesiones en su hijo (Myers 1975, Reading & Cox 1985, Tomkinson et al 1982). Los estudios han demostrado que en las pacientes con un embarazo no planificado o ilegítimo, o bien si presentan una reacción negativa o ambivalente frente a la gestación, se informa sobre la presencia de más dolor durante el parto y el alumbramiento (Reading & Cox 1985).

La relación entre la parturienta y su cónyuge también desempeña un importante papel en el grado de dolor que experimenta. En 1984, Melzack publicó que las puntuaciones de dolor efectivo eran más altas cuando el cónyuge estaba dentro de la sala de partos que cuando estaba fuera. Este autor sugirió que ello podría reflejar un verdadero aumento de las puntuaciones de dolor efectivo o bien que pudiera ser debido a una elección deliberada de las parturientas para impresionar al cónyuge o manifestarle su ira, pero que, en cualquier caso, el hallazgo no era falso. Wallach encontró un efecto similar en un estudio independiente hecho en 1982. En cambio, Fridh, Nettlebladt, Norr et al hallaron que unos sentimientos positivos del padre respecto al embarazo parecían ser un factor importante para disminuir los sentimientos de temor maternos durante la gestación (Fridh et al 1988, Nettlebladt et al 1976, Norr et al 1977). Cuando los padres ofrecían un gran apoyo a sus parejas durante el embarazo y el parto, las mujeres presentaban menos dolor intraparto.

Otros factores emocionales (motivación intensa e influencias culturales) pueden afectar la modulación de las transmisiones sensoriales y, ciertamente, influir sobre las dimensiones afectiva y de comportamiento del dolor. Las intervenciones cognitivas (p. ej., dar a la parturienta una información preparatoria antes del parto) reducen la incerteza; asimismo, la distracción y disociación del dolor reduce la conducta dolorosa. En un estudio hecho en 1989 en 134 parturientas de bajo riesgo a término, Lowe encontró que, de todos los componentes del dolor durante el parto activo, el predictor más significativo era la confianza en la capacidad para manejar el parto. Cuanto mayor era la confianza de la parturienta, menor era el dolor que presentaba, y viceversa (Lowe 1989).

Un dolor intraparto intenso puede causar graves trastornos emocionales crónicos que pueden alterar la salud mental de la parturienta, influir negativamente en su relación con el recién nacido durante los primeros días posparto, y provocar un miedo a futuros embarazos que podrían alterar sus relaciones sexuales con el cónyuge (Marx & Greene 1964). Melzack, Gaston-Johansson et al, y Stewart publicaron todos que en un número significativo de las mujeres que habían participado en el parto natural se desarrolló o empeoró una depresión preparto, o bien presentaron otras reacciones emocionales nocivas en el período posparto, consiguientes al dolor experimentado durante el nacimiento sin analgesia (Gaston-Johansson et al 1988, Melzack et al 1981, Stewart 1982). Melzack también observó que algunas mujeres presentaban un sentimiento añadido de culpa, ira y fracaso cuando esperaban un «parto indoloro natural», pero, sin embargo, recurrían a la analgesia al enfrentrarse a un dolor intenso. Stewart publicó que estas pacientes se sentían desdichadas, deprimidas, con ideas suicidas y pérdida de interés por el sexo. En algunos casos, las parejas de las mujeres que deseaban el parto natural debían someterse a psicoterapia por reacciones graves tras comprobar que sus esposas presentaban un dolor tan intenso, y que presentaban incluso sentimientos de culpa, impotencia y fobias.

MÉTODOS ACTUALES PARA ALIVIAR EL DOLOR DEL PARTO

De entrada, hay que decir que en el parto y el alumbramiento de todas las mujeres no es necesario utilizar una anestesia compleja. Por ejemplo, algunas mujeres que desean analgesia intraparto pueden estar pensando sólo en un alivio mínimo mediante un fármaco o una inyección intramuscular. De hecho, hay mujeres que quieren sentir los movimientos, las rotaciones y el descenso del feto a través del canal del parto. El objetivo de la unidad de obstetricia debe consistir en adecuar las necesidades del paciente con los recursos de la unidad. Lo que muchas futuras madres no saben es que pueden utilizarse muchas y diversas técnicas analgésicas. Lo ideal es que el grupo de anestesiólogos de la sala de partos ofrezcan a las nuevas madres algún tipo de clase planificada. De este modo, las demandas de la madre se ajustarán a una técnica analgésica específica y dependiente de su estado médico, de la intensidad del parto y del estado y estabilidad del feto. Hoy día podemos ofrecer una analgesia materna adecuada con un bloqueo motor mínimo. Ello es debido, en gran parte, a la administración de concentraciones mínimas de anestésicos locales, las combinaciones con opiáceos y el uso de bombas que administran constantemente pequeñas cantidades de fármaco.

En los centros con cobertura anestésica, la analgesia regional sigue siendo la técnica preferida. En las dos últimas décadas ha habido dudas sobre cuál es la técnica analgésica más segura durante el primer estadio del parto. En los últimos 20 años, el método de analgesia regional por vía epidural lumbar ha sido examinado con detalle mediante cualquier modalidad de investigación posible. Pese a todo, el método epidural lumbar ha resistido la prueba del paso del tiempo, y es aún el favorito tanto para la madre como para las enfermeras, los anestesiólogos y, finalmente, los tocólogos. Por supuesto, no existen unos criterios únicos de anestesia para todos los países, por lo que también estudiaremos otros métodos de uso más común en lugares donde no se dispone de una cobertura anestésica completa. Actualmente, se utilizan muchos fármacos y técnicas para aliviar el dolor intraparto, que pueden clasificarse de modo arbitrario en cuatro tipos.

1. Métodos psicológicos de control de la ansiedad y el dolor.
2. Métodos simples de analgesia farmacológica.
3. Analgesia o anestesia por inhalación.
4. Analgesia regional.

Durante las dos últimas décadas (y, especialmente, desde la tercera edición de este texto) se han producido cambios significativos en los métodos usados para aliviar el dolor intraparto. Esto lo sugieren las cuatro principales encuestas sobre la práctica de la analgesia y la anestesia obstétricas efectuadas en Estados Unidos durante las tres últimas décadas, así como en dos encuestas que valoran la práctica actual en el Reino Unido, los Países Escandinavos, y en muchos otros países del mundo (Bonica & McDonald 1990). Estas encuestas señalan que en los grandes hospitales que disponen de unos servicios de obstetricia y de anestesia obstétrica bien organizados, se ha observado una tendencia a incrementar el uso del bloqueo epidural lumbar continuo mediante una solución diluida de anestésicos locales y opiáceos, así como una tendencia a disminuir el uso de la analgesia intramuscular y de la analgesia por inhalación.

En Estados Unidos, cerca del 20-30% de las parturientas eligen una analgesia psicológica, aunque al final dos terceras partes de ellas reciben una analgesia epidural o algún otro tipo de analgesia regional. Existe una tendencia general a no utilizar la anestesia por inhalación durante el parto y el alumbramiento vaginal. Sin embargo, en el Reino Unido y en los Países Escandinavos todavía se utiliza la analgesia por inhalación, sola o con opiáceos sistémicos, en el 20-50% de las parturientas. En el Reino Unido, no obstante, en el primer estadio del parto se usan cada vez más los bloqueos epidurales continuos (frente a la analgesia inhalatoria).

En los países subdesarrollados existen todavía numerosos problemas, debidos a la falta tanto de expertos en anestesia regional como de equipo y sistemas adecuados. La mayoría de las parturientas o no reciben analgesia o reciben una analgesia local o inhalatoria muy simple Bonica & McDonald 1990, Marx & Greene 1964). Según estos datos, comentaremos brevemente la analgesia psicológica y las técnicas simples de aneste-

sia regional e inhalatoria, haciendo un especial hincapié en el uso de la analgesia o la anestesia epidural lumbar continua (Brownridge 1991).

Analgesia psicológica

A continuación, expondremos tres de los métodos mejor conocidos de analgesia psicológica. Estos métodos se han utilizado con éxito variable.

Parto natural

Aunque el parto natural se ha utilizado con gran éxito para conseguir cierto alivio del dolor intraparto, ello nunca ha sido bien entendido, e incluso hoy día es causa de muchos equívocos. La confusión sobre la naturaleza exacta del dolor del parto y de su tratamiento específico es debida, con frecuencia, a simple ignorancia. En algunos casos, una mala comprensión de los efectos de los aspectos emocionales y psicológicos del parto y el alumbramiento ha hecho que los tocólogos se negaran a utilizar este método para disminuir el dolor. Por otro lado, una insistencia fanática en la afirmación de que con este método consigue erradicarse del todo el dolor ha llevado asimismo a no emplear otros métodos complementarios (p. ej., la analgesia regional al final del parto, para aumentar el beneficio conseguido).

Dick-Read popularizó el parto natural a la vez que advertía que poco más podía ofrecerse para aliviar el dolor, motivo por el que sin duda debe apreciarse su colaboración. Su énfasis inicial recaía por completo en la madre (Dick-Read 1953). Era fundamental que la madre estuviera en un estado físico excelente para que pudiera, así, soportar el parto. Por tanto, en las primeras fases de la aparición de esta técnica se dio importancia a ponerse en forma; más adelante se añadieron los aspectos psicológicos, aunque Dick-Read no hizo sólo hincapié en este aspecto sino también en controlar a la paciente durante todo el proceso del parto. Este método fue potenciado enormemente por la cooperación de una enfermera afable y servicial, que actúa como instructora y facilita a la paciente el paso por los momentos más difíciles.

Método psicoprofiláctico

El método psicoprofiláctico de analgesia modificó el método de Dick-Read añadiéndole otro método de analgesia; se utilizó principalmente en Rusia. Estas técnicas se utilizaron con éxito durante muchos años, y pronto fueron aceptadas en otros lugares de Europa. Hacia mediados del siglo XX, los métodos psicológicos eran conocidos por muchos nombres, aunque los más comunes eran *psicoprofilaxis* y *parto sin dolor* (como en la descripción original de Dick-Read). Este método fue popularizado en Francia por Lamaze (1956), quien, asimismo, lo introdujo con éxito en Estados Unidos al mismo tiempo que se estaba reintroduciendo la anestesia regional gracias al trabajo de pioneros como Bonica (1967), Cleland (1949) y Edwards & Hingson (1942). En esta fase se introdujeron diversos tipos de ejercicios ventilatorios, y se entendió que el control de esta característica de la respiración podía tener un efecto ventajoso sobre el dolor. Esto ocurrió a mediados de la década de 1970, en un momento en que no eran aún muchos los médicos que participaban en la anestesia obstétrica. Todos estos métodos requerían una estrecha comunicación y coordinación de los profesores, las enfermeras, la paciente y el tocólogo. El equipo ayudaba a establecer confianza y optimismo en la parturienta, lo que era muy importante para desarrollar una experiencia satisfactoria y agradable durante el parto.

Método hipnótico

El método hipnótico exige una completa cooperación entre la paciente y el tocólogo. A menudo es el tocólogo mismo quien actúa como profesor de las sesiones de hipnosis. Personalmente, hace unos años tuve el placer de observar sesiones de aprendizaje de hipnosis hechas a las pacientes por su mismo tocólogo, y me impresionó su auténtico entusiasmo por el método. Por regla general, la relación entre la paciente y su tocólogo es muy intensa y positiva, lo que por descontado supone que las clases de hipnosis dadas por el médico son muy efectivas. El entusiasmo continuado por este método exige tiempo, concentración y dedicación, para aprender una técnica nueva, así como creer en la fuerza y la personalidad de la paciente.

En todos los métodos antes mencionados, el rol de la enfermera es fundamental para tener éxito. Durante la primera experiencia con el proceso del parto, las pacientes buscan, necesitan y aprecian la comprensión y la amabilidad. Es éste un fascinante ejemplo de lo mucho que puede hacerse aún en el área de la cooperación y la coordinación de estas pacientes, así como en la realización de los objetivos establecidos por el tocólogo al comienzo del embarazo. Se subraya la importancia del hecho de que la obstetricia es, realmente, un trabajo en equipo hecho por muchas personas, como la paciente, la enfermera, el tocólogo, el anestesiólogo y el pediatra. El éxito de todo el proceso sólo puede asegurarse si existe una estrecha adherencia a la cooperación, comunicación y coordinación, así como respeto y admiración mutuos.

El Dr. Bonica resumió su evaluación de los métodos descritos para aliviar el dolor durante el parto y el alumbramiento en estas tres conclusiones.

1. Entre el 5 y el 10% de las pacientes presentan un dolor escaso o nulo, y no necesitan analgesia ni anestesia durante todo el proceso.
2. En un 15-20% adicional, el dolor disminuye a un grado moderado, y la parturienta requiere un menor grado de analgesia o anestesia farmacológica.
3. En el resto de las pacientes, no se influye sobre el dolor, aunque el miedo y la ansiedad son menores y las pacientes manifiestan una menor conducta dolorosa (Bonica 1967, 1980).

Parece que quienes más defienden la realización en las pacientes de métodos psicológicos son, a menudo, los que muestran más sesgos en la evaluación de su eficacia. Algunas publicaciones indican que las pacientes con preparación para el parto presentan un parto más corto, menos partos quirúrgicos, menos complicaciones intraparto y posparto, menos hemorragias y unos recién nacidos más sanos y felices que las pacientes tratadas con analgesia o anestesia farmacológica (Hughey et al 1978). Otras publicaciones indican que estas variables no muestran diferencias significativas entre las pacientes con preparación para el parto y las pacientes sin preparación pero con anestesia (Davenport-Slack & Boylan 1974, Melzack et al 1981, Scott & Rose 1976). Las observaciones personales del Dr. Bonica en la antigua Unión Soviética, en Europa occidental y en Estados Unidos sugieren que estas discrepancias son debidas a:

- diferencias en la motivación, la actitud y la personalidad de la parturienta y de su instructor;
- la praxis del tocólogo, y, lo más importante,
- la habilidad de manejo de la analgesia o la anestesia farmacológica.

Según las observaciones y una prolongada experiencia personal con la anestesia regional, el Dr. Bonica coincidió con Melzack et al (1981) al recomendar que, para conseguir unos resultados óptimos para la madre y el recién nacido, la formación de las pacientes en la preparación para el parto debe combinarse con la analgesia regional.

Técnicas simples de analgesia farmacológica

En muchas partes del mundo donde no hay anestesiólogos, el fundamento para el alivio del dolor intraparto es el uso de técnicas simples. Muchas veces no se dispone siquiera de analgesia, y el parto se produce sin que pueda aliviarse el dolor en ningún momento. En algunos casos, las parturientas pueden confiar tan sólo en la preparación para el parto y en

la analgesia farmacológica. Mediante la sugestión, tranquilizantes y sedantes leves puede aliviarse, en cierta medida, el dolor precoz del primer estadio del parto. Cuando de este modo no se tiene éxito, deben utilizarse diversos tipos de opiáceos.

Sedantes

A continuación sigue un breve repaso de los sedantes utilizados para la ansiedad de las pacientes en las primeras fases del parto o si presentan contracciones tipo Braxton Hicks (véase Tabla 52.2). Los sedantes más populares son los hipnóticos barbitúricos, sobre todo secobarbital y pentobarbital. Luego figuran los sedantes fenotiazinas, como el clorhidrato de hidroxizina y el clorhidrato de prometazina. Estos fármacos se usaron como potenciadores y sedantes primarios. Las benzodiazepinas se emplean asimismo muy a menudo; la benzodiazepina preferida es el diazepam.

Los barbitúricos son los fármacos más usados en obstetricia, como el pentobarbital (Nembutal) y el secobarbital (Seconal). Debe recordarse que el efecto primario de estos fármacos es la sedación. Como sedantes, son muy efectivos en las primeras fases del parto, cuando la ansiedad es intensa e interrumpe los patrones de sueño. Especialmente en las situaciones de falso parto, los barbitúricos relajan a la madre, la ayudan a adquirir un estado mental calmado y tranquilo, e incluso quizá a dormir bien la noche antes de todo lo que será un día entero de parto real.

En obstetricia, los anticolinérgicos (p. ej., escopolamina) se han usado con éxito para conseguir un estado de tranquilidad (o incluso de amnesia) en ciertas situaciones desagradables. Cuando se administran junto con un opiáceo (p. ej., morfina), aparece un estado especial conocido como «sueño crepuscular». En estos casos, cuando se recuperan de los efectos sedantes de los fármacos las madres con frecuencia no recuerdan que han tenido un hijo. Aunque en Estados Unidos su popularidad ha disminuido enormemente, no debe olvidarse que estos fármacos existen y que pueden utilizarse en los países subdesarrollados.

La hidroxizina (Vistaril) es un sedante potente, aunque en realidad es un antihistamínico. Es muy efectivo para sedar a las pacientes en las primeras fases del parto. Cuando se administra junto con opiáceos, potencia su efecto, con lo que se consigue una mejor sedación y una mejor analgesia. Puede administrarse por vía intramuscular, con buenos resultados.

La prometazina (Fenergán) es una fenotiazina muy conocida. También produce sedación, y, al parecer, tiene un efecto potente junto con unos efectos muy leves de depresión respiratoria. Puede administrarse por separado, en pequeñas dosis intravenosas de 25 mg, o bien administrarse por vía intramuscular.

Analgésicos sistémicos

Los narcóticos (o, más correctamente, los opiáceos) son los principales fármacos usados para aliviar el dolor en los partos no tratados con métodos de analgesia regional. Estos fármacos puede administrarlos fácilmente una enfermera por vía intramuscular; esta enfermera es quien, realmente, actúa como profesional sanitario responsable de tomar las decisiones oportunas para el bienestar de la paciente. Por tanto, la enfermera ha de contactar con la paciente de modo habitual, y con el médico sólo cuando sea necesario. Ocurre con frecuencia que, tras el inicio de un

Tabla 52.2• Sedantes, hipnóticos y tranquilizantes

			Efecto terapéutico[a]					
Fármaco	Sinónimo(s)	Dosis (mg)	Sedación	Sueño	Tranquilizante	Antiemético	Antihistamínico	Analgesia
Barbitúricos								
Secobarbital	Seconal	50-200	4	4	2	2	0	–
Pentobarbital	Nembutal	50-200	4	4	2	2	0	–
Ciclobarbital	Fanodorn	100-300	4	4	2	2	0	–
Vinbarbital	Delvinal	50-200	4	4	2	2	0	–
Tranquilizantes								
Fenotiazinas								
Clorpromazina	Largactil, Thorazine	25	3	1	4	3	1	1
Prometazina	Fenergán	25-50	3	1	4	3	4	–
Promazina	Sparine	25-50	3	1	3	1	1	1
Perfenazina	Fentazin, Trilafon	10	2	1	3	4	1	–
Proclorperazina	Compazine, Stemetil	1,5	3	1	4	4	1	–
Trifluprom azina	Vespral, Vesprin	50	3	1	4	3	1	–
Mepazina	Pacatal, Pecazine	50	2	1	3	0	0	–
Propanodioles								
Meprobamato	Equanil, Miltown	500	3	3	2	0	0	0
Difenilmetanos								
Hidroxizina	Atarax, Vistaril	100	3	1	4	0	0	1
Sedantes-hipnóticos no barbitúricos								
Etinamato	Valmid	500-1.000	3	3	1	0	0	0
Glutetimida	Doriden	250-500	3	3	1	0	0	0
Etclorvinol	Placidyl	250-500	3	3	1	0	0	0
Metiprilón	Noludar	200-400	3	3	1	0	0	0
Hidrato de cloral	–	1.000-2.000	4	3	1	0	0	0
Escopolamina	Hioscina	0,3 (g 1/200)	2	1	2	0	0	0

[a] *0 = sin efecto; 1 = efecto mínimo; 2 = efecto moderado; 3 = efecto bueno; 4 = efecto máximo; –= efecto analgésico.*

parto activo adecuado, el médico ordena administrar meperidina (petidina, Demerol), y también se han utilizado otros opiáceos, como morfina, alfaprodina, nalbufina y fentanilo. Aunque antes estos opiáceos se administraban por vía intramuscular, actualmente se dan en pequeñas dosis intravenosas para reducir la cantidad necesaria en el dolor intraparto y, así, disminuir también la cantidad que incide sobre el feto.

La morfina fue, quizá, el opiáceo de elección más antiguo utilizado por muchos tocólogos durante muchos años. Cuando se combinaba con la escopolamina para conseguir el llamado «sueño crespuscular», ejercía un efecto analgésico espectacular. Este efecto era enorme, pero también lo era el efecto depresor sobre la madre y el recién nacido (véase Tabla 52.3). En un intento de disminuir el efecto depresor, se probaron bolos intravenosos de pequeñas cantidades de morfina. Al administrarlos justo antes de las contracciones uterinas, es posible que tengan cierto efecto protector sobre el feto (Gerdin et al 1990).

Durante muchos años, la meperidina fue el opiáceo más popular en Estados Unidos y en todo el mundo. La meperidina es un opiáceo de síntesis, con una vida media intermedia, de unas 3 h. Durante algún tiempo hubo confusión sobre su eficacia a causa de su metabolito activo, la normeperidina. La normeperidina es un potente depresor respiratorio, y se debe tener en cuenta que en el recién nacido tiene una vida media prolongada (más de 48 h) (Caldwell et al 1978).

La alfaprodina (Nisentil) fue un fármaco popular en las décadas de 1950, 1960 y 1970. Su uso se basó en su rápido efecto analgésico, a los 3-5 minutos de administración por vía intramuscular o subcutánea. Durante cerca de 30 años, su popularidad se vio eclipsada por su tendencia a causar un patrón cardíaco sinusoidal en el feto, así como por su potente efecto depresor respiratorio sobre el recién nacido. No se utiliza en obstetricia desde finales de la década de 1980.

La nalbufina (Nubain) es un opiáceo de tipo tanto agonista como antagonista. Su efecto depresor respiratorio es similar al de la morfina. La ventaja de la nalbufina es que su efecto depresor tiene un efecto techo. En otras palabras, es posible incrementar una dosis que provoca una depresión máxima sin que aumente la depresión en el recién nacido. Este opiáceo es un 80% tan potente como la morfina (para comparaciones relativas, véase la Tabla 52.4). Su inicio de acción a los 2-3 minutos tras la inyección intravenosa resultó atractivo en el tratamiento del dolor del parto.

El fentanilo es un opiáceo de síntesis altamente liposoluble, y 100 veces más potente que la morfina. Aunque se utilizó sobre todo por su rápido efecto analgésico, su otra propiedad es que produce unos metabolitos activos que pueden actuar como depresores respiratorios. En el primer estadio del parto, se emplearon con éxito pequeñas dosis de 50 μg (vía intravenosa), pero las ventajas observadas sobre la morfina fueron escasas o nulas; además, la morfina presentaba un efecto analgésico mucho más prolongado. Debido a su elevada liposolubilidad, también atraviesa la placenta, y aparece rápidamente en la circulación fetal (Rosaeg et al 1992).

Una vez tratado el primer estadio del parto, llega el momento de pensar en una buena técnica para el segundo estadio, que sea fiable y ofrezca una analgesia completa. Al aparecer el dolor moderado en el segundo estadio del parto, es necesario administrar opiáceos. Los opiáceos alivian el dolor moderado en, aproximadamente, el 70-80% de las parturientas, y el dolor intenso en cerca del 35-60% (Bonica 1967, 1969). Las dosis pequeñas no causan una depresión respiratoria materna significativa, pero sí cierto grado de depresión neonatal. Para el parto, puede utilizarse la analgesia inhalatoria con óxido nitroso y administración intermitente o continua mediante una mascarilla conectada al aparato de anestesia. Esta técnica es muy útil en el parto con presentación cefálica, puesto que provoca una dilatación máxima del periné (Marx & Katsnelson 1992). En estos mismos casos, una técnica analgésica alternativa es el bloqueo bilateral del nervio pudendo o la infiltración del periné.

El dolor del parto no se aprecia todavía en muchas partes del mundo, y constituye un problema importante en el tema del control del dolor. Existe una gran variación en los cuidados que pueden darse: desde centros modernos donde el 90% de las pacientes se benefician de los métodos de analgesia regional hasta países subdesarrollados en los que no existe ningún tipo de analgesia. En los centros modernos, se dan incluso clases para calmar los miedos de las pacientes y asegurarles que serán atendidas pensando al máximo en su bienestar y en la seguridad del recién nacido. En discusiones como ésta se subraya la importancia de la enfermera, que ayuda tanto al tocólogo como al anestesiólogo, ofreciendo apoyo a la paciente en el momento en que lo necesita.

Analgesia y anestesia por inhalación

Hasta llegar a la analgesia sistémica, el siguiente paso lógico es la analgesia por inhalación. Actualmente, constituye aún un método popular para aliviar el dolor del parto, puesto que produce rápidamente una moderada analgesia efectiva en un momento en que es necesaria, y sin causar pérdida de la conciencia o una depresión materna o neonatal significativa. Con frecuencia, se usan fármacos como el óxido nitroso al 40-50% en oxígeno, el sevoflurano o el desflurano (Swart et al 1991). El óxido nitroso puede administrarlo de modo intermitente el anestesiólogo o su ayudante durante las contracciones uterinas (Carstoniu et al 1994). En algunas partes del mundo se utilizan cilindros premezclados de óxido nitroso al 50% y oxígeno al 50%; sin embargo, en la mayoría de las ocasiones, por seguridad, se administra mediante el aparato de anestesia en el quirófano o en la sala de partos. Los principios de la analgesia óptima y segura estipulan que los fármacos inhalatorios debe administrarlos un anestesiólogo. La inhalación debe darse unos 10-15 s antes del período doloroso de cada contracción. Usada correctamente, mediante la analgesia inhalatoria se consiguen unos buenos resultados en un tercio de las parturientas, y una analgesia parcial en otro tercio (Norman et al 1992).

Todavía se utiliza la anestesia inhalatoria durante breves períodos de tiempo y en el parto real, puesto que con ella se consigue una inducción rápida, un máximo control de la profundidad y de la duración de acción, y se elimina con rapidez al final del procedimiento. Por otro lado, la anestesia general es muy peligrosa, y se asocia a riesgo de mortalidad materna por trastornos en la intubación endotraqueal y asfixia (Glassenberg 1991). Junto con la regurgitación y la aspiración pulmonar, en Gran Bretaña y Estados Unidos esta causa constituye uno de los dos principales motivos de mortalidad materna asociada con la anestesia. Por esta razón, hay que evitar la anestesia general; si es necesaria, ha de realizarla un anestesiólogo con experiencia y que asegure la vía aérea mediante la intubación endotraqueal antes de proceder a la inducción. En la Figura 52.10 se muestran la protección adecuada frente a la regurgitación mediante el uso de la maniobra de presión cricoidea. En los casos en los que la intubación por los medios normales es difícil o imposible, algunos autores han defendido el uso de la mascarilla laríngea (Fig. 52.11). Por el momento, éste todavía es un tema controvertido, ya que en obstetricia no se dispone aún de suficiente experiencia para garantizar la seguridad de la madre. Además, éste es uno de los aspectos más difíciles de la anestesiología obstétrica. Hasta que no se tenga más experiencia con esta técnica, debe reservarse para los profesionales experimentados y utilizarse sólo en indicaciones especiales.

La estimación de la dificultad de la intubación sigue siendo un aspecto problemático (véanse las diferentes clases de vías aéreas en la Fig. 52.12). En una paciente con vía aérea difícil, cada centro debe establecer su propio método de evaluación. En la Figura 52.13 se muestra una evaluación preoperatoria y una evaluación operatoria, que pueden utilizarse en estos casos. Por definición, el uso de analgesia inhalatoria implica la administración de unas cantidades diluidas de anestésico, de modo que la paciente tenga control sobre la vía aérea. Su objetivo es disminuir algo el dolor experimentado al final del parto. En ningún momento implica poner en peligro a la madre.

Tabla 52.3• Analgésicos opiáceos utilizados en el dolor moderado o intenso: datos farmacocinéticos y farmacodinámicos

Fármaco	Vía(s)[a]	Dosis equianalgésica[b]	Nivel máx. (h)[c]	Duración (h)[c]	Vida media (h)[a]	Comentarios	Precauciones
Agonistas							
Derivados naturales del opio							
Morfina	i.m.[d], p.o.[d]	10–15 mg, 30–60 mg	0,5–1, 1,5–2	3–5[e], 4	2–3,5	Estándar de comparación de los analgésicos opiáceos	Trastornos de la ventilación; asma bronquial; aumento de la presión intracraneal; insuficiencia hepática; insuficiencia renal
Codeína	i.m., p.o.	120 mg, 30–200 mg	0,5–1	4–6, 3–4	3	Menos potente que la morfina, potencia oral excelente	Como la morfina
Derivados parcialmente sintéticos de la morfina							
Hidormorfona (Dilaudid)	i.m., p.o.	1–2 mg, 2–4 mg	0,5–1, 1,5–2	3–4, 4–6	2–3	Duración algo menor que la morfina, posiblemente menor sedación, náuseas y vómitos	Como la morfina
Oximorfona (Numorphan)	i.m.	1–1.5 mg	0,5–1	3–5	ND	Como la morfina	Como la morfina
Diacetilmorfina (heroína)	i.m., p.o.	4 mg, 4–8 mg	0,5–1, 1,5–2	3–4, 3–4	2–3	Duración algo menor	Como la morfina
Oxicodona	p.o.	30 mg	1	4–6	ND	Disponible sólo (dosis de 5 mg) en combinación con paracetamol (Percocet) o aspirina (Percodan), lo que limita el ascenso de la dosis	Como la morfina
Compuestos sintéticos							
Morfonanos							
Levorfanol	i.m.	2 mg	0,5–1	–	–	–	–
(Levo-Dromoran)	p.o.	4 mg	1,5–2	5–8	12–16	Como la metadona	Como la metadona
Fenilheptilaminas							
Metadona	i.m.	8–10 mg	0,5–1	4–8	–	–	–
(Dolofina)	p.o.	10 mg	1,5–2	4–12	15–30	Buena potencia oral, vida media plasmática prolongada	Como la morfina; acumulación con dosis repetidas
Clorhidrato de propoxifeno							
(Darvon)	p.o.	32–65 mg	–	4–6	3,5	Opiáceo «débil», usado con frecuencia en combinación con analgésicos no opiáceos	Acumulación con dosis repetidas; convulsiones en la sobredosis
Fenilpiperidinas							
Meperidina (petidina, Demerol)	i.m.	75–100 mg	0,5–1	2–3	–	–	–

Meperidina (petidina, Demerol)	p.o.	200–300 mg	1–2	2–3	–	Duración algo menor y cerca de un 10% tan potente como la morfina; ligeros efectos antiespasmódicos, (atropina-like)	Las dosis repetitivas causan acumulación de normeperidina, con excitación del sistema nervioso central; no debe administrarse a pacientes con trastorno de la función renal ni a pacientes tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa
Alfaprodina (Nisentil)	i.m.	40 mg	–	1,5–2	–	Similar a la meperidina, pero de duración algo menor; baja transferencia placentaria; no disponible en Estados Unidos	Como la meperidina (petidina)
Fentanilo	i.v.	50–100 µg	–	0,75–1	–	Potente opiáceo de corta acción, usado principalmente en anestesia o en infusión continua	Efectos secundarios más graves que los de la morfina
Sufentanilo	i.v.	5–10 µg	–	–	–	–	–
Difentanilo	i.v.	500–1.000 µg	–	0,25–0,4	–	–	–
Agonistas-antagonistas							
Buprenorfina (Temgesic)	i.m.	0,3–0,6 mg	0,5–1	6–8	–	–	–
Buprenorfina (Temgesic))	s.l.	0,4–0,8 mg	2–3	6–8	ND	Agonista parcial tipo morfina, menor tendencia al abuso que con la morfina	En pacientes con dependencia a los opiáceos, puede precipitar un síndrome de abstinencia
Butorfanol (Stadol)	i.m.	2 mg	0,5–1	4	2,3–3,5	Como la nalbufina	Como la pentazocina
Pentazocina (Talwin)	i.m.	40–60 mg	0,5–1	3–4	–	–	–
Pentazocina (Talwin)	p.o.	50–200 mg	1,5–2	3–4	2–3	Mezcla de agonista-antagonista, menor tendencia al abuso que con la morfina, incluido en la *Schedule 4 of Controlled Substances Act*	Puede causar efectos psicomiméticos; en pacientes con dependencia a los opiáceos puede precipitar un síndrome de abstinencia; no debe administrarse en pacientes con infarto de miocardio
Nalbufina (Nubain)	i.m.	10–20 mg	0,5–1	4–6	5	Como la pentazocina, pero no incluido en la *Schedule 4 of Controlled Substances Act*	Incidencia de efectos psicomiméticos inferior que con la pentazocina

[a] *i.m., intramuscular; i.v., intravenosa; ND, no disponible; p.o., oral; s.l., sublingual.*

[b] *Las dosis iniciales recomendadas para cada paciente se determinan por titulación (y de ahí la dosis óptima), y la dosis máxima se establece según los efectos secundarios.*

[c] *El tiempo máximo y la duración de la analgesia se basan en los valores medios, y hacen referencia a las dosis equianalgésicas mencionadas.*

[d] *Para una sola dosis oral, la relación i.m.:p.o. es 1:6; en dosis repetidas, la relación se acerca a 1:3.*

[e] *La vida media plasmática, por lo menos para la morfina, depende de la edad; asimismo, aumenta con la edad.*

(De Bonica y McDonald 1995. Copyright 1995 Lippincott Williams & Wilkins.)

Tabla 52.4•Dosis analgésicas equivalentes de los opiáceos

Fármaco	Dosis oral (mg)	Dosis intramuscular (mg)
Alfaprodina (Nisentil)	–	45
Anileridina (Leritine)	–	35
Codeína	200	130
Diacetilmorfina (heroína)	–	3
Fentanilo (Sublimaze)	–	0,1
Hidromorfona (Dilaudid)	7,5	1,5
Meperidina (petidina, Demerol)	400	100
Metadona	10	8
Morfina	30	10
Oxicodona (Percodan)	30	15
Oximorfona (Numorphan)	–	1,5
Pentazocina (Talwin)	180	6

(De Bonica 1995. Copyright 1995 Lippincott Williams & Wilkins.)

El uso de la anestesia inhalatoria se reserva para las técnicas de anestesia general asociadas al parto por cesárea. Si el anestesiólogo prevé que la paciente presenta una intubación muy difícil, hay que discutir las posibles opciones con el tocólogo. Algunas de estas opciones podrían ser la anestesia local con cesárea, la administración de oxígeno por mascarilla y una cierta sedación intravenosa. Aunque esta última pudiera parecer antagónica, el anestesiólogo debe recordar que lo primero es la seguridad de la paciente. Esto incluye la opinión profesional del riesgo de una inducción «forzosa» que puede terminar en fracaso de la intubación, hipoxia, trastorno cardíaco, paro cardíaco o incluso lesión cerebral y muerte. En la ecuación obstétrica, el anestesiólogo ha de actuar como protector de la salud y el bienestar del principal paciente: la madre. Nuestra opinión profesional no ha de estar influida por el tocólogo, quien puede estar preocupado por un peligro que amenaza la vida del feto. Estas situaciones son muy difíciles de manejar incluso en el mejor de los casos, pero en definitiva deben tratarse con calma, lógica y profesionalidad, pensando en lo que sea mejor para la familia de riesgo.

Para conseguir el objetivo antes mencionado, los dos principales profesionales de salud (el anestesiólogo y el tocólogo) han de trabajar conjuntamente. Ello ha de hacerse con respeto mutuo. Aunque ambos médicos han de intentar entender el punto de vista del otro, al final han de llegar

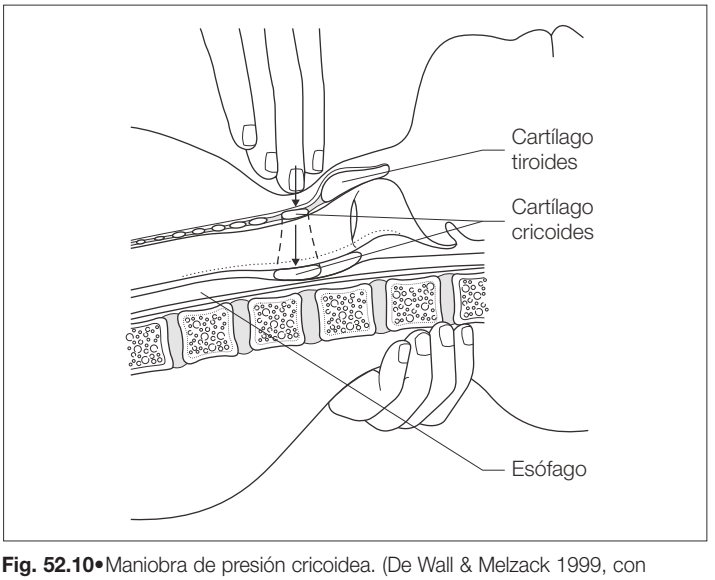


Fig. 52.10•Maniobra de presión cricoidea. (De Wall & Melzack 1999, con autorización de Elsevier.)

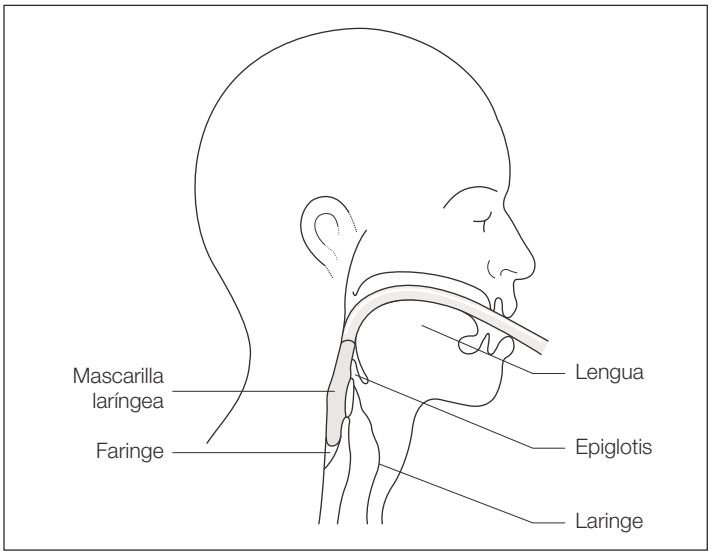


Fig. 52.11•Mascarilla laríngea in situ. (De Wall & Melzack 1999, con autorización de Elsevier.)

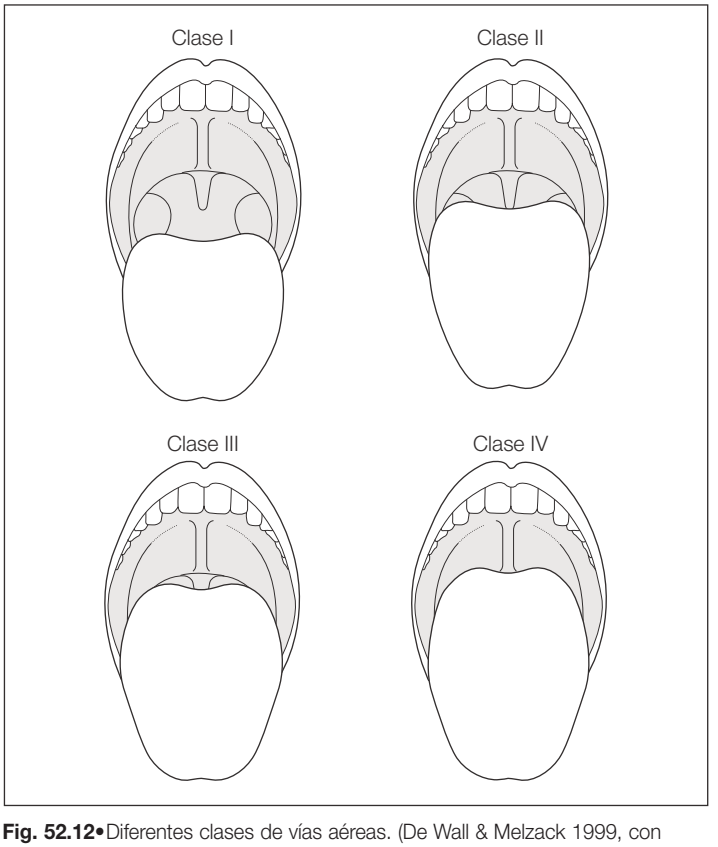


Fig. 52.12•Diferentes clases de vías aéreas. (De Wall & Melzack 1999, con autorización de Elsevier.)

a un compromiso y presentar un plan de decisiones unificado al padre, la madre o a otras personas allegadas. Estas situaciones de intubación difícil tienen varias soluciones (véase Fig. 52.14). Sin embargo, algunas de ellas son inaceptables en situaciones urgentes como las aquí mencionadas. Las únicas soluciones lógicas para un reto tan difícil como lo expuesto más arriba (fracaso de la intubación e intubación imposible) son la laringoscopia fibroóptica directa con el dispositivo oral, la cricotiroidotomía, la traqueostomía o la ventilación con mascarilla y presión cricoidea continua (incluso esta última está muy controvertida). Al final, en este tipo de pacientes quizá la solución óptima sea obviar la anestesia inhalatoria y colocar un catéter intrarraquídeo continuo, permitiendo así obtener una analgesia rápida, si está indicada una cesárea «inmediata».

Analgesia y anestesia regional

Desde la década de 1970 ha aumentado increíblemente la popularidad y la utilización de la analgesia regional epidural para el período de dilatación y el período expulsivo. Las epidurales han eclipsado a las demás técnicas enumeradas a continuación:

- Epidural lumbar continua.
- Bloqueo subaracnoideo.
- Bloqueo paracervical bilateral.
- Epidural combinada con doble catéter o caudal baja.

Gran parte de su popularidad es, realmente, debida al enorme éxito de la analgesia conseguida y la baja incidencia de efectos secundarios de estas técnicas regionales. Para reafirmar las ventajas, ofrece un alivio excelente del dolor sin depresión del sistema nervioso central, de forma que la madre puede disfrutar de la gratificante experiencia del parto con un control completo de la mente y con todas sus facultades intactas. Con los métodos actuales para el parto y la selección de anestésicos locales, existen pocas o ninguna complicaciones para la madre o el feto, y tiene un pequeño efecto negativo sobre el patrón o la duración del período de dilatación. Con la selección de las técnicas regionales se evita el empleo de fármacos depresores sistémicos durante el período de dilatación, que afectan negativamente a la madre y al bebé, tema importante para las madres.

Al mismo tiempo, deben recordarse las ocasionales desventajas de la analgesia regional, porque la madre no siempre quiere algo que afec-

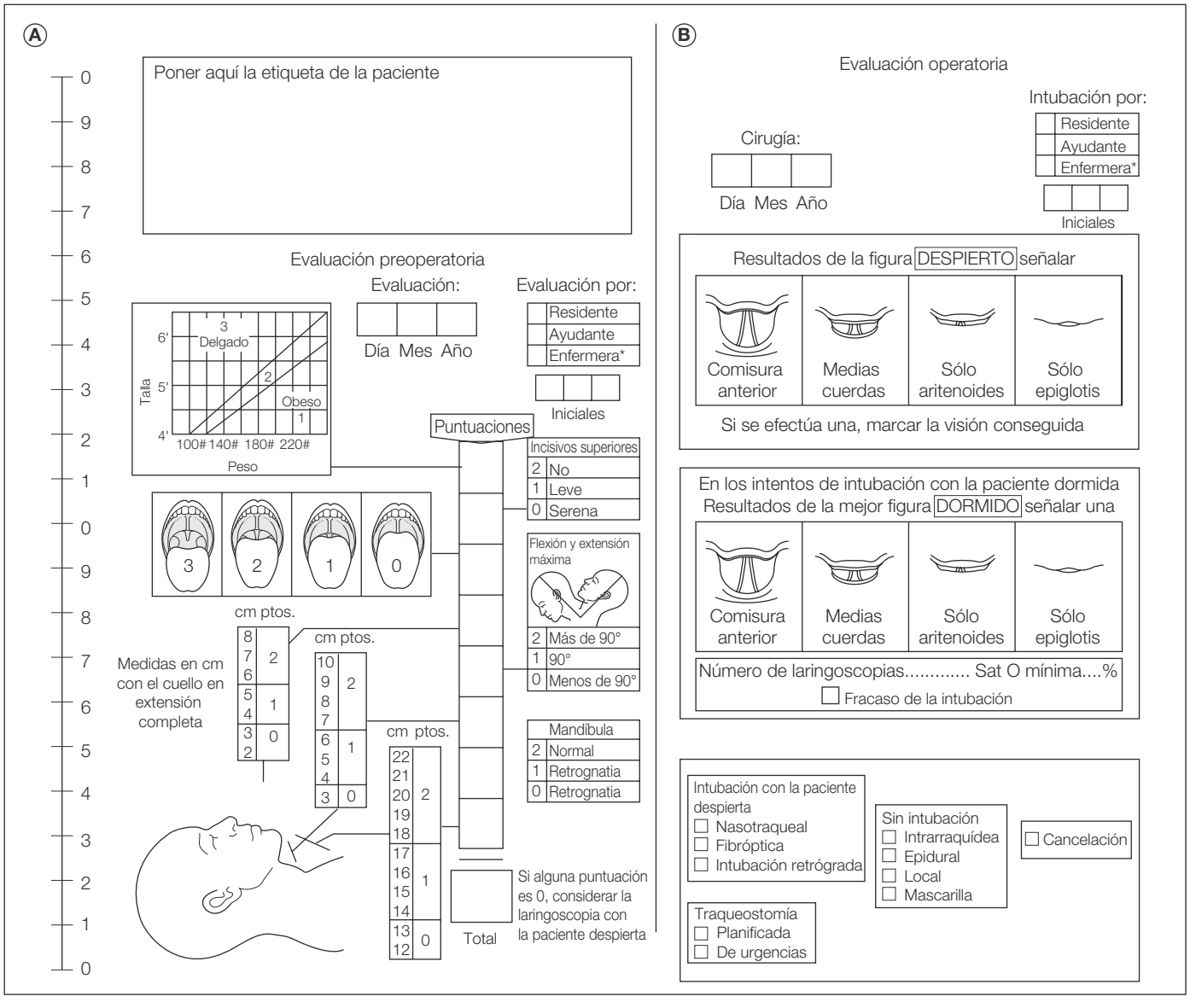


Fig. 52.13•Componentes de una evaluación preoperatoria efectuada en 1992. **A** Las ocho puntuaciones recogidas como resultado de la evaluación. **B** La figura final de «despierto» o «dormido» y los resultados de la intubación. (Reproducido de Bonica & McDonald, 1995.)
*Enfermera de anestesia.

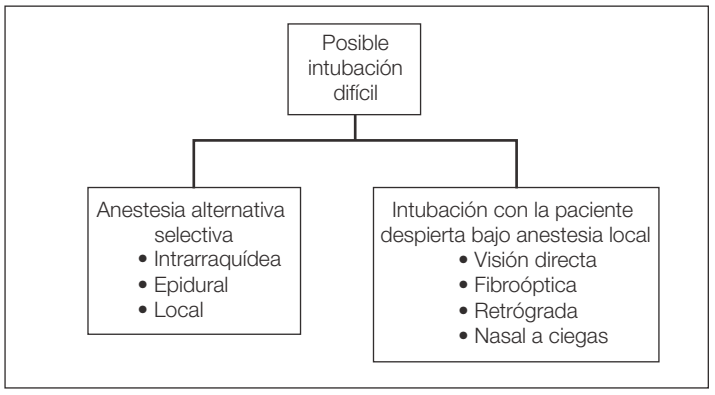


Fig. 52.14• Algoritmo frente a una posible intubación difícil. (De Bonica & McDonald 1995; Ohio State University Hospitals, Department of Anesthesiology.)

te negativamente a su salud o a la de su hijo, independientemente del dolor que tenga que soportar. Estas desventajas son la hipotensión y las reacciones sistémicas tóxicas asociadas con la técnica epidural y la hipotensión y un nivel raquídeo alto, con parada cardíaca asociada con la técnica raquídea.

La hipotensión materna puede reducirse con la perfusión de líquidos antes de inducir un bloqueo raquídeo, epidural o caudal. Ello permite compensar la capacidad vascular aumentada que se produce después de producirse el bloqueo simpático epidural. El uso del decúbito lateral durante el período de dilatación también ayuda a evitar la compresión aortocava inherente al decúbito supino de la madre. Las reacciones tóxicas sistémicas pueden prevenirse evitando una exposición excesiva a los anestésicos locales y evitando la inyección intravenosa accidental. También es importante utilizar la dosis de prueba y después monitorizar atentamente la frecuencia cardíaca materna en períodos de 3 minutos. La adrenalina en la dosis de prueba producirá un aumento agudo de la frecuencia cardíaca materna durante un corto período de tiempo.

La anestesia raquídea muy alta puede deberse a la inyección subaracnoidea accidental de una dosis de anestésico local indicada para el bloqueo extradural. Debido a que la dosis de anestésico local es alta en comparación con la que se administraría en el espacio subaracnoideo, el efecto sobre el sistema simpático responsable del mantenimiento del tono en los vasos de capacidad es profundo. Ello produce una reducción progresiva de la presión arterial, hasta el shock si no se diagnostica y trata oportunamente.

Estas dos últimas complicaciones prácticamente pueden evitarse intentando aspirar la sangre o el líquido cefalorraquídeo e inyectando una dosis de prueba de 2-3 ml de una solución que contiene 5-7,5 mg de bupivacaína y 15 mg de adrenalina. Si la inyección es accidentalmente subaracnoidea, la parturienta desarrollará una anestesia raquídea baja (D10-S5). Como ya se ha mencionado, si la inyección es intravascular, la adrenalina producirá una taquicardia e hipertensión moderada en 20 a 30 s que durará 30-60 s (Moore & Batra 1981). Una vez confirmado que el catéter está en el espacio epidural, entonces y sólo entonces se puede inyectar una dosis terapéutica mayor.

Bloqueo paracervical y pudendo

Las técnicas del bloqueo paracervical combinadas con el bloqueo pudendo (Fig. 52.15) ofrecen una analgesia excelente en la primera y segunda fase si las realiza un experto que conoce la anatomía de las áreas nerviosas específicas. Actualmente, algunos centros utilizan el bloqueo paracervical (Fig. 52.16) sólo en concentraciones diluidas de anestésicos locales. Pero, en otros muchos centros, este excelente método de bloqueo regional se ha abandonado por los graves problemas de bradicardia fetal después de administrar el fármaco a la madre. Fue un método muy popular para aliviar el dolor, y muy eficaz durante muchos años. Los motivos podrían ser que podía ser administrado por el tocólogo, tenía un efecto

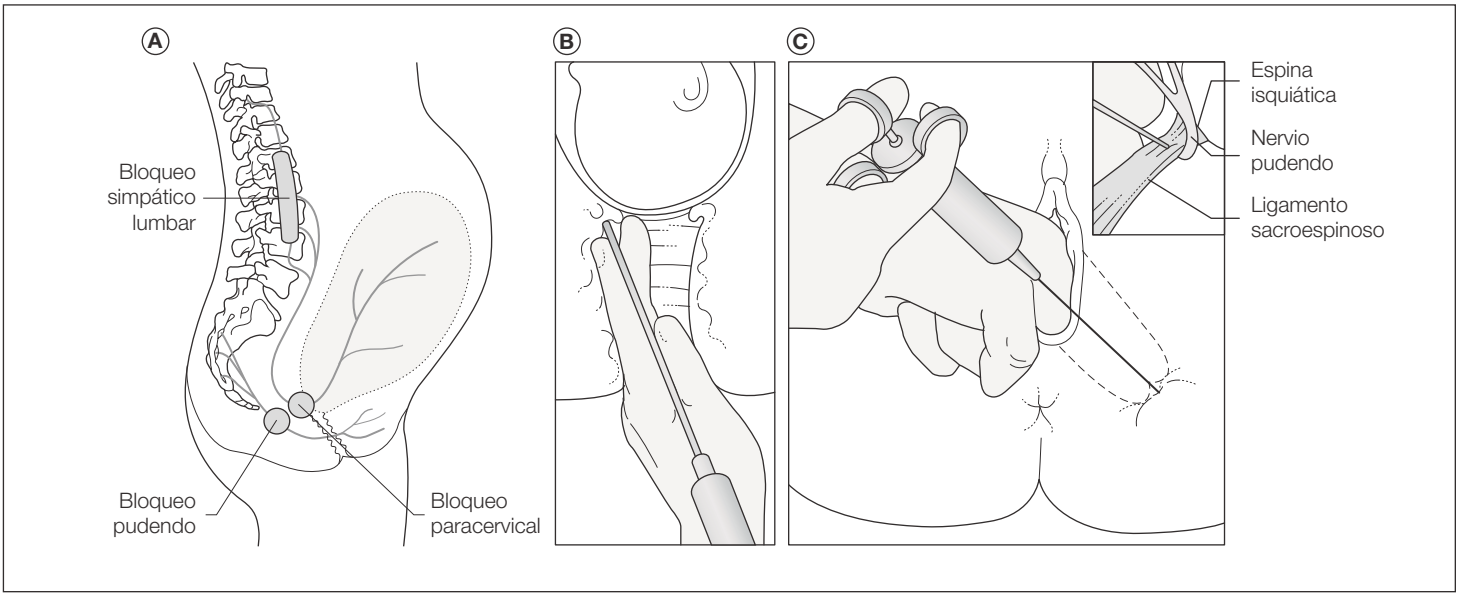


Fig. 52.15•A Lugares de punción en tres técnicas de analgesia regional obstétrica. Aunque el bloqueo simpático lumbar se utiliza raramente, es muy efectivo para aliviar el dolor durante el primer estadio y, en ocasiones, es preferible al bloqueo paracervical, especialmente en los embarazos de alto riesgo. **B** Sección coronal de la vagina y de la parte inferior del útero, conteniendo la cabeza fetal, para mostrar las técnicas del bloqueo paracervical. La aguja calibre 22G se encuentra en el interior de una guía, con su extremo protruyendo sólo 5-7 mm de la mucosa. Tras una aspiración negativa, una inyección de 8-10 ml de bupivacaína al 0,25% a las 4 y a las 8 del fondo de saco cervical produce una analgesia de varias horas de duración. **C** Técnica transvaginal de bloqueo del nervio pudendo. Los dos dedos de la mano izquierda se introducen en la vagina para guiar el extremo de la aguja hasta el ligamento sacroespinoso. Mientras el bisel de la aguja se encuentre en el ligamento, se nota cierta resistencia a la inyección del anestésico local; sin embargo, tan pronto como el bisel ha pasado el ligamento, se nota una pérdida brusca de la resistencia, lo que indica que el extremo de la aguja está junto al nervio. (De Bonica 1967.)

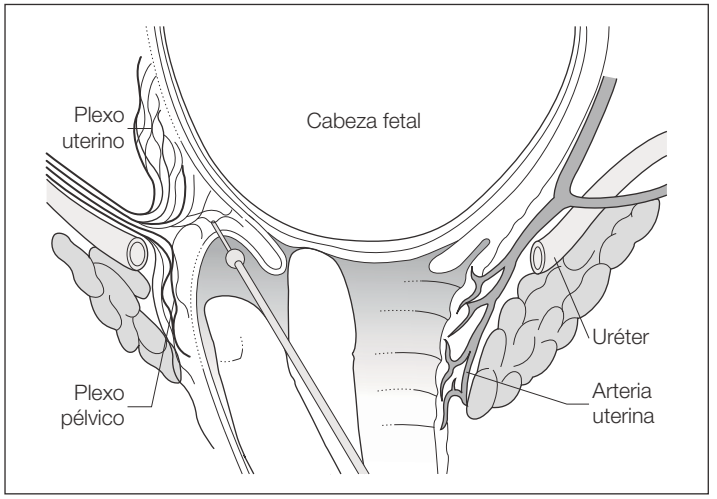


Fig. 52.16•Técnicas de bloqueo paracervical. (De Bonica & McDonald 1995.)

inmediato y, realmente, ofrecía una analgesia excelente durante gran parte del período doloroso del parto. Pero, a menos que la técnica pueda rejuvenecerse con el descubrimiento de agentes que no produzcan bradicardia fetal, probablemente no es un método que se utilizará con gran frecuencia como método analgésico de primera fase. Por otro lado, los tocólogos de algunos centros aún utilizan el bloqueo pudendo bilateral, si no disponen de servicios de anestesia obstétrica.

Bloqueo con analgesia epidural

Desde la última edición de este libro, la analgesia epidural para el período de dilatación y el parto vaginal ha sido aún más popular a los ojos de la paciente, la enfermera y el tocólogo. La técnica aplicada actualmente es más segura por las diversas modificaciones realizadas desde el inicio. Una de ellas ha sido el abandono del empleo de dosis relativamente altas de anestésico local, que aumentaba el riesgo de reacciones tóxicas sistémicas. Además, diversos estudios sugieren una incidencia reducida de parto vaginal espontáneo asociado con bolos únicos comparativos de dosis altas de anestésicos locales. La práctica actual utiliza dosis pequeñas de anestésicos locales, mezclados, con frecuencia, con opioides, e incluso se combinan con métodos de infusión continua durante el resto del período de dilatación, e incluso el período expulsivo. Por tanto, se evita el problema de cada inyección de anestésico local que produce un descenso transitorio de la actividad uterina y debilidad o incluso parálisis de las extremidades inferiores y músculos perineales. De nuevo, diversos estudios apuntan hacia el hecho de que las concentraciones bajas de anestésicos locales epidurales con opioides, en comparación con dosis más altas de anestésicos locales epidurales, se asocian con una reducción del bloqueo motor. Ahora las madres pueden disfrutar del alivio del dolor sin perder el control de las piernas. También ha desaparecido el impacto sobre los músculos perineales, con la debilidad o parálisis resultante que disminuía las fuerzas de resistencia esenciales para la rotación interna del bebé. Una intensa anestesia sacra demasiado precoz también eliminaba el brazo aferente del reflejo imperioso de empujar.

Sin embargo, por otro lado, la literatura sugiere que la adición de opioides a los anestésicos locales epidurales produce una mayor incidencia de prurito; aunque es una complicación aparentemente menor, puede ser bastante molesta. Debe observarse que los anestésicos locales epidurales se asocian con una incidencia de prurito menor que los opioides raquídeos (Le Guen 2001, Nelson 2002). Es interesante observar que no se han detectado diferencias en las náuseas y la hipotensión materna o en el estado del recién nacido cuando los anestésicos locales epidurales se combinaron con opioides (Bucklin et al 2002).

Estas mejorías en el tratamiento y control actual de la analgesia epidural para el período de dilatación y expulsivo se han producido a lo largo de los años, y todos ellos se debieron a los lentos cambios que se producen en el punto focal de la obstetricia: en las áreas de dilatación y expulsión, donde los anestesistas empezaban a experimentar con pequeños aunque importantes cambios respecto a reducir las necesidades de las dosis. Uno de los primeros pasos fue limitar la analgesia a D10-D11 durante la primera fase del parto. Ello fue seguido del intento de extender la analgesia a los segmentos sacros una vez finalizada la flexión y rotación interna e iniciado el descenso de la cabeza del bebé. Estos cambios, ciertamente, han mejorado el perfil de seguridad de la anestesia obstétrica y, si bien la literatura posterior confirma el empleo de anestésicos locales epidurales en bolo único en clara comparación con los opioides parenterales para la dilatación y el parto, llama la atención hacia una reducción de los partos vaginales espontáneos por el uso de métodos epidurales con bolos únicos (Lieberman 2002).

Actualmente, existen varias opciones de analgesia y anestesia para la dilatación y el parto, entre las que se incluyen las siguientes:

- Epidural en bolo único y, luego, aumentar si es necesario.
- Bolo de dosis de carga, seguido de una bomba de administración con anestésico local más opioide diluidos. Repetir si es necesario.
- Bolo de dosis de carga, seguido de una bomba de administración con anestésico local más opioide diluidos. Las necesidades posteriores son controladas por un sistema de analgesia controlada por la paciente.
- Variación o combinación de los anteriores.

Existe un consenso en cuanto a que la anestesia y analgesia de la dilatación y el parto deben manejarse según un estricto análisis caso a caso de los factores implicados, como problemas previos con el embarazo hasta la fecha, cualquier problema fetal o materno y, por último, pero no menos importante, cualquier necesidad de la madre y/o el padre respecto a la anestesia. En una comparación cruzada de epidurales con adición de opioides, no se produjeron diferencias estadísticas en la incidencia de náuseas, hipotensión, duración del parto o consecuencias neonatales (Bucklin et al 2002, Stocche 2001).

La técnica no produce entumecimiento ni debilidad prematura de las extremidades inferiores ni de los músculos perineales; por consiguiente, no interfiere en la flexión ni en la rotación interna. Esto o la perfusión epidural controlada por la paciente son cada vez más populares entre las parturientas que quieren un alivio del dolor, pero también control y seguridad. En la década de 1980, en centros de obstetricia donde los anestesistas tenían una amplia experiencia en bloqueos caudales y también en bloqueos epidurales lumbares, se utilizó la técnica con doble catéter de forma limitada en algunas parturientas que necesitaban analgesia (Bonica & McDonald 1995). Durante años, la práctica de las epidurales lumbares se ha ido ampliando con la adición de opioides a la solución de perfusión, para aumentar la eficacia analgésica de los anestésicos locales, y con la utilización de bombas de perfusión que permiten una administración más exacta de la solución analgésica. Esta última técnica se ha hecho muy popular. En muchos centros en los que los anestesistas tienen un servicio de anestesia obstétrica, ha sustituido a las demás técnicas regionales para la dilatación y el parto vaginal, porque se ha observado que tiene las siguientes propiedades (Bonica & McDonald 1995):

- Produce niveles más estables de analgesia.
- Tiene una menor incidencia de hipotensión materna.
- Disminuye el riesgo de reacción tóxica sistémica o anestesia raquídea total accidental.
- Disminuye y, en algunos casos, elimina la incidencia de bloqueo motor, obviando por tanto los problemas antes mencionados.

El bloqueo epidural lumbar, realmente, se hizo popular a finales de la década de 1960 y principios de la siguiente, aunque había sido un método utilizado por los pioneros en el campo de la anestesia muchos años antes. A finales de 1950, las publicaciones médicas empezaron a identificar el hecho de que los bebés nacidos de madres sometidas a anestesia regional estaban más activos y enérgicos al nacer que los nacidos de madres sometidas a anestesia general. Por entonces, la anestesia general con frecuencia quería decir anestesia profunda, lo que implicaba una transferencia placentaria significativa y depresión del feto causadas por agentes como el ciclopropano y el éter. Poco después, se observó que el uso de analgesia epidural en vez de narcóticos y otros fármacos sistémicos disminuía el trabajo materno, el consumo de oxígeno y la acidosis metabólica materna y fetal (Coalson & Glosten 1991, Sangoul et al 1975, Thalme et al 1974, Zador y Nilsson 1974, Zador et al 1974). Pronto se descubrió la ventaja de la técnica continua, que indicaba que la madre podía beneficiarse de un alivio del dolor ininterrumpido durante la primera fase del período de dilatación, y disfrutar de los beneficios del alivio continuo del dolor durante la segunda y tercera fases (Ramanathan 1988).

A principios de la década de 1970, se puso de moda utilizar técnicas modificadas para intentar disminuir la cantidad de fármaco al que podría estar expuesto el feto. El primer intento fue utilizar volúmenes más pequeños de 8-10 ml de anestésico local para conseguir únicamente un nivel de bloqueo de D10-D12 al inicio del período de dilatación e incrementarlo ligeramente hasta D10-L2 en fases posteriores del parto. Este método funcionó bien, y empezó la tendencia a utilizar varias dosis y agentes, que ha continuado hasta hoy. Actualmente, la paciente recibe una inyección muy pequeña de 8-10 ml de bupivacaína al 0,25% seguido de una dosis continua durante el resto del parto. La dosis de infusión continua incluye un anestésico local diluido, bupivacaína al 0,0625% con adrenalina y una concentración diluida de sufentanilo (Bonica & McDonald 1995). La combinación se administra a través de una bomba de infusión durante el período de dilatación hasta que la paciente ya está preparada para el expulsivo. Para una explicación más detallada de los diversos aspectos de este método se remite al lector a los siguientes excelentes artículos sobre epidural lumbar para tocólogos: Albright et al 1986, Bonica 1969, Candido & Winnie 1992, Crosby 1990, Gaylard et al 1990, Meiklejohn 1990, Shnider & Levinson 1987, Zarzur & Gonzalves 1992.

El bloqueo epidural caudal se popularizó antes del bloqueo epidural lumbar como método para aliviar el dolor durante el parto. Fue respaldado por los Drs. Cleland e Hingson, firmes defensores de los métodos regionales para aliviar el dolor de las madres, ya a finales de los años 1930 y a principios de los 1940. Por entonces, ganó una gran popularidad, y sin duda habría tenido una aceptación más temprana de la analgesia regional para la dilatación y el parto de no haberse producido complicaciones neurológicas secundarias a la reesterilización del equipo y la contaminación con las soluciones de lavado, que produjeron muchas complicaciones raquídeas que se registraron en la literatura a mediados y finales de los años 1940 y principios de 1950, retrasando significativamente la popularidad y la extensión de la analgesia regional. Actualmente, con las agujas y catéteres desechables, el problema no existe, salvo en situaciones de mala preparación o precauciones estériles subóptimas antes y durante el bloqueo.

El bloqueo caudal, si bien es ideal para la analgesia de la segunda fase, no es totalmente adecuado para aliviar el dolor durante la primera fase, porque debe utilizarse una gran cantidad de anestésico local para obtener una analgesia a nivel de D10 desde donde se sitúa la punta del catéter a nivel S4 o S2. En algunos casos, se ha utilizado un volumen de hasta 20-25 ml para aliviar el dolor de la primera fase. Desde luego, también se bloquean todos los segmentos intermedios, de forma que la paciente tiene un bloqueo simpático resultante importante, con todas las complicaciones que ello conlleva. No obstante, esto se menciona aquí porque es un método eficaz para aliviar el dolor del parto, y había sido básico durante muchos años en la historia de la anestesia en obstetricia. En numerosos textos puede hallarse información más detallada sobre la aplicación de la analgesia caudal (Albright et al 1986, Bonica 1973, Meiklejohn 1990, Shnider & Levinson 1987). No deberíamos seguir sin decir, pero aquí lo mencionaremos –por la importancia para la salud y el bienestar de la madre y el feto o recién nacido– que cada vez que se utilice una técnica de anestesia regional para contrarrestar el dolor materno, antes de utilizar la técnica, el equipo físico y el personal adecuado deben estar preparados, además de la experiencia y aptitudes, para tratar una o todas las complicaciones que puedan aparecer, como hipotensión, toxicidad sistémica o anestesia raquídea alta.

En el análisis final hasta la fecha, ha vuelto ha renacer la epidural para el parto, y se ha aceptado con entusiasmo y reconocimiento. El resurgimiento se ha producido por todos los estudios importantes sobre bajas concentraciones de anestésicos locales, seguido por la adición de opioides. El resultado final ha sido una nueva mezcla que ha resultado mejor que las altas concentraciones anteriores de anestésicos locales epidurales solos. Estas nuevas bajas concentraciones mezcladas con opioides se asocian con una reducción del bloqueo motor materno, y esto lo aprecian mejor la madre y todo el equipo obstétrico responsable de la comodidad primordial de la paciente y encargados de que la paciente dé a luz de forma segura y oportuna (Paech et al 2003). Se cree que el bloqueo motor reducido asociado y la tendencia a una mayor oportunidad de tener un parto espontáneo son esenciales para reducir la cantidad total de anestésico local administrado durante la dilatación, en la segunda fase y en el período expulsivo. El único efecto secundario negativo hasta la fecha es una mayor incidencia de prurito, debido quizás a la adición del opioide (Bucklin et al 2002).

Perfusión epidural continua

La descripción detallada de la técnica para alcanzar la analgesia epidural lumbar está fuera del alcance de este capítulo. Muchos médicos utilizan un único catéter colocado con la punta en el espacio epidural lumbar superior (Gieraerts et al 1992). Para introducir el catéter, prefiero utilizar una aguja de Tuohy a través de la técnica paramedial (Bonica 1980). La perfusión puede empezar una vez colocado el catéter y preparado para su uso inmediato todo el equipo de monitorización y reanimación.

Se utiliza un anestésico con o sin opioide, primero en un bolo de dosis única y seguido de una perfusión continua de la mezcla de elección. La elección más habitual es un único bolo de 8-10 ml de bupivacaína al 0,25% o ropivacaína al 0,2%, inyectado como dosis de carga. Más que dictar agentes y combinaciones específicas, remitimos al lector a artículos recientes con suficiente variación para escoger y utilizarlos en circunstancias y situaciones concretas. Ello normalmente produce una analgesia que se extiende de D10 a L2 (Fig. 52.17). Nuestra solución de perfusión continua preferida contiene bupivacaína al 0,0625% y fentanilo al 0,002% (2 μg/ml). Puede iniciarse a una velocidad de 10-12 ml/h; posteriormente, la solución puede aumentar o disminuir para mantener la analgesia, con el nivel superior en D10. Normalmente, se prepara un contenedor de bolsa pequeña con una solución total de 120 ml. Farmacia puede preparar una mezcla combinando 30 ml de bupivacaína al 0,25%, 60 μg de sufentanilo y 200 μg de adrenalina en una mezcla total en la bolsa de 120 ml de volumen (McIntosh & Rayburn 1991). Es fácil administrar con precisión las cantidades necesarias de fármacos, y la unidad es pequeña y portátil, de forma que es factible la deambulación durante la parte inicial del período de dilatación. Algunos tocólogos lo prefieren en la primera fase inicial, porque creen que favorece la dilatación. Una excepcional ventaja relacionada con la transportabilidad es un casete de medicación con capacidad para una solución de 100 ml, y así se obvia la necesidad

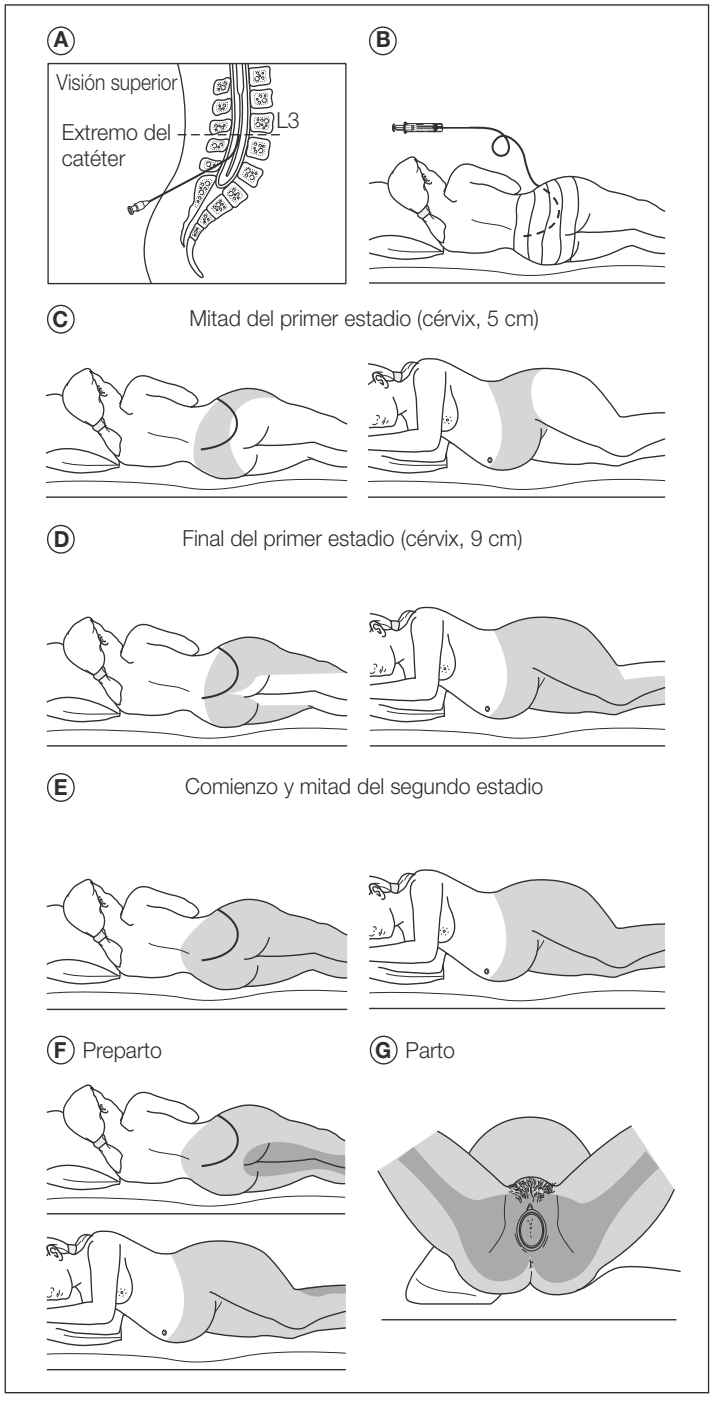


Fig. 52.17• Técnica de analgesia epidural continua, y extensión e intensidad de la analgesia durante el primer y el segundo estadios del parto y el alumbramiento. **A** Aguja epidural y catéter colocados. Tras retirar la aguja, el catéter se fija en la espalda de la paciente, y se administra una dosis de prueba del anestésico local. **B** Si en 5 minutos no se observan signos de inyección intravenosa o subaracnoidea accidental, se inyecta un bolo de 5 ml de anestésico local, con la paciente en posición lateral. **C** Tras observar signos de analgesia epidural de T9-T10 a 1-2, se conecta el catéter a un sistema de infusión continua y se administra la solución a un ritmo de 10-12 ml/h, con la paciente en decúbito lateral y la cabeza elevada 15-20°. **D** Extensión de la analgesia tras 1,5-2 h de infusión. **E** Extensión de la analgesia al comienzo y a la mitad del segundo estadio. **F** Tras la rotación interna, la inyección de un bolo de 10 ml de anestésico local (p. ej., lidocaína al 1%) produce un aumento de la intensidad de la analgesia (zona más sombreada de los segmentos sacros inferiores). **G** La paciente está lista para el parto. Nótese la cuña bajo la cadera derecha y la región inferior, para facilitar el desplazamiento del útero a la izquierda. (Véase el texto, para más detalles.) (De Wall & Melzack 1999, con autorización de Elsevier.)

de tener una botella separada de medicación que necesita un soporte para suspenderla. Actualmente, pueden utilizarse muchas bombas de perfusión.

Durante la dilatación y hasta el expulsivo, si la paciente prefiere estar en la cama, se coloca en decúbito lateral derecho o izquierdo con la parte superior del cuerpo levantada unos 15-20º para prevenir la compresión de la vena cava. En cada hora siguiente, el nivel cefálico de la analgesia se mantiene bastante constante en D10, aunque el nivel caudal tiende a extenderse. Hacia la tercera o cuarta hora, la analgesia suele afectar a todos los segmentos lumbares y sacros (Fig. 52.18). En alrededor del 50-60% de las parturientas, la analgesia sacra es suficiente para la analgesia perineal; ello significa que la segunda fase finaliza de forma cómoda y sin dolor. Si la paciente es explorada antes de la expulsión y la analgesia sacra es incompleta, se le pueden administrar 10 ml de ropivacaína al 3%, lidocaína al 2% (lignocaína) o cloroprocaína al 2% en posición semisentada. Ello suele producir suficiente analgesia y relajación perineal para el período expulsivo.

La extensión de la perfusión epidural continua es el sistema de administración de analgésico epidural controlado por la paciente. Los estudios que han comparado estas dos técnicas muestran ventajas similares para las pacientes, y ninguna diferencia real en las preferencias de las pacientes de una respecto a otra (Bonica 1980, Ferrante et al 1991, Gambling et al 1990). En los últimos años, los estudios confirman el hecho de que si los métodos de perfusión se combinan con opioides, la analgesia eficaz del parto puede mantenerse incluso con concentraciones más bajas de anestésico local. Actualmente, puede disfrutarse de una analgesia comparable, con una incidencia reducida de bloqueo motor con concentraciones de bupivacaína al 0,0625% con el opioide añadido.

Método combinado subaracnoideo-epidural

Se incluye otra técnica porque ha ganado cierta popularidad; es la técnica combinada subaracnoideo-epidural, en la que se pasa una aguja subaracnoidea de calibre 27 a través de una aguja epidural estándar de pared fina de calibre 18, para administrar una pequeña cantidad de opioide subaracnoideo. Primero, se coloca la aguja epidural lumbar y se asegura la entrada habitual en el espacio epidural. Después, la aguja raquídea de pequeño calibre se pasa a través de la aguja epidural hasta contactar con la duramadre. Una vez que la aguja contacta con la duramadre, se hace una punción y se inyecta una pequeña cantidad de opioide para proporcionar analgesia sin producir un bloqueo simpático significativo y sin producir un bloqueo motor significativo de las extremidades inferiores. Algunos conocen este método como «la epidural ambulante» (*walking epidural*), porque la paciente conserva el control muscular de las piernas por ausencia de bloqueo motor, y un buen alivio del dolor en la primera fase por la acción opioide en el espacio subaracnoideo (Norris et al 1998). La última ventaja mencionada es especialmente importante durante la segunda fase, al disminuir, con frecuencia, la incidencia de falta de rotación de la presentación y, en este caso, la madre puede movilizar voluntariamente sus fuerzas expulsivas para aumentar las de dilatación para alcanzar la rotación necesaria y expulsar espontáneamente. En centros con servicios de anestesia obstétrica, el bloqueo epidural continuo o el bloqueo segmentario continuo estándar eran los procedimientos de elección para la mayoría de las parturientas hace 10 años. Los bloqueos caudales continuos se habían utilizado ampliamente, pero como ya se ha mencionado, el mayor uso del bloqueo epidural lumbar continuo lo ha reemplazado totalmente. Aún se utiliza raramente en algunos centros docentes como parte de la técnica epidural de doble catéter. Por desgracia, en EE.UU., el Reino Unido y otros países, existe ahora poca formación sobre la técnica del bloqueo caudal.

Parece que la técnica combinada subaracnoideo-epidural proporciona una analgesia eficaz casi instantáneamente, porque el opioide se

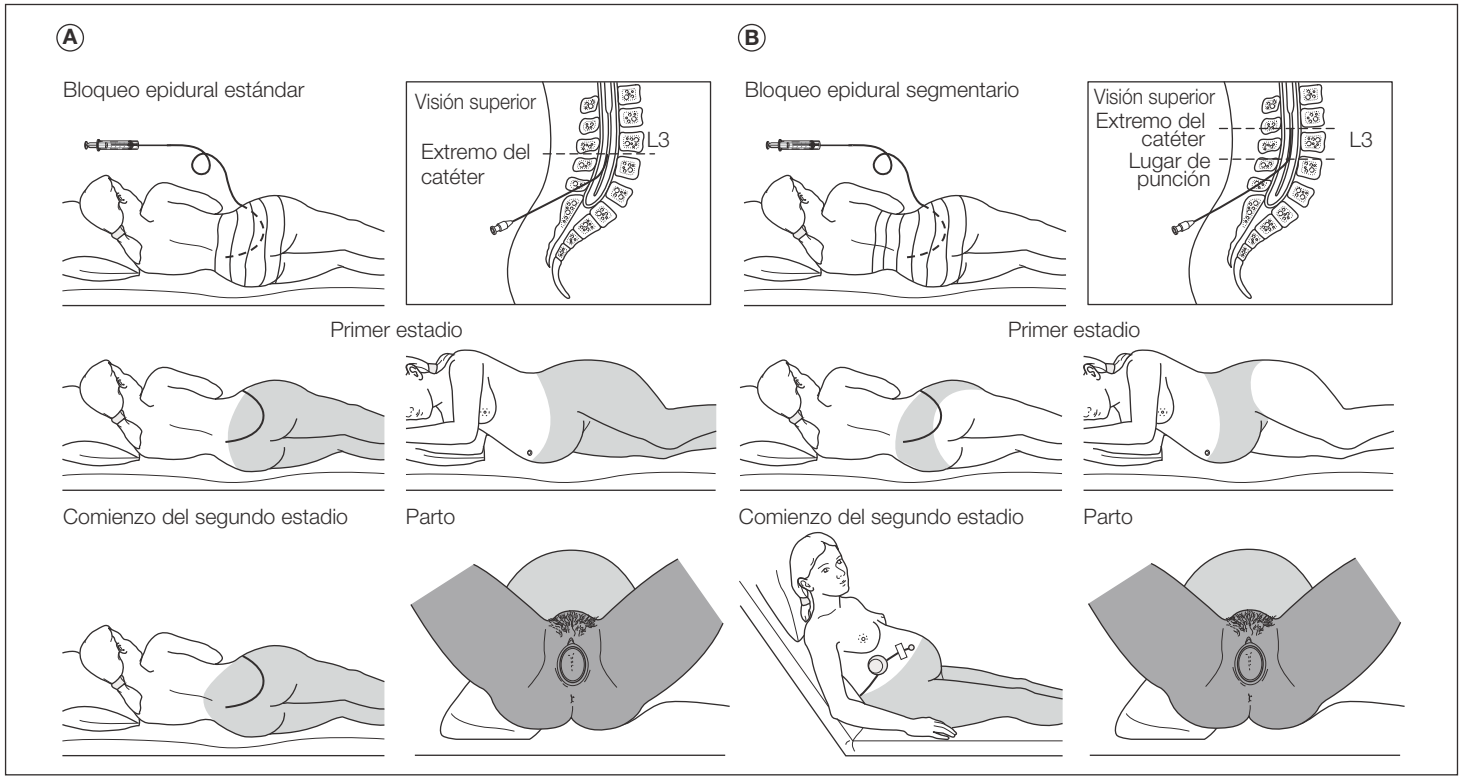


Fig. 52.18•Técnicas de bloqueo epidural lumbar en el parto y alumbramiento vaginal. **A** Técnica continua estándar, que se efectúa del siguiente modo. Tras administrar una infusión de líquido como precarga, se introduce un catéter continuo a través de una aguja colocada en el interespacio L4, y se hace avanzar hasta que su extremo se encuentre en la vértebra L3. Cuando la paciente presenta un dolor moderado, se inyecta una dosis de prueba; si es negativa, se inyectan 10-12 ml de anestésico local (p. ej., bupivacaína al 0,25%) para producir una analgesia que se extienda de T10 a S5. A continuación, se coloca a la paciente de lado, se le administra oxígeno, y frecuentemente se monitoriza. Para conseguir una analgesia continua, cuando reaparece el dolor se administran dosis analgésicas progresivas. Tras la flexión y rotación interna, estando la paciente en la misma posición de semidecúbito, se inyecta una alta concentración de anestésico local para producir relajación y anestesia perineal (sombreado del panel inferior derecho). Para el parto, se coloca una cuña bajo la nalga derecha para desplazar el útero hacia la izquierda, lejos de la vena cava inferior y de la aorta. **B** La técnica de la analgesia epidural segmentaria difiere ligeramente de la técnica estándar: el catéter se coloca más arriba (L2), y en el primer estadio la dosis es de sólo 5-6 ml de anestésico local. Al inicio del dolor perineal, la analgesia se extiende a los segmentos lumbar inferior y sacro, inyectando 10-12 ml de solución analgésica local, con la paciente en posición de Fowler. (De Wall & Melzack, 1999, con autorización de Elsevier.)

inyecta en el espacio subaracnoideo, donde la acción es inmediata. Por tanto, tiene sentido utilizarlo en los casos en los que la paciente aún está lejos del período de dilatación al ser primípara, o cerca de una dilatación de 7 cm como multípara; en estos casos, la paciente puede beneficiarse de una analgesia rápida, y la segunda fase puede controlarse colocando el catéter epidural a través de la aguja epidural. En este momento, existen numerosos artículos sobre la eficacia de este método (Breen et al 2001, Eisenach et al 2000, Norris et al 2001, Wilson et al 2002).

ESTÁNDARES EN ANESTESIA OBSTÉTRICA

Una de las actualizaciones importantes en este capítulo es la siguiente historia y el estado actual de los estándares producidos por la cooperación de organizaciones nacionales desde el punto de vista obstétrico y anestésico. Es importante recordar que los intentos de publicar los estándares de asistencia están llenos de problemas. Pero estoy totalmente a favor del desarrollo de lo que ahora llamamos pautas para el ejercicio de la anestesiología obstétrica, porque en el pasado existieron tantas prácticas variables que, con frecuencia, se prestaba una asistencia no tan óptima.

La historia es realmente bastante breve, porque fue en 1988 cuando la American Society of Anesthesiologists (ASA) estableció los Standards for Conduction Anesthesia in Obstetrics. Como era de esperar, los estándares provocaron una gran discusión; de modo que, en 1990, se redujeron algo y se publicaron como Guidelines for Regional Obstetric Anesthesia. Persistieron durante 8 años, y pasaron una segunda revisión en 1998. Pueden hallarse en el directorio oficial de la ASA.

Desde el punto de vista obstétrico de este tema, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) también tiene material similar relacionado con la anestesia, como las Guidelines for Perinatal Care and the Standards for Obstetric-Gynecologic Service. Desde luego, el ACOG podría desarrollarlos sólo en estrecho contacto y asesoramiento con la ASA. Todos deberían apreciar esta estrecha actitud colaboradora y una muestra del interés común por el bienestar de las pacientes. Las guías de la ASA de anestesia regional obstétrica tienen 10 puntos destacados. Se incluyen aquí porque son guías importantes que, hasta ahora, han persistido desde su inicio.

Pauta 1

La anestesia regional debe iniciarse y mantenerse sólo en lugares que dispongan inmediatamente de equipo y fármacos de reanimación adecuados para controlar los problemas relacionados con el procedimiento.

Pauta 2

La anestesia regional debe ser iniciada por un médico con conocimientos adecuados, y mantenida por o bajo la vigilancia médica de esa persona.

Pauta 3

La anestesia regional no debe administrarse hasta que la paciente haya sido explorada por un individuo cualificado y hasta que el estado materno y fetal y la evolución del parto no hayan sido evaluados por un médico con conocimientos de obstetricia, y que esté disponible de inmediato para supervisar el parto y tratar las complicaciones obstétricas.

Pauta 4

La perfusión intravenosa debe establecerse antes de iniciar la anestesia regional, y mantenerla durante la anestesia regional.

Pauta 5

La anestesia regional para la dilatación y/o el parto vaginal requiere monitorizar las constantes vitales de la parturienta y la frecuencia cardíaca fetal, y ser documentados por un individuo cualificado. Debe utilizarse una monitorización adicional adecuada a la situación clínica de la parturienta y del feto, cuando esté indicado. Cuando se realiza un bloqueo regional extenso para un parto vaginal complicado, deben aplicarse los estándares de la monitorización anestésica básica.

Pauta 6

La anestesia regional para una cesárea requiere aplicar los estándares de la monitorización anestésica básica, y que un médico experto en obstetricia esté disponible de inmediato.

Pauta 7

Debe disponerse inmediatamente de personal cualificado, además del anestesista que asiste a la madre, para asumir la responsabilidad de reanimar al recién nacido.

Pauta 8

Un médico con conocimientos adecuados debe estar disponible de inmediato durante la aplicación de la anestesia regional para tratar las complicaciones anestésicas, hasta que el estado postanestesia de la paciente sea satisfactorio y estable.

Pauta 9

Todas las pacientes que se recuperan de una anestesia regional deben recibir una asistencia postanestesia adecuada. Después de una cesárea y/o un bloqueo regional extenso, deben aplicarse los estándares de la asistencia postanestesia.

Pauta 10

Debería existir una estrategia para garantizar la disponibilidad de un médico en la instalación para tratar las complicaciones y aplicar la reanimación cardiopulmonar a pacientes sometidas a cuidados postanestésicos.

Debe observarse que se da cierta flexibilidad a diferentes departamentos con números variables de médicos y varias aptitudes obstétricas para desarrollar su propia versión o modificación de estas diez pautas. Esta facultad está legalmente justificada con la siguiente frase: «Debido a que la disponibilidad de recursos anestésicos puede variar, los miembros son los responsables de interpretar y establecer las pautas en sus propios centros y consultas». Se acepta que esto es importante por la gran variación entre el ejercicio rural y urbano, y la cobertura de algunas con grandes distancias a superar cuando se declaran situaciones de emergencia. Por último, debe destacarse que las consultas locales siempre deben tener en cuenta primero y sobre todo el bienestar y la salud de la madre y el bebé no nacido, cuando desarrollen estas modificaciones locales.

Pautas para la asistencia perinatal

Las pautas para la asistencia perinatal son distintas a las diez descritas, y se desarrollaron a finales de siglo, en los años 1998 y 1999. Son el producto del trabajo de un grupo de anestesistas y el resultado de numerosas revisiones de los miembros de la ASA en reuniones y a través de comentarios en la página web. Son estrategias de tratamiento muy prácticas y reales, que tienen sentido desde el punto de vista clínico. Sería prudente tener las diez pautas mencionadas anteriormente y las pautas perinatales en cada una y todas las salas de obstetricia, para consultarlas de vez en cuando. Una vez más, debemos destacar que son pautas, y pueden ser modificadas por los directores de anestesia y obstetricia en centros médicos individuales, para ajustarse a sus necesidades específicas y especiales. El objetivo y tamaño de este capítulo no permite incluirlos aquí, pero pueden encontraste en el ejemplar de *Anesthesiology* de febrero de 1999, y también a través de la página web de la ASA (http://www.asahq.org).

PROBLEMAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS EN ANESTESIOLOGÍA OBSTÉTRICA

Cinco importantes libros de texto de anestesia obstétrica señalan que la dificultad respiratoria no identificada es una de las consecuencias más graves a las que los médicos tienen que enfrentarse durante su carrera.

Una de las lecciones más importantes a enseñar al médico joven es proponer formas para evitar verse mezclado en estos desagradables problemas respiratorios o, una vez implicado, cómo encontrar soluciones alternativas que puedan salvar la vida a la madre y al bebé no nacido. Empecemos por el principio y estudiemos por qué la seguridad de las vías respiratorias en la paciente de obstetricia es un problema. Primero, parece que las intubaciones difíciles son más frecuentes en obstetricia. Segundo, parece que algunas embarazadas ganan de forma infrecuente mucho peso en el segundo y tercer trimestre, y presentan tejido redundante en la faringe, que dificulta la identificación de la laringe. Tercero, algunas mamas aumentan de forma que hacen que la inserción de la pala del laringoscopio sea casi imposible por el ángulo con el mango durante su inserción en la intubación. Cuarto, el útero enormemente agrandado ocupa mucho espacio abdominal, y por ello desplaza significativamente al diafragma hacia arriba; ello produce una reducción de la capacidad residual funcional hasta el punto que establece un tiempo más corto de saturación de oxígeno para que se mantenga al 100% y, por tanto, añade otra preocupación al anestesista para apresurarse a hacer la intubación y conseguirlo al primer intento… inmediatamente si es posible. Quinto, la embarazada en decúbito supino con frecuencia sufre hipotensión por obstrucción de la vena cava y reducción del gasto cardíaco. Por tanto, podemos ver que hay muchos factores sanitarios significativos de preocupación para el anestesista, incluso antes de empezar la inducción en la embarazada a intubar.

Se produjo un caso especialmente problemático en el departamento del autor, y los factores contribuyentes son varios de los acabados de detallar. En este caso, la paciente no pudo intubarse, sufrió una hipoxia significativa, tuvo una parada cardíaca y falleció antes de dar a luz a un bebé sano. Otro tema significativo estudia el rendimiento de una vía respiratoria o una traqueostomía de urgencia para salvar la vida de una madre con hipoxia aguda. Cerca del quirófano, esto no es un problema

cuando el cirujano es un especialista en otorrinolaringología o incluso un cirujano general; además, normalmente, estos cirujanos son de ayuda y comprenden que esta emergencia es una emergencia aguda de vías respiratorias por la incapacidad de intubar. También están preparados para iniciar esta vía respiratoria de emergencia en un abrir y cerrar de ojos. El tocólogo debe saber que la cirugía debe retrasarse, a pesar de las circunstancias que pueden intervenir en el desencadenamiento de la crisis y poner, por tanto, al feto en peligro.

Lo que hace estos casos especialmente difíciles es toda la información que aparece en el momento del ensayo. Por ejemplo, si bien los anestesistas que participan en casos de vías respiratorias de emergencia están actuando para salvar la vida del paciente, no sucede así en obstetricia, donde la madre que está sana es puesta en peligro en virtud de dar a luz rápidamente al bebé afectado, que se supone está a segundos o minutos de factores que desencadenan la muerte. El mensaje con el que debemos quedarnos es que los jurados pueden sentir poca o ninguna lástima por colocar a la madre en este riesgo, y se quedan con una madre fallecida y un recién nacido sin madre que lo cuide.

Existen varias opciones que es necesario repetir en cuanto a las posibilidades de la anestesia. Una de ellas incluye el empleo de una de las siguientes opciones anestésicas en la cesárea de emergencia en la que la vía respiratoria es un problema concreto.

- Intubación en estado de vigilia.
- Anestesia regional en forma de bloqueo raquídeo o epidural.
- Anestesia local realizada por el tocólogo.
- Traqueostomía de emergencia realizada por cirujanos cualificados.

Debido a que los problemas seguirán produciéndose con emergencias fetales que dictan un parto de emergencia, quizás deberíamos manifestar que todos los residentes de obstetricia se deberían entrenar en la realización de la anestesia local para la cesárea. Ésta puede ser la única forma de garantizar la seguridad a la madre y un parto lo bastante rápido para proteger al bebé no nacido. Más recientemente, algunos abogados han respaldado el uso de la mascarilla laríngea, pero no es una garantía para la madre; puede ser víctima de un espasmo de las vías respiratorias o de vómitos, o de los dos en el peor caso. Ciertamente, las madres deberían dar un consentimiento informado real antes de someterse a una anestesia general en el que su vida está gravemente en peligro. Ciertamente, esto no se realiza en la actualidad. Muchos de estos casos están desencadenados por una llamada urgente fetal por sospecha de hipoxia fetal. Aparecen las prisas, con frecuencia no coordinadas, en el quirófano, donde una madre se «duerme» sólo para descubrir que no se puede intubar.

Debe observarse que algunas de estas crisis pueden deberse a un escenario funesto de la paciente que no puede intubarse y, además, no puede ventilarse después de la administración de relajantes musculares con el fin de colocar una sonda endotraqueal. Esta catástrofe es una consecuencia grave para madre e hijo. Desencadena un estado de angustia en las salas de parto-quirófano y, generalmente, deja una nube de depresión sobre todos, incluso los remotamente asociados con la situación. Ciertamente, tocólogos y anestesistas deben ser conscientes de la crucial medida de salvar la vida y de dar a luz al bebé de forma que puedan instaurarse medidas de reanimación adecuadas.

OTROS ASPECTOS IMPORTANTES DE LA ASISTENCIA ANESTÉSICA OBSTÉTRICA

Anestesia monitorizada o de reserva para el parto vaginal complicado

La asistencia de anestesia monitorizada es la misma tanto en el área de dilatación y parto como en los quirófanos; comporta básicamente situaciones en las que los anestesistas proporcionan servicios de anestesia específicos para el procedimiento concreto en una paciente. El anestesista presta toda la atención a la paciente, igual que se esperaría de una anestesia general. La responsabilidad incluye todos los aspectos de monitorización y administración de fármacos intravenosos para la comodidad durante el procedimiento. Aquí se incluyen algunos ejemplos.

Retirada de la placenta retenida

Se ha recomendado cualquier anestésico regional, como anestesia raquídea o epidural o incluso anestesia local, y habitualmente proporciona un buen alivio del dolor, con reducción de las complicaciones maternas y satisfacción de la madre. En ciertas situaciones de emergencia, con hemorragia aparente, el anestesista puede elegir entre realizar una anestesia general por la amenaza a la estabilidad y comodidad de la madre, de forma que un tocólogo puede emprender una acción inmediata respecto al tratamiento.

Hemorragia por fragmentos placentarios uterinos retenidos

La nitroglicerina, el sulfato de terbutalina o la anestesia endotraqueal general con agentes halogenados pueden utilizarse para ofrecer condiciones adecuadas al tocólogo para retirar el tejido placentario retenido. El anestesista puede empezar con una dosis baja de nitroglicerina, que puede ser adecuada para la relajación del útero, suficiente para permitir la entrada de la mano del obstetra para extraer los fragmentos placentarios y, al mismo tiempo, puede evitar la complicación de la hipotensión materna que puede acompañar al empleo de terbutalina o de anestesia general.

Bibliografía

Adams J Q, Alexander A M Jr 1958 Alterations in cardiovascular physiology during labour. Obstetrics and Gynecology 12:542–549

Albright G A, Ferguson J E, Joyce T H et al 1986 Anesthesia in obstetrics: maternal, fetal and neonatal aspects, 2nd edn. Butterworths, London

Atlee H B 1956 Natural childbirth. Charles C Thomas, Springfield

Behan R J 1914 Pain. Appleton, New York

Berkley K J 1990 The role of various peripheral afferent fibers in pain sensation produced by distension of the vaginal canal in rats. Pain Suppl 5:S239

Berkley K J, Wood E 1989 Responses to varying intensities of vaginal distension in the awake rat. Society of Neuroscience Abstracts 15:979

Berkley K J, Robbins A, Sato Y 1988 Afferent fibers supplying the uterus in the rat. Journal of Neurophysiology 59:142–163

Berkley K J, Robbins A, Sato Y 1993a Functional differences between afferent fibers in hypogastric and pelvic nerves innervating the female reproductive organs in the rat. Journal of Neurophysiology 69:533–544

Berkley K J, Hubscher C H, Wall P D 1993b Neuronal responses to the stimulation of the cervix, uterus, colon and skin in the rat spinal cord. Pain 69:545–556

Bonica J J 1967 Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia, vol 1. FA Davis, Philadelphia

Bonica J J 1969 Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia, vols 1 and 2. FA Davis, Philadelphia

Bonica J J 1973 Maternal respiratory changes during pregnancy and parturition. In: Marx G F (ed) Parturition and perinatology. FA Davis, Philadelphia

Bonica J J 1980 Obstetric analgesia and anesthesia, 2nd edn. World Federation of Societies of Anaesthesiologists, Amsterdam/University of Washington Press, Seattle

Bonica J J, Hunter C A Jr 1969 Management and dysfunction of the forces of labor. In: Bonica J J (ed) Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia, vol 2. FA Davis, Philadelphia

Bonica J J, McDonald J S 1990 The pain of childbirth. In: Bonica J J (ed) The management of pain, 2nd edn. Lea & Febiger, Malvern, p 1313–1343

Bonica J J, McDonald J S 1995 Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore

Breen T W et al 2001 Combined spinal-epidural analgesia for labor. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management 5:9–13

Brown W A, Manning T, Grodin J 1972 The relationship of antenatal and perinatal variables to the use of drugs in labor. Psychosomatic Medicine 34:119–127

Brownridge P 1991 Treatment options for the relief of pain during childbirth. Drugs 41:69–80

Buchan P C 1980 Emotional stress in childbirth and its modification by variations in obstetric management—epidural analgesia and stress in labor. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 59:319–321
Bucklin B A et al 2002 Intrathecal opioids versus epidural local anesthetics for labor analgesia: a meta-analysis. Regional Anesthesia and Pain Medicine 27:23–30
Caldwell J, Walkie L A, Notarianni L J et al 1978 Maternal and neonatal disposition of pethidine in childbirth—a study using quantitative gas chromatography–mass spectrometry. Life Sciences 22:589–596
Candido K D, Winnie A P 1992 A dual-chambered syringe that allows identification of the epidural space using the loss of resistance techniques with air and with saline. Regional Anesthesia 17:163–165
Carstoniu J, Levytam S, Normal P et al 1994 Nitrous oxide in labor: safety and efficacy assessed by a double-lined placebo controlled study. Anesthesiology 80:30–35
Cleland J G P 1949 Continuous peridural and caudal analgesia in obstetrics. Current Researches in Anesthesia and Analgesia 28:61
Coalson D W, Glosten B 1991 Alternatives to epidural analgesia. Seminars in Perinatology 15:375–385
Cole P V, Nainby-Luxmoore R C 1962 Respiratory volumes in labor. British Medical Journal 1:1118
Crawford J S 1984 Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia, 5th edn. Blackwell, Oxford
Crosby E T 1990 Epidural catheter migration during labour and hypothesis for inadequate analgesia. Canadian Journal of Anesthesia 37:789–793
Cugell D W et al 1953 Pulmonary function in pregnancy: serial observations in normal women. American Review of Tuberculosis 67:568
Davenport-Slack B, Boylan C H 1974 Psychological correlates of childbirth pain. Psychosomatic Medicine 36:215–223
Deutsch H 1955 Psychology of pregnancy, labour and puerperium. In: Greenhill J P (ed) Obstetrics, 11th edn. Saunders, Philadelphia, p 349–360
Dick-Read G 1953 Childbirth without fear. Harper, New York
Edwards W B, Hingson R A 1942 Continuous caudal anesthesia in obstetrics. American Journal of Surgery 57:459
Eisenach J et al 2000 Combined spinal–epidural analgesia in labor. Anesthesiology 92:869
Ferrante F M, Lu L, Jamison S B et al 1991 Patient-controlled epidural analgesia: demand dosing. Anesthesia and Analgesia 73:547–552
Fisher A, Prys-Roberts C 1968 Maternal pulmonary gas exchange: a study during normal labor and external blockade. Anesthesia 23:350–355
Ford C S 1945 A comparative study of human reproduction. Yale University Press, New Haven
Freedman L Z, Ferguson V S 1950 The question of 'painless childbirth' in primitive cultures. American Journal of Orthopsychiatry 20:363–379
Fridh G, Kopare T, Gaston-Johansson F et al 1988 Factors associated with more intense labor pain. Research in Nursing and Health 11:117–124
Gabbe S G 1991 Obstetrics—normal and problem pregnancies, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh
Gambling D R, McMorland G H, Yu P et al 1990 Comparison of patient-controlled epidural analgesia and conventional intermittent 'top-up' injections during labor. Anesthesia and Analgesia 70:256–261
Gaston-Johansson F, Fridh G, Turner-Norvell K 1988 Progression of labor pain in primiparas and multiparas. Nursing Research 37:86–90
Gaylard D 1990 Epidural analgesia by continuous infusion. In: Reynolds F (ed) Epidural and spinal blockade in obstetrics. Baillière Tindall, London, p 49–58
Gerdin A, Salmonson T, Lindberg B et al 1990 Maternal kinetics of morphine during labor. Journal of Perinatal Medicine 18:479–487
Gieraerts R, Van Zundert A, De Wolf A et al 1992 Ten ml bupivicaine 0.125% with 12.5 μg epinephrine is a reliable epidural test dose to detect inadvertent intravascular injection in obstetric patients. A double-blind study. Acta Anaethesiologica Scandinavica 36:656–659
Glassenberg R 1991 General anesthesia and maternal mortality. Seminars in Perinatology 15:386–396
Hansen J M, Ueland K 1966 The influence of caudal analgesia on cardiovascular dynamics during normal labour and delivery. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 23(suppl 10):449–452
Hayes J R, Kennedy T L, Ardill J et al 1972 Stimulation of gastrin release by catecholamines. Lancet 1:819–821
Head H 1893 On disturbances of sensation with special reference to the pain of visceral disease. Brain 16:1
Hendricks C H, Quilligan E J 1956 Cardiac output during labor. American Journal of Obstetrics and Gynecology 71:953–972
Holdsworth J D 1978 Relationships between stomach contents and analgesia in labour. British Journal of Anaesthesia 50:1145–1148
Huch A, Huch R, Schneider H et al 1977 Continuous transcutaneous monitoring of fetal oxygen tension during labour. British Journal of Obstetrics and Gynecology 84(suppl 1):1–39
Hughey M J, McElin T W, Young T 1978 Maternal and fetal outcome of Lamaze-prepared patients. Obstetrics and Gynecology 51:643–647
Huszar G, Cabrol D, Naftolin F 1986 The relationship between myometrical contractility and cervical maturation. In: Huszar G (ed) The physiology and biochemistry of the uterus in pregnancy and labor. CRC Press, Boca Raton
Jouppilla R 1977 The effect of segmental epidural analgesia on hormonal and metabolic changes during labour. Acta Universitatis Ouluensis, series D, Medica no. 16, Anesthesiologica no. 2
Kawatani M, de Groat W C 1991 A large proportion of afferent neurons innervating the uterine cervix of the cat contain VIP and other neuropeptides. Cell and Tissue Research 266(l):191–196
Kawatani M, Takeshige C, Narasimhan S et al 1986 An analysis of the afferent and efferent pathways to the uterus of the cat using axonal tracing techniques. Society of Neuroscience Abstracts 12:1055
Klink E W 1953 Perineal nerve block: an anatomic and clinical study in the female. Obstetrics and Gynecology 1:137–146
Lamaze F 1956 Qu'est-ce que l'accouchement sans douleur par la méthode psychoprophylactique? Ses principles, sa réalization, ses résultants. Savoir et Connâitre, Paris
Lamaze F, Vellay P 1952 L'accouchement sans douleur par la methode psycholophysique: premiers resultats portant sur 500 cas. Gazette Medicale de France 59:1445
Le Guen H 2001 Comparison of fentanyl and sufentanil in combination with bupivacaine for patient-controlled epidural analgesia during labor. Journal of Clinical Anesthesia 13:98–102
Lederman R P, McCann D S, Work B et al 1977 Endogenous plasma epinephrine and norepinephrine in last-trimester pregnancy and labour. American Journal of Obstetrics and Gynecology 129:5–8
Lederman R P, Lederman E, Work B A Jr et al 1978 The relationship of maternal anxiety, plasma catecholamines, and plasma cortisol to progress in labor. American Journal of Obstetrics and Gynecology 132:495–500
Lee R 1844 Lectures on the theory and practice of midwifery. Barrington and Hoswell, Philadelphia
Lees M M, Scott D B, Kerr M G 1970 Haemodynamic changes associated with labour. Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth 77:29–36
Lieberman E 2002 Unintended effects of epidural analgesia during labor: a systematic review. American Journal of Obstetric Gynecology 186(5 suppl):S31–S68
Lowe N K 1989 Explaining the pain of active labor: the importance of maternal confidence. Research in Nursing and Health 12:237–245
McIntosh D G, Rayburn W F 1991 Patient controlled analgesia in obstetrics and gynecology. Obstetrics and Gynecology 70:202–204
Marx G F, Greene N M 1964 Maternal lactate, pyruvate and excess lactate production during labor and delivery. American Journal of Obstetrics and Gynecology 90:786–793
Marx G F, Katsnelson T 1992 The introduction of nitrous oxide into obstetrics. Obstetrics and Gynecology 80:715–718
Meiklejohn B H 1990 Distance from the skin to the lumbar epidural space in an obstetric population. Regional Anesthesia 3:134–136
Melzack R 1984 The myth of painless childbirth. The John J. Bonica Lecture. Pain 19:321
Melzack R, Taenzer P, Felman P et al 1981 Labour is still painful after prepared childbirth training. Canadian Medical Association Journal 125:357–363
Moir D D, Willocks J 1967 Management of inordinate uterine action under continuous epidural analgesia. British Medical Journal 3:395–400
Moore D C, Batra M S 1981 The components of an effective test dose prior to epidural block. Anesthesiology 55:693–696
Morishima H O, Pedersen H, Finster M 1978 The influence of maternal psychological stress on the fetus. American Journal of Obstetrics and Gynecology 131:286–290
Morishima H O, Pedersen H, Finster M 1980 Effects of pain on mother, labor and fetus. In: Marx G F, Bassel G M (eds) Obstetric analgesia and anesthesia. Elsevier/North Holland, Amsterdam, p 197–210
Myers R E 1975 Maternal psychological stress and fetal asphyxia: a study in the monkey. American Journal of Obstetrics and Gynecology 122:47–59
Nelson K E 2002 A comparison of intrathecal fentanyl and sufentanil for labor analgesia. Anesthesiology 96:1070
Nettlebladt P, Fagerstrom C F, Uddenberg N 1976 The significance of reported childbirth pain. Journal of Psychosomatic Research 20:215–221
Nimmo W S, Wilson J, Prescott L F 1975 Narcotic analgesics and delayed gastric emptying during labour. Lancet i:890
Norman P H, Kavanagh B, Daley M D et al 1992 Nitrous oxide analgesia in labour. Anesthesia and Analgesia 74:S222 (Abstract)
Norr K L, Block C R, Charles A et al 1977 Explaining pain and enjoyment in childbirth. Journal of Health and Social Behavior 18:260–275
Norris M C, Fogel S T, Holtman B 1998 Intrathecal sufentanil (5 vs. 10 microg.) for labor analgesia: efficacy and side effects. Regional Anesthesia and Pain in Medicine 23:252–257
Norris M C et al 2001 Combined spinal–epidural versus epidural labor analgesia. Anesthesiology 95:913–920
Ohno H, Yamashita K, Yahata T et al 1986 Maternal plasma concentrations of catecholamines and cyclic nucleotides during labor and following delivery. Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology 51:183–194
Paech M et al 2003 Newer techniques of labor analgesia. Anesthesiology Clinics of North America 21:1–17
Peabody J L 1979 Transcutaneous oxygen measurement to evaluate drug effect. Clinical Perinatology 6:109–121
Pearson J F, Davies P 1973 The effect of continuous epidural analgesia on the acid-base status of maternal arterial blood during the first state of labour. Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth 80:218–224
Pearson J F, Davies P 1974 The effect of continuous lumbar epidural analgesia on the acid-base status of maternal arterial blood during the first state of labour. Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth 81:975–979
Peters L C, Kristal M B, Komisaruk B 1987 Sensory innervation of the external and internal genitalia of the female rat. Brain Research 402:199–204
Prowse C M, Gaensler E A 1965 Respiratory and acid-base changes during pregnancy. Anesthesiology 26:381–392
Ramanathan S 1988 Obstetric anesthesia. Lea & Febiger, Philadelphia
Reading A E, Cox D N 1985 Psychosocial predictors of labor pain. Pain 22:309–315
Robson S C, Dunlop W, Boys R J et al 1987 Cardiac output during labour. British Medical Journal 295:1169–1172
Rosaeg O P, Kitts J B, Koren G et al 1992 Maternal and fetal effects of intravenous patient-controlled fentanyl analgesia during labour in a thrombocytopenic parturient. Canadian Journal of Anesthesia 39:277–281
Sangoul F, Fox G S, Houle G L 1975 Effect of regional analgesia on maternal oxygen consumption during the first stage of labor. American Journal of Obstetrics and Gynecology 121:1080
Scott J R, Rose N B 1976 Effect of psychoprophylaxis on labor and delivery in primiparas. New England Journal of Medicine 294:1205–1207

Scott-Palmer J, Skevington S M 1981 Pain during childbirth and menstruation: a study of locus of control. Journal of Psychosomatic Research 25:151

Shnider S M, Levinson G 1986 Anesthesia for obstetrics, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore

Shnider S M, Levinson G 1987 Anesthesia for obstetrics, 3rd edn. Williams & Wilkins, Philadelphia

Shnider G, Birken R A, Poindexter A N 1979 A comparison of netilmicin and gentamicin in the treatment of pelvic infections. Obstetrics and Gynecology 54:554–557

Stewart D E 1982 Psychiatric symptoms following attempted natural childbirth. Canadian Medical Association Journal 127:713–716

Stocche R M 2001 Effects of intrathecal sufentanil on plasma oxytocin and cortisol concentrations in women during the first stage of labor. Regional Anesthesia and Pain Medicine 26:545–550

Swart F, Abboud T K, Zhu J et al 1991 Desflurance analgesia in obstetrics: maternal and neonatal effects. Anesthesiology 75:A844 (Abstract)

Thalme B, Belfrage P, Raabe N 1974 Lumbar epidural analgesia in labour. Acta Obstetrica et Gynaecologica Scandinavica 53:27–35, 113–119

Tomkinson J et al 1982 Report on confidential inquiries into maternal death in England and Wales 1976–1978. Report on Health and Social Subjects no. 16. HMSO, London

Wall P D, Melzack R 1999 Textbook of pain. Churchill Livingstone, Edinburgh

Wilson M J et al 2002 Randomized controlled trial comparing traditional with two 'mobile' epidural techniques: anesthetic and analgesic efficacy. Anesthesiology 97:1567–1575

Zador G, Nilsson B A 1974 Low dose intermittent epidural anesthesia with lidocaine for vaginal delivery. 2. Influence of labour and fetal acid-base status. Acta Obstetrica et Gynaecologica Scandinavica Supplementum 34:17

Zador G, Englesson S, Nilsson B A 1974 Low dose intermittent epidural anaesthesia with lidocaine for vaginal delivery. I. Clinical efficacy and lidocaine concentrations in maternal, foetal, and umbilical cord blood. Acta Obstetrica et Gynaecologica Scandinavica Supplement 3:16

Zarzur E, Gonzalves J J 1992 The resistance of the human dura mater to needle penetration. Regional Anesthesia 17:216–218

Zuckerman M, Nurnberger J I, Gardiner S H et al 1963 Psychological correlates of somatic complaints in pregnancy and difficulty in childbirth. Journal of Consulting and Clinical Psychology 27:324–329

CAPÍTULO 53

Dolor orofacial y dental agudo y crónico

Raymond A. Dionne, Hyungsuk Kim y Sharon M. Gordon

Resumen

En la mentalidad de muchos pacientes se asocia la odontología con dolor, con lo que se crea una barrera capaz de dificultar el cumplimiento de los necesarios cuidados conservadores y preventivos.

El dolor detectado en la región orofacial se transmite principalmente por los nervios del sistema trigeminal, que se proyecta en el núcleo caudado de la médula, que es el equivalente funcional del asta dorsal de la médula.

Desde el tronco cerebral, se proyectan fibras a través del tracto trigeminotalámico, hasta el tálamo y, eventualmente, hasta el córtex. El dolor puede aumentar por convergencia central, inflamación de la mucosa oral y por la aparición de sensibilización central. El dolor agudo es más fácil de prevenir y combatir mediante estrategias periféricas que atenúan las entradas nociceptivas en el receptor, bloqueando los mecanismos inflamatorios, por ejemplo, mediante la administración preoperatoria de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El bloqueo de los impulsos nociceptivos con anestésicos locales limita asimismo las entradas nociceptivas que contribuyen a la aparición de sensibilización central. Las estrategias centrales, como la administración sistémica de opioides, es efectiva, pero limitada por la frecuente aparición de efectos adversos en pacientes ambulatorios.

El modelo quirúrgico oral de dolor agudo e inflamación es el que se utiliza con mayor frecuencia como modelo de dolor agudo, y hace posible su generalización a otras formas de dolor agudo posquirúrgico. Combinado con sondas de microdiálisis implantadas en la submucosa, es útil como modelo *in vivo* para evaluar las relaciones dinámicas entre la liberación de mediadores inflamatorios y el dolor clínico agudo.

El manejo del dolor orofacial crónico es un dilema terapéutico, puesto que no existe un acuerdo generalmente aceptado sobre la etiología del dolor orofacial, su historia natural y la efectividad, seguridad e indicaciones de la mayoría de procedimientos terapéuticos. Muchos fármacos, artilugios y maniobras terapéuticas empleadas en el dolor orofacial crónico no se han visto confirmadas en la práctica clínica. El naproxeno ha demostrado su eficacia para aliviar el dolor a las 3-6 semanas de tratamiento, pero su uso continuado debe contrapesarse con los efectos adversos digestivos de los AINE. Las benzodiacepinas también alivian el dolor musculoesquelético en la región orofacial, pero deben utilizarse solamente durante 2-4 semanas. Se ha demostrado que los antidepresivos, en dosis inferiores a las antidepresivas, atenúan el dolor orofacial. Los opioides están indicados en los pacientes que no responden a otras modalidades terapéuticas, pero requieren una estrecha vigilancia y control para minimizar la aparición de intolerancias y dependencias.

INTRODUCCIÓN

El dolor ha estado asociado siempre con la odontología, y ha motivado el empleo continuo de fármacos para prevenirlo, bloquearlo o atenuarlo antes y después de la intervención. A pesar de la eficacia de la anestesia local, muchos procedimientos quirúrgicos pueden ocasionar dolor postoperatorio considerable, edema y trismo durante varios días después de la operación. El dolor deficientemente controlado en el período perioperatorio aumenta la ansiedad de cara a futuras intervenciones dentales, y es causa de cancelaciones y retrasos en las citas de control (Berggren & Meinert 1984, Dionne et al 1998, Gatchel et al 1983). El control eficaz del dolor orofacial facilita la administración de las medidas terapéuticas, rebaja la ansiedad hacia la odontología y puede contribuir a mejorar la salud oral al estimular la odontología preventiva, que será siempre una alternativa mejor que la atención de urgencia por desidia del paciente.

Además de los incidentes moleculares asociados a la lesión de los tejidos, la inflamación, la aparición de sensibilización y la activación de las vías ascendentes y descendentes, actualmente se reconoce la contribución de los factores genéticos y de sexo en las variaciones individuales de la percepción del dolor, su procesamiento y la respuesta frente a los estímulos nociceptivos. Las variaciones individuales en la experiencia del dolor se explican tradicionalmente por una serie de factores, como la influencia cultural y psicológica; pero estudios recientes en el dolor orofacial experimental y clínico, muestran diferencias fenotípicas de la sensibilidad frente al dolor, posiblemente debidas a factores genéticos (Kim et al 2003, 2004, Zubieta et al 2003). Las variaciones genéticas entre los pacientes, junto con otras causas de variación, proporcionan una base fisiológica para la diferenciación individual del dolor, así como un tratamiento del dolor personalizado y racionalizado.

El tipo de fármaco utilizado para tratar el dolor asociado con las alteraciones temporomandibulares (ATM) varía desde cursos cortos de tratamiento con AINE y relajantes musculares para los dolores en los que la causa probable es muscular, a la administración crónica de antidepresivos para dolores mal caracterizados. Una revisión sistemática reciente de dolor crónico orofacial identificó sólo 11 estudios clínicos que cumplían los criterios mínimos de calidad científica (List et al 2003), en los que la mayor parte de las modalidades terapéuticas utilizadas se clasificaban en la categoría de práctica clínica no validada. Los pacientes que consultan por dolor orofacial crónico esperan recibir tratamiento para el dolor, incluso con medicamentos que muchas veces pueden presentar un riesgo de complicaciones significativo con la administración crónica (p. ej., AINE). En ausencia de estudios que proporcionen una base de videncia para los pacientes con dolor orofacial crónico, las recomendaciones se extrapolan de tratamientos para otras indicaciones.

En este capítulo se revisa la fisiología de la percepción del dolor de la región orofacial, los fármacos y las modalidades empleados para prevenir y tratar el dolor agudo, así como la limitada evidencia disponible en al tratamiento del dolor orofacial crónico.

VÍAS DEL DOLOR OROFACIAL

Transducción y transmisión del dolor en la región orofacial

La detección de los estímulos nociceptivos en la región orofacial y la codificación del dolor corre principalmente a cargo de los nervios del sistema trigeminal (Fig. 53.1). El nervio trigémino, o quinto par craneal, es el más grande de todos los nervios craneales; sus tres ramas (oftálmica, maxilar y mandibular) inervan casi toda la

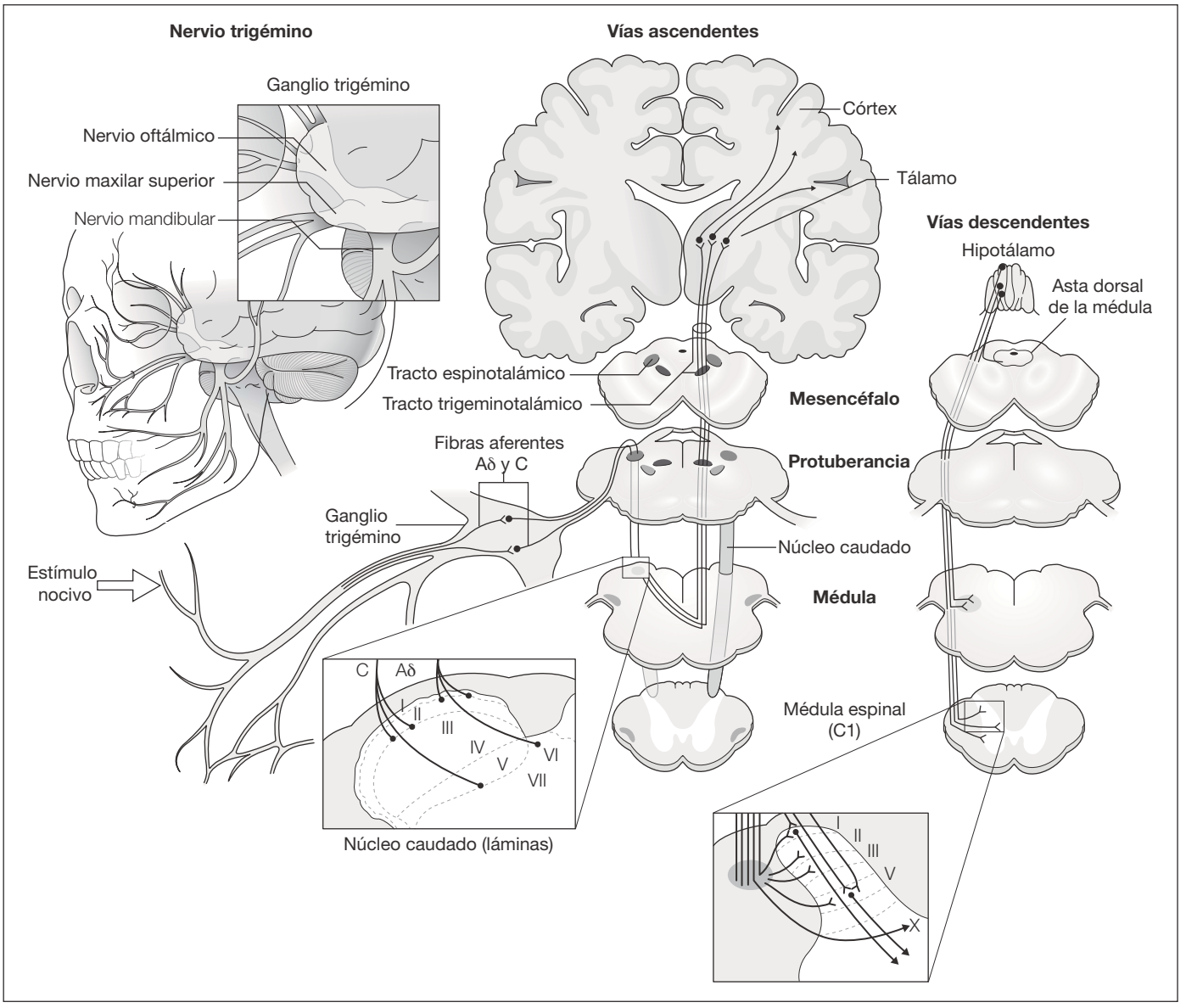


Fig. 53.1•La detección de estímulos nocivos en la región orofacial está a cargo, principalmente, de los nervios del sistema trigeminal (cuadro superior izquierdo). Las vías aferentes Aδ y C establecen sinapsis en el núcleo caudado de la médula (cuadro inferior izquierdo) y se transmiten por el tracto o fascículo trigeminotalámico hasta el tálamo y, desde allí, hasta la corteza cerebral (cuadro medio). Las vías descendentes del hipotálamo (cuadro derecho) modulan la transmisión rostral del dolor como parte del sistema inhibidor del dolor endógeno.

cara y la zona anterior del cuero cabelludo. El trigémino también inerva los dientes y la mucosa bucal, encías, cavidades nasales, senos, meninges, arcadas dentarias, músculos y dos tercios anteriores de la lengua. El nervio facial (séptimo par craneal) codifica el dolor de la piel de la región mastoidea y del conducto auditivo externo; la mayor parte de la función de este nervio se desenvuelve en el sentido del gusto. El nervio glosofaríngeo (noveno par craneal) inerva la parte posterior de la lengua, la región amigdalar, la cavidad timpánica y el antro, así como las zonas oronasales de la faringe. El nervio vago (décimo par craneal) inerva la laringe, parte del oído y el conducto auditivo externo. En su conjunto, estos nervios craneales proporcionan la inervación periférica necesaria para la detección del dolor cutáneo y dental (Hargreaves & Milam 2002).

Modulación del dolor en el tronco cerebral

Las fibras Aδ y las fibras C de la región orofacial transmiten las señales nociceptivas, principalmente, a través de las ramas del nervio trigémino hasta el núcleo caudado del trigémino. La información nociceptiva de otras regiones orofaciales, se transporta por otros nervios craneales. La mayoría de datos clínicos y de laboratorio indican que el núcleo caudado es la principal parada del tronco cerebral para la información nociceptiva del trigémino (Sessle 2000). El núcleo caudado se localiza en la médula; su estructura laminar, el tipo de células y la forma de procesar las señales nociceptivas son semejantes a las del asta dorsal de la médula espinal. Las aferencias de pequeño diámetro que conducen la información nociceptiva de variados tejidos craneofaciales terminan, predominantemente, en el núcleo caudado, en sus láminas I, II, V y VI (Fig. 53.1, cuadro). Por el contrario, las fibras A primarias aferentes, que conducen la información mecanosensitiva (táctil) de umbral bajo, terminan principalmente en los componentes más rostrales del complejo encefálico trigeminal y en las láminas III-IV del núcleo caudado. El aumento de los marcadores inmunocitoquímicos de actividad neuronal en las neuronas del núcleo caudado, después de la estimulación nociceptiva de los tejidos craneofaciales

(Sessle 2000), y los estudios con microelectrodos indican que en el núcleo caudado existen muchas neuronas que se activan por estímulos nociceptivos cutáneos de la región craneofacial. Por este motivo, al núcleo caudado se le ha denominado *asta medular dorsal* (Sessle & Iwata 2001).

El núcleo caudado, como el asta dorsal de la médula espinal, consta de cuatro componentes principales relacionados con el procesamiento de los estímulos nocivos. Las terminales centrales de las fibras aferentes, las neuronas de los circuitos locales, las neuronas de proyección y las neuronas descendentes (Fig. 53.1). Las fibras nociceptivas primarias (p. ej., fibras Aδ y C) penetran en el asta medular dorsal a través del tracto trigeminal, y terminan principalmente en las láminas I, II y V. Las fibras aferentes nociceptivas primarias transmiten información por liberación de neuropéptidos en las sinapsis (p. ej., sustancia P y el péptido calcitonina de relación genética) y aminoácidos (p. ej., glutamato).

El segundo componente del asta medular dorsal, las neuronas de los circuitos locales, consta de dos subtipos: las células en islotes y las células en tallo. Las células en islotes se encuentran en la lámina II, y se cree que son interneuronas inhibidoras que utilizan el GABA o las encefalinas como neurotransmisores. Las células en tallo se localizan principalmente en la unión entre la lámina I y la II, y se supone que actúan como interneuronas excitadoras que conducen los estímulos nociceptivos desde los aferentes primarios hasta las neuronas de proyección localizadas en la lámina I. Las neuronas de los circuitos locales desempeñan un papel decisivo en la conducción y modelación de las señales nociceptivas desde los aferentes primarios hasta las neuronas de proyección.

El tercer componente del asta dorsal está formado por las neuronas de proyección. Las neuronas de proyección y las neuronas de los circuitos locales que codifican la información nociceptiva pueden dividirse en dos grandes grupos: las neuronas de rango dinámico amplio y las neuronas específicas nociceptivas. Las neuronas de rango dinámico amplio se activan con estímulos mecánicos débiles, pero responden con la máxima intensidad a los estímulos lesivos tisulares potencialmente intensos. Por el contrario, las neuronas específicas nociceptivas responden solamente a los estímulos nocivos intensos mecánicos, térmicos y químicos.

En los primates, la mayor proyección del tronco encefálico para la información nociceptiva de las estructuras orales y craneofaciales es el fascículo o tracto trigeminotalámico. Este tracto está compuesto por axones de neuronas de rango dinámico amplio y de neuronas específicas nociceptivas. Estos axones cruzan hacia el lado opuesto de la médula, y ascienden rostralmente hacia el tálamo. Desde el tálamo, unas neuronas adicionales conducen esta información hasta la corteza cerebral. Los axones colaterales del tracto trigeminotalámico terminan en la formación reticular medular rostral y en la sustancia gris periacueductal. Las neuronas de los circuitos locales y las neuronas de proyección codifican información sobre la localización, intensidad, duración y tipo del estímulo nocivo.

El cuarto componente del asta dorsal está formado por las terminaciones de las neuronas descendentes. Estas neuronas forman un componente importante del sistema modulador del dolor endógeno. Como el córtex cerebral es un importante centro para integrar todas las modalidades perceptivas con las funciones más altas, como la expectación o el recuerdo de acontecimientos anteriores, no es sorprendente que el córtex esté involucrado en la percepción y respuesta al dolor. La evidencia indica que el córtex cerebral está comprometido en el aspecto discriminatorio sensorial del dolor, y que incluso puede activar el sistema analgésico endógeno que representaría su componente más rostral (Hargreaves & Milam 2002).

PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS QUE AUMENTAN EL DOLOR

Convergencia central de las neuronas señalizadoras del dolor orofacial

Muchas neuronas nociceptivas y de rango dinámico amplio pueden excitarse por estimulación exclusiva de los campos receptivos mucosos o cutáneos que, según parece, desempeñan un papel muy importante en la localización, detección y discriminación de los estímulos nocivos superficiales. Estas neuronas pueden excitarse, asimismo, por aferentes periféricos de otros tejidos, como los vasos sanguíneos cerebrales, la pulpa dental, la articulación temporomandibular y los músculos. Los extensos patrones de estímulos aferentes convergentes son característicos de las neuronas de rango dinámico amplio y de las neuronas específicas nociceptivas del núcleo caudado. La presencia de un campo cutáneo, así como de un campo receptivo profundo, para la mayoría de estas neuronas supone unas condiciones que podrían explicar la mala localización del dolor profundo y su contribución a la extensión y referencia clásicas del dolor profundo en la articulación temporomandibular y musculatura asociada. La mala localización del dolor y la frecuencia de dolor referido en la mayoría de dolores dentales y cefálicos, puede relacionarse asimismo con los patrones de convergencia análogos de la pulpa dental y de los aferentes cerebrovasculares sobre las neuronas nociceptivas.

Inflamación de la mucosa oral

Como en la piel y en la mucosa digestiva, las células de la cavidad oral participan en la regulación de las defensas del organismo hospedador durante el proceso de la inflamación. Además de los macrófagos y de las células T, células residentes de la mucosa oral, como los queratinocitos, células epidermales, células epiteliales y fibroblastos gingivales, se produce citocina proinflamatoria y mediadores de la inflamación. Las citocinas actúan fijándose a los receptores celulares que, a su vez, emiten señales a través de segundos mensajeros. Un grupo de segundos mensajeros deriva de la hidrólisis de los fosfolípidos de membrana por la fosfolipasa A_2, que genera ácido araquidónico, un precursor de eicosanoides. La prostaglandina E_2 (PGE_2) se produce por conversión del ácido araquidónico siguiendo el ciclo de la ciclooxigenasa (COX) (revisado por Gemmell 1997), esencial para la corregulación de la producción de proteasa (He et al 2002).

La estomatitis es la inflamación de las membranas mucosas de la cavidad oral y de la orofaringe, y se caracteriza por eritema, edema y atrofia, con progresión frecuente hacia la ulceración (Fig. 53.2). Se ha demostrado la amplia incidencia de los índices de estomatitis, de hasta el 97%, en pacientes con cáncer sometidos a tratamiento inmunosupresor (Clarkson et al 2004). La presentación clínica y la descripción de las distintas fases de progresión está bien establecida, y se produce poco después de la aplicación de radioterapia y quimioterapia. La fase inflamatoria inicial se caracteriza por reclutamiento celular y liberación de citocina de las células inflamatorias y de los tejidos epiteliales. Su acción posterior incita la cascada inflamatoria y las contingencias celulares que conducen a las lesiones de las mucosas (Fig. 53.2). La colonización bacteriana puede ocasionar una infección secundaria, con ruptura de la integridad de la mucosa, que sirve de puerta de entrada a los microorganismos, que perpetúan lesiones tisulares secundarias a la liberación de productos bacterianos tóxicos (como lipopolisacáridos) y producen atrofia, ulceración mucosa y, ocasionalmente, sepsis.

Muchos mecanismos inflamatorios que inician la lesión de los tejidos también activan nociceptores, y se ven envueltos en la sínte-

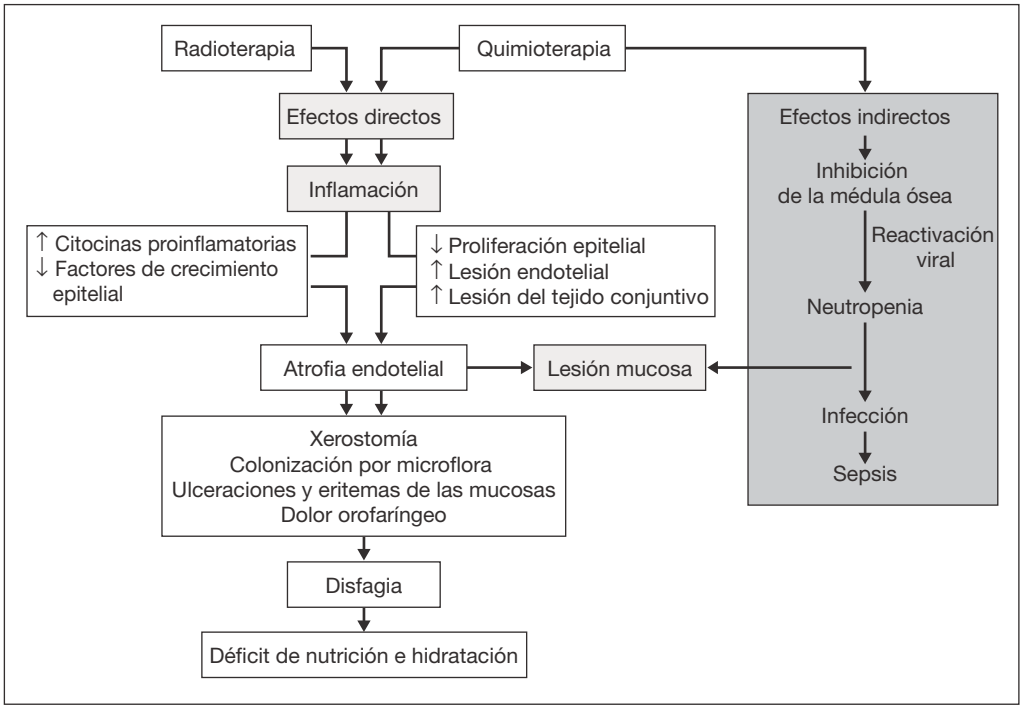


Fig. 53.2• Las lesiones mucosas secundarias a radioterapia se caracterizan por la formación de edema y atrofia, que suele progresar hacia la ulceración. Los efectos inflamatorios de las citocinas contribuyen a la señalización de la mucosa, la cascada inflamatoria consecutiva y la sobrerregulación de proteólisis y apoptosis.

sis y liberación precoz de citocinas proinflamatorias, mediadores de la inflamación y neuropéptidos. Por ejemplo, se ha observado que las citocinas regulan la expresión de sustancia P en las neuronas simpáticas, y que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) induce actividad nociceptiva cuando se aplica al nervio ciático en un modelo de dolor de la rata (Sorkin et al 2000). Las evidencias indican que los neuropéptidos regulan la secreción de citocinas (Levite & Chowers 2001), y que las citocinas incitan dolor a través de la agresión inflamatoria (Fukuoka et al 1994, Kidd et al 2001, Wolf et al 1997). Los estudios realizados en animales sobre el papel del TNF-α en el dolor señalan que induce directamente actividad nociceptiva (Cunha et al 1992, Sommer et al 1998a) y conducta dolorosa (Sorkin et al 2000). Estas investigaciones se han acompañado de otras que demuestran que los tratamientos anti TNF-α reducen la conducta dolorosa en los modelos animales (Ribeiro 2000, Sommer et al 1998b, 1999) El TNF-α promueve la expresión de COX-2, que conduce a la formación de PGE_2 y de otros mediadores inflamatorios importantes para la nocicepción (Chen 2001, Fournier et al 2001), mientras que la talidomida, un inhibidor de la producción de TNF-α, inhibe la inducción de COX-2 y la síntesis de prostaglandinas *in vitro* (Fujita et al 2001) y minimiza la hiperalgesia *in vivo* (Ribeiro et al 2000, Sommer et al 1997).

En conjunto, todo esto sugiere que la acción proinflamatoria de las citocinas contribuye a la patogénesis de la estomatitis a través de la respuesta de las células inflamatorias a la señalización mucosa, la cascada inflamatoria resultante y la sobrerregulación de proteólisis y apoptosis.

Desarrollo de la sensibilización central

La convergencia de impulsos aferentes de la región orofacial también puede contribuir a cambios neuronales centrales, que pueden estar inducidos por inflamación o lesiones de los tejidos periféricos y de los nervios. La barrera nociceptiva aferente puede producir alteraciones funcionales prolongadas en el núcleo caudado, conocidas como sensibilización central. Por ejemplo, la actividad nociceptiva aferente causada por lesión o inflamación de la pulpa dental, la articulación temporomandibular o la musculatura orofacial induce actividad espontánea, expansión del campo de recepción, descenso del umbral de activación y refuerzo de las respuestas de las neuronas de rango dinámico amplio y específicas nociceptivas del núcleo caudado, todo lo cual puede incluir un aumento gradual de la respuesta a diversas series de estímulos nocivos repetidos (Sessle & Iwata 2001). La sensibilización periférica también puede contribuir a hiperalgesia y alodinia por incremento de la excitabilidad y descenso del umbral de activación de los aferentes primarios. De este modo, muchos dolores orofaciales pueden generar una mezcla de fenómenos periféricos y de sensibilización central (Sessle & Iwata 2001).

TRATAMIENTO DEL DOLOR OROFACIAL AGUDO

Estrategias periféricas

El tratamiento farmacológico del dolor de la región orofacial puede conseguirse en la periferia atenuando los impulsos nociceptivos en el receptor o interfiriendo la propagación de los impulsos nociceptivos, bloqueando los canales del sodio con anestésicos locales. Una vía importante de señalización la forman las prostaglandinas, especialmente la PGE_2, que sensibiliza las terminaciones nerviosas nociceptivas y, en consecuencia, potencia las acciones de otros mediadores inflamatorios, como la bradicinina. La sensibilización de los nociceptores periféricos es mínima en ausencia de PGE_2, y la sensación de dolor queda, de esta forma, atenuada. Por consiguiente, los fármacos que bloquean la síntesis o la función de las prostaglandinas, después de una lesión tisular bucal, serán analgésicos efectivos contra el dolor inflamatorio.

Los fármacos como la aspirina, el paracetamol y los AINE ejercen su acción en los tejidos lesionados a través del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas (Ferreira et al 1973, Flower & Blackwell 1979). Asimismo, se ha comprobado que los AINE poseen una eficacia moderada para inhibir el edema postoperatorio (Troullos et al 1990). Sin embargo, el efecto alcanza un máximo a partir del cual los incrementos adicionales del fármaco no producen mayor analgesia significativa. Este efecto tope refleja, probablemente, la contribución de otros mediadores inflamatorios que no son afectados por los fármacos tipo aspirina.

El mecanismo fisiológico de la síntesis de las prostaglandinas es la activación de la fosfolipasa A_2 y COX durante el proceso de lesión tisular (p. ej., durante la cirugía oral). Esta información tiene una aplicación práctica importante: el tratamiento de los pacientes con AINE antes de la cirugía dental. Este tratamiento está justificado por el bloqueo de las enzimas antes de iniciarse la lesión tisular. Las ventajas del tratamiento previo, se han comprobado claramente con el ibuprofeno (Jackson et al 1989). Otros fármacos, incluido el flurbiprofeno, han demostrado reducir la formación de prostaglandinas en la zona de la lesión (Fig. 53.3A) y, por consiguiente, disminuir el dolor. Los pacientes tratados previamente con ibuprofeno evitan el incremento de PGE_2 (Fig. 53.4A), retrasan el comienzo del dolor postoperatorio y reducen su cuantía (Fig. 53.4B). Con estos argumentos, queda demostrado que los clínicos pueden mejorar la atención al paciente si conocen la fisiología del dolor (Hargreaves & Milam 2002).

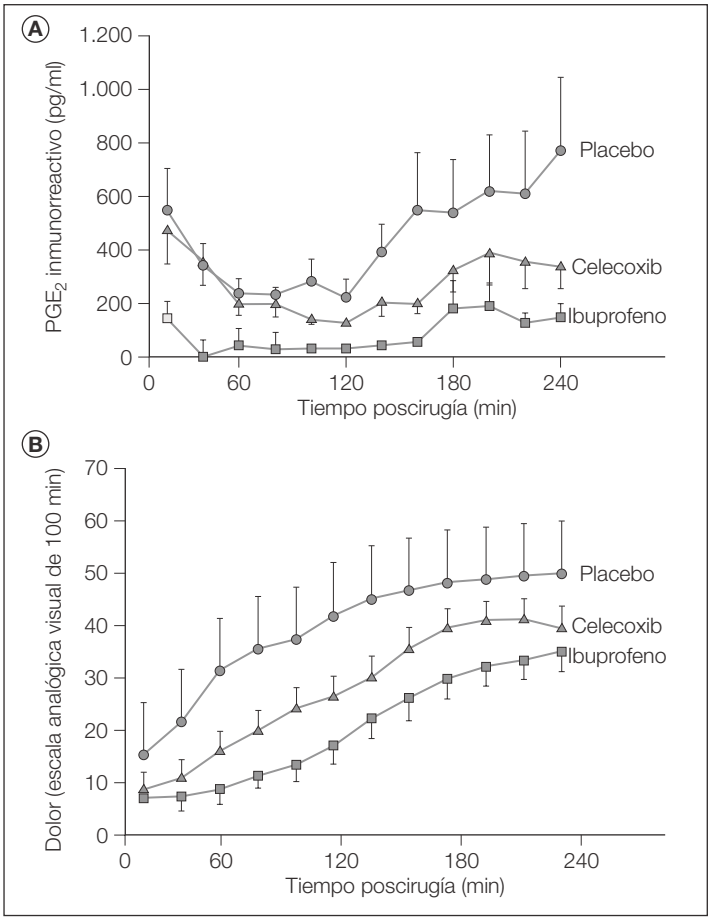


Fig. 53.3•A Los niveles de prostaglandinas E_2 (PGE_2) en los primeros puntos de tiempo no se ven afectados por el celecoxib, pero su supresión, en los puntos de tiempo más tardíos coincide con la expresión de ciclooxigenasa-2. **B** El efecto analgésico del ibuprofeno y del celecoxib es similar en su acción relativa sobre los niveles de PGE_2.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas también puede conseguirse con la administración de glucocorticoides. Este grupo de esteroides tiene una actividad antiinflamatoria muy potente. Los glucocorticoides inhiben todas las fases de la inflamación, como la dilatación capilar, la migración de los leucocitos y la fagocitosis. Los esteroides han demostrado la activación de la síntesis de un inhibidor potente de la fosfolipasa A_2 llamada lipocortina (Munck et al 1984). El bloqueo de la formación de ácido araquidónico por inhibición de la fosfolipasa A_2 es un paso precoz en la cascada, y de esta forma se previene la formación de productos finales COX y lipogenasa. Además, los glucocorticoides inducen la síntesis de la enzima conversora de la angiotensina (ECA), una peptidasa que degrada la bradicinina, y la síntesis de la vasotonina, un péptido que promueve la estabilidad vascular (Di Rosa et al 1986). Estos múltiples mecanismos para la supresión de los mediadores inflamatorios son, probablemente, la causa de la impresionante potencia antiinflamatoria de los esteroides.

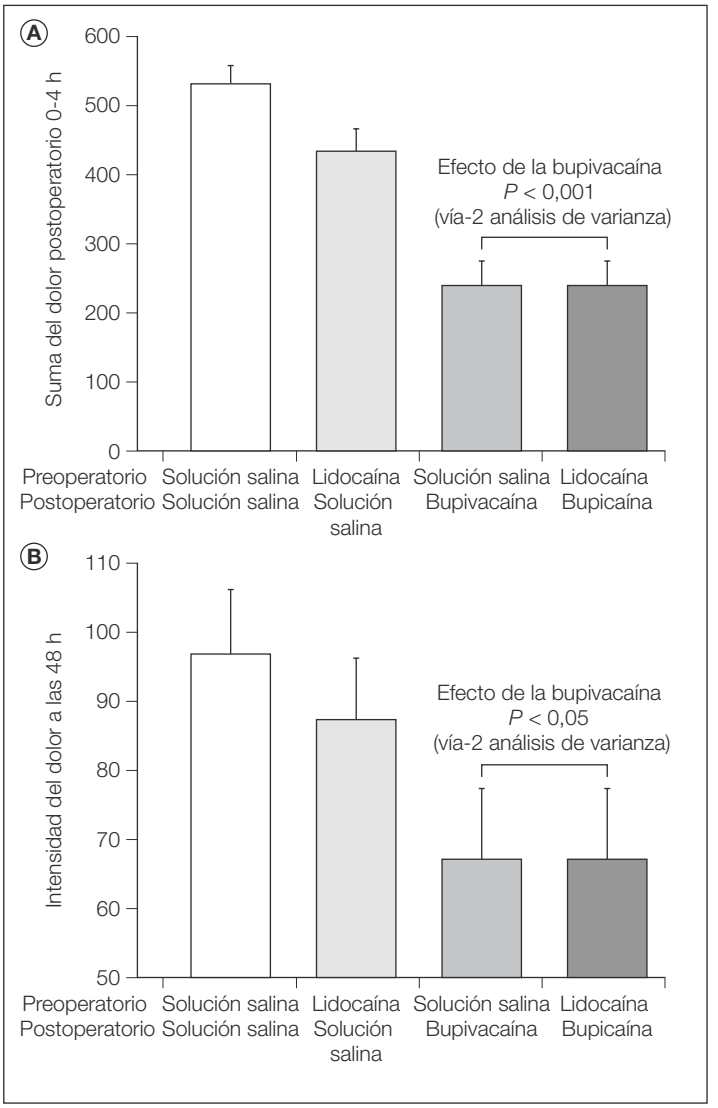


Fig. 53.4•La supresión del dolor en el período inmediato (**A**) reduce el dolor a las 48 horas (**B**) en el modelo de cirugía oral, lo que viene a demostrar que la supresión del dolor en el período inmediato postoperatorio atenúa el desarrollo de sensibilización central. En ambos esquemas, el dolor se midió con una escala de descripción verbal de 200 mm. El esquema A muestra la suma de resultados de un período de observación de 4 horas inmediatamente después de la operación. El panel B emplea la misma escala en una única medición de la intensidad del dolor a las 48 horas.

Otro método para el tratamiento del dolor periférico es el bloqueo de los impulsos nociceptivos en el axón, mediante anestésicos locales que bloquean los canales del sodio. La acción de los anestésicos locales de gran potencia y duración prolongada se basa en sus propiedades fisicoquímicas elevadas, como el aumento de la solubilidad de los lípidos y la mayor fijación a las proteínas. El bloqueo sostenido de las fibras Aδ y fibras C puede suprimir durante un tiempo dilatado el dolor postoperatorio (Fig. 53.3).

Numerosos estudios demuestran que el sistema inmunitario puede interactuar con las terminaciones nerviosas sensoriales periféricas inhibiendo el dolor en los tejidos inflamados. En contraste con la idea tradicional de que la antinocicepción de los opioides actúa exclusivamente en el interior del sistema nervioso central, se han descubierto receptores opioides periféricos que muestran efectos analgésicos cuando se activan por la aplicación local de agonistas de opioides exógenos. Los receptores opioides se hallan presentes en los nervios sensoriales periféricos, y están sobrerregulados durante el desarrollo de la inflamación. Sus ligandos exógenos, péptidos opioides, se expresan en las células residentes inmunes de la periferia de los tejidos inflamados. Estos hallazgos permiten suponer que los péptidos opioides exógenos podrían estar secretados por los inmunocitos, receptores opioides de ocupación de los nervios sensoriales, y producir analgesia por inhibición de la excitabilidad de estos nervios o por la liberación de neuropéptidos proinflamatorios. Parece ser que los receptores opioides periféricos pueden modular impulsos nerviosos sensoriales de forma semejante a los receptores opioides presinápticos de la médula. La aplicación local de opioides exógenos (Dionne et al 2001) o de inhibidores de enzimas que prevengan la degradación de péptidos opioides endógenos puede significar un nuevo enfoque en el tratamiento del dolor, al conseguir analgesia sin efectos secundarios centrales, como depresión respiratoria y adicción.

Métodos centrales

El efecto analgésico profundo de los fármacos opioides se debe a su habilidad para simular las acciones de los péptidos opioides endógenos. Como los opioides endógenos y sus receptores están presentes en todos los niveles del sistema analgésico endógeno, los fármacos opioides pueden activar este sistema y suprimir la transmisión de las señales nociceptivas hasta las astas dorsales de la médula espinal. Desgraciadamente, la eficacia oral de la mayoría de fármacos opioides es muy escasa. Otro problema adicional con los opioides es la propensión a causar náuseas en los pacientes ambulatorios. La utilidad de los opioides en los pacientes ambulatorios con dolor orofacial queda limitada a un tratamiento coadyuvante.

Las proyecciones no adrenérgicas descendentes desde el *locus coeruleus* o de los núcleos no adrenérgicos relacionados de la protuberancia dorsal inhiben las neuronas del asta dorsal y, por tanto, contribuyen a la analgesia descendente. La acción de la noradrenalina en la analgesia descendente puede explicar los efectos analgésicos de los antidepresivos tricíclicos, incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, que con frecuencia son eficaces en el tratamiento del dolor neuropático.

PREVENCIÓN DEL DOLOR

La interferencia de los estímulos nociceptivos en el sistema nervioso central, especialmente en el período perioperatorio, también interfiere con los procesos que contribuyen a que el dolor sea mayor en los momentos finales, debido a la aparición de sensibilización central. El fenómeno de sensibilización central y periférica de los nociceptores probablemente es aditivo, y contribuye tanto a la intensidad como a la duración del dolor postoperatorio. El reconocimiento de la importancia clínica de la sensibilización central ha servido para intentar bloquear su aparición y minimizar el dolor postoperatorio disminuyendo, de este modo, el empleo de analgésicos durante el período de recuperación. La reducción de analgésicos es aconsejable sobre todo en los pacientes odontológicos ambulatorios, los cuales tienen mayor sensibilidad a los efectos secundarios de los opioides. El descenso del dolor y de los efectos adversos de los medicamentos no solamente consigue que el período postoperatorio sea más placentero sino que también facilita el retorno a la actividad laboral normal y, probablemente, ayuda a combatir la aprensión del paciente a futuras intervenciones.

Todas estas consideraciones y teorías pueden aplicarse fácilmente para el tratamiento del dolor en el entorno dental, mediante los fármacos disponibles en la actualidad. El empleo de AINE y anestésicos locales de larga duración, antes de las intervenciones dentales, consiguen mitigar el dolor durante las primeras 4-8 horas postoperatorias (Dionne & Cooper 1978, Dionne et al 1983), y atenúan la intensidad del dolor durante los primeros 2-3 días postoperatorios (Gordon et al 1997, 2002; Fig. 53.5). La administración de AINE antes del inicio del dolor suprime la liberación de mediadores inflamatorios, como las prostaglandinas (Fig. 53.4), que contribuyen a la sensibilización de los nociceptores periféricos. Los pacientes experimentan un comienzo mucho más lento y menos intenso del dolor postoperatorio, después del tratamiento previo con AINE y, en consecuencia, existirán menos impulsos nociceptivos que contribuyan a la aparición de sensibilización. La combinación preoperatoria de un AINE con un anestésico local de acción duradera reduce considerablemente el dolor después de una intervención quirúrgica, de forma que muchos pacientes acusan poco dolor en las primeras 6-7 horas postoperatorias y una reducción del dolor en las 24-48 horas, en comparación con el tratamiento clásico.

MODELO DE CIRUGÍA ORAL PARA VALORAR LA ANALGESIA Y LOS MECANISMOS ANTIINFLAMATORIOS

Varios modelos de dolor se han convertido en clásicos para evaluar los tratamientos del dolor agudo. Éstos incluyen la dismenorrea primaria y el dolor postoperatorio, como el que aparece en los casos de extracción de un tercer molar o en la cirugía ortopédica, abdominal, urogenital o ginecológica. El dolor dental que aparece después de la extracción de un tercer molar se ha convertido en el modelo empleado con mayor frecuencia en los ensayos de dolor agudo, ya que la extracción del tercer molar es un procedimiento que va acompañado frecuentemente de dolor que puede variar de moderado a muy intenso. Además, el número elevado de pacientes facilita la realización de los estudios. Aunque todos estos modelos de dolor agudo son comparables entre sí, en cuanto al registro de la intensidad del dolor, se duda si los resultados del modelo de dolor dental pueden extrapolarse a la actividad analgésica de otros procedimientos más invasivos. Laska y colaboradores demostraron que el porcentaje de pacientes que conseguían alivio completo del dolor variaba con el modelo de dolor (Laska et al 1982). Edwards y colaboradores concluyeron que la elección del modelo no influía en el grado de alivio del dolor (Edwards et al 1999).

Para evaluar si la actividad analgésica de un modelo de dolor produce una eficacia analgésica de estimación generalizada, deben examinarse dos variables diferentes (Barden et al 2004), como la respuesta absoluta al placebo y alguna medida de analgesia relativa bajo diferentes condiciones, por ejemplo, el número necesario para tratar (NNT). En los metaanálisis de los tratamientos del dolor agudo, empleando datos obtenidos en cuatro revisiones sistemáti-

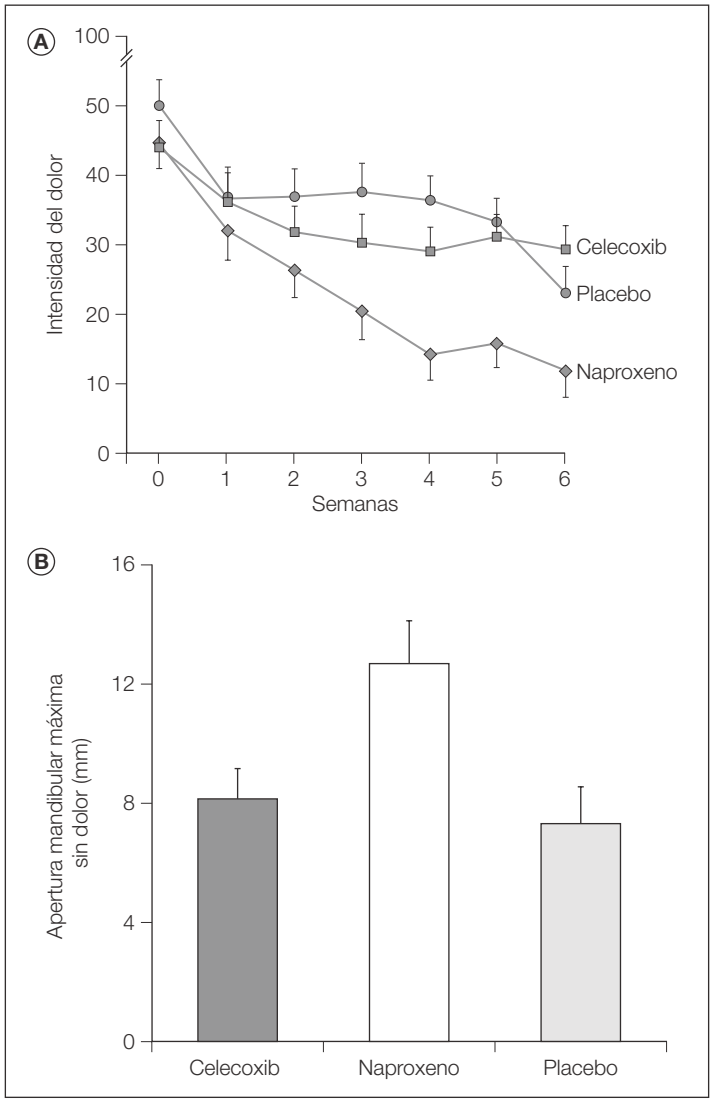


Fig. 53.5• Comparación de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (naproxeno), un inhibidor selectivo de COX-2 (celecoxib) y un placebo, en el tratamiento de los trastornos temporomandibulares. **A** El naproxeno mostró un descenso significativo de la media (± SEM) de intensidad del dolor (valorado en una escala analógica visual) durante 3-6 semanas, comparado con el placebo, mientras que el celecoxib mostró efectos despreciables. **B** El naproxeno también mostró una mejoría significativa de la apertura máxima mandibular sin dolor, medida por la distancia entre los dientes anteriores de ambas arcadas (promedio ± SEM).

cas con 600/650 mg de aspirina, 600/650 mg de paracetamol, 1.000 mg de paracetamol y 400 mg de ibuprofeno, los valores de NNT, por lo menos en el 50% de casos que presentaban dolor, diferían poco entre los modelos de dolor elegidos. Esto mantiene el concepto de que el modelo de cirugía oral puede extrapolarse al tratamiento de otros estados dolorosos agudos, con la limitación de la caracterización incompleta de otros modelos de dolor posquirúrgico.

La adaptación de la microdiálisis al modelo de cirugía oral ha facilitado el examen de las relaciones entre los mediadores de la inflamación, el registro del dolor y la actividad analgésica en la experiencia del dolor en los seres humanos y en la inflamación resultante de la agresión a los tejidos. El empleo de microdiálisis en un modelo bien estudiado de dolor agudo e inflamación permite la valoración conjunta de la actividad analgésica, la medición de la actividad de COX-1 y COX-2, y otras medidas de la inflamación, como el edema. El diseño experimental y las observaciones postoperatorias se pueden controlar hasta 48 horas, de forma que puede valorarse la aparición de hiperalgesia, e investigar las estrategias para la analgesia preventiva y la posibilidad de efectos secundarios por dosis múltiples. Las extracciones bilaterales permiten la medición de más de un mediador inflamatorio en el mismo paciente. Se pueden emplear, asimismo, estudios cruzados para minimizar la influencia de las comparaciones entre grupos y favorecer la sensibilidad del ensayo.

Hargreaves y colaboradores demostraron la presencia de bradicinina en perfusiones recogidas por microdiálisis después de la extracción de un tercer molar, y su supresión por los glucocorticoides (Hargreaves & Costello 1990) y el AINE flurbiprofeno (Swift et al 1993). El flurbiprofeno también inhibía los niveles de prostaglandina en comparación con el placebo, con la consiguiente supresión del dolor (Roszkowsky et al 1997). Estos estudios demuestran la supresión de la síntesis de mediadores inflamatorios cuando el fármaco se administra antes de la lesión tisular, que es la base según la cual actúan presumiblemente los AINE administrados antes de la cirugía, previniendo el dolor postoperatorio.

El modelo de cirugía oral con las sondas de microdiálisis implantadas en la submucosa se ha empleado también para evaluar las relaciones dinámicas entre la liberación de prostanoides, la aparición de dolor agudo y la supresión subsiguiente de los mediadores inflamatorios en relación con la analgesia. Se programaron varios trabajos para investigar el tiempo de liberación periférica de los mediadores inflamatorios PGE_2 y tromboxano A_2, su relación temporal con el dolor clínico y la analgesia de los AINE, y la selectividad *in vivo* de los inhibidores selectivos de COX-2, celecoxib y rofecoxib. Después de cada extracción se colocó una sonda de microdiálisis en la región vestibular de la mandíbula, por debajo del colgajo mucogingival elevado quirúrgicamente. Se recogieron muestras cada 15-30 minutos para estudiar la presencia de PGE_2, que se interpretaba como indicador de la actividad de COX-1 constitutivo y COX-2 inducible. El tromboxano B_2 se mide como un marcador estable del tromboxano A_2 producido por el COX-1. El PGE_2 era detectable en la primera muestra postoperatoria, disminuía con el tiempo y luego se incrementaba coincidiendo con el inicio del dolor (Dionne et al 2003, Gordon et el 2002b). Los niveles de tromboxano B_2 eran relativamente estables con el paso del tiempo en las muestras recogidas hasta el inicio del dolor. Este perfil temporal de PGE_2 y tromboxano B_2 concuerda con la actividad del COX-1 constitutivo y COX-2 inducible, consecutivos a la lesión tisular. Después de la administración de AINE los niveles de PGE_2 y tromboxano B_2 descendían consecuentemente con su efecto doble sobre el COX-1 y COX-2, al reducirse el dolor.

La selectividad *in vivo* de un inhibidor selectivo del COX-2 se comprobó en sujetos a los que se administraba un coxib, un AINE y un placebo (Khan et al 2002). El AINE ibuprofeno suprimía los niveles de PGE_2 y tromboxano B_2 durante el período postoperatorio. Tanto el celecoxib como el rofecoxib (Chuang et al 2003) no mostraban ningún efecto en los niveles de PGE_2 en los primeros momentos (< 60 min), pero suprimían los niveles de PGE_2 en tiempos posteriores (80-240 min). El efecto de los coxibs en los niveles de tromboxano B_2 no difería de los del placebo. La supresión de productos de COX-2, coincidente con la supresión del dolor y la ausencia de inhibición de COX-1 demostraba la selectividad de los inhibidores de COX-2 *in vivo*, confirmando los estudios preclínicos y *ex vivo*. La combinación de cirugía oral con sondas de microdiálisis implantadas en la submucosa demuestra la utilidad del modelo de cirugía oral como un modelo clínico *in vivo* para estudiar el dolor agudo y la inflamación.

TRATAMIENTO CLÍNICO DEL DOLOR AGUDO DENTAL Y OROFACIAL

Los AINE son los fármacos más empleados para combatir el dolor dental y, en la mayoría de estudios, se muestran más eficaces que la aspirina, el paracetamol y la codeína, debido probablemente al origen inflamatorio de la mayoría de dolores dentales, y a los destacados efectos antiinflamatorios de los AINE. Siempre que sea posible, es preferible el empleo de AINE en los pacientes ambulatorios, que acostumbran a presentar una alta incidencia de efectos secundarios a los opioides. Los AINE suprimen asimismo, de una forma moderada, la tumefacción después de las intervenciones quirúrgicas, proporcionando un beneficio terapéutico adicional, sin los riesgos potenciales de los esteroides. Cuando se consumen directamente sin receta, durante períodos cortos, el ibuprofeno, el ketaprofeno y el naproxeno sódico son seguros y eficaces para la mayoría de pacientes y en muchos tipos de dolor dental (Doyle et al 1999). Estas consideraciones y la vasta experiencia clínica después de 25 años de empleo práctico del ibuprofeno, señalan a los AINE como los fármacos de elección en el tratamiento del dolor dental en los pacientes que no presenten contraindicaciones.

La administración oral de AINE para el dolor dental está limitada por la tardanza en la aparición de sus efectos, si se compara con los opioides inyectados; por la incapacidad de aliviar consistentemente el dolor intenso, y por la aparente pérdida de eficacia cuando se administran repetidamente en los casos de dolor crónico. Para los pacientes que no experimentan suficiente alivio con los AINE administrados solos, la combinación con un opioide puede proporcionar una analgesia adicional, sin aumentar la posibilidad de presentación de efectos secundarios. Está comprobada la toxicidad asociada con la administración de dosis altas, lo cual indica la necesidad de sopesar cuidadosamente en cada caso la relación riesgo-beneficio. La generación nueva de inhibidores selectivos de COX-2 promueve la esperanza de conseguir los efectos terapéuticos de los AINE tradicionales sin sus consecuencias digestivas. No obstante, los coxib tienen secuelas cardiovasculares que se manifiestan por un incremento de la incidencia de infartos de miocardio y trombosis cuando se suministran crónicamente, lo que ha conducido a la retirada del rofecoxib y el valdecoxib.

Salicilatos

Aspirina

La eficacia de la aspirina se conoce desde hace varias generaciones después de casi 100 años de empleo. En los últimos 20 años, estudios controlados han documentado su eficacia en el dolor dental. Un estudio a doble ciego ha demostrado que 650 mg de aspirina eran más eficaces que 30 mg de codeína y placebo, en el alivio del dolor postoperatorio consecutivo a las extracciones del tercer molar (Cooper & Beaver 1976). Durante mucho tiempo se creyó que la dosis analgésica ideal era de 650 mg, pero en el modelo de cirugía oral se ha comprobado que en dosis de 1.200 mg el efecto analgésico es significativamente más alto que en dosis de 600 mg (Seymour & Rawlins 1982). La eficacia de la aspirina en el alivio del dolor dental se ha demostrado en numerosos estudios, y ha llegado a convertirse en un patrón de comparación con otros analgésicos orales. Generalmente, se acepta que la aspirina tiene un poder equivalente al paracetamol en cuanto a efectos analgésicos y antipiréticos, pero las propiedades antiinflamatorias del paracetamol son menores. La aspirina es más efectiva que 60 mg de codeína (Cooper & Beaver 1976), pero menos eficaz que 400 mg de ibuprofeno (Cooper et al 1997).

La aspirina tiene varios efectos colaterales que motivan el empleo frecuente de otros fármacos no opioides en su lugar. Los efectos secundarios más habituales son problemas epigástricos, náuseas, ulceraciones y, aunque menos habitual, vómitos.

Diflunisal

El diflunisal es un derivado del ácido salicílico (5[2,4-diflurofenil] ácido salicílico) más eficaz que la aspirina y con pocos efectos adversos digestivos y hematológicos. La valoración en el modelo de cirugía oral demuestra que el diflunisal tiene un pico analgésico más alto que 650 mg de aspirina, así como una duración del efecto de hasta 12 horas, lo cual facilita la dosificación en dos tomas diarias (Forbes et al 1982). En otro estudio de cirugía oral (n = 15), el tiempo medio de sangría aumentó en un 53% en los pacientes que tomaban diflunisal, pero en ningún paciente el incremento excedió por encima del límite superior del tiempo de sangría normal (Chapman & MacLeod 1987). No se observó tendencia a sangrar durante o después de la operación. Estos estudios indican que el diflunisal es una alternativa a la aspirina u otros AINE en aquellos casos en los que el efecto prolongado supone un beneficio terapéutico.

Paracetamol

Generalmente, se acepta que el paracetamol tiene la misma potencia que la aspirina, con menos efectos secundarios. El mecanismo de acción del paracetamol no está del todo claro. Solamente es un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas periféricas, y parece mostrarse activo en el sistema nervioso central. No inhibe la agregación de plaquetas. Sus propiedades antiinflamatorias no están bien demostradas, aunque en un estudio postextracción, se ha comprobado que reduce significativamente la tumefacción en comparación con placebo (Lockken & Skjelbred 1980). En las extracciones del tercer molar se ha comprobado que el paracetamol tiene la misma potencia que la aspirina (Skjelbred et al 1997). El aumento de la dosis de paracetamol hasta 1.000 mg aumenta la analgesia, con efectos superiores a 60 mg de codeína (Quiding et al 1984).

El paracetamol está indicado en el dolor de origen dental leve a moderado. Es el analgésico preferido para los pacientes en los que están contraindicados los salicilatos o los AINE por enfermedades digestivas, sensibilidad a la aspirina o tiempo de sangría prolongado. La dosis habitual es de 650 mg/4-6 h, sin sobrepasar los 4.000 mg/día. El paracetamol se dispensa en tabletas y cápsulas en dosis de tres o cuatro tomas al día, sin exceder los 4.000 mg/día.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los conocimientos de la farmacología clínica de los AINE se basa, en gran parte, en los estudios realizados con el modelo de cirugía oral. El ibuprofeno, prototipo de AINE, ha demostrado su actividad analgésica con una dosis promedio de 200 a 800 mg, y una duración de actividad de 4-6 horas (Cooper 1984, Laska et al 1986). Cuando se administra antes de la aparición del dolor, suprime su inicio y disminuye la intensidad (Dionne & Cooper 1978, Dionne et al 1983). El ibuprofeno suprime la tumefacción alrededor de 2-3 días después de la operación, cuando la formación de edema asociado al proceso inflamatorio es más evidente. Se ha demostrado una interacción con la liberación de β-endorfina, tanto durante el estrés quirúrgico de la operación como en el dolor postoperatorio, lo que indica que los AINE pueden modificar la respuesta neurohumoral al dolor (Dionne & McCullagh 1998, Troullos et al 1997). La abundancia de datos derivados de los estudios clínicos con los AINE los

convierte en uno de los fármacos mejor estudiados para el tratamiento de la inflamación aguda en pacientes ambulatorios.

Ibuprofeno

El ibuprofeno en dosis de 400 mg es superior a 650 mg de aspirina, 600-1.000 mg de paracetamol y a la combinación de aspirina, paracetamol y 60 mg de codeína (Cooper et al 1977, Forbes et al 1984, Jain et al 1986). En el modelo de cirugía oral, una dosis única de 400 mg de ibuprofeno o la administración de dosis múltiples, hasta 5 días después de la operación, se mostró superior a 30 mg de dihidrocodeína (Frame et al 1989, McQuay et al 1993). La administración de dosis superiores a 400 mg no proporcionan un pico de alivio mayor, aunque el aumento de los niveles sanguíneos del fármaco puede prolongar moderadamente la duración del efecto (Laska et al 1983).

El ibuprofeno se puede comparar con otros AINE cuando se evalúa en el modelo de cirugía oral. En dosis de 400 mg, produce una analgesia similar a la de 100 mg de meclofenamato sódico, pero con menor incidencia de dolor gástrico y diarrea (Hersh et al 1993). El ibuprofeno en dosis de 200 mg consigue un comienzo del pico de analgesia, similar, aunque de menos duración, al de 220 mg de naproxeno sódico, cuando se evalúa durante las 12 horas posteriores a una dosis única (Kiersch et al 1993). La duración más corta tiene poca significación clínica, ya que el intervalo normal entre las dosis de ibuprofeno es de 4-6 horas. En un estudio con muestras de gran tamaño (n = 80-83) suficientes para detectar diferencias, el ibuprofeno en dosis de 400 mg es semejante al diclofenaco en suspensión (Seymour et al 1996). No se ha podido demostrar ninguna ventaja entre las tabletas y las fórmulas solubles de 200, 400 y 600 mg de ibuprofeno evaluado hasta las 6 horas postoperatorias (Bakshi et al 1994). No se pudo demostrar ninguna diferencia relativa a la dosificación entre 400 y 600 mg de cada fórmula, lo que soporta la idea generalizada de que existen pocas ventajas al aumentar las dosis de ibuprofeno hasta los 600 mg. Es evidente que el ibuprofeno soluble tiene un comienzo de acción más rápido, comparado con el paracetamol (Packman et al 1998).

El ibuprofeno se ha evaluado, asimismo, en el dolor dental de otras etiologías. La cirugía periodontal supone la elevación de colgajos quirúrgicos que, con frecuencia, alcanzan hasta un cuadrante de la boca, remodelaciones óseas e implantación de materiales para reemplazar hueso perdido por la enfermedad, procedimientos que pueden durar 2-3 horas. El ibuprofeno en dosis de 200 y 400 mg ha demostrado ser superior al placebo, con una dosis única, 6 horas después de la cirugía periodontal (Vogel & Gross 1984).

El ibuprofeno en dosis de 600 mg administrado inmediatamente antes de la intervención o a continuación, mostró la disminución de la intensidad del dolor en comparación con el placebo en las primeras 8 horas postoperatorias (Vogel et al 1992). Ningún estudio clínico ha registrado aumentos destacables del sangrado posquirúrgico.

Los pacientes sometidos a tratamientos ortodóncicos pueden experimentar diversos grados de incomodidad, especialmente los primeros días después de la colocación o ajuste de los aparatos ortodóncicos. La administración de una dosis única de ibuprofeno de 400 mg en comparación con 600 mg de aspirina y placebo ha demostrado que los dos fármacos activos tienen mayor actividad supresora del dolor que el placebo durante los 7 días posteriores a la colocación de los dispositivos ortodóncicos (Nean et al 1994). El ibuprofeno fue superior a la aspirina en la mayoría de controles durante los primeros 2 días, demostrando su mayor eficacia en la supresión de la respuesta inflamatoria que se observa habitualmente después de los ajustes ortodóncicos.

Una indicación menos comprobada para el empleo de AINE es el tratamiento del dolor endodóncico. El dolor agudo de los tejidos pulpares y periapicales es una razón de peso que esgrimen los pacientes que solicitan atención dental urgente. El tratamiento del dolor en los tratamientos de endodoncia se dirige, principalmente, a eliminar los tejidos necróticos e inflamados; no obstante, se debe tener en cuenta que en estas circunstancias se liberan varios mediadores inflamatorios que pueden contribuir al malestar postoperatorio. El desbridamiento mecánico y los medicamentos colocados en el interior de los conductos también pueden contribuir a la inflamación periapical, que persiste al cesar el efecto de la anestesia local. Así como los resultados de los estudios analgésicos con el empleo del modelo quirúrgico se pueden generalizar al dolor de origen endodontal, pocos estudios se han dirigido directamente al empleo de AINE en los procedimientos endodóncicos.

El ibuprofeno se ha comparado con una amplia variedad de tratamientos utilizados después de los tratamientos endodóncicos (obturación de conductos radiculares), pero ninguno de los nueve tratamientos activos ha podido establecer diferencias con el placebo (Torabinejad et al 1994a). Esto podría significar una pérdida de sensibilidad de la prueba para este modelo, ya que solamente el 4% de la muestra de pacientes (n = 411) desarrolló dolor de moderado a intenso, y el resto refirió ausencia de dolor o muy ligero. El dolor en la endodoncia se ha demostrado anteriormente que es sensible a los efectos de los AINE (Flath et al 1987), pero solamente si los sujetos asintomáticos antes de la intervención se incluyen en el análisis. La mayoría de pacientes sin dolor antes de la endodoncia refieren poco dolor postoperatorio (Torabinejad et al 1994b).

Naproxeno y naproxenato sódico

El naproxeno es un derivado del ácido propiónico, pero tiene un efecto más duradero que el ibuprofeno. Se emplea una dosis de ataque inicial de 500-550 mg, para alcanzar niveles terapéuticos más rápidos, con dosis posteriores de 250-275 mg cada 6-8 horas. Una dosis única de naproxenato sódico tiene mayor actividad analgésica que 650 mg de aspirina, con un índice menor de efectos secundarios (Sevelius et al 1980). Una dosis de repetición de 500 mg de naproxeno dos veces al día, en comparación con 650 mg de aspirina durante 3 días posteriores a la cirugía oral, ha demostrado asimismo mayor eficacia y menores efectos secundarios para el naproxeno (Sindet-Pedersen et al 1986). Para el dolor dental, 550 mg de naproxeno han mostrado más eficacia que 325 mg de aspirina más 60 mg de codeína (Reudy 1973). Sin embargo, esta combinación es la mitad de la dosis terapéutica normal de la aspirina y la codeína, cuando se emplean en combinación, es decir, 650 mg de paracetamol más 60 mg de codeína. Tanto el naproxeno administrado antes de la operación como 30 minutos después suprime el dolor durante las primeras 8 horas postoperatorias (Sisk & Grover 1990). La falta de un grupo placebo paralelo impide determinar si se trata de una supresión equivalente del dolor postoperatorio con ambos tratamientos o bien se trata de una pérdida de sensibilidad de la prueba.

La larga vida media del naproxeno es una ventaja para conseguir el alivio efectivo del dolor, aunque en los pacientes con mejoría insuficiente, la larga vida media, previene la administración de una segunda dosis en 8-12 horas. La revisión de 48 estudios clínicos aleatorios, a doble ciego (25 con el modelo de dolor dental) indicaba que no existían diferencias generales en el índice de reacciones adversas para el naproxenato sódico, en comparación con el placebo, el ibuprofeno o el paracetamol (DeArmond et al 1995). Estos datos indican que la autoprescripción de naproxeno se tolera bien, incluso en ausencia de control profesional.

Ketoprofeno

El ketoprofeno está relacionado químicamente con otros derivados del ácido propiónico y tiene propiedades analgésicas y antipiréticas. Actúa periféricamente mediante inhibición de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, como otros AINE, pero se le supone otra acción central (Willer et al 1989). El ketoprofeno es eficaz como analgésico para aliviar el dolor leve o moderado con dosis entre 25 y 150 mg, con una eficacia superior a 650 mg de aspirina (Cooper et al 1988a), a 90 mg de codeína (Mehlisch et al 1984). En el modelo de cirugía oral, el ketoprofeno en dosis de 25 mg es equivalente, terapéuticamente, a una tableta de 400 mg de ibuprofeno (Cooper et al 1988a).

Aunque no sea una vía indicada, el ketoprofeno se ha administrado localmente en la zona lesionada en un intento de reducir la exposición sistémica de los AINE. La colocación de una fórmula con 10 mg del fármaco directamente en la zona de la extracción 1 hora después de la cirugía oral, manifestó una reducción significativa del dolor comparado con el placebo. La administración externa de 10 mg consigue, asimismo, mayor analgesia que la administración oral de la misma dosis (Dionne et al 1999).

Etodolaco

El etodolaco está indicado como analgésico por su actividad demostrada en el modelo de cirugía oral y por su perfil de seguridad digestiva más favorable: en un estudio con dosificación progresiva (50, 100 y 200 mg), el efecto analgésico de 200 mg del etodolaco se mostró significativamente más alto que el efecto del placebo para todas las mediciones prácticas de analgesia. Mientras 200 mg de etodolaco mostraban una eficacia semejante a la aspirina, la duración de su acción era aproximadamente el doble. Todas las medicaciones estudiadas eran igualmente bien toleradas (Nelson et al 1985). Un estudio comparativo en el que se emplearon 300 mg de etodolaco con una combinación de paracetamol e hidrocodona en el tratamiento postoperatorio de la cirugía periodontal, mostró la equivalencia de los fármacos durante las primeras 8 horas (Tucker et al 1996). No obstante, el etodolaco administrado antes de la cirugía cancela el tiempo de la primera dosis postoperatoria, confirmando la importancia del tratamiento preventivo en este modelo. Estos datos señalan la equivalencia terapéutica del etodolaco con otros analgésicos de empleo habitual.

El etodolaco es 10 veces más selectivo para el COX-2, comparado con su efecto en el COX-1. Esta economía de la actividad del COX-1 explica la mayor tolerancia gástrica, demostrada en varios estudios (Dvornik 1997). Estos limitados datos en el modelo de cirugía oral indican que el etodolaco es útil como analgésico dental, con una duración prolongada de su acción junto con la favorable tolerancia digestiva después de administraciones repetidas.

Ketorolaco

El ketorolaco es el único AINE que ha recibido aprobación para ser administrado parenteralmente en tratamientos cortos de dolor moderado a intenso, y se ha utilizado con éxito en casos pediátricos seleccionados. Es comparable a 100 mg de meperidina intramuscular (petidina), y a 10 mg de morfina intramuscular, en varios modelos analgésicos, con un inicio similar de eficacia analgésica y mayor duración (Spindler et al 1990, Stanski et al 1990). El ketorolaco causa menos somnolencia, náuseas y vómitos que 12 mg de morfina (O´Hara et al 1987). La capacidad del ketorolaco inyectable para superar el inicio más lento de los fármacos administrados por vía oral, combinado con la eficacia analgésica comparable a los opioides parenterales, y con los reducidos efectos secundarios, determinan su empleo preferente en el dolor que no responde adecuadamente a los AINE o a las combinaciones de opioides. No obstante, la vía de administración parenteral limita la utilización en pacientes ambulatorios a su dosis inicial antes de ser dados de alta.

La administración local de 30 mg de ketorolaco inyectable en las urgencias endodóncicas después de una pulpotomía, logra unos efectos analgésicos significativos (Penniston & Hargreaves 1996). Una observación interesante es la demostración del efecto analgésico de la infiltración perineural mandibular con ketorolaco en contraste con la poca eficacia registrada habitualmente con los anestésicos locales administrados de la misma forma. Asimismo, la presencia de inflamación no parece dificultar el efecto analgésico de la infiltración de ketorolaco ni causar irritación de los tejidos. Estos datos, aunque están extraídos de un solo estudio, indican que la inyección intraoral de ketorolaco puede aportar un efecto beneficioso auxiliar en el tratamiento del dolor endodóncico, especialmente en los casos en los que la administración de anestésicos locales no es efectiva, por la presencia de inflamación o por ser la región mandibular donde se debe practicar la inyección.

El ketorolaco puede administrarse oralmente en dosis de 10 mg cada 4-6 horas; la dosis total diaria no debe exceder de 40 mg. En el dolor oral quirúrgico, una sola dosis de 10 mg de ketorolaco oral, es superior a 600 mg de paracetamol y a 600 mg de paracetamol con 60 mg de codeína, pero equivale terapéuticamente a 400 mg de ibuprofeno (Forbes et al 1990). La administración oral de ketorolaco tiene una absorción más rápida que la consiguiente administración intramuscular (Jung et al 1989). No obstante, la dosis oral más baja recomendada (10 mg), comparada con la dosis parenteral (30 a 60 mg), alcanza picos más bajos en sangre y menos analgesia que el ketorolaco parenteral.

Meclofenamato sódico

El meclofenamato sódico es un AINE con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Actúa simultáneamente inhibiendo la vía del COX y la lipogenasa, y reduciendo la formación de prostaglandinas y leucotrienos (Boctor et al 1985). En el modelo de cirugía oral el ácido meclofenámico consigue una analgesia superior a la aspirina (Markowitz et al 1985), al paracetamol y al paracetamol más codeína (Cooper et al 1988b). A diferencia de otros AINE, no interfiere de forma significativa en la agregación de plaquetas ni prolonga el tiempo de sangría. Este fármaco no es de empleo habitual para el dolor agudo en la práctica clínica debido a la incidencia de diarrea con dosis repetidas.

Piroxicam

El piroxicam es un AINE del oxicam. Su vida media plasmática se ha estimado en 45 horas con una dosis diaria, con el pico de concentración en plasma a las 2-4 horas de la administración oral. Se ha comprobado que dosis únicas de piroxicam de 20-40 mg producen analgesia con una equivalencia aproximada a 648 mg de aspirina y con una duración más prolongada (Desjardins 1988). El piroxicam (40 mg), administrado previamente a la cirugía del tercer molar (bajo anestesia general) reduce significativamente el número de pacientes que requieren analgesia opioide y, asimismo, reduce la dosis de paracetamol en las primeras 24 horas postoperatorias (Hutchinson et al 1990). Estos limitados datos indican que el piroxicam tiene menor eficacia que otros AINE, pero con una duración de acción más larga. Esto no representa una ventaja terapéutica, ya que los pacientes, si la analgesia es inadecuada, acostumbran a tomar nuevas dosis antes del intervalo recomendado, con la posibilidad de la

consiguiente lesión digestiva por acumulación de dosis (Henry et al 1998). Debido a estas limitaciones, el piroxicam no se emplea habitualmente en la práctica clínica.

Combinaciones de AINE

El ibuprofeno y los AINE mencionados han probado su eficacia para combatir el dolor dental, pero la ausencia de efectos centrales y su incapacidad para aumentar la analgesia al aumentar la dosis ha llevado al intento de conseguir una analgesia adicional combinando el ibuprofeno con opioides oralmente eficaces, un reinvento de las combinaciones analgésicas clásicas. No obstante, los resultados han sido decepcionantes.

Ibuprofeno más codeína

Cooper y colaboradores evaluaron la combinación de una dosis única de 400 mg de ibuprofeno con 60 mg de codeína, en comparación con cada fármaco administrado solo, con placebo, y con una combinación de 650 mg de aspirina más 60 mg de codeína (Cooper et al 1982). El ibuprofreno más codeína, combinados, conseguían en cada hora unos coeficientes analgésicos ligeramente superiores a la media, y producían sustancialmente mayor analgesia que 60 mg de codeína. No obstante, esta combinación no conseguía una analgesia significativamente superior a 400 mg de ibuprofeno solo. En otro estudio, la comparación de 400 mg de ibuprofreno más 60 mg de codeína, con 400 mg de ibuprofeno solo, demostró diferencias significativas en algunas, aunque no en todas, las mediciones de la actividad analgésica (Petersen et al 1993). Los efectos secundarios eran más frecuentes con la combinación que contenía opioides, aunque eran efectos menores, como somnolencia y «decaimiento». En la cirugía del tercer molar, en un estudio cruzado en el que se evaluaron dos dosis de fármacos, McQuay y colaboradores demostraron un incremento del 30% de los efectos analgésicos con la adición de 20 mg de codeína a los 400 mg de ibuprofeno (McQuay et al 1989). Con esta dosis baja de codeína, no se detectó mayor incidencia de efectos colaterales, y más del 70% de sujetos expresaron su preferencia por esta combinación.

Varios estudios parecidos han proporcionado la base para la adición de codeína a los 400 mg de ibuprofeno, con objeto de conseguir una analgesia adicional sin aumentar los efectos secundarios relacionados con la dosificación. Para obtener analgesia adicional detectable con efectos secundarios mínimos, se precisa una dosis mínima de 20-30 mg de codeína en combinación con 400 mg de ibuprofeno. La dosis tradicional de 60 mg de codeína produce analgesia suplementaria, pero su duración, relativamente corta (1-2 h) en comparación con la duración habitual del ibuprofeno (4-6 h), produce un aumento significativo de los efectos colaterales. Cuando los AINE no son capaces de controlar el dolor, si no se dispone de una combinación con la dosificación preparada, se puede iniciar el tratamiento analgésico con 400-600 mg de ibuprofeno, según una pauta fija, y dispensar tabletas de 39 mg de codeína para tomar cuando sea necesario. La administración de opioides debe reservarse para los pacientes que requieren un alivio adicional del dolor. Con ello, se consigue una norma terapéutica más favorable que si se expone a todos los pacientes a los efectos secundarios de los opioides. La prescripción exclusiva de codeína, es decir, no en combinación fija con otro fármaco, precisa la regulación y control minuciosos obligatorios, como en todos los tratamientos con opioides.

Ibuprofeno más hidrocodona

Esta combinación se ha empleado para obtener un efecto adicional con las dosis comerciales, de acuerdo con los estudios que proporcionan los fabricantes. Sin embargo, no se dispone de información comparativa del ibuprofeno en dosis de 200 mg combinado con 7,5 mg de hidrocodona, con 400-600 mg de ibuprofeno solo. La combinación de 7,5 mg de hidrocodona sola o de 200 mg de ibuprofeno solo no proporciona suficiente evidencia para considerar que la preparación comercial sea superior a los AINE disponibles (ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno), a la aspirina, al paracetamol o a la prescripción de ibuprofeno u otros AINE. Incluso si se pudiera establecer una equivalencia analgésica para estas combinaciones en comparación con 400-600 mg de ibuprofeno o su equivalente, es probable que se observara una mayor incidencia de efectos colaterales en el aparato digestivo y en el sistema nervioso central en las combinaciones que contengan opioides.

La ventaja terapéutica de emplear una combinación de ibuprofeno-hidrocodona radica en la adición de una dosis terapéutica normal de ibuprofeno (400-600 mg) a una dosis de opioide, lo cual produce analgesia adicional, con una tolerable incidencia de efectos secundarios. Juntando una tableta de la combinación que se suministra en dosis fija con una o dos tabletas de ibuprofeno sin necesidad de prescripción, resultaría una combinación que contendría 400-600 mg de ibuprofeno y 7,5 mg de hidrocodona. La extrapolación comparativa de una dosis-respuesta de ibuprofeno y oxicodona (Dionne 1999) mostraría, probablemente, que 7,5 mg de hidrocodona logran un efecto analgésico marginal adicional en combinación con 400 mg de ibuprofeno, pero con mayor incidencia de efectos secundarios que con el empleo exclusivo de ibuprofeno. La prescripción de dos tabletas de una fórmula con dosis fija en los pacientes ambulatorios posiblemente logrará una analgesia adicional mayor que la conseguida con uno solo de los fármacos, pero también con un probable aumento de los efectos secundarios.

Analgesia preventiva

La mayoría de estudios con AINE administrados oralmente después del inicio del dolor demuestran el comienzo de la actividad dentro de los 30 minutos, con un pico de actividad analgésica a las 2-3 horas después de administrar el fármaco. Mejorar la analgesia con el ibuprofeno en el período inmediato postoperatorio después de la anestesia local supone la administración del fármaco antes de la cirugía oral. De esta forma, se consigue tiempo suficiente para la absorción del medicamento durante el procedimiento quirúrgico y de 1 a 2 horas de duración postoperatoria de los anestésicos locales clásicos. La administración preoperatoria de 400 mg de ibuprofeno demostró un aumento del tiempo para la primera dosis postoperatoria de analgésico de, aproximadamente, 2 horas en comparación con el pretratamiento con placebo (Dionne & Cooper 1978). Un estudio posterior demostró que la administración preoperatoria de 800 mg de ibuprofeno reducía significativamente la intensidad del dolor las primeras 3 horas postoperatorias, cuando los efectos residuales de los anestésicos locales desaparecían (Dionea et al 1983). La administración de una segunda dosis de ibuprofeno 4 horas después de la dosis inicial, aumentaba este efecto preventivo analgésico con menos dolor que con el placebo, el paracetamol (tanto administrado antes como después de la operación) o el paracetamol más 60 mg de codeína (administrada postoperatoriamente). La capacidad de suprimir el comienzo y disminuir la intensidad del dolor postoperatorio hasta 8 horas es aplicable (Berthold y Dionne 1993, Troullos et al 1990) y extensible a otros AINE, como el flurbiprofeno (Dionne 1986).

Comparando la administración de ibuprofeno antes de la cirugía periodontal, con la administración inmediata posterior a la cirugía, se demuestra que en ambos casos se experimenta un retraso considerable en el comienzo del dolor, en comparación con el grupo pla-

cebo (Vogel et al 1992). Un estudio similar con el modelo de cirugía oral y empleando naproxeno tampoco mostró diferencias entre la administración preoperatoria y postoperatoria (Sisk & Grover 1990), lo que indica que la administración preoperatoria no es esencial para suprimir el inicio del dolor. La inducción de COX-2 en el período postoperatorio (Siebert et al 1994) indica que el bloqueo de la formación de prostanoides liberados durante la cirugía por el COX-1 constitutivo es menos importante que la supresión del COX-2 y la liberación de prostanoides durante el período postoperatorio. Coincide con esta observación la demostración de que la administración de 800 mg de ibuprofeno, tanto antes como después de la operación, es igualmente efectiva para la supresión del dolor y los niveles de PGE_2 en la zona de la extracción (Roszkowsky et al 1997). Estas comprobaciones apoyan la administración de ibuprofeno y otros AINE antes de la inducción de COX-2 y la consiguiente liberación de prostanoides como una estrategia analgésica preventiva para suprimir el dolor en el período inmediato postoperatorio, así como para inhibir la hiperalgesia central y periférica, causa de dolor en momentos posteriores.

TRATAMIENTO CLÍNICO DEL DOLOR OROFACIAL DENTAL CRÓNICO

Los preparados farmacológicos para el tratamiento del dolor orofacial crónico se consideran métodos auxiliares que se emplean hasta que la aplicación de otros tratamientos más definitivos corrijan eventualmente los procesos fisiopatológicos subyacentes. Actualmente, se reconoce, sin embargo, que muchos supuestos dolores dentales y tratamientos quirúrgicos no resisten exámenes científicos en cuanto a eficacia y seguridad, lo que ha llevado, en muchos trastornos de este tipo, a emplear medicamentos como primer procedimiento. El tratamiento paliativo a largo plazo del dolor rebelde mediante fármacos puede ser la única opción para algunos individuos en los que, después de intervenciones quirúrgicas fallidas, el dolor es difícil de controlar.

El empleo de fármacos en las afecciones de las articulaciones temporomandibulares (ATM) y en otras formas de dolor orofacial crónico debe tenerse en consideración siempre que la evidencia que apoya su eficacia y seguridad lo aconseja. Asimismo, en los estados de dolor crónico, se deben considerar otras clases de fármacos de eficacia documentada.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES

Existe un interés general en mejorar el conocimiento de los trastornos de las ATM, pero no existe un acuerdo general en cuanto a la etiología y fisiopatología, la necesidad de tratamientos agresivos y la seguridad y eficacia de los procedimientos clínicos más corrientes. Las diferencias profesionales, en muchos casos, se ven favorecidas por la falta de apreciación de las diferencias entre las observaciones clínicas, base de las intervenciones terapéuticas, y la necesidad de comprobar la seguridad y eficacia de los tratamientos mediante estudios que controlen eficazmente los factores que pueden simular éxitos clínicos. Estas consideraciones deben aplicarse a todas las áreas de la terapéutica y, mientras tanto, el tratamiento del dolor orofacial crónico tiene un historial de percances, teorías terapéuticas carismáticas y falta de documentación científica, en la mayoría de los casos. El potencial de morbilidad y mortalidad significativas con el tipo de fármacos empleados en las ATM exige que su eficacia y seguridad sean documentadas con precisión, especialmente cuando se administran de forma crónica.

La mayoría de fármacos, aparatos y estrategias terapéuticas que se emplean en el dolor orofacial crónico entran en la categoría de prácticas clínicas no validadas. Esto no implica que estas modalidades terapéuticas carezcan de cierto valor curativo. Más bien, el problema reside en que no han estado sometidas a ensayos bien controlados que sirvan para determinar por la comunidad médica si la modalidad empleada es una práctica clínica validada cuya eficacia supere el potencial de toxicidad o, posiblemente, que su empleo represente una práctica clínica irracional que no deba continuar. El riesgo de emplear en los seres humanos una terapia aparentemente efectiva, sin comprobar su seguridad, queda reflejado en el estado de los pacientes sometidos a implantes quirúrgicos de la articulación temporomandibular (Ta et al 2002).

Otro factor que puede afectar a la valoración de los resultados terapéuticos de los fármacos empleados en las ATM es la fluctuación natural del dolor crónico, que puede presentar remisiones y exacerbaciones independientemente del tratamiento (Magnusson et al 1986). La comorbilidad psicológica, habitualmente descrita en esta población, también influye en la aparición de los síntomas, intensidad del dolor y en su componente afectivo, así como en la respuesta al tratamiento (Speculand et al 1983). Muchos pacientes mejoran espontáneamente aunque el curso inicial del tratamiento no sea un éxito, e incluso sin recibir tratamiento. Estas respuestas pueden explicar los altos índices de éxitos registrados en series de pacientes, y la indeterminación de estudios controlados para muchas modalidades terapéuticas utilizadas en las ATM.

Para el tratamiento de las ATM se han descrito numerosos fármacos, desde los tratamientos a corto plazo con AINE para el dolor articular y relajantes musculares para el dolor de origen muscular, hasta la administración prolongada de antidepresivos en casos de dolor difuso. Generalmente, las dudas sobre la eficacia que muestra la observación clínica, se ven confundidas con hallazgos equívocos de su eficacia o con el reconocimiento tardío de los efectos adversos y de la toxicidad en las prescripciones a largo plazo. Los principios que rigen el control del dolor en las ATM son los mismos que se aplican para el empleo de cualquier fármaco: indicación con eficacia demostrada, incidencia aceptable de reacciones adversas y seguridad cuando se utiliza en gran número de pacientes durante tiempos prolongados.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Una revisión completa de la literatura médica revela, con un soporte científico moderado, que la administración diaria de AINE ofrece beneficios en el dolor orofacial crónico (List et al 2003). Los textos clásicos y la opinión resumida de los expertos permiten extrapolar las situaciones de inflamación crónica con las artritis. El resultado de dos estudios con control de placebo indicaron que los AINE eran ineficaces en el dolor orofacial crónico. El efecto analgésico de 400 mg de ibuprofeno diarios durante 2-4 semanas no se pudo distinguir del grupo placebo en una serie de pacientes con dolor crónico orofacial miógeno (Singer & Dionne 1997). Una comparación semejante de 200 mg diarios de piroxicam durante 12 días, con placebo, para el dolor de las disfunciones de las ATM, también fue incapaz de demostrar cualquier ventaja terapéutica para los AINE (Gordon et al 1990).

Una publicación reciente aporta una evidencia alta de la eficacia de los AINE en el dolor crónico orofacial. El naproxeno en dosis de 500 mg dos veces al día consigue una reducción significativa del dolor durante 6 semanas, en comparación con el grupo placebo, y otro grupo con celecoxib (Ta & Dionne 2004), con un promedio de dolor al final del estudio de la cuarta parte del que existía al principio del estudio (Fig. 53.5A). También se observó una mejoría signi-

ficativa de la movilidad mandibular en el grupo con naproxeno, en comparación con el grupo placebo o con el grupo con celecoxib (Fig. 53.5B). La incidencia y la intensidad de las reacciones adversas eran semejantes en el grupo placebo y el grupo AINE, lo cual sugiere que el fármaco era bien tolerado con estas dosis durante las 6 semanas que duró el estudio. La inhibición doble de COX-1 y COX-2 con el naproxeno se mostró más efectiva en el tratamiento del dolor temporomandibular, en comparación con la ausencia de efecto para el inhibidor selectivo de COX-2, que indicaba que la inhibición de ambas lisoenzimas COX son necesarias para lograr una analgesia eficaz en este tipo de dolor musculoesquelético.

Los escasos estudios clínicos que dan validez a la eficacia de los AINE para las ATM, contrastan con el aumento de evidencias de los potenciales efectos graves de los AINE cuando se administran prolongadamente en dosis altas (Henry et al 1998). En los pacientes con componente inflamatorio añadido a otro tipo de dolor, puede ser interesante la administración de un AINE durante un cierto período de tiempo. Sin embargo, la ausencia de respuesta terapéutica a los 7-10 días del ensayo o la aparición de trastornos digestivos aconseja la suspensión inmediata del AINE.

Inhibidores selectivos de COX-2

Celecoxib

La eficacia del celecoxib se ha valorado ampliamente en la osteoartritis y en la artritis reumatoide de las rodillas y caderas, que podrían ser comparables con los signos y síntomas de la artritis de la articulación temporomandibular. El margen de dosificación establecido en la fase II de la investigación en 100-400 mg diarios en las osteoartritis y 200-800 mg diarios en las artritis reumatoides ha demostrado su eficacia en la fase III del estudio (Cannon et al 2000, Day et al 2000). El celecoxib administrado en estas dosis muestra un efecto semejante a 1.000 mg de naproxeno por día, o a 150 mg de diclofenaco diarios en el tratamiento de los síntomas de osteoartritis y artritis reumatoide. A pesar de estos resultados prometedores, en un estudio con valoración biológica de sensibilidad, en la artritis reumatoide y la osteoartritis, el celecoxib en dosis de 100 mg diarios, dos veces al día, no ha mostrado mejoría en el dolor y disfunción de las ATM (Fig. 53.5) en comparación con el placebo (Ta & Dionne 2004). Los análisis retrospectivos de las respuestas al tratamiento, con un 50% de reducción del dolor inicial, demostraban una tendencia marginal no significativa para la respuesta al celecoxib en, aproximadamente, dos tercios de los pacientes, en comparación con el tercio de los pacientes tratados con placebo. Hasta que estas observaciones no se puedan reproducir prospectivamente, el celecoxib debe considerarse como una alternativa a los AINE para el tratamiento del dolor orofacial crónico, que puede ser eficaz en muchos pacientes y, probablemente, mejor tolerado que los AINE en los casos de administración prolongada.

Corticosteroides

Los corticosteroides se han inyectado directamente en la articulación temporomandibular y se han aplicado tópicamente con la intención de reducir el dolor y la disfunción asociada con el trastorno de las ATM. Se han publicado pocos estudios sobre las inyecciones intraarticulares, y los resultados oscilan desde los que registran su eficacia, los que no manifiestan ninguna variación con el placebo y los que denuncian efectos deletéreos sin ningún tipo de beneficio.

También se ha recomendado la iontoforesis con esteroide, basándose en observaciones clínicas. Se supone que la iontoforesis logra unos niveles de fármacos más elevados en la zona lesionada o dolorosa, mediante una corriente eléctrica de soluciones ionizadas del fármaco. Se realizó un estudio comparativo de la iontoforesis empleando dexametasona vehiculizada con lidocaína (lignocaína), con un placebo salino después de tres sesiones durante 5 días, con 7-14 días de seguimiento (Reid et al 1994). Ambos grupos de sujetos (fármaco activo y placebo) mostraron mejoría durante el tratamiento, y continuaron registrando menos dolor y mejoría de la movilidad a los 7-14 días siguientes. Estos datos indican la dicotomía que existe muchas veces entre las observaciones clínicas y los resultados de los ensayos clínicos controlados. Si se compara el dolor y la disfunción antes del tratamiento y en los controles posteriores (Fig. 53.6), parece lógico sacar la conclusión de que la mejoría sería el resultado del tratamiento que se analiza: en este caso, la aplicación iontoforética de un esteroide en la articulación temporomandibular. La valoración del fármaco activo en un análisis clínico controlado con placebo lleva a la conclusión opuesta: que el fármaco no tiene ningún efecto terapéutico detectable. Las explicaciones alternativas incluyen las fluctuaciones cíclicas de los síntomas con el tiempo, y las expectativas de mejoría que tiene el paciente por la aplicación de nuevas tecnologías terapéuticas.

Benzodiacepinas

Los fármacos del grupo de las benzodiacepinas se administran con frecuencia a los pacientes con dolor crónico, muchas veces durante períodos prolongados, a pesar de sus potenciales efectos adversos por abuso y dependencia, y la posibilidad de iniciar y exacerbar una depresión en estos pacientes con dolor crónico. Aunque la eficacia de las benzodiacepinas en el dolor crónico no está universalmente reconocida, varios estudios han demostrado sus efectos terapéuticos en el dolor musculoesquelético. Un estudio que evaluaba el diazepam, el ibuprofeno y sus combinaciones en pacientes con dolor orofacial crónico de origen miógeno ha demostrado un descenso significativo del dolor en los grupos con diazepam y diazepam más ibuprofeno, en comparación con los grupos placebo, lo que indicaba que el alivio del dolor era atribuible al diazepam (Singer & Dionne 1997). La administración de clonazepam en pacientes con dolor miofascial crónico en la zona orofacial demostró, asimismo, que era superior al placebo, en un estudio a doble ciego de 30 días de duración (Harkins et al 1991). No se observaron casos de dependencia

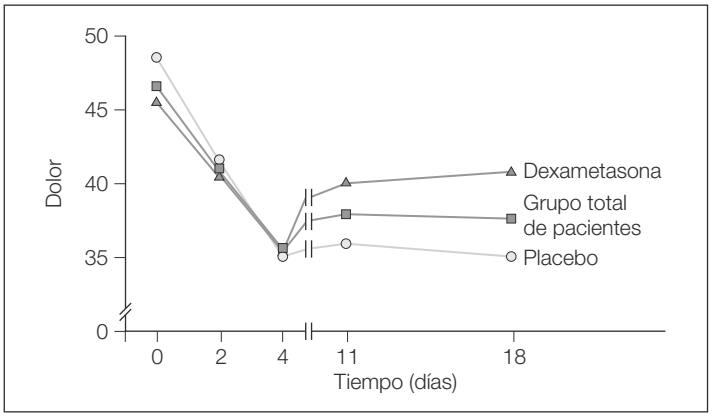


Fig. 53.6•Reducción significativa del dolor (medido con una escala analógica visual de 0 a 100) tomando como referencia a pacientes a los que se les ha aplicado iontoforesis con dexametasona o placebo. El estado de todos los pacientes mejoró durante los tratamientos iniciales, pero la reducción del dolor a los 7-14 días no fue significativa, por lo que no se pudo demostrar un efecto del tratamiento, comparado con el grupo placebo.

ni signos de habituación al suspender el fármaco en ninguno de los estudios. Un estudio más amplio de pacientes con fibromialgia que recibían alprazolam, ibuprofeno o sus combinaciones, reportó mejoría en los índices de intensidad de la enfermedad y del dolorimiento muscular a la palpación después de 6 semanas (Russell et al 1991). La dosis de alprazolam (0,5-3,0 mg/día) se toleró bien en los sujetos que la recibieron durante 24 semanas; se observó que muchos pacientes reducían progresivamente su dosis diaria, en contraposición al patrón de abuso de medicamentos. Los datos que ofrecen estos tres estudios permiten asegurar el alivio proporcionado por las benzodiacepinas en los síntomas del dolor orofacial crónico de origen miógeno.

Una revisión (no sistemática) del empleo a largo plazo de las benzodiacepinas en el dolor crónico concluyen que existen evidencias que demuestran que las benzodiacepinas son efectivas en algunos síntomas musculoesqueléticos (Dellemijn & Fields 1994). Sin embargo, los efectos antidepresivos atribuibles a las triazolobenzodiacepinas, como el alprazolam, pueden ser artificiosos, por la imbricación de los criterios diagnósticos utilizados en los trastornos de ansiedad y depresión. Por el contrario, se concluye que las dosis altas de benzodiacepinas producen efectos colaterales reversibles que pueden interpretarse erróneamente como depresión.

La literatura científica no proporciona un soporte indiscutible al empleo de las benzodiacepinas sobre la base de su eficacia o su condena por la toxicidad potencial. Los pacientes con dolor aparentemente de origen musculoesquelético pueden beneficiarse con la administración de una benzodiacepina durante 2-4 semanas. No se deben prescribir en grandes cantidades sin una supervisión profesional que permita escalonarlas. La ausencia de respuesta al tratamiento o la aparición de efectos secundarios de sedación indican la necesidad de reducir la dosis o suspender la benzodiacepina. El contratiempo principal es la dificultad en el comienzo del sueño o en su duración, por lo que puede ser útil el empleo de una benzodiacepina hipnótica para minimizar los efectos del fármaco durante el día. Los pacientes que presentan síntomas depresivos deben controlarse posteriormente por un psiquiatra para descartar la existencia de depresión u otro trastorno del comportamiento. La terapéutica antidepresiva, si está indicada, debe ser de seguimiento y apoyo, y no la simple prescripción de una benzodiacepina con supuestas propiedades antidepresivas. El tratamiento con benzodiacepinas no debe exceder de unas pocas semanas. Los pacientes que no responden al curso terapéutico de las benzodiacepinas ni a las terapias conservadoras deben ser revaluados sin deteriorarlos con la prescripción de benzodiacepinas a largo plazo.

Relajantes musculares

En los pacientes con dolor crónico orofacial, suelen emplearse fármacos que reducen el tono del músculo esquelético, con el intento de aliviar la actividad muscular aumentada, atribuible a ciertas alteraciones de las ATM. Se cree que los relajantes musculares reducen el tono muscular sin menoscabo de la función motora, restringiendo centralmente los reflejos polisinápticos. Otros fármacos con propiedades sedantes también deprimen los reflejos polisinápticos, y es difícil establecer la diferencia entre los fármacos que pueden actuar centralmente como relajantes musculares y los sedantes no específicos que también producen relajación muscular. Las benzodiacepinas, como el diazepam, se emplean en la disfunción temporomandibular (DTM), en parte por sus supuestas propiedades, aunque reducen el tono muscular únicamente con dosis que producen niveles inaceptables de depresión del sistema nervioso central.

Una revisión crítica del carisoprodol y propanodiolos relacionados ha demostrado más eficacia que el placebo en los trastornos musculoesqueléticos agudos, pero menos eficacia en los estados crónicos (Elenbaas 1980). Una posible excepción sería la ciclobenzaprina, que ha demostrado eficacia en algunos trastornos musculoesqueléticos crónicos. La ciclobenzaprina es superior al placebo en el dolor de las regiones cervical y lumbar que va acompañado de espasmos de los músculos esqueléticos, y reduce los signos electromiográficos del espasmo muscular (Brown & Womble 1978). No se han valorado directamente en la DTM, pero, según parece, son eficaces para la relajación muscular de la región orofacial.

Parece existir una discrepancia en el empleo de relajantes de los músculos esqueléticos y los resultados obtenidos en los ensayos clínicos controlados, al comparar su eficacia con el placebo. No está del todo claro si son específicos para la relajación muscular o si producen una depresión del sistema nervioso central y, en consecuencia, del tono muscular. Existe poca evidencia de su eficacia en el dolor crónico orofacial de origen miógeno, y no se ha demostrado que proporcionen un efecto adicional al del empleo de ejercicios y férulas dirigidas relajantes de la musculatura. Con estos soportes científicos tan moderados, el empleo de relajantes musculares en el aumento del tono que acompaña a la DTM debería limitarse a un breve ensayo, acompañado de métodos de fisioterapia.

Opioides

La administración de opioides en el dolor orofacial de causa no maligna está controvertido, pero se puede tener en consideración en algunas situaciones, especialmente si han fracasado otras opciones más conservadoras o si la cirugía podría originar yatrogenia. En estudios abiertos y a doble ciego, se comprueba que los opioides por vía oral, como la codeína y la morfina, logran una analgesia significativa sin signos de depresión respiratoria, pero con aumento de la incidencia de efectos adversos en comparación con grupos placebo o con AINE. En estos estudios se incluyeron pacientes con dolor de cabeza y cuello, pero no se hizo ninguna valoración directa en la administración a largo plazo de opioides en los pacientes con DTM.

El principal inconveniente en la administración crónica de opioides es la potencial adicción y las conductas antisociales de los que buscan ilícitamente el fármaco. Todo esto significa la aparición de dependencia física y tolerancia, que exige el empleo continuado de los opioides con incremento de las dosis. La dependencia física y la tolerancia, dentro del contexto terapéutico, no es necesariamente equivalente a conducta adictiva ya que la consecución del fármaco no es insuperable si está médicamente disponible. Del mismo modo, los ciclos de intoxicación y abstinencia no deberían producirse con el empleo de fórmulas de liberación continua.

Dados los importantes efectos colaterales de los AINE, cuando se administran prolongadamente, y la ausencia de tratamientos eficaces en algunos estados de dolor orofacial, el empleo de opioides se debe tener en cuenta cuando fracasan los métodos conservadores. Las fórmulas de liberación continua minimizan las fluctuaciones cíclicas del dolor asociado a las fórmulas de liberación clásica con corta duración de acción. El empleo crónico de opioides en los pacientes con DTM requiere la selección cuidadosa del paciente para descartar los drogadictos y otros trastornos de la personalidad, y el control minucioso de las dosis individuales para minimizar los efectos secundarios escalonando las dosis y manteniendo los procedimientos reguladores.

Antidepresivos

Los fármacos antidepresivos se han utilizado durante más de 30 años para el tratamiento del dolor en las más variadas situaciones. La revisión de estudios controlados indica que sus efectos

analgésicos son, en gran medida, independientes de su actividad antidepresiva (Magni 1991, Onghena & Van Houdenhove 1992). Los efectos analgésicos pueden diferenciarse de los efectos del placebo, los cuales se han comprobado con dosis más bajas de las utilizadas habitualmente en la depresión, y se pueden lograr en pacientes que no están deprimidos. En pacientes con dolor crónico no dental, principalmente diabéticos y con neuropatía postherpética, los estudios indican que los fármacos que inhiben la recaptación tanto de la serotonina y de la noradrenalina, como de la amitriptilina, son más eficaces que los fármacos que son selectivos para ambos neurotransmisores (Max et al 1987).

La evidencia de que los antidepresivos producen analgesia con independencia del alivio de la depresión se demuestra en estudios con dosis bajas de amitriptilina en pacientes con dolor crónico. Una dosis baja de amitriptilina (24 mg de media) fue tan efectiva en el dolor orofacial crónico como otra dosis más alta (129 mg de media), en el rango de la dosis (75-150 mg) antidepresiva diaria habitual (Sharav et al 1987). Una dosis diaria de 25 mg de amitriptilina durante 3 semanas, también demostró ser superior al placebo en varios pacientes con dolor crónico de tipo no maligno (McQuay et al 1992). La comparación dosis-respuesta de 25, 50 y 75 mg de amitriptilina demostró un aumento de la analgesia con el incremento de la dosis, y mejoría del sueño con la dosis de 75 mg, pero con una incidencia significativamente mayor de efectos secundarios con la dosis de 75 mg (McQuay et al 1993). En otro estudio se comprobó, asimismo, analgesia con 75 mg de amitriptilina y mejoría del sueño de más de 6 semanas (Zitman et al 1990). Si los antidepresivos produjesen los efectos analgésicos solamente por el alivio de la depresión, la dosis empleada en esos estudios debería ser semejante a la utilizada en la depresión.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

La revisión de los fármacos más habitualmente empleados para la DTM y otros dolores crónicos orofaciales no revela una abundancia de datos en los que se pueda basar el tratamiento. Dado el alto potencial de toxicidad que acompaña a la administración prolongada de fármacos cuya seguridad sea suficiente para que no requieran prescripción médica (p. ej., los AINE), es preciso ser consciente de que la utilización de cualquier tipo de fármaco puede suponer un riesgo para el paciente sin ningún beneficio terapéutico a cambio. Son necesarios estudios bien controlados de los fármacos utilizados para combatir el DTM y el dolor orofacial relacionado, en esta población creciente de pacientes, para que la duración de su administración esté de acuerdo con su empleo clínico, con índices apropiados de eficacia terapéutica y toxicidad, y con grupos que permitan controlar las fluctuaciones cíclicas de los síntomas. Mientras tanto, los clínicos deben considerar el empleo de los variados tipos de fármacos en las DTM como prácticas clínicas no validadas, y siempre que existan evidencias de su eficacia, limitar el tratamiento a ensayos de corta duración, controlando atentamente los potenciales efectos secundarios.

La decisión de utilizar un AINE tradicional o uno de los nuevos inhibidores selectivos de COX-2 depende de cuándo se considere al AINE como el tratamiento adecuado. En un paciente con riesgo alto de gastropatía, puede emplearse una terapia alternativa combinando un protector gástrico con un AINE no selectivo. Cuando se trata una inflamación asociada con la DTM, deben tenerse en cuenta los AINE y los inhibidores selectivos de COX-2, por su eficacia comprobada en el modelo de cirugía dental, tanto en la artritis reumatoide como en la osteoartritis. En los pacientes con sinovitis de la articulación temporomandibular, capsulitis o agudización de la osteoartritis de la ATM, puede instaurarse un tratamiento breve con celecoxib. Cuando se prescriban AINE no selectivos o inhibidores selectivos de COX-2, es importante la monitorización para reforzar la seguridad del paciente.

El dolor de origen musculoesquelético se trata más adecuadamente con métodos de medicina física, posiblemente con una breve administración de relajantes musculares o de benzodiacepinas. Como en otros estados de dolor crónico, las dosis bajas (10-75 mg/día) de antidepresivos tricíclicos pueden ser eficaces en los sujetos con dolor musculoesquelético, especialmente en las personas con depresión ligera o trastornos del sueño. En estos casos, es necesario consultar con el profesional adecuado para colmar las necesidades del paciente.

Se ha comprobado que el empleo de medicaciones antidepresivas y anticonvulsivas es eficaz en el tratamiento de muchos trastornos con

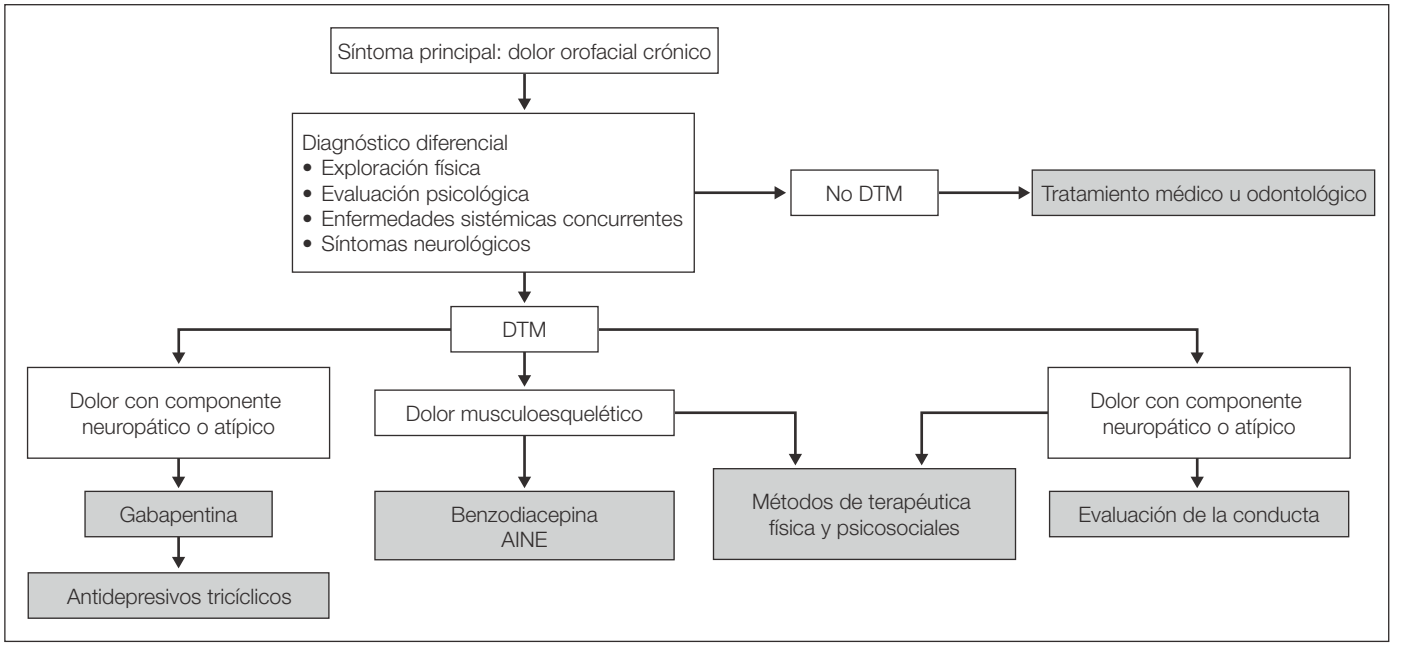


Fig. 53.7•Recomendaciones terapéuticas para la asignación de tratamientos en el dolor crónico orofacial.

dolor orofacial, entre los que se incluyen varias neuropatías y trastornos musculares, como el dolor miofascial y la fibromialgia. Por otra parte, el empleo de antagonistas de los receptores del NMDA ofrece una nueva línea terapéutica coadyuvante para los pacientes con dolor orofacial. Esta clase de fármacos se emplea rutinariamente en el tratamiento de los trastornos neuropáticos, pero en la DTM no se ha valorado sistemáticamente ni existe ninguna evidencia en el tratamiento del dolor de la DTM de presentación precoz.

La decisión de tratar pacientes con dolor neuropático orofacial complejo depende de la experiencia y conocimientos que posea el clínico, y el agrado con que diagnostique y trate a los pacientes. Como se señala en la Figura 53.7 el algoritmo sigue cada tratamiento con la medicación o la referencia final al especialista adecuado (p. ej., a un dentista con vasta experiencia en dolor orofacial o a un neurólogo).

En los pacientes en los que han fracasado otras modalidades terapéuticas o en los que, aparentemente, no es fácil un tratamiento específico (p. ej., pacientes con fracaso de implantes de la articulación temporomandibular o con cirugías múltiples) puede considerarse la administración de un opioide. En estos casos, se requiere especial atención para prevenir la aparición de tolerancia y dependencia, y sopesar el beneficio terapéutico con el riesgo de yatrogenia por subsiguientes cirugías o por experimentaciones con métodos clínicos irracionales y mal comprobados.

Bibliografía

Bakshi R, Frenkel G, Dietlein G et al 1994 A placebo-controlled comparative evaluation of diclofenac dispersible versus ibuprofen in postoperative pain after third molar surgery. Journal of Clinical Pharmacology 34:225–230

Barden J, Edwards J E, McQuay H J et al 2004 Pain and analgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. Pain 107:86–90

Berggren U, Meynert G 1984 Dental fear and avoidance: causes, symptoms, and consequences. Journal of the American Dental Association 109:247–251

Berthold C W, Dionne R A 1993 Clinical evaluation of H_1 receptor and H_2 receptor antagonists for acute postoperative pain. Journal of Clinical Pharmacology 33:944–948

Boctor A M, Eickhoct M, Pugsley T A 1985 Meclofenamate sodium is an inhibitor of both the 5-lipoxygenase and cyclooxygenase pathways of the arachidonic acid and cascade in vitro. Prostaglandins, Leukotrienes, and Medicine 23:229–238

Brown B R, Womble J 1978 Cyclobenzaprine in intractable pain syndromes with muscle spasm. Journal of the American Medical Association 240:1151–1152

Cannon G W, Breedveld F C 2001 American Medical Journal 110(Suppl 3A):6S–12S

Chapman P J, Macleod A W G 1987 The effects of diflunisal on bleeding time and platelet aggregation in a multidose study. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 16:448–453

Ching-Chow Chen, Yi-Tao Sun, Jun-Jie Chen, Kuo-Tung Chiu 2000 TNF-α-Induced Cyclooxygenase-2 Expression in Human Lung Epithelial Cells: Involvement of the Phospholipase C-γ2, Protein Kinase C-α, Tyrosine Kinase, NF-κB-Inducing Kinase, and I-κB Kinase $^{1}/_{2}$ Pathway Journal of Immunology 165:2719–2728

Chuang B P, Gordon S M, Brahim J S et al 2003 Suppression of central sensitization via a long-acting local anesthetic (bupivacaine) and a selective COX-2 inhibitor (rofecoxib). Society for Neuroscience, program no. 695.4 (Abstract)

Clarkson J E, Worthington H V, Eden O B 2004 Intervention for preventing oral mucositis for patients with patients receiving treatment (Cochrane review). In: The Cochrane Library, issue 1. John Wiley & Sons, Chicester

Cooper S A 1984 Five studies on ibuprofen for postsurgical dental pain. American Journal of Medicine 77A:70–77

Cooper S A, Beaver W T 1976 A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. Clinical Pharmacology and Therapeutics 20:241–250

Cooper S A, Needle S E, Kruger G O 1977 Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen. Journal of Oral Surgery 35:898–903

Cooper S A, Engle J, Ladov M et al 1982 Analgesic efficacy of an ibuprofen-codeine combination. Pharmacotherapy 2:162–167

Cooper S A, Berrie R, Cohn P 1988a Comparison of ketoprofen, ibuprofen and placebo in a dental surgery pain model. Advances in Therapy 5:43–53

Cooper S A, Firestein A, Cohn P 1988b Double blind comparison of meclofenamate sodium with buffered aspirin and placebo in the treatment of postsurgical dental pain. Journal of Clinical Dentistry 1:31–34

Cunha F Q, Poole S, Lorenzetti B B, Ferreira S H 1992 The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. British Journal of Pharmacology 107:660–4

DeArmond B, Francisco C A, Lin J S et al 1995 Safety profile of over-the-counter naproxen sodium. Clinical Therapeutics 17:587–601

Dellemijn P L, Fields H L 1994 Do benzodiazepines have a role in chronic pain management? Pain 57:137–152

Desjardins P J 1988 Analgesic efficacy of piroxicam in postoperative dental pain. American Journal of Medicine 84(suppl 5A):35–41

Di Rosa M, Calignano A, Carnuccio R et al 1986 Multiple control of inflammation by glucocorticoids. Agents and Actions 17:284–289

Dionne R A 1986 Suppression of dental pain by the preoperative administration of flurbiprofen. American Journal of Medicine 80:41–49

Dionne R A 1999 Additive analgesic effects of oxycodone and ibuprofen in the oral surgery model. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 57:673–678

Dionne R A, Cooper S A 1978 Evaluation of preoperative ibuprofen for postoperative pain after removal of third molars. Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology 45:851–856

Dionne R A, McCullagh L 1998 Enhanced analgesia and suppression of plasma β-endorphin by the S^{+}-isomer of ibuprofen. Clinical Pharmacology and Therapeutics 63:694–701

Dionne R A, Campbell R A, Cooper S A et al 1983 Suppression of postoperative pain by preoperative administration of ibuprofen in comparison to placebo, acetaminophen, and acetaminophen plus codeine. Journal of Clinical Pharmacology 23:37–43

Dionne R A, Gordon S M, McCullagh L M et al 1998 Assessing the need for anesthesia and sedation in the general population. Journal of the American Dental Association 129:167–173

Dionne R A, Gordon S, Tahara M et al 1999 Analgesic efficacy and pharmacokinetics of ketoprofen administered into a surgical site. Journal of Clinical Pharmacology 139:131–138

Dionne R A, Lepinski A M, Jaber L et al 2001 Analgesic effects of peripherally administered opioids in clinical models of acute and chronic inflammation. Clinical Pharmacology and Therapeutics 70:66–73

Dionne R A, Gordon S M, Rowan J et al 2003 Dexamethasone suppresses peripheral prostanoid levels without analgesia in a clinical model of acute inflammation. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 61:997–1003

Doyle G, Furey S, Berlin R et al 1999 Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter use. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 13:897–906

Dvornik D M 1997 Tissue selective inhibition of prostaglandin biosynthesis by etodolac. Journal of Rheumatology 24(suppl 47):40–47

Edwards J E, Oldman A D, Smith L A et al 1999 Oral aspirin in postoperative pain: a quantitative systematic review. Pain 81:289–297

Elenbaas J K 1980 Centrally acting oral skeletal muscle relaxants. American Journal of Hospital Pharmacology 37(10):1313–23

Ferreira S H, Moncada S, Vane J R 1973 Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. British Journal of Pharmacology 49:86–97

Flath R K, Hiks M L, Dionne R A 1987 Pain suppression after pulpectomy with preoperative flurbiprofen. Journal of Endodontics 13:339–347

Flower R J, Blackwell G J 1979 Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation. Nature 278:456–459

Forbes J A, Calderazzo J P, Bowser M W et al 1982 A 12-hour evaluation of the analgesic efficacy of diflunisal, aspirin, and placebo in postoperative dental pain. Journal of Clinical Pharmacology 22:89–96

Forbes J A, Barkaszi B A, Ragland R N et al 1984 Analgesic effect of fendosal, ibuprofen and aspirin in postoperative oral surgery pain. Pharmacotherapy 4:385–391

Forbes J A, Kehm C J, Grodin C D et al 1990 Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen and an acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain. Pharmacotherapy 10(suppl 6 part 2):94s–105s

Fournier T, Fadok V, Henson P M 1997 Tumor necrosis factor-alpha inversely regulates prostaglandin D2 and prostaglandin E2 production in murine macrophages. Synergistic action of cyclic AMP on cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 synthesis. Journal of Biological Chemistry 272:31065–31072

Frame J W, Evans C R H, Flaum G R et al 1989 A comparison of ibuprofen and dihydrocodeine in relieving pain following wisdom teeth removal. British Dental Journal 166:121–124

Fujita J, Mestre J R, Zeldis J B et al 2001 Thalidomide and its analogues inhibit lipopolysaccharide-mediated induction of cyclooxygenase-2. Clinical Cancer Research 7:3349–3355

Fukuoka H, Kawatani M, Hisamitsu T, Takeshige C 1994 Cutaneous hyperalgesia induced by peripheral injection of interleukin-1 beta in the rat. Brain Research 657:133–140

Gatchel R J, Ingersoll B D, Bowman L et al 1983 The prevalence of dental fear and avoidance: a recent survey study. Journal of the American Dental Association 107:609–610

Gemmell E, Marshall R I, Seymour G J 1997 Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. Periodontology 2000 14:112–143

Gordon S M, Montgomery M T, Jones D 1990 Comparative efficacy of piroxicam versus placebo for temporomandibular pain (abstract). Journal of Dental Research 69:218

Gordon S M, Dionne R A, Brahim J et al 1997 Blockade of peripheral neuronal barrage reduces postoperative pain. Pain 70:209–215

Gordon S M, Brahim J S, Dubner R et al 2002a Attenuation of pain in a randomized trial by suppression of peripheral nociceptive activity in the immediate postoperative period. Anesthesia and Analgesia 95:1351–1357

Gordon S M, Brahim J S, Rowan J et al 2002b Peripheral prostanoid levels and nonsteroidal anti-inflammatory drug analgesia: replicate clinical trials in a tissue injury model. Clinical Pharmacology and Therapeutics 72:175–183

Hargreaves K M, Costello A 1990 Glucocorticoids suppress levels of immunoreactive bradykinin in inflamed tissue as evaluated by microdialysis probes. Clinical Pharmacology and Therapeutics 48:168–178

Hargreaves K M, Milam S B 2002 Mechanisms of orofacial pain and analgesia. In: Dionne R, Phero J C, Becker D E (eds) Management of pain and anxiety in the dental office. Saunders, Philadelphia, p 14–33

Harkins S, Linford J, Cohen J et al 1991 Administration of clonazepam in the treatment of TMD and associated myofascial pain: a double-blind pilot study. Journal Craniomandibular Disordors 5:179–186

He W, Pelletier J P, Martel-Pelletier J 2002 Synthesis of interleukin 1beta, tumor necrosis factor-alpha, and interstitial collagenase (MMP-1) is eicosanoid dependent in human osteoarthritis synovial membrane explants: interactions with antiinflammatory cytokines. Journal of Rheumatology 29:546–553

Henry D, Drew A, Beuzeville S 1998 Adverse drug reactions in the gastrointestinal system attributed to ibuprofen. In: Rainsford K D, Powanda M C (eds) Safety and efficacy of non-prescription (OTC) analgesic and NSAIDSs. Kluwer Academic Publishers, London, p 19–45

Hersh E V, Cooper S A, Beets N et al 1993 Single dose and multidose analgesic study of ibuprofen and meclofenamate sodium after third molar surgery. Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology 76:680–687

Hutchinson G L, Crofts S L, Gray I G 1990 Preoperative piroxicam for postoperative analgesia in dental surgery. British Journal of Anaesthesia 65:500–503

Jackson D L, Moore P A, Hargreaves K M 1989 Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory medication for the prevention of postoperative dental pain. Journal of the American Dental Association 119:641–647

Jain A K, Ryan J R, McMahon G et al 1986 Analgesic efficacy of low-dose ibuprofen in dental extraction. Pharmacotherapy 6:318–322

Jung D, Mroszczak E J, Wu A 1989 Pharmacokinetics of ketorolac and *p*-hydroxyketorolac following oral and intramuscular administration of ketorolac tromethamine. Pharmaceutical Research 6:62–65

Khan A A, Brahim J S, Rowan J S et al 2002 In vivo selectivity of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor in the oral surgery model. Clinical Pharmacology and Therapeutics 72:44–49

Kidd B L, Urban L A 2001 Mechanisms of inflammatory pain. British Journal of Anaesthesia 87:3–11

Kidd P M 2001 Multiple sclerosis, an autoimmune inflammatory disease: prospects for its integrative management. Alterative Medicine Review 6:540–566

Kiersch T A, Halladay S C, Koschik M 1993 A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in postoperative dental pain. Clinical Therapeutics 15:845–854

Kim H S, Neubert J K, Iadarola M J et al 2003 Genetic influence on pain sensitivity in humans: evidence of heritability related to single nucleotide polymorphisms (SNPs) in opioid receptor genes. In: Dostrovsky J O, Carr D B, Koltzenburg M (eds) Proceedings of the 10th World Congress on Pain, vol. 24. IASP Press, Seattle, p 513–520

Kim H, Neuberr J K, San Miguel A et al 2004 Genetic influence on variability in human pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. Bethesda

Laska E M, Sunshine A, Wanderling J A et al 1982 Quantitative differences in aspirin analgesia in three models of clinical pain. Journal of Clinical Pharmacology 22:531–542

Laska E M, Sunshine A, Marrero I et al 1986 The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. Clinical Pharmacology and Therapeutics 40:1–7

Levite M, Chowers Y 2001 Nerve-driven immunity: neuropeptides regulate cytokine secretion of T cells and intestinal epithelial cells in a direct, powerful and contextual manner. Annals of Oncology 12(Suppl 2):S19–25

List T, Axxelson S, Leijon G 2003 Pharmacological interventions in the treatment of temporomandibular disorders, atypical facial pain, and burning mouth syndrome. A qualitative systematic review. Journal of Orofacial Pain 17:301–310

Lokken P, Skjelbred P 1980 Analgesic and antiinflammatory effects of paracetamol evaluated by bilateral oral surgery. British Journal of Clinical Pharmacology 10:253S

McQuay H J, Carroll D, Watts P G et al 1989 Codeine 20 mg increases pain relief from ibuprofen 400 mg after third molar surgery. A repeat dosing comparison of ibuprofen and an ibuprofen-codeine combination. Pain 37:7–13

McQuay H J, Carroll D, Guest P G et al 1993 A multiple dose comparison of ibuprofen and dihydrocodeine after third molar surgery. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 31:95–100

McQuay H J, Carroll D, Guest P G et al 1993 A multiple dose comparison of ibuprofen and dihydrocodeine after third molar surgery. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 31:95–100

Magnusson T, Egermark-Eriksson I, Carlson G E 1986 Five-year longitudinal study of signs and symptoms of mandibular dysfunction in adolescents. Journal of Cranio-mandibular Practice 4:338–353

Markowitz N R, Young S K, Rohere M D et al 1985 Comparison of meclofenamate sodium with buffered aspirin and placebo in the treatment of postsurgical dental pain. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 43:517–522

Magni G 1991 The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current evidence. Drugs 42:730–748

Max MB, Culnane M, Schafer S C et al 1987 Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. Neurology 37:589–596

Mehlisch D, Frakes L, Cavaliere M B 1984 Double-blind comparison of single oral doses of ketoprofen, codeine and placebo in patients with moderate to severe dental pain. Journal of Clinical Pharmacology 24:486–492

Munck A, Guyre P M, Holbrook N J 1984 Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. Endocrine Reviews 5:25–44

Nelson S L, Bergman S A 1985 Relief of dental surgery pain: a controlled 12-hour comparison of etodolac, aspirin, and placebo. Anesthesia Progress 32:151–156

O'Hara D A, Fragen F J, Kinzer M et al 1987 Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain. Clinical Pharmacology and Therapeutics 41:556–561

Onghena P, Van Houdenhove B 1992 Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. Pain 49:205–219

Packman E et al 1998 Onset of ibuprofen liquigel (400 mg) compared to acetaminophen caplets (1000 mg) in the treatment of tension headache. Journal of Clinical Pharmacology 38:876

Penniston S G, Hargreaves K M 1996 Evaluation of periapical injection of ketorolac for management of endodontic pain. Journal of Endodontics 22:55–59

Petersen J K, Hansson F, Strid S 1993 The effect of an ibuprofen-codeine combination for the treatment of patients with pain after removal of lower third molars. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 51:637–640

Quiding H, Oikarinen V, Sane J et al 1984 Analgesic efficacy after single and repeated doses of codeine and acetaminophen. Journal of Clinical Pharmacology 24:27

Reid K I, Dionne R A, Sicard-Rosenbaum L et al 1994 Evaluation of iontophoretically applied dexamethasone for painful pathologic temporomandibular joints. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 77:605–609

Reudy J A 1973 A comparison of the analgesic efficacy of naproxen and acetylsalicylic acid-codeine in patients with pain after dental surgery. Scandinavian Journal of Rheumatology 2(suppl):60–63

Ribeiro R A, Vale M L, Ferreira S H, Cunha FQ. Analgesic effect of thalidomide on inflammatory pain. European Journal Pharmacology 391:97–103

Ribeiro R A, Vale M L, Thomazzi S M et al 2000 Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. Furopean Journal of Pharmacology 387:111–118

Roszkowski M T, Swift J Q, Hargreaves K M 1997 Effect of NSAID administration on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E-2, leukotriene B-4, and (S)-flurbiprofen following extraction of impacted third molars. Pain 73:339–345

Russell I J, Fletcher E M, Michalek J E et al 1991 Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheumalogy 34:552–560

Sessle B J 2000 Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. Critical Reviews in Oral Biology and Medicine 11:57–91

Sessle B J, Iwata K 2001 Central nociceptive pathways. In: Lund J P, Lavigne G J, Dubner R B et al (eds) Orofacial pain: from basic science to clinical management: the transfer of knowledge in pain research to education. Quintessence Publishing, Chicago, p 47–58

Sevelius H, Segre E, Bursick K 1980 Comparative analgesic effects of naproxen sodium, aspirin and placebo. Journal of Clinical Pharmacology 20:480–485

Seymour R A, Rawlins M D 1982 Efficacy and pharmacokinetics of aspirin in postoperative pain. British Journal of Clinical Pharmacology 13:807

Seymour R A, Ward-Booth P, Kelly P J 1996 Evaluation of different doses of soluble ibuprofen and ibuprofen tablets in postoperative dental pain. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 34:110–114

Sharav Y, Singer E, Schmidt E et al 1987 The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. Pain 31:199–209

Siebert K et al 1994 Proceedings of the National Academy of Sciences 91:12013–12017

Sindet-Pedersen S, Petersen J K, Gotzsche P C et al 1986 A double-blind, randomized study of naproxen and acetylsalicylic acid after surgical removal of impacted third molars. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 15:389–394

Singer E J, Dionne R A 1997 A controlled evaluation of diazepam and ibuprofen for chronic orofacial muscle pain. Journal of Orofacial Pain 11:139–147

Sisk A L, Grover B J 1990 A comparison of preoperative and postoperative naproxen sodium for suppression of postoperative pain. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 48:674–678

Skjelbred P, Album B, Lokken P 1977 Acetylsalicylic acid versus paracetamol: effect on postoperative course. European Journal of Clinical Pharmacology 12:257

Sommer C, Schmidt C, George A, Toyka K V 1997 A metalloprotease-inhibitor reduces pain associated behavior in mice with experimental neuropathy. Neuroscience Letters 237:45–48

Sommer C, Schmidt C, George A 1998a Hyperalgesia in experimental neuropathy is dependent on the TNF receptor 1. Experimental Neurology 151:138–142

Sommer C, Marziniak M, Myers R R 1998b The effect of thalidomide treatment on vascular pathology and hyperalgesia caused by chronic constriction injury of rat nerve. Pain 74:83–91

Sommer C. Petrausch S, Lindenlaub T, Toyka K V 1999 Neutralizing antibodies to interleukin 1-receptor reduce pain associated behavior in mice with experimental neuropathy. Neuroscience Letters 270:25–28

Sorkin L S, Doom C M 2000 Epineurial application of TNF elicits an acute mechanical hyperalgesia in the awake rat. Journal Peripheral Nerve System 5:96–100

Speculand B, Goss A N, Hughes A et al 1983 Temporomandibular joint dysfunction: pain and illness behavior. Pain 17:139–150

Spindler J S, Mehlisch D, Brown C T 1990 Intramuscular ketorolac and morphine in the treatment of moderate to severe pain after major surgery. Pharmacotherapy 10(suppl):51S–58S

Stanski D R, Cherry C, Bradley R et al 1990 Efficacy and safety of single doses of intramuscular ketorolac trimethamine compared with meperidine for postoperative pain. Pharmacotherapy 10(suppl):40S–44S

Swift J Q, Garry M G, Roszkowski M T et al 1993 Effect of flurbiprofen on tissue levels of immunoreactive bradykinin and acute postoperative pain. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 51:112-116, discussion 116–117

Ta L E, Dionne R A 2004 Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen. Pain 111:13–21

Ta L E, Phero J C, Pillemer S R et al 2002 Clinical

evaluation of patients with temporomandibular joint implants. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 60:1389–1399

Torabinejad M, Cymerman J J, Frankson M et al 1994a Effectiveness of various medications on postoperative pain following complete instrumentation. Journal of Endodontics 20:345–354

Torabinejad M, Dorn S O, Eleazer P D et al 1994b Effectiveness of various medications on postoperative pain following root canal obturation. Journal of Endodontics 20:427–431

Troullos E S, Hargreaves K M, Butler D P et al 1990 Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 48:945–952

Troullos E, Hargreaves K M, Dionne R A 1997 Ibuprofen elevates immunoreactive β-endorphin levels in humans during surgical stress. Clinical Pharmacology and Therapeutics 62:74–81

Tucker P W, Smith J R, Adams D F 1996 A comparison of 2 analgesic regimens for the control of postoperative periodontal discomfort. Journal of Periodontology 67:125–129

Vogel R I, Gross J I 1984 The effects of nonsteroidal anti-inflammatory analgesics on pain after periodontal surgery. Journal of the American Dental Association 109:731–734

Vogel R I, Desjardins P J, Major K V O 1992 Comparison of presurgical and immediate postsurgical ibuprofen on postoperative periodontal pain. Journal of Periodontology 63:914–918

Willer J, De Broucker T, Bussel B et al 1989 Central analgesic effect of ketoprofen in humans: electrophysiological evidence for a supraspinal mechanism in a double-blind and cross-over study. Pain 38:1–7

Woolf CJ, Allchorne A, Safieh-Garabedian B, Poole S 1997 Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumour necrosis factor alpha. British Journal of Pharmacology 121:417–24

Zubieta J K, Heitzeg M M, Smith Y R et al 2003 COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. Science 299:1240–1243

CAPÍTULO 55

Cefalea neurovascular primaria

Peter J. Goadsby

Resumen

La cefalea es un fenómeno habitual en los humanos, y un reto clínico importante para los médicos. Este capítulo abarca un grupo de cefaleas que se denominan conjuntamente como cefaleas neurovasculares primarias.

Este término comprende la migraña, las cefalalgias autónomas del trigémino también llamadas cefalea en racimos, la hemicránea paroxística y el SUNCT (síndrome de cefalea orbitaria de breve duración, neuralgiforme, de intensidad variable y asociada a lagrimeo e inyección conjuntival), así como la hemicránea continua. Estos trastornos tienen en común la patobiología de la activación del dolor con la inervación de los vasos craneales (el sistema trigeminovascular) como vía común de expresión de la activación nociceptiva. Su fenotipo individual comparte de forma significativa determinados rasgos, y la presentación clínica está determinada por las distintas áreas de disfunción cerebral. La migraña es un trastorno de la modulación sensitiva que afecta a los centros aminérgicos del tronco encefálico, mientras que la cefalea en racimos, por su peridiocidad circadiana y anual, implica cambios oscilantes en el hipotálamo posterior. La hemicránea continua comparte rasgos de ambas patologías, con un patrón coincidente de activación cerebral.

Para el manejo óptimo de las cefaleas neurovasculares primarias, es útil explicar la biología del proceso a los pacientes que se comprometan al tratamiento. Un creciente número de amplios ensayos clínicos ha demostrado la efectividad de varias terapias para el tratamiento de las crisis agudas, así como el profiláctico. Una anamnesis detallada conduce a un diagnóstico específico y orienta al tratamiento, cuyas bases empiezan a comprenderse mejor.

INTRODUCCIÓN

La cefalea se encuentra entre las enfermedades más frecuentes en el hombre, apuntalada con un sustrato neurobiológico apasionante. Las cefaleas primarias son un grupo de síndromes fascinantes en los que la cefalea y otros rasgos asociados se producen en ausencia de cualquier causa exógena. Este capítulo se centra en un grupo de cefaleas descritas de forma genérica como cefaleas neurovasculres primarias. De hecho, estas cefaleas comprenden las secciones 1 (migraña) y 3 (cefalalgias autónomo-trigeminal) de la International Headache Society (IHS) (2004), aunque creemos que, por lo menos un tipo de cefalea incluida en la sección 4 (hemicránea continua) debería ser incluido bajo esta amplia denominación (Cuadro 55.1). Para hacerlo más completo, la hemicránea continua se incluirá en este capítulo, debido a su tratamiento específico efectivo. La anatomía básica, así como la fisiología de estas cefaleas, se expondrá inicialmente y, a continuación, los síndromes y estrategias de manejo apropiadas para cada tipo. A modo de principio general, las cefaleas neurovasculares primarias no son patologías dolorosas en el sentido nociceptivo, al contrario que en la cefalea de tipo tensional, que bien puede tener un componente nociceptivo importante. La migraña es la quintaesencia de un trastorno en la modulación sensitiva, y, como tal, tiene objetivos muy distintos en comparación con las patologías habituales que cursan con dolor.

ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA CEFALEA

Cefalea neurovascular: fisiología

El principio fisiológico básico de estas cefaleas reside en que el dolor está firmemente asociado con cambios en la vasculatura craneal. Estos cambios son derivados de las estructuras neurales, p. ej., neurovasculares (Goadsby et al 2002). Esto las diferencia de los cambios en el flujo sanguíneo secundarios a las demandas metabólicas de las neuronas, como el acoplamiento vasoneuronal (Edvinsson & Krause 2002). También es importante destacar que el principio de la actividad neurovascular no es exclusivo de este tipo de cefaleas; de hecho, está demostrado que el dolor craneal a nivel experimental producirá la vasodilatación (May et al 1998a, 1999a). Este reflejo puede observarse en el gato (Goadsby & Duckworth 1987), en el mono (Goadsby et al 1986) y en los humanos (May et al 2001, Tran-Dinh et al 1992). El reflejo se organiza funcionalmente de modo que la activación de la primera división del trigémino (rama oftálmica) produce cambios en el flujo sanguíneo a nivel de las estructuras inervadas por dicha división, tanto en la zona facial (Drummond et al 1983, Lambert et al 1984) como a nivel cerebral (Goadsby et al 1996, Lambert et al 1988) (Fig. 55.1). Lo que es patológico en la cefalea neurovascular primaria, es el grado en que los reflejos, por otra parte fisiológicos –y probablemente de carácter protector–, se activen por el dolor o más bien por la percepción dolorosa. Así, el concepto de cefalea vascular, que sin duda se apoya en la aparición de dolor moderado subjetivo referido tras la administración de un potente vasodilatador como la nitroglicerina (Thomsen et al 1994), tiene sus implicaciones en los cambios vasculares que, de forma primaria, conllevan el síndrome; no obstante, esto no está respaldado ni por observaciones clínicas ni experimentales a nivel básico.

Cuadro 55.1• Cefaleas neurovasculares primarias

Tipo	Clasificación de la IHS*
1. Migraña	1.1 Migraña con aura 1.2 Migraña sin aura
3. Cefalalgias autónomo-trigeminales (CAT)	3.1 Cefalea en racimos 3.2 Hemicránea paroxística 3.3 SUNCT
4. Otras cefaleas primarias	4.7 Hemicránea continua

SUNCT, ataques de cefalea neuralgiforme unilateral, de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo.
**Tomado de la International Headache Society (2004).*

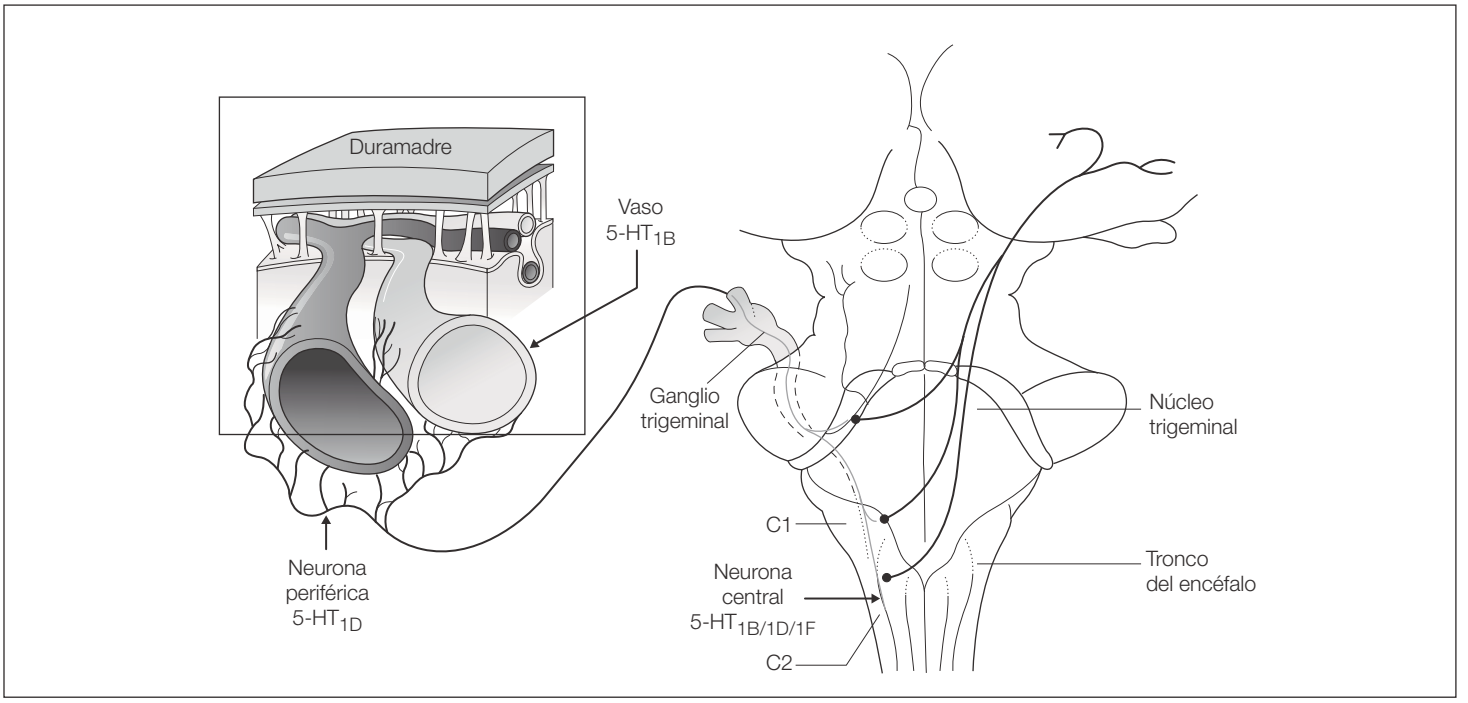


Fig. 55.1•Inervación de la duramadre por medio de ramas de la primera división del nervio trigeminal (oftálmica). Los vasos poseen receptores de la serotonina 5-HT_{1B}, mientras que los nervios periféricos, receptores 5-HT_{1D}. Las fibras aferentes hacen sinapsis en el complejo trigeminocervical que se extiende desde el núcleo trigeminal caudal hasta las astas dorsales de C1 y C2 y contienen receptores 5-$HT_{1B/1D/1F}$. Las neuronas de segundo orden se proyectan en áreas cerebrales más rostrales, como la sustancia gris periacueductal y el tálamo. (Reproducido con permiso de Goadsby et al 2002. Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society.)

Anatomía de la cefalea neurovascular primaria

Rodeando a los grandes vasos cerebrales, los vasos de la piamadre, así como los extensos senos venosos y la duramadre, se encuentra un vasto plexo de fibras amielínicas que se origina desde la división oftálmica del ganglio trigeminal (Liu-Chen et al 1984) y en la fosa posterior de las raíces cervicales altas dorsales (Arbab et al 1986) (Tabla 55.1). Las fibras del trigémino que inervan los vasos cerebrales se forman a partir de neuronas en el ganglio trigeminal, que contiene sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (Uddman et al 1985), los cuales pueden ser liberados tras la estimulación del ganglio trigeminal, tanto en los humanos como en los gatos (Goadsby et al 1988). La estimulación de los vasos craneales, como el seno sagital superior (SSS), es dolorosa en los humanos (Feindel et al 1960). Los nervios durales humanos que inervan los vasos craneales consisten, fundamentalmente, en fibras de pequeño diámetro mielínicas y amielínicas (Penfield & McNaughton 1940) que, con toda probabilidad, también tienen una función nociceptiva.

Fisiología de la cefalea neurovascular primaria

Moskowitz (1990) ha proporcionado una serie de experimentos que sugieren que el dolor en la migraña puede ser un tipo de inflamación neurogénica estéril. La extravasación del plasma neural puede observarse durante la estimulación eléctrica del ganglio trigeminal en las ratas (Markowitz et al 1987). La extravasación del plasma puede blo-

Tabla 55.1•Anatomía de las cefaleas neurovasculares primarias

	Estructura	Localización
Inervación diana:		
Vasos craneales, duramadre: Primera neurona	Rama oftálmica del nervio trigeminal Ganglio trigeminal	 Fosa craneal media
Segunda neurona	Núcleo trigeminal	Núcleo trigeminal del caudado y asta dorsal de C1/C2
Tercera neurona	Tálamo	Complejo ventrobasal Nervio medial del grupo posterior Complejo intralaminar
Modulación	Mesencéfalo	Sustancia gris periacueductal
	Hipotálamo	?
Final	Córtex	Ínsula Córtex frontal Córtex del cíngulo anterior Ganglios basales

quearse con alcaloides ergotamínicos, indometacina, ácido acetilsalicílico y el agonista de los receptores de la serotonina 5-$HT_{1B/1D}$, el sumatriptán (Moskowitz & Cutrer 1993). Se ha revisado detalladamente la farmacología de los nuevos antimigrañosos (Cutrer et al 1997). Además, se debe añadir la observación de cambios estructurales en la duramadre tras la estimulación del ganglio trigeminal como son la degranulación de las células mastocíticas y cambios en las vénulas poscapilares, incluyendo la agregación plaquetar (Dimitriadou et al 1991, 1992). Mientras que se acepta universalmente la existencia de dichos cambios, y sobre todo el inicio de la respuesta inflamatoria estéril como productor de dolor (Burstein et al 1998, Strassman et al 1996), no está claro si es suficiente por sí mismo o bien requiere otros estimuladores o promotores. Los estudios preclínicos sugieren que la depresión de propagación cortical es un estímulo suficiente para activar las neuronas del trigémino (Bolay et al 2002), aunque éste haya sido un tema de controversia (Ebersberger et al 2001, Goadsby 2001, Ingvardsen et al 1997, 1998, Moskowitz et al 1993).

Aunque la extravasación de plasma en la retina, bloqueada por sumatriptán, puede observarse tras la estimulación del ganglio trigeminal en animales de experimentación, no se han visto cambios en la angiografía retiniana durante las crisis agudas de migraña o cefalea en racimos (May et al 1998b). El bloqueo efectivo de la extravasación de proteínas del plasma neural no predice de forma absoluta la eficacia antimigrañosa en los humanos, como se demuestra por el fracaso en los ensayos clínicos de la sustancia P y de los antagonistas de la neurocinina-1 (Connor et al 1998, Diener et al 2003, Goldstein et al 1997, Norman et al 1998), los bloqueantes PPE específicos, CP122,288 (Roon et al 1997) y el 4991w93 (Earl et al 1999), un antagonista de la endotelina (May et al 1996) y un neuroesteroide (Data et al 1998). Cualquiera que sea el papel de la respuesta inflamatoria estéril, está claro que en la migraña acontece alguna clase de sensibilización. Burstein y colaboradores (2000a, 2000b) han observado alodinia –percepción de dolor tras estímulos normales no dolorosos– durante y, a veces, tras las crisis migrañosas. Sus estudios han constatado alodinia craneal, y sugieren que su aparición es importante de cara a la respuesta a los triptanos (Burstein & Jakubowski 2004, Burstein et al 2004). Quizá más interesante todavía resulta la constatación de alodinia en las extremidades superiores ipsolateral y contralateral al dolor. Este hallazgo es compatible con la sensibilización de por lo menos una neurona de tercer orden (p. ej., la sensibilización de las neuronas talámicas) y atribuye con seguridad una parte de la fisiopatología dentro del sistema nervioso central.

Estudios con neuropéptidos

La estimulación eléctrica del ganglio trigeminal, tanto en los humanos como en los gatos, produce un incremento de los flujos sanguíneos extracerebrales y de la liberación local, tanto de CGRP como de SP (Edvinsson & Goadsby 1998). En el ganglio trigeminal del gato, la estimulación también aumenta el flujo sanguíneo cerebral por una vía que atraviesa la rama petrosa superficial mayor del nervio facial, liberando otra vez un potente péptido vasodilatador, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) (May & Goadsby 1999). Curiosamente, la inervación VIPérgica de los vasos cerebrales es, fundamentalmente, anterior, más que posterior (Matsuyama et al 1983), lo cual contribuye a la vulnerabilidad de esta área para difundir la depresión y explica el hecho de que el aura suele iniciarse, a menudo, posteriormente. La estimulación del dolor vascular más específico y producido a nivel del seno sagital superior aumenta el flujo sanguíneo cerebral y los niveles de CGRP en la vena yugular. Los resultados experimentales en humanos muestran que el CGRP está elevado en la fase de cefalea de la migraña (Gallai et al 1995, Goadsby et al 1990), en la cefalea en racimos (Goasby & Edvinsson 1994, Fanciullaci et al 1995) y en la hemicránea paroxística crónica (Goadsby & Edvinsson 1996), sosteniendo la idea que el sistema trigeminovascular debe activarse a modo de mecanismo protector en estas patologías. También es interesante destacar en este aspecto, que compuestos que no mostraron actividad sobre la migraña en los humanos –especialmente, los análogos conformacionales restringidos del sumatriptán, CP122,288 (Knight et al 1999) y el análogo conformacional restringido del zolmitriptán, 4991w93 (Knight et al 2001)–, fueron ambos inhibidores ineficaces de la liberación de CGRP a nivel posterior al seno sagital superior en el gato. El reciente desarrollo de antagonistas no peptídicos altamente específicos del CGRP (Doods et al 2000) así como el anuncio de una prueba de concepto de los antagonistas del CGRP en la migraña aguda (Olesen et al 2004), sentará claramente un nuevo y actualizado pilar en el manejo de la migraña aguda.

El complejo trigeminocervical

La inmunohistoquímica de Fos es un método para buscar células activadas con la trama de la expresión de la proteína Fos. Tras la irritación meníngea con sangre, se observa la expresión de Fos a nivel del núcleo trigeminal del caudado (Nozaki et al 1992), mientras que tras la estimulación del seno sagital superior, la inmunorreactividad similar a Fos se observa a nivel del núcleo trigeminal del caudado, y en el asta dorsal de C1 y C2 en el gato (Kaube et al 1993a) y el mono (Goadsby & Hoskin 1997, Hoskin et al 1999). Estos últimos hallazgos están en consonancia con los mismos valores que emplean las mediciones de 2-desoxiglucosa con la estimulación del seno sagital superior (Goadsby & Zagami 1991). De igual forma, la estimulación de la rama de C2 –el nervio occipital mayor– aumenta la actividad metabólica en las mismas zonas, p. ej., núcleo trigeminal del caudado y en el asta dorsal de C1/C2 (Goadsby et al 1997). En animales de experimentación, se puede registrar directamente a partir de las neuronas del trigémino obteniendo datos tanto a nivel supratentorial como del nervio occipital mayor, rama de la raíz dorsal de C2 (Bartsch & Coadsby 2002). La estimulación del nervio occipital mayor durante 5 minutos produce un aumento sustancial en las respuestas de estimulación dural supratentorial, que pueden durar más de una hora (Bratsch & Goadsby 2002). Además, la estimulación de una estructura lateralizada –la arteria meníngea media– produce la expresión de Fos bilateralmente en los cerebros tanto del gato como del mono (Hoskin et al 1999), un hallazgo que es compatible con el hecho de que hasta un tercio de los pacientes se quejan de dolor bilateral. Este grupo de neuronas de la lámina superficial del núcleo trigeminal del caudado y de las astas dorsales de C1/2 debería englobarse funcionalmente como el *complejo trigeminocervical*.

Estos resultados demuestran que una parte importante de la información nociceptiva trigeminovascular transcurre por las células más caudales. Este concepto aporta una explicación anatómica del dolor referido en la parte posterior de la cabeza en la migraña. Además, los resultados farmacológicos experimentales sugieren que algunos fármacos empleados en la migraña, como los ergotamínicos (Hoskin et al 1996), el ácido acetilsalicílico (Kaube et al 1993b), el sumatriptán tras la rotura de la barrera hematoencefálica (Kaube et al 1993c), el eletriptán (Goadsby & Hoskin 1999), el naratriptán (Cumberbatch et al 1998, Goadsby & Knight 1997), el rizatriptán (Cumberbatch et al 1997) y el zolmitriptán (Goadsby & Hoskin 1996) pueden tener acciones a nivel de estas neuronas de segundo orden que reducen la actividad de las células, lo que sugiere un potencial punto de acción farmacológico en el campo de la migraña. Además, la demostración de que alguna parte de esta acción es postsináptica tanto con receptores 5-HT_{1B} como 5-HT_{1D} localizados de forma no presináptica (Goadsby et al 2001, Manéis et al 2005) ofrece la perspectiva de opciones de tratamientos localizados muy selectivamente en ciertos puntos anatómicos.

Integración a nivel superior

Siguiendo el sentido de la transmisión, a nivel del tronco cerebral inferior y de la médula espinal superior, la información se transmite rostralmente.

Tálamo. La integración de las señales vasculares nociceptivas en el tálamo se produce en el tálamo ventroposteromedial, en el núcleo medial del complejo posterior y en el tálamo intralaminar (Zagami & Goadsby 1991). Zagami y Lambert (1991) demostraron que, tras la aplicación de capsaicina en el seno sagital superior, las proyecciones trigeminales con una alta selectividad para los estímulos nociceptivos se procesan en neuronas situadas concretamente en el tálamo ventroposteromedial y en la periferia de la cara ventral. Los estudios de imagen en humanos han confirmado la activación del tálamo contralateral para el dolor en la migraña aguda (Bahra et al 2001), en la cefalea en racimos (May et al 1998c) y en el SUNCT (May et al 1999b).

Activación de las regiones moduladoras. La activación de las aferencias nociceptivas tras la estimulación del seno sagital superior en el gato induce la activación de neuronas en la parte ventrolateral de la sustancia gris periacueductal (SGP) (Hoskin et al 2001). La SGP está claramente incluida en el área de activación observada en los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) realizados en pacientes con migraña (Weiller et al 1995) (Fig. 55.2). Es probable que la comprensión de la fisiología de estas áreas moduladoras ayude a abordar desde otros puntos de vista los síntomas clínicos más complejos de la migraña. Un ejemplo lo constituye la reciente demostración de que una parte de la acción de los triptanos puede implicar la activación directa de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$ en la SGP (Bartsch et al 2004).

Las imágenes funcionales con PET han demostrado la activación del mesencéfalo dorsal, incluyendo la SGP, y la protuberancia dorsal, cerca del locus cerúleo en estudios realizados durante la aparición de migraña sin aura (Afridi et al 2005, Bahra et al 2001, Weiller et al 1995). Estas áreas se activan inmediatamente tras el tratamiento con éxito de la cefalea, pero no en los períodos intercrisis. La activación se correlaciona con la región cerebral que Raskin et al (1987) describieron inicialmente, y Veloso y colaboradores confirmaron posteriormente (1988), como la productora de cefalea similar a la migraña, cuando se estimulaba a pacientes con electrodos implantados para controlar el dolor. De igual forma, Welch y colaboradores (2001) han observado un exceso de hierro en la SGP de los pacientes con migraña crónica y episódica, teniendo en cuenta un caso de migraña crónica desarrollada tras el sangrado en un cavernoma localizado en la región de la SGP (Goadsby 2002a).

Núcleos del tronco cerebral aminérgicos y migraña. Se ha demostrado en animales de experimentación que la estimulación del núcleo del locus cerúleo, el principal núcleo noradrenérgico del sistema nervioso central, reduce el flujo sanguíneo cerebral de un modo dependiente de la frecuencia (Goadsby et al 1982) a través de un mecanismo ligado a un α_2-adrenorreceptor (Goadsby et al 1985). Mientras se ve un 25% de la reducción del flujo sanguíneo cerebral total, se produce en paralelo una vasodilatación extracerebral (Goadsby et al 1982). Por otro lado, la serotonina contenida en el tronco cerebral, en el núcleo dorsal del rafe del encéfalo, puede aumentar en flujo sanguíneo cerebral cuando se activa. Además, la estimulación de la SGP inhibirá el seno sagital, evocando actividad neuronal a nivel del trigémino en el gato (Knight & Goadsby 2001), mientras que el bloqueo de los canales del calcio dependientes del voltaje del tipo P/Q en la SGP facilitan la integración nociceptiva trigeminovascular (Knight et al 2002).

MIGRAÑA

Diagnóstico de la migraña

La migraña suele aparecer como una cefalea episódica asociada con unas características concretas, como la sensibilidad a la luz, ruidos o movimientos, y, a menudo, con náuseas o vómitos acompañantes (Cuadro 55.2). Ninguna de estas características es obligatoria, y dado que el aura migrañosa –alteraciones visuales con destellos luminosos o líneas en zig-zag desplazándose por todo el campo visual– u otras alteraciones neurológicas sólo se describen, aproximadamente, en el 25% de los pacientes (Stewart et al 1995), se requiere un alto índice de sospecha para diagnosticar una migraña. Un episodio de cefalea diaria puede, en ocasiones, ayudar a establecer el diagnóstico o bien determinar el impacto de la enfermedad a nivel individual y valorar su respuesta al tratamiento (Russell et al 1992, 1994). En un diario minimalista se marcarían en el calendario los días con cefalea, la duración de la crisis, qué medicación tomaba, sus dosis y qué acontecimientos de la vida se han producido, como, por ejemplo, el ciclo menstrual. Para diferenciar los dos principales síndromes de cefalea primaria vistos en la práctica clínica, se podría describir la migraña en su nivel más sencillo como una cefalea asociada con las características citadas, y la cefalea de tipo tensional como una cefalea sin otros rasgos asociados; además, la cefalea más incapacitante es, probablemente, de origen migrañoso a nivel biológico. En términos de manejo, aceptando que nada es perfecto, es preferible diagnosticar erróneamente la cefalea de tipo tensional como migraña que al revés, dados los beneficios que pueden recibir los migrañosos y los escasos tratamientos de los que dispone la cefalea de tipo tensional; así pues, los pacientes tienen

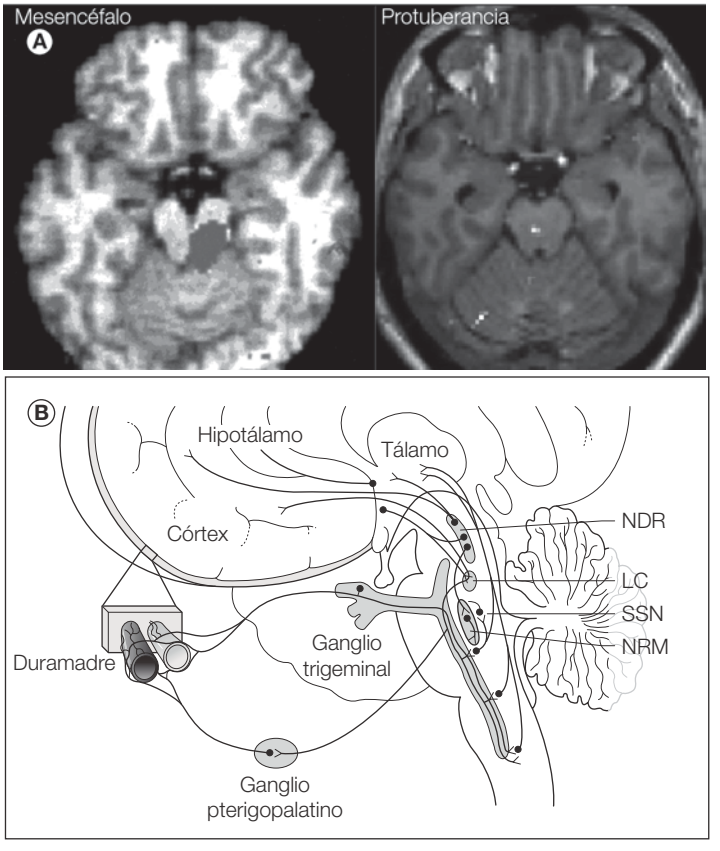


Fig. 55.2•A Se ha demostrado la activación del tronco cerebral rostral en pacientes con migraña espontánea por medio de tomografía por emisión de positrones (PET). La activación del mesencéfalo (Weiller et al 1995) o de la protuberancia (Bahra et al 2001) se observó durante la crisis aguda, y persistió tras el tratamiento efectivo, pero no se evidenció en el período intercrisis. Estos hallazgos sugieren que existen zonas del tronco cerebral que tienen un papel principal tanto en la iniciación como en la finalización de las crisis agudas de migraña. **B** Esquema de las zonas que modulan los estímulos aferentes. La migraña también puede estar determinada genéticamente en la disfunción del canal de las neuronas aminérgicas en el tronco cerebral, como el locus cerúleo noradrenérgico (LC) o los núcleos del rafe dorsales serotoninérgicos (NDR). NRM, núcleo del rafe mayor; SSN, núcleo salivatorio superior.
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

Cuadro 55.2•Criterios diagnósticos simplificados de la migraña

Ataques repetidos de cefalea que duran entre 4 y 72 h y que cumplen las características siguientes, con exploración física normal y sin otra causa razonable causante de cefalea:

Al menos 2 de los siguientes:
- Dolor unilateral
- Dolor pulsátil
- Empeoramiento con los movimientos
- Intensidad moderada o severa

Al menos uno de los siguientes:
- Náuseas/vómitos
- Fotofobia y fonofobia

Tomado de Goadsby & Olesen (1986) y adaptado a partir del International Headache Society (1998).

poco que perder con este sesgo. Si la «cefalea con sintomatología asociada» se describe como ataques de migraña, el «migrañoso» se describe como un padecedor de migraña durante todo el tiempo. El paciente con migraña hereda una tendencia a tener cefalea, que es amplificada en varios momentos al interaccionar con su ambiente, los tan discutidos desencadenantes. El cerebro de un migrañoso parece ser más sensible a los estímulos sensoriales y a los cambios; esta tendencia es todavía más amplificada en las mujeres durante su ciclo menstrual. Los afectados de migraña no se habitúan fácilmente a los estímulos sensoriales, y reciben estímulos de su entorno laboral y doméstico. Los migrañosos pueden tener cefaleas mientras duermen, cuando están cansados, se saltan comidas, bajo estrés o mientras se relajan. Tienen menos tolerancia a los cambios, y parte de su manejo efectivo consiste en recomendarles una cierta regularidad en su vida, a la vista del conocimiento de las fluctuaciones biológicas de la migraña.

Migraña crónica

Una de las cuestiones más controvertidas de la migraña es la frecuencia máxima de las crisis: la simple pregunta de si la migraña puede presentarse diariamente o casi diariamente. La clasificación revisada por la International Headache Society incluye la migraña crónica como una cefalea de presentación entre 15 días o más al mes en los que, por lo menos, en 15 días cumple los criterios de migraña sin aura (Internacional Headache Society 2004). Parece ilógico suponer que la transición entre 14 días de migraña al mes y 16 días al mes tiene una base biológica particular (Welch & Goadsby 2002). El término «cefalea crónica diaria» es un cajón de sastre que incluye los episodios de cefalea en número inferior a 15 días al mes y plantea un dilema clínico: ¿cuál es su biología o fisiopatología subyacente?

Es destacable que los pacientes con exacerbaciones pulsátiles de cefalea de tipo tensional presenten una elevación de los niveles de CGRP (Ashina et al 2000), como se observa en la migraña (Gallai et al 1995, Goadsby & Edvinsson 1993, Goadsby et al 1990). Comparten factores desencadenantes, como el alcohol (Ulrich et al 1996), y como en el caso de los migrañosos (Lance & Goadsby 1998), si tienen antecedentes familiares o personales de migraña. Además, la cefalea de tipo tensional en los migrañosos responde a los triptanos, a diferencia de los no migrañosos (Lipton et al 2000a). Por último, los afectados de migraña episódica (Bahra et al 2001, Matharu et al 2003a) comparten la misma área de activación en la protuberancia dorsolateral en las imágenes funcionales cerebrales. En esencia, la cuestión parece ser por qué algunos migrañosos experimentan períodos de cefalea frecuente y otros no. Esto puede estar relacionado con un uso inadecuado de la medicación, aunque esto no responde por completo a esta cuestión (Bahra et al 2003).

Valoración de la incapacidad

Tras establecer un diagnóstico, el segundo paso en el proceso clínico es asegurarse de determinar el impacto de la enfermedad (Lipton et al 2000b), averiguar el número de episodios de cefalea que tiene el paciente y, lo más importante, qué puede hacer el paciente así como su grado de incapacidad. Se puede pedir al paciente directamente, para darle un aire personal, que lleve un diario, o bien realizar una estimación rápida y precisa utilizando la escala de valoración de incapacidad en la migraña (MIDAS; Fig. 55.3), que está correctamente validada y es de fácil uso en la práctica clínica (Stewart et al 1999). La incorporación de la valoración de la incapacidad –ya sea pasando al paciente un cuestionario informal que permite comprender en qué grado le afecta el trastorno, o el cuestionario de MIDAS– mejora realmente la interacción clínica, y repercute en el manejo y en sus decisiones (Holmes et al 2001, Lipton et al 2001). Además, la valoración de la incapacidad permite al clínico familiarizarse con el amplio impacto social de la migraña (Stewart et al 1996).

Manejo de la migraña

Tras el diagnóstico de migraña, se inicia el tratamiento, informando al paciente sobre determinados temas (Silberstein et al 2002), a destacar:

- La migraña es una tendencia hereditaria a la cefalea y no tiene curación, pero:
- Puede modificarse y controlarse con modificaciones en el estilo de vida y el uso de fármacos.
- La migraña no supone una amenaza vital ni tampoco se asocia con enfermedades importantes, salvo en las mujeres fumadoras o en las que toman anticonceptivos orales con estrógenos (Tzourio et al 1995), pero puede hacer la vida diaria muy desgraciada.
- El manejo de la migraña requiere tiempo y colaboración cuando es necesario, como en los casos de cefalea diaria, en los que se requiere recoger información o averiguar la repercusión de la enfermedad en la vida del paciente, y la incapacidad secundaria a la enfermedad.

Manejo no farmacológico de la migraña

De un modo muy simplificado, el manejo no farmacológico de la migraña consiste en ayudar a que el paciente identifique las cosas que le hacen empeorar su problema, y animarle a modificarlas. A muchos pacientes no les gustará este tipo de abordaje, y no se les debe ridiculizar por ello; sin embargo, para los que deciden seguirlo e identificar dichos factores resulta, finalmente, una estrategia gratificante. Las recomendaciones sobre el estilo de vida son fundamentales, y consisten en explicar al paciente que la migraña es un estado de sensibilidad cerebral a los cambios. Esto implica que el migrañoso precisa un estilo de vida regular (p. ej., una dieta sana, ejercicio regular, sueño regular, evitar el exceso de cafeína y alcohol) y, lejos de ser práctico, modificar o minimizar los acontecimientos estresantes. Una vida sopesada con pocos altibajos beneficiará a la mayoría de los migrañosos. Los pacientes también deberían saber que la sensibilidad cerebral migrañosa es variable, y que los desencadenantes probablemente también variarán, originando cefalea.

Tratamientos preventivos de la migraña

La decisión de iniciar un tratamiento preventivo precisa la cooperación entre el médico y el migrañoso. La base para plantearse un tratamiento preventivo desde el punto de vista médico es la combinación de crisis agudas frecuentes y de respuesta al tratamiento de las crisis.

Las crisis que no responden a los fármacos en fase aguda se consideran rápidamente candidatas a tratamiento preventivo, mientras que las crisis tratadas sin complicaciones tienden a considerarse, en menor medida, subsidiarias de tratamiento preventivo. Otra parte del problema se rela-

INSTRUCCIONES: por favor, conteste las preguntas siguientes en relación con todos sus dolores de cabeza que ha tenido en los últimos tres meses. Escriba su respuesta en el espacio al lado de cada pregunta. Conteste cero si no ha tenido actividad en los últimos tres meses. (Por favor, consulte el calendario adjunto, si es preciso.)

1. En los últimos tres meses, ¿cuántos días ha faltado al trabajo o a la escuela debido a sus dolores de cabeza?..... ⌊__⌋⌊__⌋ días

2. En los últimos tres meses, ¿cuántos días redujo su actividad en un 50% o más en el trabajo o en la escuela por tener dolor de cabeza? (Por favor, no incluya los días contabilizados en la pregunta 1 en los que faltó al trabajo o a la escuela)..... ⌊__⌋⌊__⌋ días

3. En los últimos tres meses, ¿cuántos días no pudo realizar sus tareas domésticas debido a su dolor de cabeza?..... ⌊__⌋⌊__⌋ días

4. En los últimos 3 meses, ¿cuántos días redujo su actividad en el trabajo doméstico en un 50% o más debido a su dolor de cabeza? (No incluya los días contabilizados en la pregunta 3 en los que no hizo su trabajo doméstico)..... ⌊__⌋⌊__⌋ días

5. En los últimos tres meses, ¿cuántos días limitó sus actividades familiares, sociales o de ocio debido a su dolor de cabeza?..... ⌊__⌋⌊__⌋ días

A. En los útimos tres meses, ¿cuántos días ha tenido dolor de cabeza? (Si el dolor ha durado más de un día, contabilice cada uno)..... ⌊__⌋⌊__⌋ días

B. En una escala del 0 al 10, ¿cuál fue la intensidad media de sus dolores de cabeza? (0: ausencia de dolor, 10: el peor dolor que se pueda tener)..... ⌊__⌋⌊__⌋ días

Versión 3.0

Fig. 55.3• Cuestionario de MIDAS.

ciona con lo que ocurre con la duración. Si un paciente muestra diariamente una clara tendencia al incremento de la frecuencia, es mejor iniciar precozmente la prevención antes que esperar a que se cronifique. Una regla simple para la frecuencia podría ser que una o dos cefaleas al mes no suelen precisar un tratamiento preventivo; tres o cuatro podría precisarlo pero no es imprescindible, y con cinco o más, el tratamiento preventivo debería iniciarse o estar en la orden del día. Las opciones disponibles para el tratamiento se tratan detalladamente en la Tabla 55.2, y son variables según los países. En términos generales, la mayoría de tratamientos preventivos reducen las crisis a un 50% en, aproximadamente, dos tercios de los pacientes. El problema de los fármacos preventivos no es que carezcan de efecto sino que no se han demostrado efectivos en otras indicaciones de migraña. A menudo, las dosis necesarias para disminuir la frecuencia de la cefalea producen efectos adversos importantes e intolerables. No está claro cómo actúan en la prevención, aunque parece probable que modifiquen la sensibilidad cerebral subyacente en la migraña. Otro punto clave es que, normalmente, cada fármaco debe iniciarse con una dosis baja, y aumentar gradualmente hasta un máximo razonable, si se espera un efecto clínico.

Tratamiento de las crisis migrañosas

Los tratamientos en las crisis agudas migrañosas pueden dividirse, de forma práctica, en tratamientos no específicos de la migraña –analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)– y tratamientos específicos de la enfermedad –ergotamínicos y triptanos– (Cuadro 55.3). Debe decirse que, al principio, la mayoría de los fármacos en las crisis agudas tienen tendencia a agravar la frecuencia de la cefalea e inducir un estatus de cefalea refractaria diaria o casi diaria, p. ej., en la cefalea crónica diaria con abuso de fármacos. Los analgésicos que contienen codeína son especialmente perjudiciales, pues se pueden adquirir sin receta médica; en mi experiencia, trataría de evitar su uso habitual (más de ocho veces al mes). Muchos pacientes, al parar de consumir analgésicos regularmente no notarán cambios en su cefalea, pero la mayoría se sienten mejor, y es más sencillo tratarlos con fármacos preventivos.

Estrategias terapéuticas. Proporcionar una serie de recursos para controlar una crisis aguda de migraña, ¿por dónde se empieza?

- El abordaje terapéutico más sencillo se ha descrito como una *atención escalonada.* En este modelo, todos los pacientes son tratados –asumiendo la ausencia de contraindicaciones– con el tratamiento más sencillo posible, como la aspirina en dosis de 900 mg junto con un antiemético. El tratamiento con aspirina es una estrategia efectiva: se ha demostrado en ensayos clínicos controlados a doble ciego, y es preferible utilizarlo en presentaciones solubles.
- La alternativa sería una estrategia denominada de *atención estratificada,* en la que el clínico determina (o estratifica) el tratamiento al inicio, basándose en la probabilidad de la respuesta a los niveles de tratamiento.
- Existe una opción intermedia, que utiliza la atención estratificada en cada crisis aguda.

Esta última opción es la que recomiendan muchos expertos en cefalea, y lo que suelen preferir los pacientes. Los pacientes utilizan las pautas más sencillas en los casos de crisis leves, dejando las pautas más potentes para los casos en los que las crisis o las circunstancias lo precisen (Cuadro 55.4).

Tratamientos no específicos de las crisis agudas. Puesto que lo más sencillo –como la aspirina y el paracetamol– es barato y puede ser muy efectivo, es lo que puede prescribirse a muchos pacientes. Las dosis deben ser las correctas, y añadir domperidona (10 mg vía oral) o metoclopramida (10 mg vía oral) puede ser de gran ayuda. Los AINE pueden ser muy útiles si se toleran. Su efectividad suele verse limitada por una dosis insuficiente, mientras que las dosis adecuadas de naproxeno (50-1.000 mg vía oral o rectal, junto con un antiemético), ibuprofeno (400-00 mg vía oral)

Tabla 55.2•Tratamientos profilácticos de la migraña*

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios destacados
Aminomoduladores		
Pizotifeno	0,5-2 mg al día	Aumento de peso Vértigos
Propranolol	40-120 mg dos veces al día	Astenia Cansancio Síntomas posturales Contraindicado en el asma
Metisergida	1-6 mg al día	Vértigos Calambres musculares Alopecia Fibrosis retroperitoneal (cada 6 meses se debe hacer un descanso de un mes)
Tricíclicos: amitriptilina dotiepina imipramina	25-75 mg por la noche	Vértigos *Nota*: algunos pacientes tienen una alta sensibilidad y pueden precisar únicamente una dosis de 10 mg, aunque habitualmente se precisa 1-1,5 mg/kg de peso corporal para obtener respuesta
Moduladores de los canales		
Ácido valproico (valproato)	400-500 mg dos veces al día	Vértigos Aumento de peso Temblor Alopecia Anomalías fetales Anomalías hematológicas y hepáticas
Flunarizina	5-15 mg al día	Cansancio Aumento de peso Depresión Parkinsonismo
Gabapentina	900-3.600 mg al día	Vértigo Sedación
Topiramato	50-200 mg al día	Parestesias Disfunción cognitiva Pérdida de peso

**Habitualmente, los fármacos profilácticos se citan con las dosis terapéuticas y los efectos secundarios más frecuentes. Debe consultarse el vademécum local para una información más detallada.*

Cuadro 55.3•Tratamientos orales en la migraña aguda

Tratamientos no específicos: *utilizados a menudo junto con antieméticos/procinéticos, como la domperidona (10 mg) o la metoclopramida (10 mg)*
Aspirina (900 mg)
Paracetamol (1.000 mg)
AINE:
- Naproxeno (500-1.000 mg)
- Ibuprofeno (400-800 mg)
- Ácido tolfenámico (200 mg)

Tratamientos específicos
Derivados ergotamínicos:
- Ergotamina (1-2 mg)

Triptanos:
- Sumatriptán (50 o 100 mg)
- Naratriptán (2,5 mg)
- Rizatriptán (10 mg)
- Zolmitriptán (2,5 mg)
- Eletriptán (40 o 80 mg)
- Almotriptán (12,5 mg)
- Frovatriptán (2,5 mg)

y ácido tolfenámico (200 mg vía oral) son muy efectivas. El ácido tolfenámico ha demostrado tener una eficacia similar a 100 mg de sumatriptán en un estudio controlado a doble ciego con placebo, hecho que refuerza la impresión clínica general de la gran utilidad de los AINE en la migraña.

Tratamientos específicos en la crisis aguda. Cuando fallan las medidas simples, entonces se requieren tratamientos más enérgicos. Su eficacia se ha revisado recientemente de forma sistemática (Ferrari et al 2002, Tfelt-Hansen et al 2000a). Mientras que los ergotamínicos siguen siendo un agente antimigrañoso útil, ya no se consideran de primera elección en los últimos años (Tfelt-Hansen et al 200b), ni tampoco las presentaciones que están disponibles (Goadsby 1998a, b).

CEFALALGIAS AUTÓNOMO-TRIGEMINALES

Las cefalalgias autónomo-trigeminales (CAT) son un grupo de cefaleas primarias caracterizadas por un dolor de distribución trigeminal unilateral, que se asocia con síntomas autónomos craneales ipsolaterales (Goadsby & Lipton 1997) (Cuadro 55.5). Estas cefaleas se agrupan en la sección 3 de la clasificación revisada de la IHS (2004). Las CAT comprenden la cefalea en racimos (CH), la hemicránea paroxística (HP) y el síndrome SUNCT. Se han escrito diferentes monografías sobre este tema, relevantes desde el punto de vista histórico (Kudrow 1980, Sjaastad 1992) y un número de monografías recientes (Lance & Goadsby 2005, Olesen & Goadsby 1999, Silberstein et al 2002, Sjaastad & Nappi 2000) y revisiones (Dodick et al 2000, Goadsby 2002b) están disponibles para una lectura más avanzada. La CH, la HP y el síndrome SUNCT se caracterizan por cefaleas de corta duración, con síntomas autónomos asociados. Estos síndromes difieren en la duración de la crisis y de su frecuencia, así como en la respuesta al tratamiento:

- La CH es la que presenta una mayor duración de la crisis y una relativa baja frecuencia de crisis.
- La HP tiene una duración intermedia y una frecuencia de crisis intermedia.
- El síndrome SUNCT es el que tiene la duración de la crisis más breve, pero con una mayor frecuencia (Tabla 55.3).

La importancia de reconocer estos síndromes se correlaciona con una respuesta óptima y altamente selectiva al tratamiento.

CEFALEA EN RACIMOS

La cefalea en racimos (CR) es, en sentido estricto, una cefalea unilateral que se presenta asociada con signos autónomos craneales y, en la mayoría de los pacientes, tiene una periodicidad circanual y circadiana destacada. Es un síndrome muy agudo y, probablemente, una de las enfermedades más dolorosas en los humanos: las mujeres afectadas describen cada crisis como mucho peor que un parto. La prevalencia de la CR se estima del 0,1% (D'Alessandro et al 1986, Sjaanstad et al 2003), aproximadamente similar a la esclerosis múltiple, en el Reino Unido. La proporción hombre:mujer es del 3,5-7:1 (Bahra et al 2002, Manzini 1998). Se ha producido un cambio en esta proporción, observado en las series de casos de los últimos 15 años, con una tendencia al predominio de las mujeres. Es probable que se trate de un hallazgo más que de un cambio real en la incidencia de CR en las mujeres. La CR puede iniciarse a cualquier edad, aunque la edad más frecuente de inicio es la tercera o cuarta décadas de la vida.

Cuadro 55.4•Estratificación clínica de los tratamientos específicos de la migraña aguda

Situación clínica	Opciones terapéuticas
Fracaso con analgésicos/AINE	*Primer escalón* Sumatriptán 50-100 mg v.o. Rizatriptán 10 mg v.o. Almotriptán 12,5 mg Eletriptán 40 mg v.o. Zolmitriptán 2,5 mg vía oral *Efecto más lento/mejor tolerancia* Naratriptán 2,5 mg Frovatriptán 2,5 mg *Cefalea poco frecuente* Ergotamina 1-2 mg v.o. Dihidroergotamina en spray nasal 2 mg
Náuseas precoces o incapacidad para la vía oral	Sumatriptán 20 mg en spray nasal Zolmitriptán 5 mg en spray nasal Rizatriptán 10 mg obleas de disolución oral instantánea Zolmitriptán 2,5 mg en comprimidos dispersables
Cefalea recurrente	Ergotamina 2 mg (quizá la forma más efectiva es la parenteral/normalmente con cafeína) Naratriptán 2,5 mg v.o. Eletriptán 80 mg v.o.
Mala tolerancia a los tratamientos agudos	Naratriptán 2,5 mg Frovatriptán 2,5 mg
Vómitos precoces	Sumatriptán 25 mg por vía parenteral Sumatriptán 6 mg vía subcutánea
Cefalea catamenial	Profiláctico: ergotamina v.o. por la noche parches de estrógenos Tratamiento: triptanos dihidroergotamina en spray nasal
Desarrollo muy rápido de la sintomatología	Sumatriptán 6 mg s.c. Dihidroergotamina 1 mg

Diagnóstico de la cefalea en racimos

Es de gran ayuda estandarizar la terminología empleada en la CR. Una *crisis* o *cefalea en racimos* es un episodio aislado de dolor que puede durar desde unos cuantos minutos a varias horas. Un *ataque* o *período de cefalea en racimos* hace referencia a la duración total de las crisis de cefalea en racimos recurrentes y que, normalmente, duran varias semanas o meses. Una *remisión* es un período libre de dolor entre dos ataques de cefalea en racimos. Los clínicos deben descartar causas secundarias de cefaleas similares a la cefalea en racimos (véase la Tabla 55.3); así pues, deben considerarse las técnicas de imagen cerebrales por lo menos en el momento del diagnóstico inicial de CR, pues con toda seguridad los visitarán de forma crónica. En un estudio, cerca de una décima parte de los pacientes con cefalea en racimos episódica (véase a continuación) evolucionaban a una cefalea en racimos crónica, mientras que un tercio de los pacientes con cefalea en racimos crónica lo hacían hacia una cefalea en racimos episódica (Manzini et al 1991). Para los que la padecen, es esperanzador el dato de que una proporción importante de ellos pueden esperar el desarrollo de períodos de remisión más largos, con la edad (Igarashi & Sakai 1996).

Crisis de cefalea en racimos

Las crisis son exclusivamente unilaterales, con muy raras excepciones, aunque las cefaleas pueden alternar ambos lados. El dolor es insoportable. Se localiza, principalmente, alrededor de la región orbitaria y temporal, a pesar de que se puede afectar cualquier parte de la cabeza. La cefalea suele tener una duración de entre 45 y 90 minutos de acuerdo con los criterios diagnósticos de la IHS, que fija un límite mínimo entre 15 minutos y 3 horas (Cuadro 55.6). Tiene un inicio y final bruscos. En algunos pacientes, puede presentarse dolor o malestar intercrisis (Lance & Goadsby 2005). Una característica distintiva de la CR es la fuerte asociación con sintomatología autónoma, y es muy poco frecuente que el paciente no la refiera. Los criterios diagnósticos de la clasificación de la IHS (2004) requieren que las crisis vayan acompañadas de por lo menos uno de los siguientes signos en el lado donde se localice el dolor: inyección conjuntival, lagrimeo, miosis, ptosis, edema palpebral, rinorrea, congestión nasal, sudoración en la frente o la cara y una sensación de inquietud o agitación (véase Cuadro 55.6). Los síntomas autónomos son transitorios, con una duración limitada a la crisis, a excepción del síndrome de Horner parcial. La ptosis o la miosis raramente persisten tras la crisis, pero se ha descrito, sobre todo en los casos de crisis frecuentes.

Los síntomas premonitorios de la migraña clásica (p. ej., cansancio, bostezos; Giffin et al 2003), sus signos característicos (náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia) y la sintomatología del aura han sido todos descritos relacionados con la cefalea en racimos (Bahra et al 2002, Silberstein et al 2000, Show et al 2002). Sin embargo, al revés que en la migraña, los afectados de CR suelen mostrar inquietud e irritabilidad, prefieren moverse, buscando la postura o movimiento que les pueda aliviar el dolor (Bahra et al 2002). La frecuencia de la crisis o «racimo» es variable, pudiendo presentarse a días alternos o incluso tres episodios diarios, aunque algunos pacientes han llegado a presentar hasta ocho episodios diarios. Las circunstancias diarias pueden romper la ritmicidad circadiana, y algunos pacientes refieren que las crisis suceden en el mismo momento cada día. El alcohol, la nitroglicerina, el ejercicio y el aumento de la temperatura ambiental son precipitantes reconocidos de una crisis aguda de cefalea en racimos. El alcohol induce crisis agudas (normalmente, en la hora posterior a la ingesta) en la mayoría de los pacientes, en contraste con los migrañosos, que suelen tener una cefalea varias horas tras la ingesta de alcohol. Los ataques desencadenados por el alcohol aparecen durante una crisis, pero no en una remisión. Las alergias, sensibilidades alimentarias, cambios de las hormonas sexuales (Bahra et al 2002) y el estrés no parecen desempeñar un papel significativo como precipitantes de las crisis.

Ataques de cefalea en racimos

La CR se clasifica según la duración del ataque. Alrededor del 80-90% de pacientes tienen una *cefalea en racimos episódica* (CRE), que se diagnostica cuando se sufren ataques recurrentes, con una duración cada uno de más de una semana, y separados por remisiones de una duración mínima de 1 mes. El 10-20% restante de pacientes tienen una *cefalea en racimos crónica (CRC)*, en la cual o bien no se producen remisiones en un año, o las remisiones duran menos de un mes. La mayoría de los pacientes con CRE tienen un período o dos anuales de cefalea en racimos, cada uno con una duración de entre 1 y 3 meses. A menudo, es llamativa la periodicidad circanual de los períodos de cefalea en racimo, sucediéndose los ataques en el mismo mes del año. En otros, los períodos de cefalea tienden a recurrir a intervalos regulares distintos a los doce meses anuales. Aunque la duración de los períodos

Cuadro 55.5•Diagnóstico diferencial de las cefalalgias autónomo-trigeminales (CAT)

Cefaleas primarias	CAT secundarias
Cefalalgias autónomo-trigeminales (CAT): 3.1•Cefalea en racimos 3.2•Hemicránea paroxística 3.3•Síndrome SUNCT	*Vascular*: Arteritis de la temporal Disección de la arteria carótida (Rosebraugh et al 1997) o aneurisma (Greve & Mai 1988) Disección de la arteria vertebral (Cremer et al 1995) o aneurisma (West & Todman 1991)
Otras cefaleas primarias con posibles síntomas autónomos craneales: Hemicránea continua Migraña	Seudoaneurisma de la arteria carótida intracavernosa (Koenigsberg et al 1994) Aneurisma de la arteria comunicante anterior (Greve & Mai 1988, Sjaastad et al 1976) Aneurisma de la arteria basilar (Giffin & Goadsby 2001) MAV en el lóbulo occipital (Mani & Deeter 1982) MAV en el territorio de la arteria cerebral media (Munoz et al 1996) MAV en partes blandas del cuero cabelludo periauricular (Thomas 1975) MAV en el lóbulo frontal y cuerpo calloso (Gawel et al 1989) Hematoma subdural frontotemporal (Formisano et al 1990)
	Lesiones del tronco cerebral/médula espinal: Infarto medular cervical (de la Sayette et al 1999) Infarto espinal lateral (Cid et al 2000) Meningioma cervical superior (Kuritzki 1984) Lesiones de cabeza y cuello (Hunter & Mayfield 1949)
	Tumores hipofisarios/de la fosa craneal media: Adenoma hipofisario (Tfelt-Hansen et al 1982) Prolactinoma (Greve & Mai 1988, Porta-Etessam et al 2001) Meningioma paraselar (Hannerz 1989) Meningioma esfenoidal (Lefevre et al 1984, Molins et al 1989) Tumor epidermoide preprotuberancial (Levyman et al 1991) Meningioma tentorial (Taub et al 1995) Carcinoma nasofaríngeo (Appelbaum & Noronha 1989) Neuralgia paratrigeminal de Raeder (Goadsby 2002c)
	Traumatismo facial/craneal o infección: Cuerpo extraño en el seno maxilar (Scorticati et al 2002) o sinusitis Traumatismo facial (Lance 1993) Aspergilosis orbitoesfenoidal (Heidegger et al 1997) Herpes zóster oftálmico (Sacquegna et al 1982) Miositis orbitaria (Lee & Lessell 2002) Enucleación del globo ocular (Evers et al 1997, McKinney 1983, Prusinski et al 1985, Rogado & Graham 1979) Impactación de los cordales (Romoli & Cudia 1988) Posterior a una extracción dental (Soros et al 2001)

MAV, malformación arteriovenosa; SUNCT, cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo.

de remisión y duración de la cefalea en racimos varía entre individuos, los períodos de remisión suelen presentarse de una forma relativamente estable en el mismo paciente.

Manejo de la cefalea en racimos

Medidas generales

Debe recomendarse la abstención de alcohol durante el ataque de cefalea. Por el contrario, la dieta no tiene mucha relación con la CR. Conviene advertir a los pacientes que eviten la exposición a sustancias volátiles (p. ej., disolventes y pinturas con base de aceites) en el momento de la crisis. Las siestas por la tarde no son recomendables, pues el sueño puede precipitar ataques en algunos pacientes.

Tratamientos en las crisis agudas de cefalea en racimos

El dolor de la CR se desarrolla muy rápidamente, y de una intensidad tan fuerte que la mayoría de los preparados por vía oral son demasiado lentos para ser absorbidos y actuar en un período razonable de tiempo. Los fármacos más eficaces para abortar el dolor son los administrados por vía parenteral o inhalatoria. En el manejo agudo de la CR, los opiáceos, AINE y combinaciones analgésicas, en general, no son útiles, pues los ataques aparecen con tanta rapidez que sus presentaciones no son eficaces. Además, el tratamiento prolongado con altas dosis de estos fármacos, favorece la habituación y desarrollo de toxicidad. En un estudio de 60 pacientes, sólo el 21% refirió un alivio del dolor significativo con analgésicos orales, mientras que el 61% continuó con los analgésicos a pesar de su poca efectividad (Gallagher et al 1996).

Agonistas del receptor de la serotonina 5HT$_{1B/1D}$-triptanos

Sumatriptán. El sumatriptán subcutáneo en dosis de 6 mg es el fármaco de elección en el tratamiento para interrumpir un ataque de cefalea en racimos. En un ensayo controlado (Ekbom et al 1991), se observó un inicio de acción a los 15 minutos. Por lo general, tiene una buena tolerancia (Goadsby 1994). En un ensayo controlado, se demostró que la dosis de 12 mg no era más efectiva que la de 6 mg, aunque sí presentaba más efectos adversos (Ekbom et al 1993). Por desgracia, no existen estudios con dosis inferiores a 6 mg; esto representa un problema para ciertos pacientes con cefalea en racimos, especialmente en el tratamiento de pacientes adolescentes, pues se carece de resultados de ensayos con-

Tabla 55.3• Características clínicas de las cefalalgias autónomo-trigeminales (CAT) y de la hemicránea continua

	Cefalea en racimos	Hemicránea paroxística	Síndrome SUNCT	Hemicránea continua
Sexo M:H	1:3,5-7	2,13-2,36:1	1:2,1	2,4:1
Dolor:				
Tipo	Punzante, sostenido	Pulsátil, sostenido, punzante	Urente, punzante, agudo	Dolor sordo basal, exacerbaciones pulsátiles/punzantes
Severidad	Insoportable	Insoportable	Moderada a severa	Dolor basal moderado; exacerbaciones severas
Localización	Órbita, sien	Órbita, sien	Periorbitaria	Órbita, sien
Frecuencia de las crisis	1 a días alternos-8 diarios	1-40 al día	1/día-30/h	Continua
Duración de la crisis	15-180 min	2-45 min	5–250 s	Dolor basal continuo; duración de las exacerbaciones muy variable durando de minutos a horas
Sintomatología autónoma	Sí	Sí	Sí (inyección conjuntival destacada y lagrimeo)	Sí, sobre todo en las exacerbaciones; menos marcadas que en otras CAT
Sintomatología migrañosa*	Sí	Sí	Sí	Sí, durante las exacerbaciones
Desencadenada con el alcohol	Sí	Ocasional	No	Raras
Efecto de la indometacina	–	++	–	++
Tratamiento abortivo	Inyección de sumatriptán o spray nasal Oxígeno	Nulo	Nulo	Nulo
Tratamiento profiláctico	Verapamilo Metisergida Litio Prednisona	Indometacina	Lamotrigina Topiramato Gabapentina	Indometacina

**Náuseas, fotofobia o fonofobia;*
***Fotofobia homolateral a la localización del dolor.*
SUNCT, cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo.

trolados. La eficacia y seguridad a largo plazo del sumatriptán subcutáneo en la cefalea en racimos es excelente (Ekbom et al 1995, Gobel et al 1998). En el estudio de Ekbom y colaboradores (1995) la eficacia global del sumatriptán subcutáneo se situó alrededor de un 8% menos en los pacientes con cefalea en racimo crónica frente a los pacientes con cefalea en racimos episódica. Aunque normalmente es bien tolerado, el sumatriptán está contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica o hipertensión no controlada. Se debe administrar con precaución en los pacientes con cefalea en racimos, pues este trastorno predomina en hombres de mediana edad que, a menudo, tienen factores de riesgo cardiovascular, especialmente el tabaquismo (Manzoni 1999).

El sumatriptán intranasal se ha mostrado menos eficaz en ensayos clínicos que la presentación subcutánea pero es útil en algunos pacientes. En un estudio aleatorio cruzado, a doble ciego, con placebo-control, realizado en 86 pacientes, se encontró una reducción en la intensidad del ataque de la cefalea a los 30 minutos en el 56% de los pacientes, al utilizar sumatriptán en spray nasal, frente a un 26% en los que se utilizó placebo (Van Vliet et al 2003). Anteriormente, se realizaron una serie de estudios abiertos con cefalea en racimos; sin embargo, tienen una validez y ética dudosas (Tepper et al 2002) al compararlos con diseños controlados de hipótesis definidas y reproducibles, con un diseño controlado y apropiado.

Zolmitriptán. Un ensayo controlado con placebo y a doble ciego comparó la eficacia del zolmitriptán oral en dosis de 5 y 10 mg en el tratamiento de los ataques agudos de cefalea en racimos crónica y episódica (Bahra et al 2000). Sólo se demostró efectiva la dosis de 10 mg al final del primer tramo. No se recomienda de rutina, pero parece que la reciente presentación de zolmitriptán intranasal podría ser efectiva (Dowson et al 2000) en la cefalea en racimos.

Oxígeno. El oxígeno inhalado es un método seguro y efectivo en el tratamiento agudo de la cefalea en racimos. Su mecanismo de acción no está todavía aclarado. En general, no es útil en otras formas de cefaleas neurovasculares primarias, aunque no se ha testado formalmente. En un estudio cruzado a doble ciego en 19 pacientes (Fogan 1985), se comparó el oxígeno a 6 l/min durante 15 minutos frente a la inhalación de aire ambiente: 11 pacientes respiraron ambos gases; 9 de los 16 pacientes (56%) a los que se les aplicó oxígeno refirieron un alivio importante o completo en el 80% o más de sus ataques en comparación con sólo 1 de los 14 pacientes (7%) que inhaló aire ambiente.

La inhalación de oxígeno al 100% a unos 7-12 l/min tiene un rápido efecto sobre el alivio del dolor en la mayoría de los pacientes, a pesar de que las evidencias en las que se basa son bastante limitadas. Debería inhalarse de forma continua durante unos 15-20 minutos en una mascarilla facial con reservorio, y advertirles de cubrir cualquier apertura de la misma. Si la inhalación de oxígeno se inicia precozmente en el momento del inicio del ataque, suele detenerlo rápidamente y por completo (Kudrow 1981). Hasta un 25% de los pacientes notan que el oxígeno

Cuadro 55.6•Criterios diagnósticos de la cefalea en racimos

La cefalea en racimos tiene dos formas principales de presentación:

- *Episódica*: acontece en períodos de una duración comprendida entre 7 días a un año, separados por períodos libres de dolor de uno o más meses.
- *Crónica*: los ataques persisten más de un año sin remisión, o bien con remisiones de una duración inferior al mes

*Las cefaleas deben caracterizarse por los siguientes puntos:

- Dolor orbitario, supraorbitario y/o temporal unilateral y severo con una duración de 15-180 min sin tratamiento
- Frecuencia de los ataques: desde un ataque a días alternos, hasta 8 diarios
- La cefalea debe asociarse por lo menos con uno de los siguientes signos presentes en el lado homolateral al dolor:
  - inyección conjuntival
  - lagrimeo
  - congestión nasal
  - rinorrea
  - sudoración en la frente o facial
  - miosis
  - ptosis
  - edema palpebral
  - sensación de inquietud o agitación durante la cefalea

**No atribuidas a otras enfermedades.*
Modificado de la International Headache Society (2004).

sólo retrasa el ataque unos minutos u horas, más que detenerlo completamente (Kudrow 1981). La gran ventaja del tratamiento con oxígeno es que no se han descrito efectos adversos, pero su principal inconveniente es la forma de administración, que resulta algo incómoda. El oxígeno hiperbárico no ha demostrado tener más ventajas (Di Sabato et al 1993, Porta et al 1991, Weiss 1989).

Lidocaína. Kitrelle y colaboradores (1985) fueron los primeros que informaron, a raíz de los resultados en un estudio abierto, del efecto analgésico de la solución de lidocaína al 4% aplicada tópicamente a nivel de la fosa pterigopalatina en el ataque de cefalea en racimos. Parece que actuaría inhibiendo el flujo parasimpático a nivel craneal. Recientemente, se ha descrito la eficacia de la lidocaína al 10% para detener los ataques de cefalea en racimos inducidos por la nitroglicerina, en un estudio controlado con placebo y a doble ciego con nueve pacientes (Costa et al 2000). Se aplicó lidocaína o suero salino durante 5 minutos con una gasa de algodón en la zona correspondiente a la fosa pterigopalatina mediante una rinoscopia anterior. El inicio del efecto fue lento, y el método de aplicación no se adecuaba a la mayoría de los pacientes. Basándose en este hecho y en la experiencia del autor con los modestos resultados adyuvantes obtenidos de esta forma, se decidió administrar 20-60 mg de lidocaína en solución en forma de gotas nasales (4-6% de lidocaína), aplicándola bilateralmente en la zona de la fosa pterigopalatina. Para asegurarse de que la solución alcanzaba el foramen pterigopalatino, se explicó al paciente la conveniencia de acostarse horizontalmente lo antes posible en el ataque, colocando la cabeza por fuera de la cama e inclinada hacia abajo con una extensión entre 30-45 grados, y girada unos 20-30 grados hacia el lado de la cefalea. La punta del dispensador se coloca por encima del extremo rostral de la turbina inferior, y presionando hacia dentro lo más profundamente que sea posible, antes de dispensar las gotas. Se debe pedir al paciente que permanezca en esta posición unos 2-5 minutos. Un método alternativo de aplicación es con una pinza de presión (*peg-pushing*): se embebe una gasa de algodón con una pinza en lidocaína, y se aplica posteriormente a nivel del foramen pterigopalatino ipsolateral. Sin embargo, los pacientes suelen referir un empeoramiento importante del dolor en la cefalea por racimos con esta técnica, lo cual condiciona la correcta aplicación del tratamiento.

Derivados ergotamínicos. Históricamente (Boes et al 2002), la ergotamina se ha utilizado como tratamiento preventivo agudo y a corto plazo de la cefalea en racimos. Sin embargo, su indicación a medio plazo parece inapropiada por las complicaciones vasculares, y su indicación en la fase aguda ha sido sustituida por los triptanos debido a la lentitud de acción de las presentaciones disponibles (oral y supositorios).

Durante un tiempo, se consideró la dihidroergotamina parenteral (DHE) como un fármaco efectivo para detener la cefalea en racimos de forma temporal (Friedman & Mikropoulos 1958, Horton 1952). La DHE está disponible en presentaciones parenteral e intranasal. Aunque no hay ensayos controlados con DHE parenteral, la experiencia clínica muestra que la administración intravenosa proporciona un alivio rápido y efectivo de la cefalea en racimos en 15 minutos (Dodick et al 2000). Sin embargo, dada la frecuencia y el pico brusco de intensidad de los ataques de cefalea, la DHE intravenosa no es una solución factible a largo plazo. Las vías de administración intramuscular y subcutánea producen un alivio más lento, a pesar de que tienen la ventaja de poder autoadministrarse. El spray nasal de DHE de 1 mg demostró una reducción significativa de la intensidad del dolor para la cefalea en racimos aguda en un ensayo cruzado, controlado con placebo y a doble ciego en 25 pacientes (Andersson & Jespersen 1986). El autor utilizó una dosis de 2-4 mg con resultados satisfactorios.

Tratamientos preventivos de la cefalea en racimos

El objetivo del tratamiento preventivo es conseguir la supresión de los ataques y mantener la remisión con los mínimos efectos adversos posibles hasta la desaparición del ataque, o durante un período prolongado en los pacientes con cefalea en racimos crónica. El tratamiento preventivo de la cefalea en racimos se basa, en parte, en la experiencia clínica, ya que se han realizado muy pocos ensayos clínicos controlados y aleatorios.

Verapamilo. El verapamilo se demostró, por primera vez, como efectivo en el tratamiento preventivo de la cefalea en racimos en 1983 en un ensayo abierto, usando dosis entre 160-720 mg/día en la cefalea por racimos crónica (Meyer & Hardenberg 1983). Los posteriores estudios abiertos resultaron igualmente prometedores (Gabai & Spierings 1989, Jonsdottir et al 1987). Un ensayo cruzado, a doble ciego comparó 360 mg día de verapamilo con el que por entonces era el fármaco profiláctico de referencia, el litio, en dosis de 900 mg día, administrado durante 8 semanas, respectivamente, y se encontraron efectos equivalentes en los 24 pacientes con CR crónica que finalizaron el ensayo (Bussone et al 1990). El verapamilo y el litio fueron superiores al placebo. Un ensayo controlado con placebo y a doble ciego demostró que la administración de 360 mg día de verapamilo durante un período de 2 semanas en 26 pacientes con CH episódica tenía un efecto beneficioso en la frecuencia de la cefalea (Leone et al 1999).

El verapamilo se considera el fármaco preventivo de elección tanto en la CR episódica como en la crónica, en los que el ataque es suficientemente prolongado para poder establecer una dosis apropiada (Olesen & Goasby 1999). La experiencia clínica ha demostrado claramente que se precisan dosis de 240-960 mg diarios, superiores a las utilizadas en cardiopatías. El verapamilo puede producir un bloqueo cardíaco por enlentecimiento de la transmisión a nivel del nodo atrioventricular (Singh & Nademanee 1987), objetivado por la prolongación del intervalo A-H (Naylor 1988).

La vigilancia de la prolongación del intervalo PR en el ECG permite el control de la potencial aparición de un bloqueo cardíaco, aunque es una medida muy burda. No existen pautas de actuación al respecto. Tras la realización de un ECG basal, el autor del estudio empieza con tratamiento de 80 mg tres veces al día para, posteriormente, aumentar la dosis total diaria con incrementos de 80 mg cada 10-14 días. Antes de

cada incremento, se realiza un ECG, y otro por lo menos 10 días después del último cambio de dosis. El aumento de la dosis se realiza hasta la supresión del ataque de cefalea en racimos, y los efectos adversos aparecen cuando se alcanza la dosis máxima diaria de 960 mg. Aunque no se ha demostrado, la clínica muestra que las preparaciones estándar de verapamilo son más efectivas que las de liberación prolongada (Krabbe & Steiner 2000, Lance & Goadsby 1998). El efecto adverso más frecuente es el estreñimiento, pero también pueden aparecer vértigo, edema maleolar, náuseas, cansancio, hipertensión e hiperplasia gingival con una pérdida potencial de piezas dentales.

Litio. La eficacia del litio en los trastornos psiquiátricos de naturaleza cíclica, como la psicosis maníaco-depresiva y el trastorno afectivo estacional, llevaron a Ekbom (1974, 1977) a probar este fármaco en la cefalea en racimos, a la vista de su particular periodicidad circadiana y circanual. En tres pacientes con cefalea en racimos crónica, se observó un efecto beneficioso con niveles entre 0,7 y 1,2 mmol/l. La eficacia del litio también se comprobó posteriormente en varias series sin enmascaramiento de pacientes con cefalea en racimo (Bussone et al 1979, Damasio & Lion 1980, Ekbom 1981, Klimek et al 1979, Kudrow 1977, Lieb & Zeff 1978, Manzoni et al 1983, Mathew 1978, Medina et al 1980, Savoldi et al 1979, Szulc-Kuberska & Klimek 1978, Wyant & Ashenhurst 1979). Se revisaron ensayos abiertos (Ekbom 1981, Ekbom & Solomon 2000). Conjuntamente, en más de 28 ensayos clínicos abarcando un total de 468 pacientes, los resultados obtenidos fueron excelentes o satisfactorios en 236 (78%) de los 304 pacientes con cefalea en racimos crónica. La respuesta al litio en los pacientes con una cefalea en racimos episódica era menos rotunda que la observada en el subgrupo de cefalea en racimos crónica, obteniéndose buenos resultados en 103 pacientes (63%) del total de 164 tratados.

También se ha evaluado el litio en dos ensayos aleatorios a doble ciego: un ensayo cruzado, a doble ciego comparaba 360 mg/día de verapamilo con 900 mg/día de litio y con placebo, encontrándose efectos equivalentes y superiores a placebo en los 24 pacientes con cefalea en racimos crónica que finalizaron el ensayo (Bussone et al 1990). El otro ensayo realizado paralelamente, aleatorio, controlado con placebo y a doble ciego, evidenció un alivio mantenido del dolor con litio con dosis de 800 mg/día en 27 pacientes (13 con litio, 14 con placebo) con cefalea en racimos episódica valorando su eficacia en la primera semana posterior al inicio del tratamiento (Steiner et al 1997). No se vio un efecto significativo a pesar que los autores asumieron una respuesta nula al placebo, y así, el estudio no tenía la potencia adecuada. Asumir esto, resulta ser intachable, y es claramente incorrecto para las proposiciones terapéuticas tanto del ataque agudo como del tratamiento preventivo (Nilsson, Remahl et al 2003).

Los efectos adversos del litio comprenden debilidad, náuseas, sed, temblores, enlentecimiento del habla y visión borrosa. La dosis inicial es de 300 mg dos veces al día, titulando la dosis posteriormente hasta que se consiga suprimir la cefalea en racimos; los efectos adversos aparecen cuando se supera el límite sérico superior del estrecho margen terapéutico. Las concentraciones séricas deben determinarse en las 12 horas posteriores a la última dosis, y no deben superar el límite superior del margen terapéutico. Está contraindicado el uso concomitante de AINE, diuréticos y carbamazepina.

Metisergida. La metisergida es un alcaloide ergotamínico (Berde & Schild 1978), antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} y agonista de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$. La eficacia de la metisergida fue descrita por primera vez en el tratamiento de la cefalea en racimos por Sicuteri (1959), lo que fue confirmado posteriormente en estudios abiertos (Dalsgaard-Neilsen 1960, Ekbom 1962, Friedman 1960, Friedman & Losin 1961, Gramham 1960, Harris 1961, Heyck 1960). Una revisión de estos estudios (Curran et al 1967) destacó que la metisergida, en dosis de 3-12 mg/día fue efectiva en 329 (73%) de los 451 pacientes con cefalea en racimos episódica y crónica. Los sucesivos estudios abiertos no han confirmado esta afirmación (Krabbe 1989, Kudrow 1980).

El autor inicia el tratamiento con dosis de 1 mg una vez al día, con un incremento diario de 1 mg cada 3 días (hasta alcanzar una pauta diaria de tres tomas) hasta la dosis diaria de 5 mg; a partir de entonces, la dosis se incrementa en 1 mg cada 5 días. Los efectos adversos habituales a corto plazo incluyen náuseas, vómitos, vértigo, calambres musculares, dolor abdominal y edema periférico. Son poco frecuentes, pero muy molestos, los efectos secundarios debidos a la vasoconstricción (insuficiencia arterial periférica o coronaria), que suele requerir la interrupción del tratamiento con este fármaco y suele necesitar un seguimiento médico posterior. El tratamiento prolongado se ha asociado con reacciones fibróticas (retroperitoneal, pulmonar, pleural y cardíaca), aunque son raras (Graham et al 1966). Lo ideal sería utilizar el fármaco únicamente en pacientes con salvas de ataques cortas, preferiblemente menos de 3-4 meses. Para evitar el aumento brusco en la frecuencia de aparición de la cefalea tras la suspensión del fármaco, se debe ir disminuyendo la dosis durante una semana. Está contraindicada en: embarazo, enfermedad vascular periférica, arterioesclerosis grave, enfermedad coronaria importante, hipertensión arterial severa, tromboflebitis o celulitis en las piernas, enfermedad ulcerosa péptica, fibrosis, enfermedades pulmonares, colagenopatías, insuficiencia renal o hepática y valvulopatía (Silberstein 1998).

Ergotamina, triptanos y metisergida. Habitualmente, se recomienda que no se tomen conjuntamente ergotamina o dihidroergotamina con metasergida, ya que se han de emplear con suma precaución diferentes fármacos vasoconstrictores. La metisergida es un derivado ergotamínico (Berde & Schild 1978), pero es un vasoconstrictor débil si se compara con la ergotamina (Garrison 1990). In vivo, se desmetila a metilergonovina, que es responsable de su actividad (Saxena & De Boer 1991). No se ha informado de interacciones farmacológicas en estudios prospectivos entre la metisergida y el sumatriptán. En algunos de los estudios clínicos iniciales con sumatriptán, la metisergida se administraba concomitantemente a posteriori (Blakeborough et al 1993). Ochenta pacientes tomaron ya sea metisergida o pizotifeno, ambos antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_2. Emplearon indistintamente inyecciones (n = 38) o comprimidos (n = 42) de sumatriptán. No se disponía de la suficiente potencia para analizar este grupo pero tuvieron un perfil de efectos adversos similar (Blakeborough et al 1993). El uso combinado de los derivados ergotamínicos o sumatriptán con la metisergida debe ser una decisión clínica basada en el equilibrio entre unos efectos beneficiosos importantes –especialmente del sumatriptán y de la dihidroergotamina– y el uso concomitante de la metisergida, juzgando cada caso de forma individualizada.

Dihidroergotamina. La administración intravenosa repetida de dihidroergotamina (DHE IV) durante un período superior a 3 días y con el paciente ingresado, ha resultado ser muy útil en algunos pacientes con cefalea en racimos tanto crónica como episódica. En un estudio de 54 pacientes con cefalea en racimos refractaria al tratamiento, la DHE IV conseguía la desaparición de la cefalea (Mather et al 1991). A los doce meses de seguimiento, el 83 y el 39% de los pacientes con cefalea en racimos episódica y crónica, respectivamente, permanecían libres de sintomatología.

Corticoides. La eficacia de la prednisolona (prednisona) para detener los ataques de cefalea en racimos se demostró en un ensayo a doble ciego por Jammes (1975). Couch y Ziegler (1978) vieron que la prednisolona (prednisona) en dosis de 10-80 mg/día en 19 pacientes con cefalea en racimos (9 episódica, 10 crónica) proporcionaba un alivio superior al 50% en 14 pacientes. Kudrow (1980) informó que, de los 77 pacientes con cefalea en racimos episódica que no respondían a la metisergida, la prednisolona (prednisona) consiguió un alivio del 77%. Aunque la dexametasona se ha descrito como efectiva, no se recomienda su uso pues puede precipitar una osteonecrosis con facilidad.

El uso de corticoides está contraindicado si existen antecedentes de tuberculosis o trastornos psiquiátricos, y deben emplearse con precaución debido a los potenciales efectos adversos graves. Las alteraciones óseas secundarias al tratamiento con esteroides se han revisado: la duración mínima del tratamiento con prednisolona (prednisona) asociada a osteonecrosis de la cabeza femoral es de unos 30 días. Además, los tratamientos con hormona adrenocorticotropa y dexametasona producen osteonecrosis a los 16 y 7 días, respectivamente (Mirzai et al 1999). Así pues, resulta prudencial seguir un tratamiento ajustado de prednisolona (prednisona) durante 21 días, teniendo en cuenta el aumento del riesgo para la aparición de problemas óseos si se realizan más de dos tratamientos al año (Mirzai et al 1999). El autor del estudio inicia el tratamiento con prednisolona (prednisona) oral a 1 mg/kg, hasta un máximo de 60 mg al día durante 5 días, y luego disminuye la dosis en 10 mg cada 3 días. Por desgracia, la recaída de los síntomas se produce de forma invariable cuando se reduce la dosis. Por este motivo, los esteroides se utilizan preferentemente en las fases iniciales y en combinación con los tratamientos preventivos, hasta que estos últimos son eficaces.

Melatonina. La melatonina es un indicador sustitutivo sensible del ritmo circadiano en los humanos, y está bajo el control del núcleo supraquiasmático (Brzezinski 1997). Los niveles de melatonina en suero están disminuidos en los pacientes con cefalea en racimos, sobre todo en el transcurso de un ataque (Leone et al 1995, Waldenlind et al 1987). Basándose en estas observaciones, la periodicidad circadiana de la cefalea en racimos y la importancia del hipotálamo en la patogénesis de este trastorno (Goadsby 2002b), se ha evaluado la eficacia de la melatonina como agente profiláctico en la cefalea en racimos. Tras un período de adaptación de una semana sin tratamiento profiláctico, se demostró una reducción en el número medio de ataques diarios y una fuerte tendencia hacia la disminución del consumo de analgésicos tras el tratamiento con melatonina, 10 mg diarios, en comparación con placebo (Leone et al 1996). Peres y Rozen (2001) describieron dos pacientes con cefalea en racimos crónica que no se controlaban con 640 mg de verapamilo al día, desapareciendo el dolor al añadir al tratamiento melatonina en dosis de 9 mg al día. La melatonina puede ser un tratamiento adyuvante eficaz, y merece estudios posteriores.

Bloqueo del nervio occipital mayor. Anthony (1985) describió el uso de anestésicos locales e inyecciones de corticoides alrededor del nervio occipital mayor (NOP) homolateral al dolor. Este procedimiento se ha empleado mucho, pero sin una evaluación sistemática. Últimamente, se ha descrito que de 14 pacientes tratados con inyecciones en el NOP, 4 tienen una buena respuesta, 5 una respuesta moderada y 5 no responden (Peres et al 2002a). El autor afirma que es una estrategia variable, pero en ocasiones efectiva, y que en manos experimentadas no tiene prácticamente morbilidad.

Síndrome de cluster-tic

La presentación de una cefalea en racimos junto con una neuralgia trigeminal –síndrome de *cluster-tic* (Klimek 1987, Monzillo et al 2000, Mulleners & Verhagen 1996, Pascual & Berciano 1993, Watson & Evans 1985)– se reconoce fácilmente. Precisa una cuidadosa anamnesis con el fin de diferenciar ambas entidades y proporcionar tratamiento específico.

Estrategias en el manejo preventivo

Profilaxis a corto plazo. Los pacientes con ataques de duración breve, quizá semanas, o los que desean un rápido control de la frecuencia de los ataques, pueden beneficiarse de la profilaxis a corto plazo. Estos fármacos se caracterizan por el hecho de que no pueden usarse durante un tiempo prolongado, y por ello deben sustituirse por fármacos de acción prolongada en la mayoría de pacientes. En este aspecto, son especialmente útiles los corticoides, la metisergida y la administración nocturna de ergotamina (en pacientes que sólo tienen cefaleas nocturnas predecibles) (Tabla 55.4).

Profilaxis a largo plazo. Algunos pacientes, ya sea con ataques prolongados de cefalea en racimos episódica o cefalea en racimos crónica, necesitarán tratamiento profiláctico durante muchos meses, incluso años. El verapamilo y el litio son especialmente útiles para este propósito (véase Tabla 55.4).

Cirugía en la cefalea en racimos

Una vez agotadas al máximo las opciones farmacológicas, se puede recurrir a la cirugía. Debe seleccionarse a los pacientes cuidadosamente. Se distingue entre los procedimientos ablativos, que históricamente eran los únicos de los que se disponía, y los neuromoduladores. Sólo los pacientes que tienen cefaleas exclusivamente unilaterales deben considerarse como candidatos para la cirugía ablativa, puesto que los pacientes que presentan ataques alternantes en las dos hemicaras corren el riesgo de recurrencia contralateral tras la cirugía.

Procedimientos ablativos. Existen varios procedimientos que interrumpen tanto las vías sensoriales como las autónomas del trigémino (parasimpáticas craneales) aunque sólo unos pocos aseguran resultados a largo plazo, y los efectos adversos son catastróficos. Los procedimientos que han demostrado tener cierto beneficio son los siguientes:

- Rizotomía de la raíz sensitiva del trigémino por un abordaje vía fosa posterior (Jarrar et al 2003, Kirkpatrick et al 1993).
- Gangliorizólisis del trigémino por radiofrecuencia (Mathew & Hurt 1988).
- Descompresión microvascular del nervio trigémino, con o sin descompresión microvascular del nervio intermedio (Lovely et al 2001).

Tabla 55.4• Manejo preventivo de la cefalea en racimos

	Tipo de cefalea	Aceptado	Prometedores	Probablemente inefectivos
Profilaxis a corto plazo	Cefalea en racimos episódica	Prednisolona (únicamente transitorio) Metisergida Ergotamina diaria (nocturna)* Verapamilo	Topiramato Gabapentina Melatonina Inyección en el nervio occipital mayor	Ácido valproico Pizotifeno
Profilaxis a largo plazo	Ataques prolongados de cefalea en racimos episódica Cefalea en racimos crónica	Verapamilo Litio Metisergida	Topiramato Gabapentina Melatonina	Ácido valproico Pizotifeno

**Sólo en pacientes con cefaleas nocturnas predecibles.*

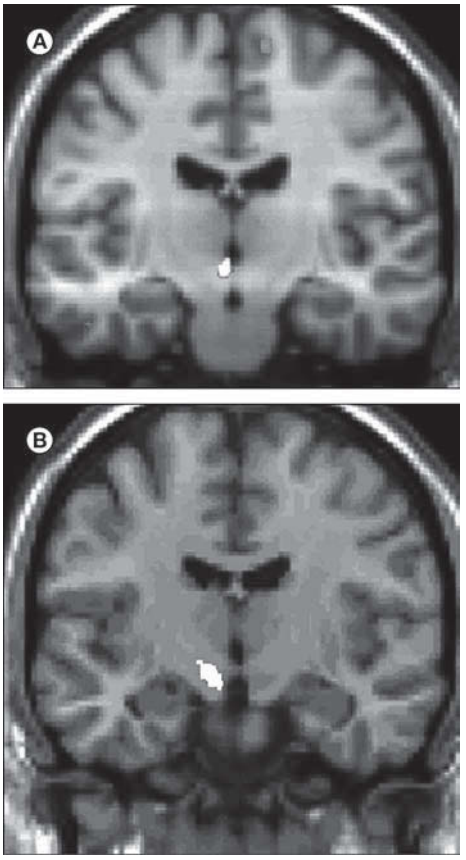


Fig. 55.4•Activación de la sustancia gris hipotalámica posterior observada en la cefalea en racimos aguda (**A**) (May et al 1998c; copyright 1998, Elsevier Ltd.) en la misma zona en la que se observan cambios estructurales en la morfometría con voxels (**B**) (May et al 1999c).
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

Puede requerirse una analgesia trigeminal completa para lograr unos resultados mejores. Las complicaciones incluyen diplopía, hiperacusia, desviación mandibular, anestesia corneal y anestesia al dolor, y –en la sección de la raíz sensitiva del trigémino– la muerte. El seguimiento a largo plazo oftalmológico intensivo es esencial.

Neuromodulación. Leone y colaboradores (2002) informaron del uso de la neuroestimulación del hipotálamo posterior, mientras que Dodick (*Late-Breaking Abstract,* 14th Migraine Trust International Symposium, London, 24-26 September 2002) describió la neuroestimulación cutánea del nervio occipital, un abordaje posterior basado en la prometedora descripción de un caso de estimulación del nervio occipital mayor (Weiner & Reed 1999) en otras formas de cefalea y los efectos beneficiosos de la inyección del nervio occipital principal en la cefalea en racimos representado a continuación. Las descripciones iniciales indican que el uso de la estimulación cerebral profunda del hipotálamo posterior es un tratamiento extremadamente efectivo (Franzini et al 2003). Se está trabajando activamente en este campo, y ya están en marcha varios estudios.

HEMICRÁNEA PAROXÍSTICA

La hemicránea paroxística, al igual que la cefalea en racimos, se caracteriza por una cefalea unilateral, breve y de una intensidad insoportable, asociada con sintomatología craneal autónoma. La hemicránea paroxística se diferencia de la cefalea en racimos, principalmente, por la alta frecuencia y menor duración de los ataques, aunque es muy habitual el solapamiento entre ambas entidades. Sin embargo, la hemicránea paroxística responde de una forma drástica y completa a la indometacina, con lo que se destaca la importancia de distinguirla de la cefalea en racimos que no responde a la indometacina. La hemicránea paroxística crónica (HCP) fue descrita por primera vez por Sjaastad y Dale en 1974, cuando describieron un caso que, acertadamente, llamaron «un nuevo tipo de cefalea tratable». Posteriormente, acuñaron el término «hemicránea paroxística crónica» para describir este trastorno (Sjaastad & Dale 1976). Los casos inicialmente descritos se caracterizaban por cefaleas diarias durante años y sin remisión. Por tanto, resulta aparente que no todos los pacientes seguían un curso crónico y permanente; en algunos, los ataques leves de cefalea estaban separados por remisiones prolongadas libres de dolor (Blau & Engel 1990, Goadsby & Lipton 1997, Kudrow et al 1987, Newman et al 1992a). Este patrón de remisión se denominó hemicránea paroxística episódica (HEP) (Kudrow et al 1987). Cerca del 80% de pacientes tienen una forma crónica y un 20% la tienen episódica (Cuadro 55.7).

La prevalencia de la hemicránea paroxística es desconocida, pero la relación comparada con la cefalea en racimos es, aproximadamente, del 1-3% (Antonaci & Sjaastad 1989). Debido a que la cefalea en racimos se presenta aproximadamente en 1 de cada 1.000, la prevalencia estimada de la hemicránea paroxística es de 1 por cada 50.000. Este trastorno se ha descrito en varios puntos del mundo (Rapoport et al 1981, Tehindrazanarivelo et al 1992) y afecta a distintas razas (Joubert et al 1987). Al contrario que la cefalea en racimos, la hemicránea paroxística predomina en las mujeres, con una tasa entre sexos de 2,13-2,36:1 (Antonaci & Sjaastad 1989, Newman & Goadsby 2001). El trastorno suele iniciarse en la edad adulta, con una edad mediana de 34 años y con un rango entre los 6 y los 81 años (Newman & Goadsby 2001).

Diagnóstico de la hemicránea paroxística

Características clínicas de la hemicránea paroxística

La cefalea es exclusivamente unilateral y sin alternar con la otra hemicránea en la mayoría de los pacientes (véase Cuadro 55.7). Sin embargo, en cuatro casos descritos de cefalea se evidenciaba un cambio de lado (Bogucki et al 1984, Pareja 1995, Pelz & Merskey 1982, Pradalier & Dry 1984) y en un paciente el dolor fue bilateral (Pollmann & Pfaffenrath 1986). El máximo dolor suele centrarse en las regiones ocular, temporal, maxilar y frontal; con menor frecuencia, el dolor afecta al cuello, occipu-

Cuadro 55.7•Criterios diagnósticos de la hemicránea paroxística

La hemicránea paroxística tiene dos formas principales de presentación:

- *Episódica*: aparece en períodos con una duración entre 7 días y 1 año, separados por intervalos libres de dolor con una duración superior o igual a un mes*
- Crónica: los ataques aparecen con una duración superior al año sin remisión o con remisiones de duración inferior a un mes*

**Las cefaleas deben caracterizarse por los siguientes puntos:

- Dolor orbitario, supraorbitario y/o temporal unilateral y severo, con una duración de 2-45 min
- Frecuencia de las crisis: alrededor de 5 al día durante más de la mitad del tiempo (también pueden verse períodos de menor frecuencia)
- Cefalea asociada por lo menos con uno de los siguientes signos, que deben estar presentes en el lado donde está localizado el dolor:
  - inyección conjuntival
  - lagrimeo
  - congestión nasal
  - rinorrea
  - ptosis
  - edema palpebral

**Respuesta completa a la indometacina (300 mg/día o menos).*
***Sin otras causas secundarias no justificadas.*
Modificado de la International Headache Society (2004).

cio y zonas retroorbitarias. El dolor suele ser dramáticamente intenso, y puede ser de tipo pulsátil, constante y sordo.

La cefalea suele durar entre 2 y 30 minutos, aunque puede durar hasta más de 2 horas. En un estudio retrospectivo realizado con 84 pacientes, la duración media de los ataques fue de 21 minutos (con un rango entre 2-120 minutos) (Antonaci & Sjaastad 1989). En un estudio prospectivo de 105 ataques, la duración media resultó ser de 13 minutos, con un rango entre 3 y 46 minutos (Russell 1984). Tiene un inicio y un final bruscos. Más de un tercio de los pacientes, describen malestar o dolor en el período intercrítico (Antonaci & Sjaastad 1989).

Los ataques de hemicránea paroxística suceden siempre asociados con síntomas autónomos craneales ipsolaterales. Con frecuencia, acompañan a la cefalea: lagrimeo, inyección conjuntival, congestión nasal y rinorrea; con menor frecuencia: edema palpebral, ptosis, miosis y sudoración facial. Curiosamente, se ha descrito un caso de un paciente con una hemicránea paroxística típica –incluida una buena respuesta a la indometacina– que no presentaba sintomatología autónoma (Bogucki et al 1984). La fotofobia y las náuseas pueden presentarse en algunas crisis, aunque son raras la fotofobia y los vómitos. Se ha descrito un caso clínico (una aura típica migrañosa asociada con ataques de hemicránea paroxística (Matharu & Goadsby 2001).

Durante los episodios de dolor, aproximadamente la mitad de los pacientes prefieren sentarse o acostarse, mientras que la otra mitad se adapta a los ritmos de actividad clásicos de la cefalea en racimos (Antonaci & Sjaastad 1989). En la hemicránea paroxística los ataques suelen ocurrir con una elevada frecuencia. La frecuencia de los ataques oscila entre 2 y 40 al día. Se suceden de forma regular en períodos de 24 horas, sin el predominio nocturno que se observa en la cefalea en racimos. Mientras que la mayoría de los ataques se produce de forma espontánea, aproximadamente un 10% de los ataques pueden precipitarse por estímulos mecánicos, como inclinar o rotar la cabeza. Los ataques también pueden desencadenarse por una presión externa ejercida contra las apófisis transversas de C4-5, contra la raíz de C2 o contra el nervio occipital mayor. La ingesta de alcohol es un factor desencadenante de las cefaleas en sólo el 7% de los pacientes (Antonaci & Sjaastad 1989).

Hemicránea paroxística secundaria

La hemicránea paroxística secundaria puede ser producida por varias enfermedades a diferentes niveles (Cuadro 55.8). Este hecho, probablemente, es debido a un sesgo en la literatura médica, más que una realidad clínica.

Cuadro 55.8• Causas de hemicránea paroxística sintomática

Causas vasculares
Aneurisma del polígono de Willis (Medina 1992)
Malformación arteriovenosa parietal (Newman et al 1992c)
Infarto de la arteria cerebral media (ACM) (Newman et al 1992c)
Infarto occipital (Broeske et al 1993)
Colagenopatías vasculares (Medina 1992)

Tumorales
Tumor del lóbulo frontal (Medina 1992)
Gangliocitoma de la silla turca (Vijayan 1992)
Meningioma del seno cavernoso (Sjaastad et al 1995
Microadenoma hipofisario (Gatzonis et al 1996
Metástasis cerebrales de un carcinoma epidermoide parotídeo (Mariano da Silva et al 2004)
Tumor de Pancoast (Delreux et al 1989)

Miscelánea
Quiste maxilar (Gatzonis et al 1996)
Hipertensión intracraneal (Hannerz & Jogestrand 1993)
Trombocitosis esencial (MacMillan & Nukada 1989)

Manejo de la hemicránea paroxística

Ante la sospecha de una hemicránea paroxística, debe iniciarse un ensayo terapéutico con indometacina oral. El autor empieza con una dosis de 25 mg tres veces al día durante 3 días, y luego se aumenta a 50 mg tres veces al día durante 10 días; si el nivel de sospecha es alto, entonces se puede aumentar la dosis a 75 mg tres veces al día durante 14 días. La resolución completa de la cefalea es rápida, normalmente se consigue que a los 1-2 días de haber iniciado la dosis efectiva, aunque muy ocasionalmente tarda más y precisa de una dosis mayor.

La indometacina intramuscular en dosis de 50-100 mg («Indotest») se ha propuesto como una prueba diagnóstica de la hemicránea paroxística (Antonaci et al 1998). Se ha descrito un alivio completo del dolor en 8,2 ± 4,2 horas con 50 mg de indometacina intramuscular y 1,1 ± 3,5 horas con 100 mg de indometacina intramuscular. El Indotest tiene la ventaja de que el diagnóstico puede establecerse rápidamente, aunque por el momento necesita más validaciones y también confrontarlo con un placebo. Ante la ausencia de un marcador biológico, es probable que se convierta en la prueba de referencia para las TAC. En los pacientes que no responden a la indometacina, se debe reconsiderar el diagnóstico. En caso de precisar dosis crecientes de indometacina para controlar los síntomas, el hecho de ser refractario al tratamiento con indometacina o el hecho de precisar dosis continuas y altas de indometacina, debe hacer considerar la existencia de otra patología subyacente y la necesidad de realizar una revaluación de los síntomas.

Las dosis habituales de mantenimiento varían entre 25 y 100 mg al día, pero a veces se precisan dosis de más de 300 mg diarios. Puede requerirse un ajuste de dosis para controlar el curso fluctuante de la hemicránea paroxística. Durante los ciclos de cefalea activa, los olvidos o incluso retrasos de dosis pueden producir una rápida recurrencia de la cefalea. En pacientes con HPE, se debe administrar la indometacina de forma más prolongada que en el clásico ataque de cefalea, y posteriormente, reducirla gradualmente. En los pacientes con HPC, suele requerirse tratamiento a largo plazo; sin embargo, las remisiones prolongadas tras la suspensión de indometacina se han descrito en muy pocos pacientes y, por tanto, se recomienda un descanso de por lo menos una vez cada 6 meses. Los efectos adversos gastrointestinales de la indometacina se tratan con antiácidos, misoprostol, antagonistas de los receptores histamínicos H_2 e inhibidores de la bomba de protones, y están indicados en los pacientes que precisen de un tratamiento prolongado.

El mecanismo por el que se desarrolla una falta de respuesta a la indometacina es desconocido. Parece ser independiente del efecto que tiene la indometacina sobre la síntesis de prostaglandinas, pues otros AINE tienen poco o nulo efecto sobre la hemicránea paroxística. Las evidencias de las que se dispone sugieren que se trata de un trastorno de larga evolución. Los pacientes pueden esperar un efecto sostenido de la indometacina sin desarrollar fenómeno de taquifilaxia, a pesar de que en un 25% de ellos aparecen efectos secundarios gastrointestinales (Pareja et al 2001). La indometacina no parece modificar la enfermedad a largo plazo, aunque una proporción significativa de pacientes pueden llegar a disminuir la dosis de indometacina necesaria para mantener un estatus sin sintomatología.

Otras estrategias profilácticas. Los pacientes que no toleran la indometacina plantean un reto difícil en el manejo terapéutico. No existe un fármaco tan efectivo en la hemicránea paroxística. Se han descrito otros fármacos diferentes a la indometacina con una efectividad parcial o completa, la mayoría de forma aislada, y son los siguientes:

- Otros AINE: aspirina (Antonaci & Sjaastad 1989, Kudrow & Kudrow 1989), naproxeno (Durko & Klimek 1987) y piroxicam beta-ciclodextrina (Sjaastad & Antonaci 1995).

- El inhibidor de la COX-2, celecoxib (Mathew et al 2000).
- Los antagonistas de los canales del calcio: verapamilo (Evers & Husstedt 1996, Shabbir & McAbee 1994) y flunarizina (Coria et al 1992).
- Acetazolamida (Warner et al 1994).
- Corticoides (Hannerz et al 1987).

El autor del capítulo ha tenido escasos resultados con los inhibidores de la COX-2 y con el verapamilo.

CEFALEA NEURALGIFORME UNILATERAL DE CORTA DURACIÓN CON INYECCIÓN CONJUNTIVAL Y LAGRIMEO (SUNCT)

El síndrome SUNCT fue descrito por primera vez en 1978 por Sjaastad y colaboradores, definiendo sus características de una forma más exhaustiva los mismos autores en 1989. El síndrome SUNCT, al igual que otras CAT, se presenta como una cefalea unilateral asociada con sintomatología autónoma facial. El rasgo diferencial con otras CAT es la corta duración de los ataques, que pueden producirse con una frecuencia muy elevada y en presencia de una *destacada* inyección conjuntival y lagrimeo, ambos signos presentes en la mayoría de los pacientes. Debido a que algunos pacientes comparten la misma clínica, salvo la inyección conjuntival o el lagrimeo, pensamos que el síndrome se debería redefinir como SUNA: cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con sintomatología autónoma craneal. Esta entidad se ha descrito en el suplemento de investigación de la revisión de los criterios diagnósticos de la International Headache Society (2004). La prevalencia e incidencia del síndrome SUNCT no se conoce, aunque el reducido número de casos descritos sugiere que se trata de un síndrome muy poco frecuente. Una revisión reciente (Matharu et al 2003b) encontró sólo 53 descripciones de casos clínicos completas en la literatura médica en lengua inglesa (Benoliel & Sharav 1998, Black & Dodick 2002, D´Andrea & Granella 2001, D´Andrea et al 1999, 2001, De Benedittis 1996, Ertsey et al 2000, Goadsby & Lipton 1999, Graff-Radford 2000, Hannerz & Linderoth 2002, Lain et al 2000, Leone et al 2000, Matharu et al 2002, May et al 1999b, Montes et al 2001, Morales-Asin et al 2000, Moris et al 2001, Pareja & Sjaastad 1997, Penart et al 2001, Porta-Etessam et al 2002, Raimondi & Gardella 1998, Sabatowski et al 2001, Sesso 2001, ter Berg & Goadsby 2001). Este trastorno predomina en los hombres (36 hombres, 16 mujeres), con una proporción entre sexos de 2,1:1. La edad clásica de presentación es entre los 40 y los 70 años, con un rango variable entre 10 y 77 años (media, 52 años).

Diagnóstico del SUNCT

Características clínicas del SUNCT

El dolor suele localizarse con mayor intensidad en la zona de distribución de la rama oftálmica del nervio trigémino, especialmente en la órbita y área periorbitaria, frente y sien (Cuadro 55.9). También pueden afectarse otras ramas. Los ataques son, de forma característica, unilaterales; sin embargo, en tres pacientes el dolor se experimentó de forma simultánea en el lado contralateral (Pareja & Sjaastad 1997). La intensidad del dolor suele ser de moderada a grave. Se describe como punzante, urente, en pinchazos o similar a una corriente eléctrica. Los ataques aislados son muy breves, duran entre 5 y 250 s (con una duración media de 49 s) (Pareja et al 1996a), aunque se han descrito ataques con una duración superior a las 2 h (Matharu et al 2002, Pareja et al 1996b, Raimondi & Gardella 1998). Las crisis comienzan de forma brusca, y alcanzan su máxima intensidad en 2-3 s; el dolor se mantiene en su máxima intensidad, antes de desvanecerse rápidamente (Pareja & Sjaastad 1997). La mayoría de pacientes están completamente libres de sintomatología en los períodos intercríticos, aunque algunos refieren un malestar vago persistente intercrisis (Pareja et al 1996b).

Cuadro 55.9• Criterios diagnósticos del SUNCT

*Las cefaleas deben cumplir los siguientes puntos:

- Ataques unilaterales de dolor pulsátil o punzante a nivel temporal u orbitario de intensidad severa a moderada y duración entre 5-250 s
- Frecuencia de los ataques o crisis: 3-100 al día
- El dolor se asocia por lo menos con uno de los siguientes signos o síntomas en el lado afectado, siendo el primero de ellos el más frecuente y de forma más marcada:
  - inyección conjuntival
  - lagrimeo
  - congestión nasal
  - rinorrea
  - ptosis
  - edema palpebral

**Sin otras causas secundarias.*
SUNCT, cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo.
Modificado de la International Headache Society (2004).

La frecuencia del ataque es muy variable, con episodios poco frecuentes, como uno diario o menos, hasta más de 30 ataques en una hora. Raras veces, los pacientes refieren ataques que recurren de forma repetitiva y solapada durante 1-3 h (Pareja et al 1994). La mayor parte de las crisis de SUNCT se suceden durante el día. Los ataques van acompañados prácticamente siempre de inyección conjuntival ipsolateral y lagrimeo. La congestión nasal ipsolateral, rinorrea, edema palpebral, ptosis, miosis y enrojecimiento facial o sudoración son menos frecuentes. Estos síntomas autónomos craneales, en especial la inyección conjuntival y el lagrimeo, son muy significativas en el síndrome de SUNCT. La asociación de inyección conjuntival y lagrimeo suele iniciarse a los 1-2 s de iniciarse el dolor, y pueden persistir tras el dolor unos cuantos segundos. La rinorrea, cuando existe, aparece de forma tardía una vez ya ha aparecido la cefalea. Las náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia no suelen asociarse con el síndrome de SUNCT, aunque cuando aparece la fotofobia suele ser de forma ipsolateral al dolor. Al contrario que en la cefalea en racimos, la inquietud no es un rasgo característico del síndrome de SUNCT (Pareja & Sjaastad 1997).

En la mayoría de los pacientes se desencadenan crisis al tocar ciertas zonas gatillo en la zona correspondiente a la inervación del trigémino, y, ocasionalmente, también en territorios extratrigeminales. Los factores precipitantes incluyen el roce de la cara o del cuero cabelludo, el lavarse la cara, afeitarse, masticar, mascar chicle, cepillarse los dientes, hablar o toser (Pareja & Sjaastad 1997). Los movimientos cervicales también pueden precipitar las crisis, aunque algunos pacientes son capaces de disminuir o detener las crisis con un movimiento rotatorio continuo del cuello (Pareja & Sjaastad 1997, Sjaastad et al 1989). A diferencia de la neuralgia del trigémino, la mayoría de los pacientes no tienen período refractario (Goadsby et al 2001b).

SUNCT secundario

Se ha descrito un SUNCT secundario en 7 pacientes, todos con alteraciones a nivel de la hipófisis o fosa posterior. Las causas secundarias descritas fueron: malformaciones arteriovenosas en el ángulo cerebeloprotuberancial homolateral en dos pacientes (Bussone et al 1991, Morales et al 1994); un hemangioma cavernoso del tronco cerebral (De Benedittis 1996); una lesión en fosa posterior en un paciente VIH con sida (Goadsby & Lipton 1997); un caso de hendidura basilar severa causante de compresión pontomedular en un paciente con osteogénesis imperfecta (ter Berg & Goadsby 2001); una craneosinostosis con un acortamiento de la fosa posterior (Moris et al 2001), y un infarto isquémico

del tronco cerebral (Penart et al 2001). Estas alteraciones de la fosa posterior enfatizan la indicación de una RM craneal ante cualquier sospecha de SUNCT. Nuestra experiencia (Levy et al 2003, Matharu et al 2003c) y la de otros casos descritos (Ferrari et al 1988, Massiou et al 2002) concluyen que en los adenomas de hipófisis, independientemente del tamaño tumoral, se pueden ver imágenes similares al SUNCT (Levy et al 2002).

Diagnóstico diferencial del SUNCT

Existen dos entidades interesantes con las que se debe establecer el diagnóstico diferencial del SUNCT: la neuralgia de la rama oftálmica del trigémino, y la cefalea punzante idiopática (primaria). Diferenciar un SUNCT de una neuralgia del trigémino resulta, en ocasiones, todo un desafío, pues ambos síndromes se solapan clínicamente (Benoliel & Sharav 1998, Bouhassira et al 1994, Goadsby et al 2001b, Sesso 2001, Sjaastad & Kruszewski 1992). Ambas cefaleas tienen una duración corta, pueden aparecer con una alta frecuencia y pueden presentarse con salvas de crisis o ataques. Ambas son predominantemente cefaleas unilaterales con zonas gatillo parecidas. El inicio suele ocurrir en la edad mediana o en la vejez, en ambas formas. Sin embargo, existen dos diferencias destacadas:

- Los síntomas autónomos craneales son mucho más marcados en el SUNCT que en la neuralgia de la rama oftálmica del trigémino.
- Suele existir un período refractario para desencadenar el dolor en la neuralgia del trigémino pero no en el SUNCT (Matharu et al 2003b).

La cefalea punzante primaria (cefalea punzante idiopática) se describe como un dolor breve, agudo o fugaz en la cabeza, que aparece en forma, ya sea de episodio aislado, o en forma de descargas cortas y repetitivas. El dolor suele localizarse en la zona correspondiente a la rama oftálmica del trigémino, respetándose el resto de la cara. El dolor suele durar una fracción de segundo, pero puede persistir durante más de un minuto –solapándose así con el fenotipo del SUNCT– y recurrir a intervalos irregulares (horas a días). Estas cefaleas suelen diferenciarse fácilmente con la clínica, pues difieren en varios aspectos:

- La cefalea punzante primaria predomina en el sexo femenino.
- El origen y la irradiación del dolor suele variar en los diferentes ataques.
- La mayoría de los ataques suelen ser espontáneos.
- Ausencia de fenómenos autónomos craneales.
- Los ataques suelen remitir tras la administración de indometacina (Pareja et al 1996c, 1999).

Manejo del SUNCT

El SUNCT se ha considerado como un síndrome más bien refractario al tratamiento (Pareja et al 1995), aunque ahora se ha visto que esto no es del todo exacto. Es cierto que varios fármacos utilizados en otros síndromes de cefalea –p. ej., AINE (incluida la indometacina), paracetamol, agonistas serotoninérgicos (triptanos, ergotamina y dihidroergotamina), betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de los canales del calcio (verapamilo y nifedipino) metisergida, litio, prednisolona (prednisona), fenitoína y baclofeno– han demostrado ser ineficaces (Pareja et al 1995). Se ha descrito una mejoría parcial con carbamazepina en varios pacientes (Ertsey et al 2000, Hannerz & Linderoth 2002, Pareja et al 1995, Peatfield et al 1998, Raimondi & Gardella 1998).

Tratamiento agudo del SUNCT

En sentido estricto, no existe ningún tratamiento agudo para los ataques de SUNCT. En ausencia de otras explicaciones, la duración de los ataques es demasiado breve para poder utilizar cualquier estrategia efectiva. En el manejo de las crisis subagudas se ha observado que la lidocaína es extremadamente útil en contraste con una referencia de dos pacientes (Pareja et al 1995). Con un rango de dosis entre 2 y 4 mg/min en perfusión intravenosa, se produce un rápido control del SUNCT (Matharu et al 2004). Vigilando el ritmo cardíaco, la hidratación, el equilibrio electrolítico, control de las náuseas y prestando atención a la aparición de síntomas psiquiátricos, se ha visto que es un tratamiento muy efectivo cuando los pacientes tienen ataques con episodios muy frecuentes e incapacitantes. Se ha observado que induce, una vez se inicia, períodos de remisión prolongados durante meses.

Tratamiento profiláctico del SUNCT

La lamotrigina ha demostrado ser muy eficaz en varios pacientes (D´Andrea & Granella 1999, D´Andrea et al 2001, Gutierrez-Garcia 2002, Leone et al 2000). La lamotrigina, administrada sin enmascaramiento y en dosis de 100-300 mg diarios indujo una remisión completa en siete pacientes, con un 80% de mejoría en otros dos. Aunque la confirmación final de la utilidad de la lamotrigina en el tratamiento de este incapacitante síndrome debería realizarse con un ensayo clínico, controlado con placebo, aleatorio y a doble ciego, hoy por hoy es el tratamiento de elección.

Hay varios casos descritos de pacientes con SUNCT que han respondido completamente a la gabapentina (Graff-Radford 2000, Hunt et al 2002, Porta-Etessam et al 2002), en dosis de 900-2.700 mg diarios. Hemos descrito el caso de un paciente que respondió completamente al topiramato en dosis de 50 mg día (Matharu et al 2002). Estas observaciones necesitan ser claramente confirmadas, reproduciéndose en otros casos. Sin embargo, debido a la naturaleza incapacitante de esta cefalea, lógicamente la gabapentina y el topiramato se consideran fármacos de segunda línea para los pacientes en los que ha fallado la prueba con lamotrigina.

Tratamiento quirúrgico del SUNCT

Se han intentado varios abordajes quirúrgicos en el síndrome de SUNCT. Se ha descrito que los bloqueos anestésicos de los nervios pericraneales son inefectivos (Pareja et al 1995). Hay seis casos clínicos descritos con un aparentemente tratamiento exitoso del SUNCT con procedimientos quirúrgicos. Dos pacientes se trataron con la técnica de Janneta (Gardella et al 2001, Lenaerts et al 1997) y uno con compresión percutánea del ganglio trigeminal. Tres pacientes fueron tratados con una rizólisis con glicerol del ganglio de Gasser, y a dos de ellos se les repitió el tratamiento (Hannerz & Linderoth 2002). Además, se ha descrito un caso de respuesta parcial con un bloqueo local con opioides del ganglio cervical superior (Sabatowski et al 2001). Sin embargo, el seguimiento en alguno de estos pacientes se limitó a menos de 18 meses, lo cual dificulta la valoración de la actual efectividad de este procedimiento dada la naturaleza episódica de este síndrome. Nuestra experiencia es idéntica a la de Black & Dodick (2002), que describieron dos casos de SUNCT refractarios a diversos tratamientos quirúrgicos.

El autor considera que los procedimientos quirúrgicos deben considerarse con mucha precaución; de hecho, nos hace reconsiderar el diagnóstico de muchos pacientes con *neuralgia del trigémino* que fracasan con cirugía, y que se tratan, realmente, de casos de SUNCT.

HEMICRÁNEA CONTINUA

La hemicránea continua probablemente fue descrita por Medina y Diamond en 1981. Sjaastad y Spierings acuñaron el término «hemicránea continua» en 1984 a propósito de la descripción de dos casos. La hemicránea continua, al igual que la hemicránea paroxística, responde al tratamiento con indometacina, pero se clasifica según los criterios

diagnósticos de la International Headache Society en la sección 4 (otras cefaleas primarias), debido al desconocimiento de su fisiopatología (International Headache Society 2004). La HC se caracteriza por una cefalea continua y unilateral, con una intensidad variable, con altos y bajos, sin desaparecer por completo. La incidencia y prevalencia de la hemicránea continua es desconocida. Se creía que era un síndrome infrecuente, pero, sin embargo, en referencias recientes se sugiere que es una entidad infradiagnosticada (Peres et al 2001, Wheeler et al 2001). Este trastorno predomina en las mujeres, con una proporción de sexos de 2,4:1. Suele iniciarse en la edad adulta, aunque el rango de la edad de presentación oscila entre 5 y 67 años (media de 28 años) (Peres et al 2001).

Al igual que en la cefalea en racimos y en la hemicránea paroxística, los pacientes con HC pueden clasificarse en una forma crónica y otra episódica dependiendo de su perfil temporal (Newman et al 1994). La HC es crónica ya desde el inicio en el 53%, se cronifica a raíz de una forma episódica en el 35% y es episódica desde el inicio en un 12% (Peres et al 2001).

Diagnóstico de la hemicránea continua

Características clínicas de la hemicránea continua

La hemicránea continua (HC) es una cefalea unilateral y continua; en la mayoría de los pacientes, el dolor se localiza exclusivamente de forma unilateral, sin cambios de lado (Cuadro 55.10), aunque se han descrito casos raros de presentación bilateral (Iordanidis & Sjaastad 1989, Pasquier et al 1987, Trucco et al 1992), y el caso de un paciente con ataques unilaterales y alternantes (Newman et al 1992b). Los puntos de presentación de dolor más habituales son la frente, la zona temporal, la órbita y el occipucio, aunque puede verse afectada cualquier parte de la cabeza o del cuello (Bordini et al 1991). El dolor es clásicamente de una intensidad entre leve y moderada. La calidad del dolor se describe como sordo, dolor constante u opresivo. No suele asociarse con fotofobia, fonofobia, náuseas, vómitos o sintomatología craneal autónoma (Bordini et al 1991, Newman et al 1994, Peres et al 2001). En la mayoría de los pacientes (74-100%), las exacerbaciones de dolor intenso se sobreponen a la línea basal de dolor. Estas exacerbaciones pueden durar entre 20 minutos y varios días. En una tercera parte de los pacientes se producen por la noche y pueden conducir a un diagnóstico erróneo de cefalea en racimos o cefalea hípnica (Dodick et al 1998, Evers & Goadsby 2003, Raskin 1988). Las exacerbaciones pueden asociarse con sintomatología autónoma craneal y migrañosa. Los síntomas autónomos se presentan en el 63-74% de pacientes, y no son tan destacados como en la cefalea en racimos o en la hemicránea paroxística. Los síntomas autónomos más frecuentes son el lagrimeo y la inyección conjuntival. Las características migrañosas (fotofobia, fonofobia, náuseas y vómitos) son muy frecuentes en las exacerbaciones, con el 71% de los pacientes que cumplen los criterios del IHS para migraña. Recientemente, se han descrito cuatro pacientes en los que aparecía el aura visual típica de la migraña asociada con una exacerbación de HC (Peres et al 2002b). En general, no hay muchos factores precipitantes: los movimientos cervicales no desencadenan exacerbaciones a pesar de la presencia de dolor a la palpación en la zona occipital en el 68% de pacientes (ipsolateral 44%, bilateral 24%) (Newman et al 1994, Peres et al 2001). El 26-41% de pacientes presentan cefaleas punzantes primarias, sobre todo en el curso de la exacerbación (Peres et al 2001).

Cuadro 55.10• Criterios diagnósticos de la hemicránea continua

*Las cefaleas deben cumplir los siguientes puntos:

- Cefalea presente durante por lo menos 2 meses
- Cefalea unilateral sin cambios de hemifaciales
- El dolor se presenta de forma:
  - continua, pero fluctuante
  - con una intensidad severa, por lo menos en parte
- Respuesta completa a la indometacina
- Asociada con uno de los siguientes síntomas autónomos durante las exacerbaciones del dolor:
  - inyección conjuntival
  - lagrimeo
  - congestión nasal
  - rinorrea
  - ptosis
  - edema palpebral

**Sin otras causas secundarias.*
Modificado de la International Headache Society (2004).

Hemicránea continua secundaria

Aunque no se han descrito casos de HC secundaria, la irritación de la raíz de C7 debido a la herniación de disco se ha visto que agrava este trastono (Sjaastad et al 1995). Un paciente con VIH desarrolló HC, aunque no queda claro si fue de forma casual (Brilla et al 1998). También se ha descrito el caso de un tumor mesenquimal en el hueso esfenoides, con respuesta transitoria a la indometacina –disminuyó a los 2 meses– (Antonaci & Sjaastad 1992), y el autor siguió a un paciente con una lesión quística esfenoidal y cefalea unilateral que respondió a la indometacina durante 5 años. También se han descrito ocho casos de HC postraumática, aunque la relación temporal del traumatismo con el inicio de la HC es muy variable (Lay & Newman 1999). La necesidad de dosis crecientes o la pérdida de eficacia de la indometacina debería ser tenido en cuenta con precaución, y revaluar el diagnóstico del paciente. En el 26-41% de los pacientes, aparecen cefaleas punzantes primarias, que suceden sobre todo en el curso de la exacerbación (Peres et al 2001).

Diagnóstico diferencial de la hemicránea continua

Los diagnósticos diferenciales de una cefalea unilateral prolongada incluyen:

- HC (formas primarias y secundarias).
- Migraña crónica unilateral o cefalea persistente diaria de reciente aparición (NDPH).
- Cefalea cervicogénica.
- CAT en asociación con un dolor sordo, constante y unilateral intercrítico, en especial la hemicránea paroxística.

La HC puede diferenciarse rápidamente de la migraña crónica (Goadsby & Boes 2002a) y de la NDPH (Goadsby & Boes 2002b) por su respuesta a la indometacina. Además, es interesante destacar que los pacientes con hemicránea continua pueden desarrollar una cefalea bilateral clásica de las cefaleas de rebote, si se produce un abuso de analgésicos: hay tres casos que inicialmente parecían una migraña por abuso de fármacos y resultaron ser una hemicránea continua por retirada de analgésicos. Los tres pacientes respondieron al tratamiento con indometacina (Young & Silberstein 1993).

La cefalea cervicogénica está causada por una enfermedad o disfunción de las estructuras del cuello. Se caracteriza por:

- Dolor localizado en la región cervical y occipital, aunque puede irradiarse anteriormente.
- Precipitación o agravamiento con los movimientos del cuello o una postura cervical forzada.
- Signos locales cervicales, como una limitación a los movimientos o una sensibilidad anormal.

La HC se diferencia fácilmente del dolor de origen cervical basándose en varios puntos: en la HC el dolor suele centrarse en la zona correspondiente a la rama oftálmica del trigémino (más que en el cuello y en el occipucio como en la cefalea cervicogénica), hay pocos desencadenantes mecánicos de los ataques, y la respuesta a la indometacina es completa (Sjaastad et al 1993).

En las cefalalgias autónomo-trigeminales, algunos pacientes describen un dolor sordo persistente en la zona habitual de presentación de los ataques. Esto último puede ser muy problemático para diferenciar la HC de la hemicránea paroxística crónica (HPC), pues esta última cursa con dolor interictal. Las siguientes características clínicas ayudan a establecer el diagnóstico diferencial:

1. El dolor interictal en la HCP suele describirse como de intensidad leve, mientras que el dolor basal en la HC es de mayor intensidad (moderada) aunque en ocasiones también puede ser leve.
2. Las exacerbaciones de la HCP tienen una duración corta (2 min-1 h), mientras que en la HC son más prolongadas (a menudo de varias horas).
3. La severidad del dolor en las exacerbaciones es insoportable en la HCP, frente a la HC que suele ser entre moderada e intensa.

Se requerirá un marcador biológico para sacar provecho con perspicacia de cuál es la mejor manera de diferenciar estos síndromes.

Manejo de la hemicránea continua

El tratamiento de la HC es, básicamente, profiláctico. Al igual que la hemicránea paroxística, la HC responde de forma rápida y prolongada a la indometacina. Las dosis de indometacina que se han mostrado eficaces se sitúan en un rango entre 25 y 300 mg diarios (Newman et al 1994, Peres et al 2001). Pueden precisarse ajustes de dosis para controlar las fluctuaciones clínicas. El abandono o retraso en las dosis puede producir una recurrencia de la cefalea. Se debe valorar el tratamiento concomitante con fármacos protectores de la mucosa gástrica en los pacientes que precisen de un tratamiento prolongado.

No hay otro fármaco tan eficaz en la HC como la indometacina. Los demás AINE tienen, por lo general, un beneficio escaso o nulo. Se han descrito casos con una respuesta parcial o completa a otros fármacos, pero habitualmente se trata de casos aislados y en referencia al ibuprofeno (Kumar & Bordiuk 1991, Newman et al 1994), al piroxicam (Sjaastad & Antonaci 1995), al naproxeno (Bordini et al 1991), a la aspirina (Espada et al 1999), al inhibidor de la COX-2 rofecoxib (Peres & Zukerman 2000) y al paracetamol con cafeína (Bordini et al 1991); los corticoides pueden tener un efecto transitorio.

Seis pacientes con un fenotipo clínico compatible con HC no respondieron a la indometacina (Kuritzky 1991, Pascual 1995). Se planteó así la existencia de un subgrupo de pacientes con mecanismos biológicos y fenotipo clínico de HC que no respondían a la indometacina. Si el mecanismo de acción de la indometacina implica la interrupción de la patogénesis a nivel central de la HC, entonces parece lógico que todos los pacientes con HC respondan a la indometacina y, por tanto, los que no respondan no se englobarían como una verdadera HC. Sin embargo, hasta que la fisiopatología subyacente de la HC y el mecanismo de acción de la indometacina no se conozcan mejor, esta cuestión todavía es una incógnita. Se han propuesto unos criterios diagnósticos tanto para los pacientes que respondan a la indometacina como para los resistentes a la misma, con un cuadro clínico compatible con la HC (Goadsby & Lipton 1997); estos criterios parecen útiles para la práctica clínica diaria (Bigal et al 2002). A nivel de investigación, es más adecuado considerar como condición indispensable la respuesta a la indometacina –aunque sea sólo en un subgrupo de pacientes con HC–, para poder estudiar y comprender sus efectos terapéuticos.

AGRADECIMIENTOS

A Wellcome Trust, por el apoyo recibido al trabajo del autor.

Bibliografía

Afridi S, Giffin N J, Kaube H et al 2005 A PET study in spontaneous migraine. Archives of Neurology (in press)

Andersson P G, Jespersen L T 1986 Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. Cephalalgia 6:51–54

Anthony M 1985 Arrest of attacks of cluster headache by local steroid injection of the occipital nerve. In: Rose F C (ed) Migraine: clinical and research advances. Karger, London, p 169–173

Antonaci F, Sjaastad O 1989 Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. Headache 29:648–656

Antonaci F, Sjaastad O 1992 Hemicrania continua: a possible symptomatic case, due to mesenchymal tumor. Functional Neurology 7:471–474

Antonaci F, Pareja J A, Caminero A B et al 1998 Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Parenteral indomethacin: the 'Indotest'. Headache 38:122–128

Appelbaum J, Noronha A 1989 Pericarotid cluster headache. Journal of Neurology 236:430–431

Arbab MA-R, Wiklund L, Svendgaard N A 1986 Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. Neuroscience 19:695–708

Ashina M, Bendsten L, Jensen R et al 2000 Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache. Neurology 55:1335–1339

Bahra A, Gawel M J, Hardebo J-E et al 2000 Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. Neurology 54:1832–1839

Bahra A, Matharu M S, Buchel C et al 2001 Brainstem activation specific to migraine headache. Lancet 357:1016–1017

Bahra A, May A, Goadsby P J 2002 Cluster headache: a prospective clinical study in 230 patients with diagnostic implications. Neurology 58:354–361

Bahra A, Walsh M, Menon S et al 2003 Does chronic daily headache arise *de novo* in association with regular analgesic use? Headache 43:179–190

Bartsch T, Goadsby P J 2002 Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. Brain 125:1496–1509

Bartsch T, Knight Y E, Goadsby P J 2004 Activation of 5-$HT_{1B/1D}$ receptors in the periaqueductal grey inhibits meningeal nociception. Annals of Neurology 56:371–381

Benoliel R, Sharav Y 1998 SUNCT syndrome – case report and literature review. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics 85:158–161

Benoliel R, Sharav Y 1998 Trigeminal neuralgia with lacrimation or SUNCT syndrome? Cephalalgia 18:85–90

Berde B, Schild H O 1978 Ergot alkaloids and related compounds. In: Born G V R, Eichler O, Farah A et al (eds) Handbook of experimental pharmacology, Vol 49. Springer-Verlag, Berlin

Bigal M E, Tepper S J, Rapoport A M et al 2002 Hemicrania continua: comparison between two different classification systems. Cephalalgia 22:242–245

Black D F, Dodick D W 2002 Two cases of medically and surgically intractable SUNCT: a reason for caution and an argument for a central mechanism. Cephalalgia 22:201–204

Blakeborough P, Fowler P A, Ashford E A 1993 The use of sumatriptan in patients taking migraine prophylactic agents. Cephalalgia 13(Suppl.):163

Blau J N, Engel H 1990 Episodic paroxysmal hemicrania: a further case and review of the literature. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 53:343–344

Boes C J, Matharu M S, Capabioanco D J et al 2002 Wilfred Harris' early description of cluster headache. Cephalalgia 22:320–326

Bogucki A, Szymanska R, Braciak W 1984 Chronic paroxysmal hemicrania: lack of a pre-chronic stage. Cephalalgia 4:187–189

Bolay H, Reuter U, Dunn A K et al 2002 Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nature Medicine 8:136–142

Bordini C, Antonaci F, Stovner L J et al 1991 'Hemicrania continua': a clinical review. Headache 31:20–26

Bouhassira D, Attal N, Esteve M et al 1994 SUNCT syndrome. A case of transformation from trigeminal neuralgia. Cephalalgia 14:168–170

Brilla R, Evers S, Soros P et al 1998 Hemicrania continua in an HIV-infected outpatient. Cephalalgia 18:287–288

Broeske D, Lenn N J, Cantos E 1993 Chronic paroxysmal hemicrania in a young child: possible relation to ipsilateral occipital infarction. Journal of Child Neurology 8:235–236

Brzezinski A 1997 Melatonin in humans. New England Journal of Medicine 336:186–195

Burstein R, Jakubowski M 2004 Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitisation. Annals of Neurology 55:27–36

Burstein R, Yamamura H, Malick A et al 1998 Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. Journal of Neurophysiology 79:964–982

Burstein R, Cutrer M F, Yarnitsky D 2000a The development of cutaneous allodynia during a migraine attack. Brain 123:1703–1709

Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I et al 2000b An association between migraine and cutaneous allodynia. Annals of Neurology 47:614–624

Burstein R, Collins B, Jakubowski M 2004 Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. Annals of Neurology 55:19–26

Bussone G, Boiardi A, Merati B et al 1979 Chronic cluster headache: response to lithium treatment. Journal of Neurology 221:181–185

Bussone G, Leone M, Peccarisi C et al 1990 Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. Headache 30:411–417

Bussone G, Leone M, Volta G D et al 1991 Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with tearing and conjunctival injection: the first symptomatic case. Cephalalgia 11:123–127

Cid C, Berciano J, Pascual J 2000 Retro-ocular headache with autonomic features resembling 'continuous' cluster headache in a lateral medullary infarction. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 69:134–141

Connor H E, Bertin L, Gillies S et al 1998 Clinical evaluation of a novel, potent, CNS penetrating NK_1 receptor antagonist in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 18:392

Coria F, Claveria L E, Jimenez-Jimenez F J et al 1992 Episodic paroxysmal hemicrania responsive to calcium channel blockers. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 55:166

Costa A, Pucci E, Antonaci F et al 2000 The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache. Cephalalgia 20:85–91

Couch J R, Ziegler D K 1978 Prednisone therapy for cluster headache. Headache 18:219–221

Cremer P, Halmagyi G M, Goadsby P J 1995 Secondary cluster headache responsive to sumatriptan. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 59:633–634

Cumberbatch M J, Hill R G, Hargreaves R J 1997 Rizatriptan has central antinociceptive effects against durally evoked responses. European Journal of Pharmacology 328:37–40

Cumberbatch M J, Hill R G, Hargreaves R J 1998 Differential effects of the $5HT_{1B/1D}$ receptor agonist naratriptan on trigeminal versus spinal nociceptive responses. Cephalalgia 18:659–664

Curran D A, Hinterberger H, Lance J W 1967 Methysergide. Research and Clinical Studies in Headache 1:74–122

Cutrer F M, Limmroth V, Waeber C et al 1997 New targets for antimigraine drug development. In: Goadsby P J, Silberstein S D (eds) Headache. Butterworth-Heinemann, Philadelphia, p 59–72

D'Alessandro R, Gamberini G, Benassi G et al 1986 Cluster headache in the Republic of San Marino. Cephalalgia 6:159–162

Dalsgaard-Neilsen T 1960 Uber die prophylaktische Behandlung der Migraine mit Deseril. Praxis 49:867–868

Damasio H, Lyon L 1980 Lithium carbonate in the treatment of cluster headache. Journal of Neurology 224:1–8

D'Andrea G, Granella F 2001 SUNCT syndrome: the first case in childhood. Cephalalgia 21:701–702

D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M 1999 Possible usefulness of lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. Neurology 53:1609

D'Andrea G, Granella F, Ghiotto N et al 2001 Lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. Neurology 57:1723–1725

Data J, Britch K, Westergaard N et al 1998 A double-blind study of ganaxolone in the acute treatment of migraine headaches with or without an aura in premenopausal females. Headache 38:380

De Benedittis G 1996 SUNCT syndrome associated with cavernous angioma of the brain stem. Cephalalgia 16:503–506

de la Sayette V, Schaeffer S, Coskun O et al 1999 Cluster headache-like attack as an opening symptom of a unilateral infarction of the cervical cord: persistent anaesthesia and dysaesthesia to cold stimuli. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 66:397–400

Delreux V, Kevers L, Callewaert A 1989 Hemicranie paroxystique inaugurant un syndrome de Pancoast. Revue Neurologique 145:151–152

Di Sabato F, Fusco B M, Pelaia P et al 1993 Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. Pain 52:243–245

Diener H-C, The RPR100893 Study Group 2003 RPR100893, a substance-P antagonist, is not effective in the treatment of migraine attacks. Cephalalgia 23:183–185

Dimitriadou V, Buzzi M G, Moskowitz M A et al 1991 Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. Neuroscience 44:97–112

Dimitriadou V, Buzzi M G, Theoharides T C et al 1992 Ultrastructural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessels of the rat dura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation. Neuroscience 48:187–203

Dodick D W, Mosek A C, Campbell J K 1998 The hypnic ('alarm clock') headache syndrome. Cephalalgia 18:152–156

Dodick D W, Rozen T D, Goadsby P J et al 2000 Cluster headache. Cephalalgia 20:787–803

Doods H, Hallermayer G, Wu D et al 2000 Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. British Journal of Pharmacology 129:420–423

Dowson A J, Boes-Hansen S, Farkkila A M 2000 Zolmitriptan nasal spray is fast-acting and highly effective in the acute treatment of migraine. European Journal of Neurology 7(Suppl 3):82

Drummond P D, Gonski A, Lance J W 1983 Facial flushing after thermocoagulation of the gasserian ganglion. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 46:611–616

Durko A, Klimek A 1987 Naproxen in the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. Cephalalgia 7:361–362

Earl N L, McDonald S A, Lowy M T et al 1999 Efficacy and tolerability of the neurogenic inflammation inhibitor, 4991W93, in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 19:357

Ebersberger A, Schaible H-G, Averbeck B et al 2001 Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation, and nociception that might cause migraine headache? Annals of Neurology 41:7–13

Edvinsson L, Goadsby P J 1998 Neuropeptides in headache. European Journal of Neurology 5:329–341

Edvinsson L, Krause D N 2002 Cerebral blood flow and metabolism, 2nd edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia

Ekbom K 1962 Treatment of migraine, Horton's syndrome and restless legs with Deseril (UML-491). Acta Neurologica Scandinavica 38:313–318

Ekbom K 1974 Litium rid kroniska symptom av cluster headache. Opuscula Medica 19:148–156

Ekbom K 1977 Lithium in the treatment of chronic cluster headache. Headache 17:39–40

Ekbom K 1981 Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. Headache 21:132–139

Ekbom K, Solomon S 2000 Management of cluster headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K M A (eds) The headaches, 2nd edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, p 731–740

Ekbom K, and the Sumatriptan Cluster Headache Study Group 1991 Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. New England Journal of Medicine 325:322–326

Ekbom K, Monstad I, Prusinski A et al 1993 Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. Acta Neurologica Scandinavica 88:63–69

Ekbom K, Krabbe A, Micelli G et al 1995 Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). Cephalalgia 15:230–236

Ertsey C, Bozsik G, Afra J et al 2000 A case of SUNCT syndrome with neurovascular compression. Cephalalgia 20:325

Espada F, Escalza I, Morales-Asin F et al 1999 Hemicrania continua: nine new cases. Cephalalgia 19:442

Evers S, Goadsby P J 2003 Hypnic headache – a literature review on clinical features, pathophysiology, treatment. Neurology 60:905–909

Evers S, Husstedt I-W 1996 Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. Headache 36:429–432

Evers S, Soros P, Brilla R et al 1997 Cluster headache after orbital exenteration. Cephalalgia 17:680–682

Fanciullacci M, Alessandri M, Figini M et al 1995 Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack. Pain 60:119–123

Feindel W, Penfield W, McNaughton F 1960 The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. Neurology 10:555–563

Ferrari M D, Haan J, van Seters A P 1988 Bromocriptine-induced trigeminal neuralgia attacks in a patient with pituitary tumor. Neurology 38:1482–1484

Ferrari M D, Goadsby P J, Roon K I et al 2002 Triptans (serotonin, $5\text{-}HT_{1B/1D}$ agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia 22:633–658

Fogan L 1985 Treatment of cluster headache: a double blind comparison of oxygen vs air inhalation. Archives of Neurology 42:362–363

Formisano R, Angelini A, De Vuono G et al 1990 Cluster-like headache and head injury: case report. Italian Journal of Neurological Sciences 11:303–305

Franzini A, Ferroli P, Leone M et al 2003 Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches. The first reported series. Neurosurgery 52:1095–1101

Friedman A P 1960 Clinical observations with 1-Methyl-lysergic acid butanolamide (UML-491) in vascular headache. Angiology 11:364–366

Friedman A P, Losin S 1961 Evaluation of UML-491 in the treatment of vascular headache. Archives of Neurology 4:241–245

Friedman A P, Mikropoulos H E 1958 Cluster headache. Neurology (Minneapolis) 8:653–663

Gabai I J, Spierings E L H 1989 Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. Headache 29:167–168

Gallagher R M, Mueller L, Ciervo C A 1996 Analgesic use in cluster headache. Headache 36:105–107

Gallai V, Sarchielli P, Floridi A et al 1995 Vasoactive peptides levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. Cephalalgia 15:384–390

Gardella L, Viruega A, Rojas H et al 2001 A case of a patient with SUNCT syndrome treated with Jannetta procedure. Cephalalgia 21:996–999

Garrison J C 1990 Histamine, bradykinin, 5-hydroxytryptamine and their antagonists. In: Gilman A G, Rall T W, Niles A S et al (eds) The pharmacological basis of therapeutics. Pergamon Press, New York, p 595

Gatzonis S, Mitsikostas D D, Ilias A et al 1996 Two more secondary headaches mimicking chronic paroxysmal hemicrania. Is this the exception or the rule? Headache 36:511–513

Gawel M J, Willinsky R A, Krajewski A 1989 Reversal of cluster headache side following treatment of arteriovenous malformation. Headache 29:453–454

Giffin N, Goadsby P J 2001 Basilar artery aneurysm with autonomic features: an interesting pathophysiological problem. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 71:805–808

Giffin N J, Ruggiero L, Lipton R B et al 2003 Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. Neurology 60:935–940

Goadsby P J 1994 Cluster headache and the clinical profile of sumatriptan. European Neurology 34(Suppl.):35–39

Goadsby P J 1998a $5\text{-}HT_{1B/1D}$ agonists in migraine: comparative pharmacology and its therapeutic implications. CNS Drugs 10:271–286

Goadsby P J 1998b A *Triptan* too far. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 64:143–147

Goadsby P J 2001 Migraine, aura and cortical spreading depression: why are we still talking about it? Annals of Neurology 49:4–6

Goadsby P J 2002a Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation – evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. Cephalalgia 22:107–111

Goadsby P J 2002b Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. Lancet Neurology 1:37–43

Goadsby P J 2002c Raeders syndrome: 'paratrigeminal' paralysis of oculo-pupillary sympathetic. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 72:297–299

Goadsby P J, Boes C J 2002a Chronic daily headache. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 72(Suppl 6):ii2–ii5

Goadsby P J, Boes C J 2002b New daily persistent headache. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 72(Suppl 6):ii6–ii9

Goadsby P J, Duckworth J W 1987 Effect of stimulation of trigeminal ganglion on regional cerebral blood flow

in cats. American Journal of Physiology 253:R270–R274
Goadsby P J, Duckworth J W 1989 Low frequency stimulation of the locus coeruleus reduces regional cerebral blood flow in the spinalized cat. Brain Research 476:71–77
Goadsby P J, Edvinsson L 1993 The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Annals of Neurology 33:48–56
Goadsby P J, Edvinsson L 1994 Human *in vivo* evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Brain 117:427–434
Goadsby P J, Edvinsson L 1996 Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania – evidence for trigemino-parasympathetic activation. Cephalalgia 16:448–450
Goadsby P J, Hoskin K L 1996 Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin $(5HT)_{1B/D}$ receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brain stem sites a therapeutic target in migraine? Pain 67:355–359
Goadsby P J, Hoskin K L 1997 The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: a c-fos immunocytochemical study. Journal of Anatomy 190:367–375
Goadsby P J, Hoskin K L 1999 Differential effects of low dose CP122,288 and eletriptan on fos expression due to stimulation of the superior sagittal sinus in cat. Pain 82:15–22
Goadsby P J, Knight Y E 1997 Inhibition of trigeminal neurons after intravenous administration of naratriptan through an action at the serotonin ($5HT_{1B/1D}$) receptors. British Journal of Pharmacology 122:918–922
Goadsby P J, Lipton R B 1997 A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic features, including new cases. Brain 120:193–209
Goadsby P J, Olesen J 1996 Diagnosis and management of migraine. British Medical Journal 312:1279–1282
Goadsby P J, Zagami A S 1991 Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat. Brain 114:1001–1011
Goadsby P J, Lambert G A, Lance J W 1982 Differential effects on the internal and external carotid circulation of the monkey evoked by locus coeruleus stimulation. Brain Research 249:247–254
Goadsby P J, Lambert G A, Lance J W 1985 The mechanism of cerebrovascular vasoconstriction in response to locus coeruleus stimulation. Brain Research 326:213–217
Goadsby P J, Lambert G A, Lance J W 1986 Stimulation of the trigeminal ganglion increases flow in the extracerebral but not the cerebral circulation of the monkey. Brain Research 381:63–67
Goadsby P J, Edvinsson L, Ekman R 1988 Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of man and the cat during activation of the trigeminovascular system. Annals of Neurology 23:193–196
Goadsby P J, Edvinsson L, Ekman R 1990 Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Annals of Neurology 28:183–187
Goadsby P J, Zagami A S, Lambert G A 1991 Neural processing of craniovascular pain: a synthesis of the central structures involved in migraine. Headache 31:365–371
Goadsby P J, Hoskin K L, Knight Y E et al 1996 Sagittal sinus stimulation selectively increases cerebral blood flow compared to extracerebral blood flow in the anaesthetised cat. Cephalalgia 16:366
Goadsby P J, Hoskin K L, Knight Y E 1997 Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat. Pain 73:23–28
Goadsby P J, Akerman S, Storer R J 2001a Evidence for postjunctional serotonin ($5\text{-}HT_1$) receptors in the trigeminocervical complex. Annals of Neurology 50:804–807
Goadsby P J, Matharu M S, Boes C J 2001b SUNCT syndrome or trigeminal neuralgia with lacrimation. Cephalalgia 21:82–83
Goadsby P J, Lipton R B, Ferrari M D 2002 Migraine – current understanding and treatment. New England Journal of Medicine 346:257–270
Gobel H, Lindner A, Heinze A et al 1998 Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one year long-term study. Neurology 51:908–911
Goldstein D J, Wang O, Saper J R et al 1997 Ineffectiveness of neurokinin-1 antagonist in acute migraine: a crossover study. Cephalalgia 17:785–790
Graff-Radford S B 2000 SUNCT syndrome responsive to gabapentin. Cephalalgia 20:515–517
Graham J R 1960 Use of a new compound, UML-491 (1-Methyl-D-lysergic acid butanolamide), in the prevention of various types of headache. New England Journal of Medicine 263:1273–1277
Graham J R, Suby H I, LeCompte P R et al 1966 Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. New England Journal of Medicine 274:360–368
Greve E, Mai J 1988 Cluster headache-like headaches: a symptomatic feature? A report of three patients with intracranial pathologic findings. Cephalalgia 8:79–82
Gutierrez-Garcia J M 2002 SUNCT syndrome responsive to lamotrigine. Headache 42:823–825
Hannerz J 1989 A case of parasellar meningioma mimicking cluster headache. Cephalalgia 9:265–269
Hannerz J, Jogestrand T 1993 Intracranial hypertension and sumatriptan efficacy in a case of chronic paroxysmal hemicrania which became bilateral. (The mechanism of indomethacin in CPH.) Headache 33:320–323
Hannerz J, Linderoth B 2002 Neurosurgical treatment of short-lasting, unilateral, neuralgiform hemicrania with conjunctival injection and tearing. British Journal of Neurosurgery 16:55–58
Hannerz J, Ericson K, Bergstrand G 1987 Chronic paroxysmal hemicrania: orbital phlebography and steroid treatment. A case report. Cephalalgia 7:189–192
Harris M C 1961 Prophylactic treatment of migraine and histamine cephalgia with a serotonin antagonist (methysergide). Annals of Allergy 19:500–504
Heidegger S, Mattfeldt T, Rieber A et al 1997 Orbito-sphenoidal aspergillus infection mimicking cluster headache: a case report. Cephalalgia 17:676–679
Heyck H 1960 Serotoninantagonisten in der behandlung der migraine und der erythroprosopalgic bings oder des horton-syndroms. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 90:203–209
Holmes W E, Macgregor A, Sawyer J P C 2001 Information about migraine disability influences physicians' perceptions of illness severity and treatment needs. Headache 41:343–350
Horton B T 1952 Histaminic cephalgia. Lancet 72:92–98
Hoskin K L, Bulmer D C E, Lasalandra M et al 2001 Fos expression in the midbrain periaqueductal grey after trigeminovascular stimulation. Journal of Anatomy 197:29–35
Hoskin K L, Kaube H, Goadsby P J 1996 Central activation of the trigeminovascular pathway in the cat is inhibited by dihydroergotamine. A c-Fos and electrophysiology study. Brain 119:249–256
Hoskin K L, Zagami A, Goadsby P J 1999 Stimulation of the middle meningeal artery leads to Fos expression in the trigeminocervical nucleus: a comparative study of monkey and cat. Journal of Anatomy 194:579–588
Hunt C H, Dodick D W, Bosch P 2002 SUNCT responsive to gabapentin. Headache 42:525–526
Hunter C R, Mayfield F H 1949 Role of the upper cervical roots in the production of pain in the head. American Journal of Surgery 78:743–749
Igarashi H, Sakai F 1996 Natural history of cluster headache. Cephalalgia 16:390–391
Ingvardsen B K, Laursen H, Olsen U B et al 1997 Possible mechanism of c-fos expression in trigeminal nucleus caudalis following spreading depression. Pain 72:407–415
Ingvardsen B K, Laursen H, Olsen U B et al 1998 Comment on Ingvardsen et al., Pain, 72 (1997) 407–415 – Reply to Moskowitz et al., Pain 76:266–267
International Headache Society 1988 Headache Classification Committee. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 8(Suppl 7):1–96
International Headache Society 2004 Headache Classification Committee. The international classification of headache disorders, 2nd edn. Cephalalgia 24(Suppl 1):1–160
Iordanidis T, Sjaastad O 1989 Hemicrania continua: a case report. Cephalalgia 9:301–303
Jammes J L 1975 The treatment of cluster headaches with prednisone. Diseases of the Nervous System 36:375–376
Jarrar R G, Black D F, Dodick D W et al 2003 Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. Neurology 60:1360–1362
Jonsdottir M, Meyer J S, Rogers R L 1987 Efficacy, side effects and tolerance compared during headache treatment with three different calcium blockers. Headache 27:364–369
Joubert J, Powell D, Djikowski J 1987 Chronic paroxysmal hemicrania in a South African black. A case report. Cephalalgia 7:193–196
Kaube H, Keay K A, Hoskin K L et al 1993a Expression of c-*Fos*-like immunoreactivity in the caudal medulla and upper cervical cord following stimulation of the superior sagittal sinus in the cat. Brain Research 629:95–102
Kaube H, Hoskin K L, Goadsby P J 1993b Intravenous acetylsalicylic acid inhibits central trigeminal neurons in the dorsal horn of the upper cervical spinal cord in the cat. Headache 33:541–550
Kaube H, Hoskin K L, Goadsby P J 1993c Inhibition by sumatriptan of central trigeminal neurones only after blood–brain barrier disruption. British Journal of Pharmacology 109:788–792
Kirkpatrick P J, O'Brien M, MacCabe J J 1993 Trigeminal nerve section for chronic migrainous neuralgia. British Journal of Neurosurgery 7:483–490
Kitrelle J P, Grouse D S, Seybold M E 1985 Cluster headache: local anesthetic abortive agents. Archives of Neurology 42:496–498
Klimek A 1987 Cluster-tic syndrome. Cephalalgia 7(2):161–162
Klimek K, Szulc-Kuberska J, Kawiorski S 1979 Lithium therapy in cluster headache. European Neurology 18:267–268
Knight Y E, Goadsby P J 2001 The periaqueductal gray matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? Neuroscience 106:793–800
Knight Y E, Edvinsson L, Goadsby P J 1999 Blockade of CGRP release after superior sagittal sinus stimulation in cat: a comparison of avitriptan and CP122,288. Neuropeptides 33:41–46
Knight Y E, Edvinsson L, Goadsby P J 2001 4991W93 inhibits release of calcitonin gene-related peptide in the cat but only at doses with $5HT_{1B/1D}$ receptor agonist activity. Neuropharmacology 40:520–525
Knight Y E, Bartsch T, Kaube H et al 2002 P/Q-type calcium channel blockade in the PAG facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine? Journal of Neuroscience 22(RC213):1–6
Koenigsberg A D, Solomon G D, Kosmorsky D O 1994 Pseudoaneurysm within the cavernous sinus presenting as cluster headache. Headache 34:111–113
Krabbe A 1989 Limited efficacy of methysergide in cluster headache. A clinical experience. Cephalalgia 9(Suppl 10):404–405
Krabbe A, Steiner T J 2000 Prophylactic treatment of cluster headache. In: Sjaastad O, Nappi G (eds) Cluster headache syndrome in general practice: basic concepts. Smith-Gordon, London, p 91–96
Kudrow L 1977 Lithium prophylaxis for chronic cluster headache. Headache 17:15–18
Kudrow L 1980 Cluster headache: mechanisms and management. Oxford University Press, Oxford
Kudrow L 1981 Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. Headache 21:1–4
Kudrow D B, Kudrow L 1989 Successful aspirin prophylaxis in a child with chronic paroxysmal hemicrania. Headache 29:280–281
Kudrow L, Esperanca P, Vijayan N 1987 Episodic paroxysmal hemicrania? Cephalalgia 7:197–201
Kumar K L, Bordiuk J D 1991 Hemicrania continua: a therapeutic dilemma. Headache 31:345
Kuritzky A 1984 Cluster headache-like pain caused by an upper cervical meningioma. Cephalalgia 4:185–186
Kuritzky A 1992 Indomethacin-resistant hemicrania continua. Cephalalgia 12:57–59
Lain A H, Caminero A B, Pareja J A 2000 SUNCT syndrome; absence of refractory periods and modulation of attack duration by lengthening of the trigger stimuli. Cephalalgia 20:671–673
Lambert G A, Bogduk N, Goadsby P J et al 1984 Decreased carotid arterial resistance in cats in response to trigeminal stimulation. Journal of Neurosurgery 61:307–315
Lambert G A, Goadsby P J, Zagami A S et al 1988 Comparative effects of stimulation of the trigeminal

ganglion and the superior sagittal sinus on cerebral blood flow and evoked potentials in the cat. Brain Research 453:143–149
Lance J W 1993 Mechanism and management of headache, 5th edn. Butterworth, London
Lance J W, Goadsby P J 2005 Mechanism and management of headache, 7th edn. Elsevier Philadelphia
Lay C, Newman L C 1999 Posttraumatic hemicrania continua. Headache 39:275–279
Lee M S, Lessell S 2002 Orbital myositis posing as cluster headache. Archives of Neurology 59:635–636
Lefevre J P, Simmat G, Bataille B et al 1984 Cluster headache due to meningioma. 2 cases [letter]. Presse Medicale 13:2323
Lenaerts M, Diederich N, Phuoe D 1997 A patient with SUNCT cured by the Jannetta procedure. Cephalalgia 17:460
Leone M, Lucini V, D'Amico D et al 1995 Twenty-four-hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. Cephalalgia 15:224–229
Leone M, D'Amico D, Moschiano F et al 1996 Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. Cephalalgia 16:494–496
Leone M, D'Amico D, Attanasio A 1999 Verapamil is an effective prophylactic for cluster headache: results of a double-blind multicentre study versus placebo. In: Olesen J, Goadsby P J (eds) Cluster headache and related conditions. Oxford University Press, Oxford, p 296–299
Leone M, Rigamonti A, Usai S et al 2000 Two new SUNCT cases responsive to lamotrigine. Cephalalgia 20:845–847
Leone M, Franzini A, Bussone G 2001 Stereotactic stimulation of the posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. New England Journal of Medicine 345:1428–1429
Levy M J, Jager H R, Matharu M S et al 2002 Pituitary tumours and headache: does size matter? Cephalalgia 22:592
Levy M J, Matharu M S, Goadsby P J 2003 Prolactinomas, dopamine agonist and headache: two case reports. European Journal of Neurology 10:169–174
Levyman C, Dagua Filho Ados S, Volpato M M et al 1991 Epidermoid tumour of the posterior fossa causing multiple facial pain – a case report. Cephalalgia 11:33–36
Lieb J, Zeff A 1978 Lithium treatment of chronic cluster headaches. British Journal of Psychiatry 133:556–558
Lipton R B, Stewart W F, Cady R et al 2000a Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: results of the Spectrum Study. Headache 40:783–791
Lipton R B, Goadsby P J, Sawyer J P C et al 2000b Migraine: diagnosis and assessment of disability. Reviews in Contemporary Pharmacotherapy 11:63–73
Lipton R B, Stewart W F, Goadsby P J 2001 Headache-related disability in the management of migraine. Neurology 56(Suppl 1):S1–S3
Liu-Chen L-Y, Gillespie S A, Norregaard T V et al 1984 Co-localization of retrogradely transported wheat germ agglutinin and the putative neurotransmitter substance P within trigeminal ganglion cells projecting to cat middle cerebral. Journal of Comparative Neurology 225:187–192
Lovely T J, Kotsiakis X, Jannetta P J 1998 The surgical management of chronic cluster headache. Headache 38:590–594
MacMillan J C, Nukada H 1989 Chronic paroxysmal hemicrania. New Zealand Medical Journal 102:251–252
Maneesi S, Akerman S, Lasalandra M P et al 2004 Electron microscopic demonstration of pre- and postsynaptic 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor immunoreactivity (IR) in the rat trigeminocervical complex (TCC): new therapeutic possibilities for the triptans. Cephalalgia 24:148
Mani S, Deeter J 1982 Arteriovenous malformation of the brain presenting as a cluster headache – a case report. Headache 22:184–185
Manzoni G C 1998 Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. Cephalalgia 18:138–142
Manzoni G C 1999 Cluster headache and lifestyle: remarks on a population of 374 male patients. Cephalalgia 19:88–94
Manzoni G C, Bono G, Lanfranchi M et al 1983 Lithium carbonate in cluster headache: assessment of its short- and long-term therapeutic efficacy. Cephalalgia 3:109–114
Manzoni G C, Micieli G, Granella F et al 1991 Cluster headache – course over ten years in 189 patients. Cephalalgia 11:169–174
Mariano da Silva H, Benevides-Luz I, Santos A C et al 2004 Chronic paroxysmal hemicrania as a manifestation of intracranial parotid gland carcinoma metastasis – a case report. Cephalalgia 24:223–227
Markowitz S, Saito K, Moskowitz M A 1987 Neurogenically mediated leakage of plasma proteins occurs from blood vessels in dura mater but not brain. Journal of Neuroscience 7:4129–4136
Massiou H, Launay J M, Levy C et al 2002 SUNCT syndrome in two patients with prolactinomas and bromocriptine-induced attacks. Neurology 58:1698–1699
Matharu M S, Goadsby P J 2001 Post-traumatic chronic paroxysmal hemicrania (CPH) with aura. Neurology 56:273–275
Matharu M S, Boes C J, Goadsby P J 2002 SUNCT syndrome: prolonged attacks, refractoriness and response to topiramate. Neurology 58:1307
Matharu M S, Bartsch T, Ward N et al 2003a Central neuromodulation in chronic migraine with implanted suboccipital stimulators. Neurology 60(Suppl 1):A404–A405
Matharu M S, Cohen A S, Boes C J et al 2003b SUNCT syndrome: a review. Current Pain and Headache Reports 7:308–318
Matharu M S, Levy M J, Merry R T et al 2003c SUNCT syndrome secondary to prolactinoma. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 74:1590–1592
Matharu M S, Cohen A S, Goadsby P J 2004 SUNCT syndrome responsive to intravenous lidocaine. Cephalalgia 24:985–992
Mather P, Silberstein S D, Schulman E et al 1991 The treatment of cluster headache with repetitive intravenous dihydroergotamine. Headache 31:525–532
Mathew N T 1978 Clinical subtypes of cluster headache and response to lithium therapy. Headache 18:26–30
Mathew N T, Hurt W 1988 Percutaneous radiofrequency trigeminal gangliorhizolysis in intractable cluster headache. Headache 28:328–331
Mathew N T, Kailasam J, Fischer A 2000 Responsiveness to celecoxib in chronic paroxysmal hemicrania. Neurology 55:316
Matsuyama T, Shiosaka S, Matsumoto M et al 1983 Overall distribution of vasoactive intestinal polypeptide-containing nerves on the wall of the cerebral arteries: an immunohistochemical study using whole-mounts. Neuroscience 10:89–96
May A, Goadsby P J 1999 The trigeminovascular system in humans: pathophysiological implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 19:115–127
May A, Gijsman H J, Wallnoefer A et al 1996 Endothelin antagonist bosentan blocks neurogenic inflammation, but is not effective in aborting migraine attacks. Pain 67:375–378
May A, Kaube H, Buechel C et al 1998a Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET-study. Pain 74:61–66
May A, Shepheard S, Wessing A et al 1998b Retinal plasma extravasation can be evoked by trigeminal stimulation in rat but does not occur during migraine attacks. Brain 121:1231–1237
May A, Bahra A, Buchel C et al 1998c Hypothalamic activation in cluster headache attacks. Lancet 352:275–278
May A, Buchel C, Bahra A et al 1999a Intra-cranial vessels in trigeminal transmitted pain: a PET study. NeuroImage 9:453–460
May A, Bahra A, Buchel C et al 1999b Functional MRI in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing. Annals of Neurology 46:791–793
May A, Ashburner J, Buchel C et al 1999c Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. Nature Medicine 5:836–838
May A, Buchel C, Turner R et al 2001 MR-angiography in facial and other pain: neurovascular mechanisms of trigeminal sensation. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 21:1171–1176
McKinney A S 1983 Cluster headache developing following ipsilateral orbital exenteration. Headache 23:305–306
Medina J L 1992 Organic headaches mimicking chronic paroxysmal hemicrania. Headache 32:73–74
Medina J L, Diamond S 1981 Cluster headache variant: spectrum of a new headache syndrome. Archives of Neurology 38:705–709
Medina J L, Fareed J, Diamond S 1980 Lithium carbonate therapy for cluster headache. Changes in number of platelets and serotonin and histamine levels. Archives of Neurology 37:559–563
Meyer J S, Hardenberg J 1983 Clinical effectiveness of calcium entry blockers in prophylactic treatment of migraine and cluster headache. Headache 23:266–277
Mirzai R, Chang C, Greenspan A et al 1999 The pathogenesis of osteonecrosis and the relationships to corticosteroids. Journal of Asthma 36:77–95
Molins A, Lopez M, Codina A et al 1989 Symptomatic cluster headache? Apropos of 4 case reports. Medicina Clinica 92:181–183
Montes E, Alberca R, Lozano P et al 2001 Status-like SUNCT in two young women. Headache 41:826–829
Monzillo P H, Sanvito W L, Da Costa A R 2000 Cluster-tic syndrome: report of five new cases. Arquivos de Neuro-psiquiatria 58:518–521
Morales F, Mostacero E, Marta J et al 1994 Vascular malformation of the cerebellopontine angle associated with SUNCT syndrome. Cephalalgia 14:301–302
Morales-Asin F, Espada F, Lopez-Obarrio L A et al 2000 A SUNCT case with response to surgical treatment. Cephalalgia 20:67–68
Moris G, Ribacoba R, Solar D N et al 2001 SUNCT syndrome and seborrheic dermatitis associated with craniosynostosis. Cephalalgia 21:157–159
Moskowitz M A 1990 Basic mechanisms in vascular headache. Neurologic Clinics 8:801–815
Moskowitz M A, Cutrer F M 1993 Sumatriptan: a receptor-targeted treatment for migraine. Annual Review of Medicine 44:145–154
Moskowitz M A, Nozaki K, Kraig R P 1993 Neocortical spreading depression provokes the expression of C-fos protein-like immunoreactivity within the trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. Journal of Neuroscience 13:1167–1177
Mulleners W M, Verhagen W I M 1996 Cluster-tic syndrome. Neurology 47:302
Munoz C, Diez-Tejedor E, Frank A et al 1996 Cluster headache syndrome associated with middle cerebral artery arteriovenous malformation. Cephalalgia 16:202–205
Naylor W G 1988 Calcium antagonists. Academic Press, London
Newman L C, Goadsby P J 2001 The paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome, and hypnic headache. In: Silberstein S D, Lipton R B, Dalessio D J (eds) Wolff's headache and other head pain. Oxford University Press, Oxford, p 310–324
Newman L C, Gordon M L, Lipton R B et al 1992a Episodic paroxysmal hemicrania: two new cases and a literature review. Neurology 42:964–966
Newman L C, Lipton R B, Russell M et al 1992b Hemicrania continua: attacks may alternate sides. Headache 32:237–238
Newman L C, Herskovitz S, Lipton R et al 1992c Chronic paroxysmal headache: two cases with cerebrovascular disease. Headache 32:75–76
Newman L C, Lipton R B, Solomon S 1994 Hemicrania continua: ten new cases and a review of the literature. Neurology 44:2111–2114
Nilsson Remahl A I M, Laudon Meyer E, Cordonnier C S et al 2003 Placebo response rates in cluster headache trials. A review. Cephalalgia 23:504–510
Norman B, Panebianco D, Block G A 1998 A placebo-controlled, in-clinic study to explore the preliminary safety and efficacy of intravenous L-758,298 (a prodrug of the NK1 receptor antagonist L-754,030) in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 18:407
Nozaki K, Boccalini P, Moskowitz M A 1992 Expression of c-fos-like immunoreactivity in brainstem after meningeal irritation by blood in the subarachnoid space. Neuroscience 49:669–680
Olesen J, Goadsby P J 1999 Cluster headache and related conditions. In: Olesen J (ed) Frontiers in headache research, Vol 9. Oxford University Press, Oxford

Olesen J, Diener H-C, Husstedt I-W et al 2004 Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist BIBN4096BS is effective in the treatment of migraine attacks. New England Journal of Medicine 350:1104–1110
Pareja J A 1995 Chronic paroxysmal hemicrania: dissociation of the pain and autonomic features. Headache 35:111–113
Pareja J A, Sjaastad O 1997 SUNCT syndrome. A clinical review. Headache 37:195–202
Pareja J A, Pareja J, Palomo T et al 1994 SUNCT syndrome: repetitive and overlapping attacks. Headache 34:114–116
Pareja J A, Kruszewski P, Sjaastad O 1995 SUNCT syndrome: trials of drugs and anesthetic blockades. Headache 35:138–142
Pareja J A, Ming J M, Kruszewski P et al 1996a SUNCT syndrome: duration, frequency and temporal distribution of attacks. Headache 36:161–165
Pareja J A, Joubert J, Sjaastad O 1996b SUNCT syndrome. Atypical temporal patterns. Headache 36:108–110
Pareja J A, Ruiz J, Deisla C et al 1996c Idiopathic stabbing headache (jabs and jolts syndrome). Cephalalgia 16:93–96
Pareja J A, Kruszewski P, Caminero A B 1999 SUNCT syndrome versus idiopathic stabbing headache (jabs and jolts syndrome). Cephalalgia 19(Suppl 25):46–48
Pareja J A, Caminero A B, Franco E et al 2001 Dose, efficacy and tolerability of long-term indomethacin treatment of chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Cephalalgia 21:869–878
Pascual J 1995 Hemicrania continua. Neurology 45:2302–2303
Pascual J, Berciano J 1993 Relief of cluster-tic syndrome by the combination of lithium and carbamazepine. Cephalalgia 13:205–206
Pasquier F, Leys D, Petit H 1987 Hemicrania continua: the first bilateral case. Cephalalgia 7:169–170
Peatfield R, Bahra A, Goadsby P J 1998 Trigeminal-autonomic cephalgias (TACs). Cephalalgia 18:358–361
Pelz M, Merskey H 1982 A case of pre-chronic paroxysmal hemicrania. Cephalalgia 2:47–50
Penart A, Firth M, Bowen J R C 2001 Short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT) following presumed dorsolateral brainstem infarction. Cephalalgia 21:236–239
Penfield W, McNaughton F L 1940 Dural headache and the innervation of the dura mater. Archives of Neurology and Psychiatry 44:43–75
Peres M F P, Rozen T D 2001 Melatonin in the preventative treatment of chronic cluster headache. Cephalalgia 21:993–995
Peres M F P, Zukerman E 2000 Hemicrania continua responsive to rofecoxib. Cephalalgia 20:130–131
Peres M F P, Silberstein S D, Nahmias S et al 2001 Hemicrania continua is not that rare. Neurology 57:948–951
Peres M F P, Stiles M A, Siow H C et al 2002a Greater occipital nerve blockade for cluster headache. Cephalalgia 22:520–522
Peres M F P, Siow H C, Rozen T D 2002b Hemicrania continua with aura. Cephalalgia 22:246–248
Pollmann W, Pfaffenrath V 1986 Chronic paroxysmal hemicrania: the first possible bilateral case. Cephalalgia 6:55–57
Porta M, Granella F, Coppola A et al 1991 Treatment of cluster headaches with hyperbaric oxygen. Cephalalgia 11(Suppl 11):236–237
Porta-Etessam J, Ramos-Carrasco A, Berbel-Garcia A et al 2001 Cluster-like headache as first manifestation of a prolactinoma. Headache 41:723–725
Porta-Etessam J, Martinez-Salio A, Berbel A et al 2002 Gabapentin (neurontin) in the treatment of SUNCT syndrome. Cephalalgia 22:249
Pradalier A, Dry J 1984 Chronic paroxysmal hemicrania. Treatment with indomethacin and diclofenac. Therapie 39:185–188
Prusinski A, Liberski P P, Szulc-Kuberska J 1985 Cluster headache in a patient without a ipsilateral eye. Headache 25:134–135
Raimondi E, Gardella L 1998 SUNCT syndrome. Two cases in Argentina. Headache 38:369–371
Rapoport A M, Sheftell F D, Baskin S M 1981 Chronic paroxysmal hemicrania: case report of the second known definite occurrence in a male. Cephalalgia 1:67–70
Raskin N H 1988 The hypnic headache syndrome. Headache 28:534–536
Raskin N H, Hosobuchi Y, Lamb S 1987 Headache may arise from perturbation of brain. Headache 27:416–420
Rogado A Z, Graham J R 1979 Through a glass darkly. Headache 19:58–62
Romoli M, Cudia G 1988 Cluster headache due to an impacted superior wisdom tooth: case report. Headache 28:135–136
Roon K, Diener H C, Ellis P et al 1997 CP-122,288 blocks neurogenic inflammation, but is not effective in aborting migraine attacks: results of two controlled clinical studies. Cephalalgia 17:245
Rosebraugh C J, Griebel D J, DiPette D J 1997 A case report of carotid artery dissection presenting as cluster headache. American Journal of Medicine 102:418–419
Russell D 1984 Chronic paroxysmal hemicrania: severity, duration and time of occurrence of attacks. Cephalalgia 4:53–56
Russell M B, Rassmussen B K, Brennum J et al 1992 Presentation of a new instrument: the diagnostic headache diary. Cephalalgia 12:369–374
Russell M B, Iversen H K, Olesen J 1994 Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary. Cephalalgia 14:107–117
Sabatowski R, Huber M, Meuser T et al 2001 SUNCT syndrome: a treatment option with local opioid blockade of the superior cervical ganglion? A case report. Cephalalgia 21:154–156
Sacquegna T, D'Alessandro R, Cortelli P et al 1982 Cluster headache after herpes zoster ophthalmicus. Archives of Neurology 39:384
Savoldi F, Nappi G, Bono G 1979 Lithium salts in the treatment of cluster headache. Rivista di Neurologia 49:128–139
Saxena P R, De Boer M O 1991 Pharmacology of antimigraine drugs. Journal of Neurology 238:S28–S35
Scorticati M C, Raina G, Federico M 2002 Cluster-like headache associated to a foreign body in the maxillary sinus. Neurology 59:643–644
Sesso R M 2001 SUNCT syndrome or trigeminal neuralgia with lacrimation and conjunctival injection? Cephalalgia 21:151–153
Shabbir N, McAbee G 1994 Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. Headache 34:209–210
Sicuteri F 1959 Prophylactic and therapeutic properties of l-methylysergic acid butanolamide in migraine: preliminary report. International Archives of Allergy 15:300–307
Silberstein S D 1998 Methysergide. Cephalalgia 18:421–435
Silberstein S D, Niknam R, Rozen T D et al 2000 Cluster headache with aura. Neurology 54:219–221
Silberstein S D, Lipton R B, Goadsby P J 2002 Headache in clinical practice, 2nd edn. Martin Dunitz, London
Singh B N, Nademanee K 1987 Use of calcium antagonists for cardiac arrhythmias. American Journal of Cardiology 59:153B–162B
Siow H C, Young W B, Peres M F et al 2002 Hemiplegic cluster. Headache 42:136–139
Sjaastad O 1992 Cluster headache syndrome. W B Saunders, London
Sjaastad O, Antonaci F 1995 A piroxicam derivative partly effective in chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Headache 35:549–550
Sjaastad O, Dale I 1974 Evidence for a new (?) treatable headache entity. Headache 14:105–108
Sjaastad O, Dale I 1976 A new (?) clinical headache entity 'chronic paroxysmal hemicrania'. Acta Neurologica Scandinavica 54:140–159
Sjaastad O, Kruszewski P 1992 Trigeminal neuralgia and 'SUNCT' syndrome: similarities and differences in the clinical picture. An overview. Functional Neurology 7:103–107
Sjaastad O, Nappi G 2000 Cluster headache syndrome in general practice – basic concepts. Smith-Gordon, London
Sjaastad O, Spierings E L 1984 Hemicrania continua: another headache absolutely responsive to indomethacin. Cephalalgia 4:65–70
Sjaastad O, Bakketeig L S 2003 Cluster headache prevalence. Vågå study of headache epidemiology. Cephalalgia 23:528–533
Sjaastad O, Horven I, Vennerod A M 1976 A new headache syndrome? Headache resembling cluster headache, with recurring bouts of homolateral retrobulbar partial factor XII deficiency, bleeding tendency and a convulsive episode. Headache 16:4–10
Sjaastad O, Russell D, Horven I et al 1978 Multiple neuralgiform unilateral headache attacks associated with conjunctival injection and appearing in clusters. A nosological problem. Proceedings of the Scandinavian Migraine Society, Arhus, p 31
Sjaastad O, Saunte C, Salvesen R et al 1989 Shortlasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea. Cephalalgia 9:147–156
Sjaastad O, Joubert J, Elsas T et al 1993 Hemicrania continua and cervicogenic headache. Separate headaches or two faces of the same headache? Functional Neurology 8:79–83
Sjaastad O, Stovner L J, Stolt-Nielsen A et al 1995 CPH and hemicrania continua: requirements of high dose indomethacin dosages – an ominous sign? Headache 35:363–367
Soros P, Frese A, Husstedt I W et al 2001 Cluster headache after dental extraction: implications for the pathogenesis of cluster headache? Cephalalgia 21:619–622
Steiner T J, Hering R, Couturier E G M et al 1997 Double-blind placebo controlled trial of lithium in episodic cluster headache. Cephalalgia 17:673–675
Stewart W F, Simon D, Shechter A et al 1995 Population variation in migraine prevalence: a meta-analysis. Journal of Clinical Epidemiology 48:269–280
Stewart W F, Lipton R B, Simon D 1996 Work-related disability: results from the American Migraine Study. Cephalalgia 16:231–238
Stewart W F, Lipton R B, Kolodner K et al 1999 Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. Cephalalgia 19:107–114
Strassman A M, Raymond S A, Burstein R 1996 Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. Nature 384:560–563
Szulc-Kuberska J, Klimek A 1978 Lithium treatment of chronic Horton's headaches. Neurologia i Neurochirurgia Polska 12:409–411
Taub E, Argoff C E, Winterkorn J M et al 1995 Resolution of chronic cluster headache after resection of a tentorial meningioma: case report. Neurosurgery 37:319–321
Tehindrazanarivelo A D, Visy J M, Bousser M G 1992 Ipsilateral cluster headache and chronic paroxysmal hemicrania: two case reports. Cephalalgia 12:318–320
Tepper S J, Rapoport A M, Sheftell F D 2002 Ethical considerations in cluster headache research. Current Pain and Headache Reports 6:47–51
ter Berg H W M, Goadsby P J 2001 Significance of atypical presentation of symptomatic SUNCT: a case report. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 70:244–246
Tfelt-Hansen P, Paulson O B, Krabbe A E 1982 Invasive adenoma of the pituitary gland and chronic migrainous neuralgia. A rare coincidence or a causal relationship? Cephalalgia 2:25–28
Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena P R 2000a Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. Drugs 60:1259–1287
Tfelt-Hansen P, Saxena P R, Dahlof C et al 2000b Ergotamine in the acute treatment of migraine – a review and European consensus. Brain 123:9–18
Thomas A L 1975 Periodic migrainous neuralgia associated with an arteriovenous malformation. Postgraduate Medical Journal 51:460–462
Thomsen L L, Kruuse C, Iversen H K et al 1994 A nitric oxide donor (nitroglycerine) triggers genuine migraine attacks. European Journal of Neurology 1:73–80
Tran-Dinh Y R, Thurel C, Cunin G et al 1992 Cerebral vasodilation after the thermocoagulation of the trigeminal ganglion in humans. Neurosurgery 31:658–662
Trucco M, Antonaci F, Sandrini G 1992 Hemicrania continua: a case responsive to piroxicam-beta-cyclodextrin. Headache 32:39–40
Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S et al 1995 Case-control study of migraine and risk of ischaemic

stroke in young women. British Medical Journal 310:830–833
Uddman R, Edvinsson L, Ekman R et al 1985 Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. Neuroscience Letters 62:131–136
Ulrich V, Russell M B, Jensen R et al 1996 A comparison of tension-type headache in migraineurs and in non-migraineurs: a population-based study. Pain 67:501–506
van Vliet J A, Bahra A, Martin V et al 2003 Intranasal sumatriptan in cluster headache – randomized placebo-controlled double-blind study. Neurology 60:630–633
Veloso F, Kumar K, Toth C 1998 Headache secondary to deep brain implantation. Headache 38:507–515
Vijayan N 1992 Symptomatic chronic paroxysmal hemicrania. Cephalalgia 12:111–113
Waldenlind E, Gustafsson S A, Ekbom K et al 1987 Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 50:207–213
Warner J S, Wamil A W, McLean M J 1994 Acetazolamide for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. Headache 34:597–599
Watson P, Evans R 1985 Cluster-tic syndrome. Headache 25:123–126
Weiller C, May A, Limmroth V et al 1995 Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nature Medicine 1:658–660
Weiner R L, Reed K L 1999 Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. Neuromodulation 2:217–222
Weiss L D 1989 Treatment of a cluster headache patient in a hyperbaric chamber. Headache 29:109–110
Welch K M A, Goadsby P J 2002 Chronic daily headache: nosology and pathophysiology. Current Opinion in Neurology 15:287–295
Welch KM, Nagesh V, Aurora S et al 2001 Periaqueductal grey matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? Headache 41:629–637
West P, Todman D 1991 Chronic cluster headache associated with a vertebral artery aneurysm. Headache 31:210–212
Wheeler S D, Allen K F, Pusey T 2001 Is hemicrania continua a migraine variant? Cephalalgia 21:508
Wyant G M, Ashenhurst E M 1979 Chronic pain syndromes and their treatment. I. Cluster headache. Canadian Anaesthetists Society Journal 26:38–41
Young W B, Silberstein S D 1993 Hemicrania continua and symptomatic mediation overuse. Headache 33:485–487
Zagami A S, Goadsby P J 1991 Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity in cat thalamus. In: Rose F C (ed) New advances in headache research, 2nd edn. Smith-Gordon, London, p 169–171
Zagami A S, Lambert G A 1991 Craniovascular application of capsaicin activates nociceptive thalamic neurons in the cat. Neuroscience Letters 121:187–190

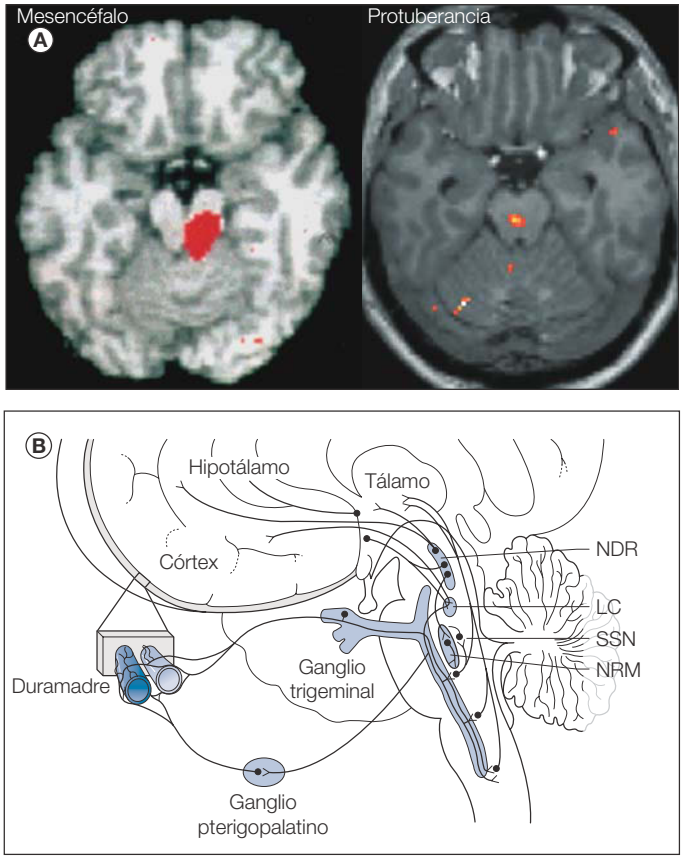


Fig. 55.2•A Se ha demostrado la activación del tronco cerebral rostral en pacientes con migraña espontánea por medio de tomografía por emisión de positrones (PET). La activación del mesencéfalo (Weiller et al 1995) o de la protuberancia (Bahra et al 2001) se observó durante la crisis aguda, y persistió tras el tratamiento efectivo, pero no se evidenció en el período intercrisis. Estos hallazgos sugieren que existen zonas del tronco cerebral que tienen un papel principal tanto en la iniciación como en la finalización de las crisis agudas de migraña. **B** Esquema de las zonas que modulan los estímulos aferentes. La migraña también puede estar determinada genéticamente en la disfunción del canal de las neuronas aminérgicas en el tronco cerebral, como el locus cerúleo noradrenérgico (LC) o los núcleos del rafe dorsales serotoninérgicos (NDR). NRM, núcleo del rafe mayor; SSN, núcleo salivatorio superior.

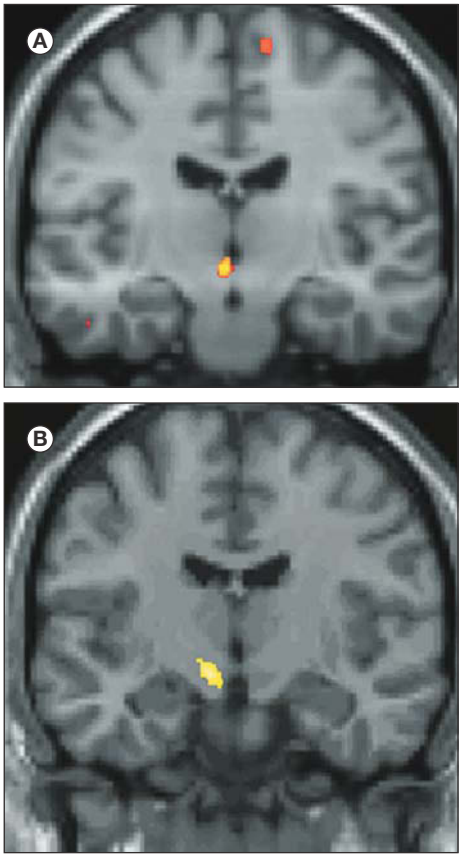


Fig. 55.4•Activación de la sustancia gris hipotalámica posterior observada en la cefalea en racimos aguda (**A**) (May et al 1998c; copyright 1998, Elsevier Ltd.) en la misma zona en la que se observan cambios estructurales en la morfometría con voxels (**B**) (May et al 1999c).

CAPÍTULO 56

Cefalea tensional

Jean Schoenen

Resumen

La cefalea tensional (CT) es un síndrome vago y heterogéneo que se diagnostica por exclusión de otros tipos de cefalea como la migraña. Es, sobre todo, una cefalea inespecífica, caracterizada por dolor de cabeza. Los términos empleados anteriormente como «contracción muscular», «psicógena», «psicomiógena», «tensional», «por estrés», «esencial o no migrañosa» se incluyen en este grupo. Sin embargo, debido a la falta de especificidad de este criterio diagnóstico, hay casos de pacientes con migraña que se clasifican erróneamente en este grupo. El término «tensional» se eligió en el primer comité de clasificación de la International Headache Society (1988) con el fin de establecer una nueva definición que destacara el carácter incierto de su patogenia, pero indicando no obstante cierto papel de la tensión mental o muscular como agente causal. Mientras no se averigüe su patogenia concreta, se sigue empleando este término en la segunda edición de la International Classification of Headache Disorders (ICHD-2) (International Headache Society 2004), aunque en muchos países no anglosajones suele traducirse como «cefalea tensional». La CT es el tipo de cefalea más frecuente; no obstante, las autoridades sanitarias no le prestan mucha atención. Esto se explica por el hecho de que la mayoría de personas con CT no acuden nunca a un médico, automedicándose si es preciso con analgésicos que no precisan receta médica (*over-the-counter*, OTC). A pesar de ello, la CT crónica y repetida es un problema de salud pública importante, con un enorme impacto socioeconómico. Las causas exactas de la CT todavía se desconocen. Se han encontrado tanto mecanismos miofasciales periféricos como disregulación central de las estructuras que procesan el dolor, pero su peso relativo en la patogénesis de la CT varía con la frecuencia de la cefalea y entre los pacientes. No existen estudios de vigilancia que sean diagnósticos para esta forma de cefalea, y la definición de la enfermedad depende casi exclusivamente de la sintomatología, que como ya se ha mencionado, no difiere de la migraña. Debido a la ausencia de rasgos específicos de la enfermedad, varias cefaleas secundarias pueden tener una forma de presentación similar a la CT. A pesar de las escasas fundaciones científicas dedicadas al estudio tanto de los mecanismos de producción como de los tratamientos de la CT, es posible un buen control de estos pacientes a pesar de los escasos avances terapéuticos realizados en los últimos años.

CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En comparación con la primera clasificación de la International Headache Society (IHS), los criterios diagnósticos generales para la CT en la ICHD-2 son los mismos que en la ICHD-1. El único cambio es la subdivisión de la CT en tres grupos en función de la frecuencia de la cefalea. El subtipo crónico es una patología grave que modifica de forma importante la calidad de vida, causa una importante incapacidad y supone unos costes socioeconómicos sustanciales. Dentro del subgrupo episódico, sin embargo, la incapacidad así como la fisiopatología difieren entre personas con episodios ocasionales y episodios frecuentes de CT. En la ICHD-2 se ha decidido, por tanto, subdividir la cefalea tensional episódica (CTE) en un *subtipo infrecuente* con episodios de cefalea en un número inferior a uno por mes, y un *subtipo frecuente* (Cuadro 56.1). El subtipo infrecuente tiene un impacto muy bajo en los afectados y no merece mucha atención por parte de los profesionales médicos. Sin embargo, los que sufren el subtipo frecuente pueden presentar una incapacidad importante que, a veces, justifica costosos fármacos y medicación profiláctica.

Dado que la sensibilidad a la palpación manual es el criterio más útil (Bendsten et al 1996a, Jensen 1996) para diferenciar los subrupos de CT, los pacientes se dividen en función de la presencia o no de una «sen-

Cuadro 56.1•Criterios diagnósticos de la ICHD-2 de la cefalea de tipo tensional

2.1•Cefalea de tipo tensional episódica infrecuente

A. Por lo menos 10 episodios con una frecuencia inferior a un día al mes (menos de 12 días al año) y cumplir los criterios B a D

2.2 Cefalea de tipo tensional episódica frecuente

A. Por lo menos 10 episodios con una frecuencia superior a un día pero inferior a 15 días, al mes durante por lo menos 3 meses (más de 12 y menos de 180 días al año), y cumplir los criterios B a D

2.3•Cefalea de tipo tensional crónica

A. Cefalea que aparece más de 15 días al mes con una media superior a 3 meses (más de 180 días al año)* y cumplir los criterios B a D
B. La duración de la cefalea puede ser de horas o bien continua
C. Acompañada de:
   1.•Uno de los siguientes síntomas: fotofobia, fonofobia, sensación nauseosa leve
   2.•Ausencia de náuseas de intensidad moderada a importante y vómitos

2.4•Probable cefalea de tipo tensional

A. Episodios que cumplen por lo menos uno de los criterios B a D para 2.1, 2.2 o 2.3
B. Episodios que no cumplen los criterios de 1.1 «Migraña sin aura»
C. Cefalea de 30 minutos a 7 días de duración
D. Dolor con por lo menos dos de las siguientes características:
   1.•Carácter opresivo o constrictivo (no pulsátil)
   2.•Intensidad leve-moderada (limita la actividad pero no la impide)
   3.•Localización bilateral
   4.•No se agrava al subir escaleras o al realizar similares actividades físicas rutinarias
E. Cualquiera de los siguientes:
   1.•Ausencia de náuseas y vómitos (puede presentar anorexia)
   2.•Ausencia de fotofobia y fonofobia, o bien uno de ellos de forma excluyente
F. Cefalea no secundaria a otros procesos
   2.X.1.•Asociada a dolor a la palpación pericraneal
      A.•Cumple los criterios para 2.X
      B.•Sensibilidad a la palpación manual pericraneal aumentada
   2.X.2.•No se asocia con dolor a la palpación pericraneal
      A.•Cumple los criterios para 2.X
      B.•No se asocia con un aumento de la sensibilidad pericraneal

X se sustituye por los correspondientes dígitos de episódica infrecuente (1), episódica frecuente (2) y crónica (3).
**International Headache Society (2004).*

sibilidad pericraneal aumentada». La sensibilidad pericraneal se objetiva fácilmente a la palpación manual por medio de pequeños movimientos rotatorios, ejerciendo una presión firme (si es posible, con la ayuda de un palpómetro) con el segundo y tercer dedos sobre los músculos frontal, temporal, masetero, pterigoideo, esternocleidomastoideo, esplenios y trapecio. La sensibilidad local de cada músculo puede determinarse en una escala entre 0 y 3, obteniendo al sumarse la puntuación total de sensibilidad a la palpación en cada individuo (Jensen 1990). Ésta ha demostrado ser una subdivisión clínica válida, pero la mayoría de los pacientes con incapacidad (p. ej., los pacientes con cefalea frecuente o CT) presentan una sensibilidad a la palpación pericraneal anómala y así califican al tercer dígito el código 1 (Jensen et al 1993a). Esto y el hecho de que tanto las características clínicas, los trastornos fisiopatológicos y la respuesta al tratamiento son similares entre ambos subgrupos (Schoenen et al 1991a) deja abierta la cuestión de la utilidad de tal subdivisión. Existe una razón para creer que, con los criterios diagnósticos utilizados para la CT entre los pacientes catalogados de CTE se encuentran casos leves de migraña sin aura. La experiencia clínica apoya esta sospecha, sobre todo en los pacientes que también presentan ataques de migraña. Algunos pacientes, pueden presentar características fisiopatológicas características de los ataques de migraña (Schoenen & Wang 1997). Además, en los sujetos de la población general afectados de CT la migraña acontece en un porcentaje no despreciable:

- Empeoramiento con el ejercicio físico rutinario, 27,7%.
- Características pulsátiles, 17,5%.
- Anorexia, 18,2%.
- Fotofobia, 10,6%.
- Cefalea unilateral, 10%.
- Náuseas, 4,2% (Rasmussen et al 1991a).

Debido a que una proporción importante de pacientes pueden presentarse con síntomas atípicos, el diagnóstico de la CTE puede ser difícil de diferenciar de una migraña sin aura (IHS código 1.1) o de un trastorno orgánico cerebral (Göbel et al 1992, Schoenen & Jensen 1999). Por otro lado, el diagnóstico de cefalea de tipo tensional crónica (CTC) parece sencillo en la mayoría de los casos que tienen un curso clínico prolongado, aunque algunos pacientes pueden presentar características migrañosas (véase anteriormente)(Solomon et al 1992). Además, la inclusión del código 1.5.1 (migraña crónica) en el ICHD-2 plantea el problema del diagnóstico diferencial entre éste y el código 2.3 (cefalea de tipo tensional crónica). Ambos diagnósticos requieren una cefalea (reuniendo los criterios de migraña o cefalea de tipo tensional respectivamente) por lo menos 15 días al mes. Por tanto, teóricamente es posible que un paciente tenga ambos diagnósticos. Tras esta consideración, se han propuesto unos nuevos criterios diagnósticos más estrictos para la «cefalea de tipo tensional» en el Apéndice 2 del ICHD-2. Serían precisos futuros estudios que comparen pacientes diagnosticados según criterios explícitos con otros diagnosticados según los citados en el apéndice (p. ej., tres en vez de dos de las siguientes características del dolor):

- Afectación bilateral.
- De características opresivas y no pulsátiles.
- Intensidad moderada a leve.
- No empeoramiento con el ejercicio físico.

Además, no deben asociar náuseas, vómitos, fonofobia o fotofobia. Esto concierne no sólo a la clínica sino también a los mecanismos fisiopatológicos y a la respuesta al tratamiento. Muchos pacientes con CTC abusan de fármacos en la fase aguda (p. ej., combinando analgésicos). Cuando se reúnen los criterios B (dosis y duración de la ingesta de sustancias) para cualquiera de las subformas del código 8.2 del ICHD-2 (cefalea con abuso de fármacos), se codifica por defecto como 2.4.3 (probable cefalea tipo tensional crónica) más 8.2.7 (probable cefalea con abuso de fármacos). Al cabo de 2 meses, si se siguen cumpliendo estos criterios tras el cese del abuso de fármacos, se establece el código 2.3 (cefalea de tipo tensional crónica) y se descarta el 8.2.7. Si antes de 2 meses, mejoran los síntomas, el diagnóstico corresponde al código 8.2 (cefalea por abuso de fármacos) y se descarta el código 2.4.3. En la mayoría de pacientes, la CT evoluciona con el tiempo de una forma episódica a una crónica (Schoenen & Jensen 1999). Sin embargo, si la cefalea cumple los criterios A-E para la CTC, claramente, diaria y sin remisión en los 3 días posteriores a su inicio, se diagnostica con el código 4.8 de la ICHD-2 (cefalea diaria nueva persistente), otra entidad heterogénea.

EPIDEMIOLOGÍA

En un estudio poblacional, la prevalencia de vida de la CT fue del 79%, con un 3% de afectados de CTC (p. ej., cefalea más de 15 días al mes) (Rasmussen et al 1991b). En un estudio longitudinal de una cohorte de niños en Nueva Zelanda, la prevalencia en el primer año a la edad de 26 años fue del 11,1% para la CT, en comparación con un 3,2% para la migraña y un 4,3% para la cefalea combinada (Waldie & Poulton 2002). La llamada «cefalea diaria crónica», en la que los pacientes tienen al menos 15 episodios de cefalea al mes, afecta a más del 4% de la población general. Comprende la mayoría de pacientes con migraña cronificada o CT debida a abuso de fármacos, pero también pacientes con CTC, migraña crónica (ICHD-2 1.5.1) y una minoría compleja de pacientes que presentan una cefalea persistente diaria de reciente aparición (ICHD-2 4.8). La prevalencia de la CT es mayor en las mujeres que en los hombres, y disminuye con la edad. En las clínicas especializadas en cefalea, la proporción de pacientes diagnosticados de CT es variable, pero, en general, se sitúa en torno al 25% (Leone et al 1995).

FISIOPATOLOGÍA

Todavía es un tema de debate si el dolor en la CT se origina de los tejidos miofasciales o por mecanismos centrales a nivel cerebral. La dificultad para encontrar poblaciones homogéneas de pacientes debido a la falta de especificidad de las características clínicas y los criterios diagnósticos obstaculizan el avance de las investigaciones. El consenso actual, no obstante, se inclina a considerar que los mecanismos del dolor periférico tienen un papel en los códigos 2.1 (cefalea de tipo tensional episódica frecuente), mientras que los mecanismos de tipo central lo hacen en el código 2.3 (cefalea de tipo tensional episódica crónica). Se han publicado previamente revisiones extensas sobre la fisiopatología de la CT (Olesen & Schoenen 1999, Schoenen 1993a, Schoenen & Bendtsen 1999, Schoenen & Wang 1997, Vandenheede & Schoenen 2002). A continuación, se resumen los mecanismos fisiopatológicos conocidos, se presentan los datos más recientes y se propone un modelo patogénico.

Factores miofasciales

Actividad muscular y metabolismo

El grado de *actividad EMG* en los músculos pericraneales es superior a la media en los pacientes con CTC frente a los controles (Schoenen et al 1991a), pero no es el caso si únicamente se exploran unos cuantos músculos y ello no guarda ninguna relación entre el grado de la EMG y la presencia o intensidad de la cefalea (Schoenen & Wang 1997). En conclusión, el mayor engrosamiento de los músculos pericraneales se ha descrito en la CTC, pero de nuevo existe una pobre correlación con la intensidad de la cefalea (Ashina et al 1999a). En un estudio, las inyecciones de toxina botulínica disminuyeron tras 12 semanas el grado de actividad EMG del músculo temporal en los pacientes con CTC, pero no la cefalea (Rollnik et al 2001). En los períodos de reposo y ejercicio, los niveles de lactato en el músculo trapecio no diferían entre los pacientes con CTC y los voluntarios sanos; sin embargo, el aumento inducido por el

ejercicio a nivel del trapecio del flujo de sangre al músculo fue brusco en los pacientes, y se interpretó como una vasoconstricción simpática aumentada secundaria a una hiperexcitabilidad de las neuronas del SNC (Ashina et al 2002). También, a nivel de los puntos sensibles del músculo trapecio en los pacientes con CTC no se observó el aumento de los mediadores de la inflamación (Ashina et al 2003; Tabla 56.1). Evaluados conjuntamente, estos estudios no apuntan a que el aumento de la actividad, la inflamación muscular o las alteraciones en el metabolismo de los músculos pericraneales sean factores patogénicos relevantes en la CTC.

Sensibilidad a la palpación y umbrales de dolor

Dolor a la palpación pericraneal. El papel de los factores miofasciales en la CT se ha estudiado mediante la determinación de la sensibilidad pericraneal a la palpación manual o la percepción de dolor/umbrales de tolerancia con el algómetro de presión. Los resultados obtenidos con estos métodos no son superponibles por razones metodológicas. Los umbrales de dolor por presión (UDP) suelen registrarse a partir de una o dos localizaciones craneales, principalmente en la zona temporal anterior que suele ser un punto concreto con una baja sensibilidad a la palpación manual en los pacientes con CT (Jensen et al 1993). Las puntuaciones en la sensibilidad a la palpación manual suelen sumarse a partir de varias localizaciones pericraneales. Sin embargo, existe una relación inversa significativa entre la sensibilidad local y los UDP (Bendtsen et al 1996c, Bovim 1992, Jensen & Rasmussen 1996, Jensen et al 1998, Langemark et al 1989).

Dolor a la palpación manual. Se determina a nivel de siete localizaciones (en los músculos frontal, temporal, masetero, pterigoideo, esternocleidomastoideo, esplenio y trapecio) de forma bilateral, con valores de puntuación entre 0 y 3, y obteniendo con la suma de los valores una «puntuación total del dolor a la palpación» (TTS) que ha demostrado ser fiable (Bendtsen et al 1995). La sensibilidad a la palpación pericraneal está aumentada durante los intervalos libres de cefalea (Jensen et al 1993), Langemark & Olesen 1987) y aumenta todavía más en el momento de la cefalea (Jensen 1995) en la mayoría de los pacientes con CT (véase más adelante el tercer dígito del código 1). Sin embargo, las puntuaciones medias de la CT no sobrepasan el 30% del máximo posible, y sólo están ligeramente por debajo de los valores presentados por el grupo control de sujetos sin cefalea (Jensen 1995); por ejemplo, la sensibilidad a la palpación del cuello a nivel pericraneal y del hombro resultó ser normal en un reciente estudio sobre una extensa cohorte finlandesa de niños de 12 años de edad afectados de CT (Anttila et al 2002; Tabla 56.1). Bendtsen et al (1996a) describieron una curva de respuesta a estímulos lineal y anómala para la presión en respuesta al dolor, registrada a nivel del músculo temporal en los pacientes con CTC así como una correlación con el grado de sensibilidad al dolor. En los pacientes con fibromialgia también se encontró una alteración similar (Bendtsen et al 1997a). Esta alteración cualitativa de la respuesta podría ser producida por la actividad en las aferencias mecanosensitivas de umbral bajo (MUB), que no suelen mediar el dolor (Bendtsen et al 1996a, Yu & Mense 1990, Tunks et al 1988), pero tienen una función de respuesta al estímulo lineal similar. La sensibilización central tras un elemento nociceptivo a nivel periférico potente puede, sin embargo, desenmascarar sinapsis ineficaces previas, y producir así nuevos contactos efectivos entre las aferencias MUB y las neuronas superficiales del asta posterior que, habitualmente, reciben información por medio de los mecanorreceptores de umbral alto (Wall 1977, Woolf 1983). Se consideró entonces que la alteración cualitativa de la nocicepción de los músculos sensibles reflejaba, probablemente, la sensibilidad central de unos nociceptores de segundo orden en los pacientes con dolor crónico miofascial.

Umbrales de dolor por presión. Los UDP determinados con un algómetro están, de media, descendidos en la CTC (Schoenen et al 1991b), pero la diferencia en los voluntarios sanos es menos marcada que la observada con la palpación manual. Al margen de los aspectos metodológicos mencionados, también podría deberse al hecho de que la mayor diferencia en la función de dolor por presión entre los músculos normales y los dolorosos se produce a unas intensidades moderadas que se exploran mejor con la palpación manual que con los algómetros de presión (Bendtsen et al 1996a). En la CTE, los umbrales de detección del dolor en las localizaciones cefálicas no suelen ser diferentes de los que presentan los controles sanos (Bovim 1992, Drummond 1987, Jensen et al 1993, 1998, Petersen et al 1992). Los UDP en la CTC también estaban alterados a nivel de las localizaciones extracefálicas, por ejemplo, en el tendón de Aquiles (Schoenen et al 1991b), en los músculos paravertebrales (Langemark et al 1988) y en los dedos (Drummond 1987, Langemark et al 1989). Esto sugeriría que la disrupción difusa de los sistemas de modulación del dolor central es una de las características distintivas de la CTC. Los UDP son menores en el cráneo que en las extremidades (Petersen et al 1992), y ello puede explicar la razón de que el descenso generalizado de los umbrales de dolor (sensibilidad aumentada) produce cefalea sin asociar dolor en otras localizaciones del organismo (Olesen & Schoenen 1993b). En la fibromialgia, los UDP se mantienen sin cambios o descendidos durante la contracción isométrica del músculo, lo cual contrasta con el manifiesto aumento en los controles sanos y favorece la sensibilización central (Kosek et al 1996). Se han demostrado recientemente idénticas variaciones anómalas de los UDP inducidas por la contracción en los pacientes con CTE a nivel del músculo temporal y en pacientes afectados de CTE y fibromialgia sobre los músculos temporal y del antebrazo, sugiriendo la sensibilización de los nociceptores de segundo orden del trigémino en el anterior, y la sensibilización de ambos nociceptores de segundo orden del trigémino y de la médula espinal en el último (Proietti-Cecchini et al 1997, Vanden Driessche 2003; Tabla 56.1). Sin embargo, los experimentos locales con modelos de dolor en los que se inyectan diferentes sustancias algogénicas en los músculos trapecios, demuestra que los pacientes con CTE tienen, de una forma significativa, más dolor local que los controles sanos, pero ninguno de estos grupos desarrollaba cefalea (Moerk et al 2001). La suma ya sea temporal o espacial de los estímulos periféricos o ambos por aislado, desempeña un papel en los mecanismos de producción de la CTE en sujetos predispuestos.

Reflejos y vías nociceptivas

Los reflejos del tronco del encéfalo representan unas valiosas herramientas no invasivas para estudiar el procesado a nivel central de la información sensorial procedente de la región cefálica. El reflejo de flexión obtenido en el músculo bíceps femoral tras la estimulación eléctrica del nervio sural es un reflejo nociceptivo mediado por la médula espinal.

Períodos silentes exteroceptivos en el músculo temporal

Los estímulos dolorosos del territorio trigémino inducen dos supresiones consecutivas en la actividad voluntaria del EMG a nivel de los músculos oclusores de la mandíbula (temporal y masetero) denominados ES1 y ES2, mediadas respectivamente por circuitos interneuronales del tronco del encéfalo oligosináptico y polisináptico (Langemark et al 1989, Godaux & Desmedt 1975). El segundo período silente exteroceptivo temporal (ES2) se ha encontrado ausente o disminuido por varios grupos de investigadores (Göbel 1992, Nakahima & Takahashi 1991, Schoenen 1993b, Schoenen et al 1987, 1991a, Wallasch et al 1991, Wang & Schoenen 1994) en los pacientes con CTC, lo que conduce a la hipótesis de que las interneuronas inhibidoras (Schoenen et al 1987) podrían estar activadas de forma inapropiada debido a un control anómalo en sentido descendente a partir del sistema límbico (sustancia gris periacueductal, amígdala, hipotálamo y córtex orbitofrontal) vía los

Tabla 56.1•Últimos hallazgos fisiopatológicos en la CTC

Objeto de estudio	Hallazgos	Interpretación	Autores
Factores miofasciales			
Sensibilidad pericraneal en niños de 12 años con CT (cuello y hombros)	Normal (↑ ¡en la migraña!)	En la CT infantil, los factores miofasciales no están implicados	Anttila et al 2002
Flujo sanguíneo y niveles de lactato durante el ejercicio a nivel de la zona dolorosa en el músculo trapecio	↓ del aumento de flujo sanguíneo Niveles de lactato sin alteraciones (valores normales)	↑ de la vasoconstricción simpática secundaria a la hiperexcitabilidad de las neuronas del SNC Metabolismo muscular normal	Ashina et al 2002a
Mediadores de la inflamación en la zona dolorosa del músculo trapecio (catéter de microdiálisis)	Normal en reposo y durante el ejercicio	Ausencia de inflamación miofascial local	Ashina et al 2003
Umbrales de dolor a la presión durante la contracción isométrica de los músculos temporal y extensores de los dedos	↑ en voluntarios sanos En la CTC no están ↑ a nivel temporal En la fibromialgia no están ↑ a nivel temporal y en antebrazo	Sensibilización de los nociceptores centrales del trigémino en la CTC, de los nociceptores del trigémino y medulares en la fibromialgia	Vanden Driessche 2003
Mediadores			
Papel del NO en la CTC			
Provocación de la cefalea tras la administración de nitroglicerina	Producción de cefalea tensional precoz y retardada	Hipersensibilidad al NO	Ashina et al 2000a
Acción de la nitroglicerina sobre el dolor pericraneal	Ninguna, tanto a nivel pericraneal como periférico	Sin sensibilización periférica/central de las vías miofasciales pericraneales	Ashina et al 2000b
Acción de los inhibidores de la NOS en la cefalea	Reducción (al igual que en la migraña)	Hipersensibilidad al NO	Ashina et al 1999c
Acción de los inhibidores de la NOS sobre la tensión muscular y sensibilidad a la palpación	Reducción de la tensión muscular; no significativa sobre la sensibilidad a la palpación	? ↓ Ausencia de sensibilización periférica/central de las vías miofasciales pericraneales	Ashina et al 1999b
Papel del CGRP			
Niveles plasmáticos de CGRP (vena mediana cubital)	Normal salvo en la cefalea pulsátil	CT pulsátil relacionada fisiopatológicamente con la migraña	Ashina et al 2000c
Acción de la nitroglicerina sobre los niveles plasmáticos de CGRP (vena mediana cubital)	Ninguna	Ausencia de activación del sistema trigeminovascular	Ashina et al 2001
Papel de la serotonina			
Alteraciones de los niveles séricos de hormona del crecimiento, ACTH y prolactina inducidos por sumatriptán	Cambios bruscos	↓ de la sensibilidad de los receptores 5-HT1_D	Rainero et al 2002
Estudios electrofisiológicos			
Potencial nociceptivo provocado por láser	↑ de la amplitud de N2a-P2, en relación a la puntuación global de la sensibilidad a la palpación (los umbrales del dolor al calor por láser fueron normales)	Sensibilización central	De Tommaso et al 2003b
Provocación eléctrica del músculo temporal/supresión exteroceptiva del músculo masetero	↓ de la duración de ES2 con mayor predominio en la CTC que en la CTE (↓ también en los ataques de migraña)	↓ de la actividad inhibidora interneuronal del tronco encefálico	Tataroglu et al 2002 De Tommaso et al 2003a
Supresión exteroceptiva provocada por láser del músculo temporal	Supresión exteroceptiva provocada por láser normal	Supresión exteroceptiva nociceptiva específica sin cambios	De Tommaso et al 2003a
Estudios psicológicos			
Escala de depresión de Beck	↑ de las puntuaciones, CTC > CTE	Ánimo depresivo proporcional a la frecuencia de la cefalea	Yücel et al 2002
Cuestionario tridimensional de la personalidad	↑ de las conductas evitativas del dolor	Puede traducir una ↓ de la serotonina en el SNC	Di Piero et al 2001
Desarrollo de CT con la introducción de un elemento de estrés psicológico	Desarrollo de CT en los sujetos con depresión y predisposición a la cefalea	La presencia de una depresión previa favorece la CT inducida por el estrés	Janke et al 2004

ACTH, hormona adrenocorticotropa; CGRP, péptido relacionado con el gen codificante de la calcitonina; CTC, cefalea de tipo tensional crónica; CTE, cefalea de tipo tensional episódica; NO, óxido nítrico; NOS, óxido nítrico sintetasa.

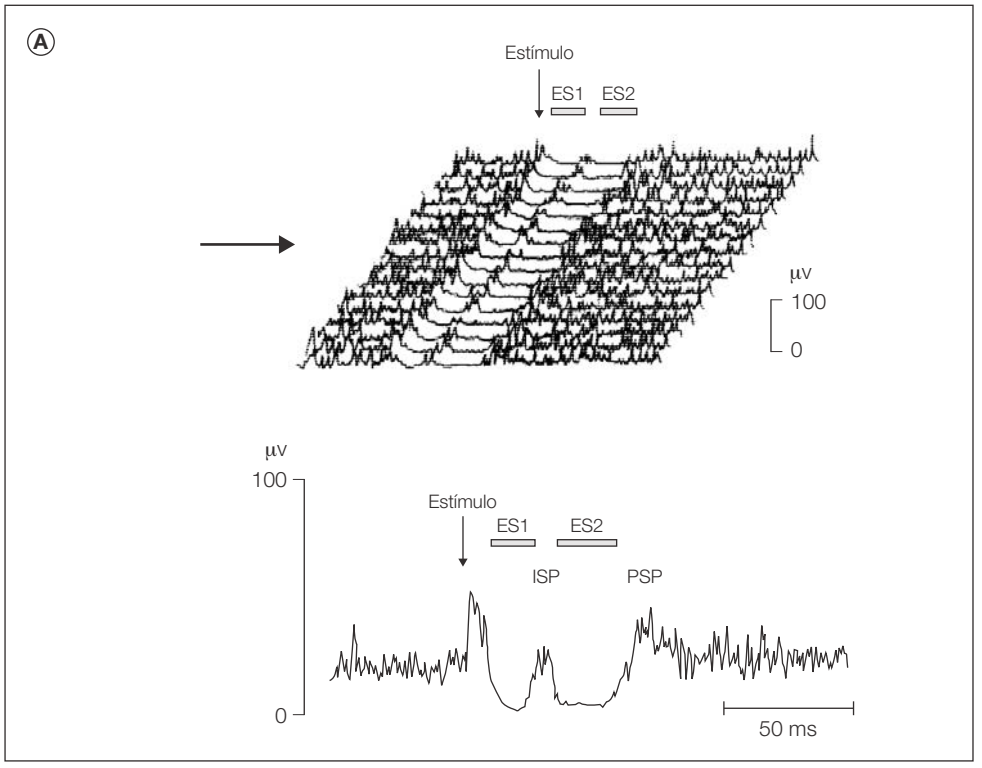
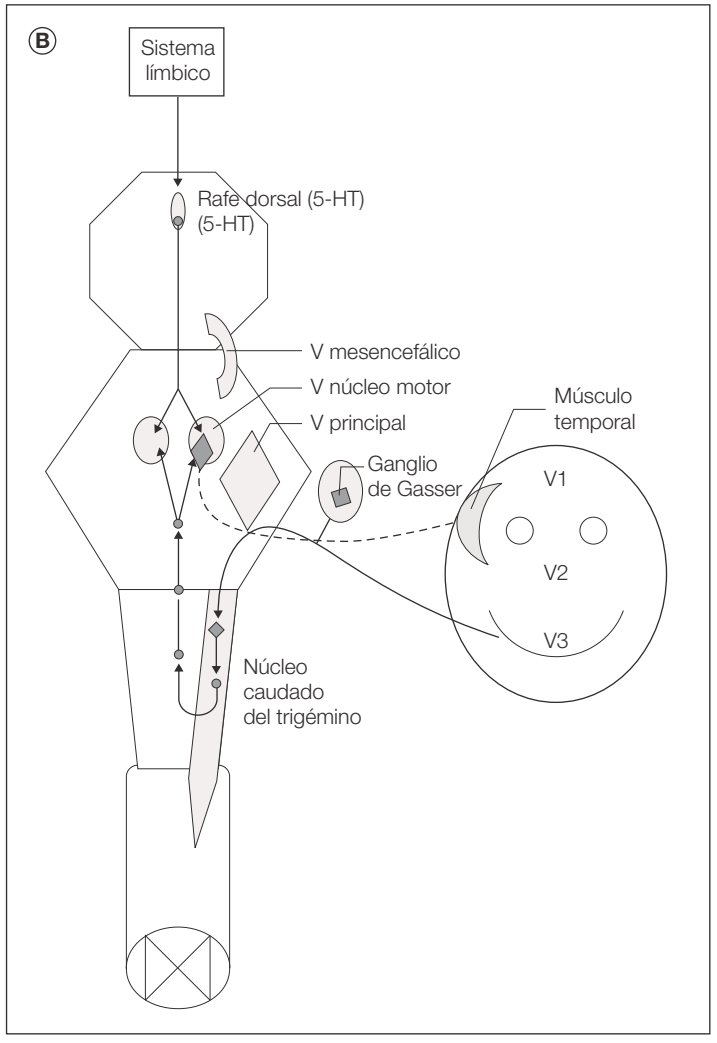


Fig. 56.1•A Registro de la supresión exteroceptiva de los músculos involucrados en la oclusión voluntaria de la mandíbula. El trazado superior muestra las 16 curvas individuales mientras que la actividad media global se muestra en el trazado inferior. ES1, ES2, períodos de supresión exteroceptiva 1 y 2; ISP período de intersupresión; PSP, período de postsupresión. **B** Diagrama de las principales transmisiones anatómicas y neurotransmisores que participan en la supresión exteroceptiva de los músculos oclusores de la mandíbula. Según los resultados obtenidos en animales y en humanos, las aferencias serotoninérgicas probablemente disminuyen la excitabilidad de las interneuronas inhibitorias vía los receptores 5-HT. (A Reproducido de Bendtsen et al 1993. Copyright 1993, con permiso de Blackwell Publishing Ltd.)



núcleos mayores del rafe (Fig. 56.1). En los pacientes con CTE, la duración del ES2 es normal (Nakahima & Takahashi 1991, Schoenen et al 1991a, Wallasch et al 1991).

Aunque los estudios recientes confirman la reducción de la duración del ES2 en la CTC (De Tommaso et al 2003a, Tataroglu et al 2002; Tabla 56.1), el ES2 resultó ser normal en otros estudios (Aktekin et al 2001), Bendtsen et al 1996d, Lipchik et al 1997, 2000, Zwart & Sand 1995), y también la supresión precoz provocada con láser a nivel del músculo temporal (De Tommaso et al 2003a). Tales discrepancias podrían deberse a factores metodológicos y/o relacionados con el paciente (Schoenen & Bendtsen 1999). Los resultados de la modulación farmacológica del ES2 sugieren que las interneuronas inhibidoras median el ES2 y que se inhiben por vías serotoninérgicas y se activan por mecanismos colinérgicos nicotínicos (Schoenen et al 1992), todo ello parcialmente apoyado por el hallazgo de que la amitriptilina (un inhibidor combinado de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina) reduce el ES2 en los pacientes con CTC (Bendtsen et al 1996e).

Reflejo del parpadeo

Los estudios sobre el reflejo del parpadeo, mediado por las neuronas excitatorias bulbopontinas, no han aportado mucho a la comprensión de la patogénesis de la CT. El ciclo de recuperación tras la doble estimulación supraorbitaria estaba disminuido en los pacientes con CT, lo que sugería una excitabilidad reducida de las neuronas excitatorias del tronco del encéfalo (Aktekin et al 2001). El hallazgo de una correlación positiva entre la latencia R1 y la duración de la enfermedad en la CT (Sand & Zwart 1994) podrían indicar que la hipoactividad de las neuronas del tronco del encéfalo se desarrolla con el tiempo. Últimamente, se ha desarrollado un método que permite una mejor identificación de los componentes específicos de la nocicepción del reflejo del parpadeo (Kaube et al 2000), pero hasta ahora se ha utilizado principalmente en pacientes con migraña.

Reflejo de flexión del bíceps femoral

Langemark et al (1993) encontraron un umbral descendido del reflejo nociceptivo de flexión en pacientes afectados de CTC en comparación con los controles así como umbrales de tolerancia al dolor menores. La pendiente de la curva de tasa de respuesta al dolor en la escala analógica visual e intensidad del estímulo fue, asimismo, más pronunciada en los pacientes con CTC. Estos hallazgos podrían explicarse por una disfunción de los sistemas antinociceptivos endógenos con una disminución del tono y activación del control inhibitorio descendiente.

Potenciales nociceptivos provocados por láser

Los potenciales corticales provocados por la estimulación supraorbitaria de calor con láser en la CTC presentan una amplitud aumentada, proporcional al aumento de la puntuación total del dolor a la palpación (De Tommaso et al 2003b; Tabla 56.1). En comparación, en el mismo estudio los umbrales del dolor al calor fueron normales. Los autores concluyen que sus resultados eran compatibles con la sensibilización central en las estructuras del trigémino que procesan el dolor.

Neurotransmisores

El trinitrato de gliceril (NTG), un donante de óxido nítrico (NO), es capaz de inducir cefalea de forma inmediata, se cree que debido a la vasodilatación y a un ataque de migraña típica retardado en pacientes migrañosos (Thomsen et al 1994). El NTG también causa una cefalea súbita en pacientes con CTC, y produce, tras varias horas, una cefalea de tipo tensional comparable a la que habitualmente presentan los pacientes (Ashina et al 2000a) sin un aumento concomitante del dolor a la palpación pericraneal (Ashina et al 2000b). Esto sugiere que, al igual que la migraña, la CTC se asocia con la supersensibilidad al NO, hecho apoyado por la reducción de la cefalea y de la tensión muscular tras la administración del inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico (NOS), el hidrocloro N^G-monometil-L-arginina, L-NMMA (Ashina et al 1999b, 1999c; Tabla 56.1).

Neuropéptidos

El péptido relacionado con el gen que codifica la calcitonina (CGRP), es uno de los transmisores del sistema trigeminovascular, y sus niveles en plasma están elevados durante los ataques de migraña y cefalea en racimos (véase Capítulo 55). En la CTC, los niveles plasmáticos de CGRP son en conjunto normales, independientemente del estadio de la cefalea, pero entre los ataques se encuentra aumentado en los pacientes con un dolor de características pulsátiles (Ashina et al 2000c). Esto sugiere que ciertos pacientes que reúnen los criterios de la IHS para la CT comparten la misma fisiopatología que la migraña en el caso de presentar características pulsátiles (véase anteriormente). Curiosamente, una proporción no despreciable de pacientes con CTC mejoraron tras la inyección subcutánea de sumatriptán en un estudio controlado (Ashina et al 2001), y en otro estudio realizado en 15 pacientes con CT (Rainero et al 2002), el sumatriptán redujo la aparición de cefalea de forma significativa (30%) frente a placebo (8%). Por el contrario, no se detectaron cambios en el nivel plasmático de CGRP tras administrar NTG en los pacientes con CTC (Ashina et al 2001; Tabla 56.1).

Los niveles plasmáticos de sustancia P, neuropéptido Y y péptido vasoactivo intestinal no diferían significativamente entre los pacientes con CT y los sujetos sanos, ya sea a nivel de la circulación craneal como periférica, y estos niveles no guardan relación con la presencia o ausencia de cefalea (Ashina et al 1999d). Sin embargo, en un estudio realizado por Mazzotta et al (1997), se encontraron niveles elevados de sustancia P en las plaquetas, y niveles descendidos de β-endorfina en las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de los pacientes con CTE. En este estudio, la sustancia P y la β-endorfina se correlacionaban de forma inversa, y los UDP se correlacionaban negativamente con los niveles de sustancia P. Los niveles de met-encefalinas en el líquido cefalorraquídeo están aumentados en la CTC (Langemark et al 1995), reforzando la hipótesis del desequilibrio entre los mecanismos pronociceptivos y antinociceptivos.

Serotonina (5-hidroxitriptamina)

Los resultados obtenidos a partir del metabolismo de la 5-HT son en parte contradictorios en la CT, pero tienden a mostrar un aumento del recambio de 5-HT opuesto a los hallazgos en la migraña. Los niveles de 5-HT en plasma y plaquetas están elevados en los pacientes con CTE, mientras que la metabolización periférica de la 5-HT parece ser normal en los pacientes con CTC (Bendtsen et al 1997b, Shimomura & Takahashi 1990). Otros equipos han descrito niveles disminuidos de 5-HT en las plaquetas en los pacientes con CTE (Leira et al 1993, Mazzotta et al 1997, Shulka et al 1987). La recaptación de la 5-HT plaquetar se encontró descendida en la CTE, pero normal en la CTC. Los niveles de 5-HT en plasma aumentaron durante un ataque de cefalea en un grupo mixto de pacientes (CTE y CTC) (Jensen & Hindberg 1994), y se encontró una correlación negativa significativa entre el nivel plasmático de 5-HT y la frecuencia de la cefalea (Bendtsen et al 1997b). Rainero et al (2002) encontró respuestas bruscas de hormonas antihipofisarias tras la administración de sumatriptán en los pacientes con CTC, y concluyó que los receptores de 5-$HT1_D$ hipotalámicos tenían una sensibilidad reducida.

Estudios psicológicos

Diversos estudios (Schoenen & Wang 1997) incluyendo uno reciente (Yücel et al 2002) han descrito puntuaciones elevadas en las escalas de depresión en la CTC (Tabla 56.1), pero es difícil determinar qué proporción es de origen primario y cuál es secundaria. Di Piero et al (2001), emplearon el cuestionario tridimensional de personalidad de Cloninger y encontraron unas puntuaciones significativamente elevadas en relación con la evitación del daño en la CT, que se cree es consecuencia de la transmisión serotoninérgica (Tabla 56.1). Por el contrario, los pacientes con migraña tienen altas puntuaciones en la evitación del dolor, búsqueda «nueva» y persistencia. A partir de estudios realizados a principios de la década de 1990, existen evidencias de que la cefalea crónica recurrente, principalmente la CTC, se asocia con una frecuencia elevada así como con varios acontecimientos vitales menores y los problemas cotidianos (DeBenedittis & Lorenzetti 1992). Más recientemente, se demostró (Janke et al 2004) que la depresión favorece claramente la aparición de cefalea durante un proceso estresante psicológico en sujetos con tendencia a presentar cefalea. Sin embargo, todavía no se ha probado si el ánimo depresivo, sin una clara depresión, también es un factor causal primario para la cefalea de tipo tensional (Schoenen 2004).

Genética

No hay datos acerca de genotipos específicos en la cefalea de tipo tensional, pero se encontró un riesgo familiar aumentado en la CTC en un estudio (Östegaard et al 1997). Curiosamente, la mencionada evitación a la lesión –un rasgo asociado con la personalidad ansiosa– se ha asociado con un locus del cromosoma 8p21 (Cloninger et al 1998, Zohar et al 2003) que, hasta el momento, todavía no se ha examinado en la CT.

Modelo sobre la patogénesis de la CT

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de las alteraciones fisiopatológicas encontradas en la CT, proponemos el siguiente modelo como hipótesis

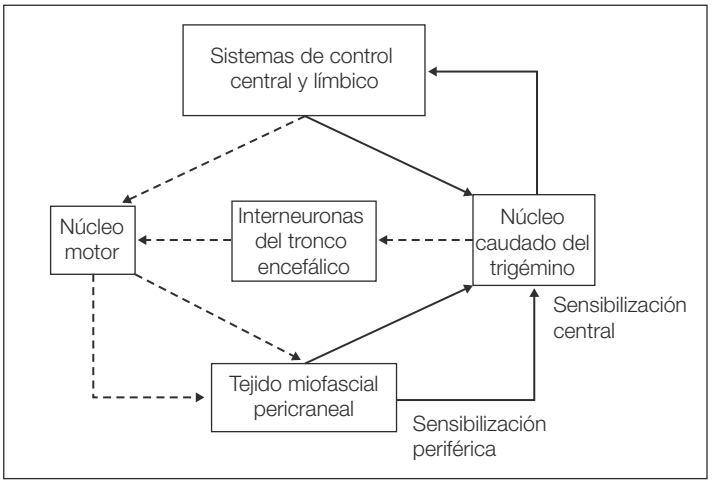


Fig. 56.2•Modelo fisiopatológico de la cefalea de tipo tensional. (Adaptado de Olesen & Schoenen 1999. Copyright 1999, Lippincott Williams and Wilkins.)

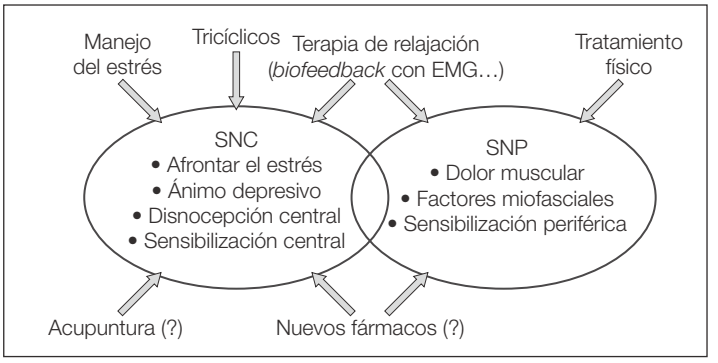


Fig. 56.3•Repercusiones fisiopatológicas atribuidas a los tratamientos preventivos en la cefalea de tipo tensional.

de trabajo (Olessen & Schoenen 1999; Fig. 56.2). La CT puede ser el resultado de la interacción entre los cambios en el control descendente de los nociceptores del trigémino de segundo orden, a nivel del tronco del encéfalo e interrelacionados con cambios periféricos como la sensibilidad dolorosa miofascial y la tensión de los músculos pericraneales. Un episodio agudo de CTE puede suceder en muchos individuos que, por otro lado, están completamente sanos. Esto puede acontecer tras un estrés físico (habitualmente, junto con un estrés psicológico) o tras posturas laborales no fisiológicas. En estos casos, la nocicepción aumentada de los músculos en tensión puede ser la causa fundamental de la cefalea, favorecida posiblemente por un cambio central temporal en el control del dolor, debido al estrés. Los mecanismos emocionales aumentan la tensión muscular vía el sistema límbico y, al mismo tiempo, reducen el tono en el sistema antinociceptivo endógeno. Con la aparición de episodios más frecuentes de cefalea, los cambios a nivel central se incrementan progresivamente. La potenciación y/o sensibilización de las neuronas nociceptivas a largo plazo y la disminución de la actividad en el sistema antinociceptivo derivarían gradualmente a la CTC. Estos cambios centrales probablemente predominan en la CT frecuente y en la CTC. La importancia relativa de los factores periféricos y centrales puede, sin embargo, variar entre pacientes, y a lo largo del tiempo en el mismo paciente.

La compleja interrelación entre los diversos factores fisiopatológicos en la CT puede explicar la razón de que este trastorno sea tan difícil de tratar. Sugiere, ciertamente, que se deberían seguir varios abordajes terapéuticos de forma secuencial o en combinación. En el futuro, se deberían diseñar ensayos específicos con el fin de determinar si la importancia relativa de los mecanismos periféricos y centrales en los sujetos afectados tienen alguna relevancia en la elección terapéutica (Fig. 56.3). El manejo de la CT debe tratar por todos los medios de prevenir la cronificación.

TRATAMIENTO

Los tratamientos empleados en la CT pueden clasificarse de una forma esquemática en tratamientos a corto plazo o abortivos (fundamentalmente farmacológicos) de la crisis y tratamientos a largo plazo o profilácticos (farmacológicos y no farmacológicos) para prevenir la cefalea.

Fármacos en la fase aguda

En la CT se han realizado muchos estudios controlados sobre los *analgésicos simples* y *antiinflamatorios no esteroideos* (AINE), basándose en la crisis de cefalea como un modelo de dolor agudo. Varios de estos estudios cumplen los criterios recomendados para los ensayos con fármacos en la CT por la IHS (International Headache Society 1995). De estos estudios, se puede concluir que los AINE son los fármacos de primera elección. A partir de una revisión de los recientes ensayos controlados aleatorios que comparan varios AINE y analgésicos simples (Mathew & Schoenen 1999, Schoenen 2000), se obtuvo una clasificación jerárquica de sustancias teniendo en cuenta sus valores de eficacia (Fig. 56.4), aunque las diferencias observadas entre fármacos pueden ser pequeñas o variables. La aspirina (500 o 1.000 mg) es más efectiva para el alivio de la CT que el placebo; su eficacia es comparable a la del paracetamol 500 o 1.000 mg. En la mayoría de los ensayos, no obstante, los analgésicos simples fueron inferiores a los clásicos antirreumáticos AINE. El ibuprofeno, 400 o 800 mg es significativamente más efectivo que el placebo o el paracetamol 1.000 mg (Schachtel et al 1996). Incluso bajas dosis de ibuprofeno, como 200 mg, son superiores a la aspirina 500 mg (Nebe et al 1995). En los últimos años, se han publicado cinco ensayos comparativos de ketoprofeno (Dahlöf & Jacobs 1996, Lange & Lenz 1995, Mehlisch et al 1998, Steiner & Lange 1998, Vangeren et al 1996). Concluyeron que el ketoprofeno en dosis de 50 mg es más efectivo que el ibuprofeno 200 mg o el paracetamol en dosis de 1.000 mg; no obstante, el ketoprofeno en dosis de 25 mg no es superior a este último. La eficacia del ketoprofeno 12,5 mg no supera de forma significativa a la del placebo en un estudio, y tampoco el paracetamol en dosis de 500 mg. El naproxeno 550 mg proporciona una mayor analgesia en comparación

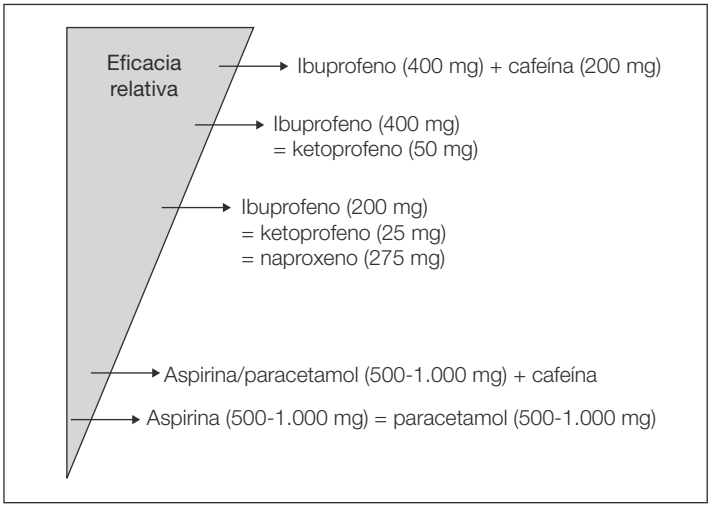


Fig. 56.4•Gradación jerárquica de los AINE según ocho ensayos aleatorios realizados sobre la cefalea de tipo tensional entre 1995 y 1997: desde la menor eficacia (abajo) hasta la mayor (arriba). (Modificado de Schoenen 2000.)

con el paracetamol o placebo, mientras que la dosis de 220 mg fue igual de efectiva que el ibuprofeno 200 mg (Autret et al 1997). Otros AINE, como el ketorolaco, el diclofenaco o la indometacina también son efectivos, pero están menos estudiados.

La eficacia terapéutica de los AINE en la CT, aunque indiscutible, debe revisarse. Por ejemplo, la baja proporción de pacientes que tras 2 horas de recibir el fármaco permanecen libres de dolor en la mayoría de los ensayos, evidencia una acción insuficiente de estos fármacos: 32% para ketoprofeno 50 mg, 28% si la dosis es de 25 mg; 17-22% para paracetamol 1.000 mg, frente a un 17% para placebo. Así, es evidente la necesidad de disponer de unos tratamientos más eficaces para la fase aguda de la CT, así como un tratamiento profiláctico en caso de crisis frecuentes. En la actualidad, el ibuprofeno (en dosis de 800 mg) puede considerarse de primera elección en la CT aguda (comprimidos necesarios para el tratamiento: entre 2 y 3 para conseguir alivio), seguido del naproxeno (825 mg), debido a una mejor tolerancia gastrointestinal en general. Varios estudios de vigilancia han demostrado, de hecho, que el ibuprofeno se asocia con un bajo riesgo de hemorragia gastrointestinal o perforación (*odds ratio* [OR] 2,9), mientras que el ketoprofeno implica un riesgo mucho mayor (OR 23,7) y el naproxeno se sitúa en un nivel intermedio (OR 9,1) (Garcia Rodriguez & Jick 1994, Langman et al 1994). Queda por determinar si los nuevos inhibidores de la COX-2, a los que se atribuye los menores efectos secundarios a nivel gastrointestinal, también son efectivos como analgésicos en la CT. En algunos pacientes, la combinación de analgésicos con cafeína, sedantes o tranquilizantes puede ser más efectiva que los analgésicos simples o los AINE, pero en la mayoría de los casos esta impresión se debe a una dosificación demasiado baja de estos últimos. Sin embargo, se ha demostrado en ensayos controlados que la adición de cafeína (130 o 200 mg) aumentaba de forma significativa la eficacia de los analgésicos simples (Migliardi et al 1994) y la del ibuprofeno (Diamond et al 2000). En la medida de lo posible, se debe evitar la combinación de analgésicos en la CT, debido al riesgo de dependencia, abuso de fármacos y cronificación de la cefalea. La administración tópica en la frente de bálsamo de tigre (Schattner & Randerson 1996) y aceite de menta piperita (Göbel et al 1996) mostraron unos resultados superiores a los de placebo en el tratamiento de la CT; no presentaban diferencias estadísticamente significativas respecto al paracetamol. No hay evidencias científicas sobre el uso de la mayoría de relajantes musculares en el tratamiento de la CT.

Tratamiento profiláctico

Los *antidepresivos tricíclicos* (ADT) son los fármacos más empleados, con mucho, en la primera línea del tratamiento de la CT. Sorprendentemente, se han realizado sólo unos pocos estudios controlados y no se ha encontrado una eficacia superior al placebo de forma unánime (Tabla 56.2). El inconveniente de estos estudios reside en el reducido tamaño de las muestras, unos parámetros de eficacia incorrectos y su corta duración. Sólo unos cuantos pueden considerarse apropiados según las guías de la IHS (International Headache Society 1995). Uno de los mayores problemas que surgen en los ensayos en los que se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el placebo y los tricíclicos consiste en evaluar si el efecto observado es clínicamente relevante. Por ejemplo, en un estudio (Göbel et al 1993) se seleccionó la reducción en la duración diaria media de la cefalea como un parámetro de eficacia principal. La amitriptilina reducía la duración diaria de la cefalea de 11,1 h/día a 7,9 h/día con una reducción media de 3,2 h. Este efecto fue significativamente diferente del placebo, pero la significación clínica de tal reducción es cuestionable. Sin embargo, en la práctica clínica los ADT siguen siendo los fármacos más útiles en el tratamiento profiláctico de la CTC o de la CTE frecuente. La amitriptilina es el que más se emplea. La clomipramina es ligeramente superior en eficacia, pero tiene más efectos adversos. La nortriptilina tiene pocos efectos secundarios. Otros antidepresivos (p. ej., doxepina, maprotilina o mianserina) pueden emplearse como segunda línea. La dosis inicial de tricíclicos debe ser baja: entre 10 y 25 mg de amitriptilina o clomipramina al acostarse. Muchos pacientes mejoran con una dosis tan baja. La dosis media de amitriptilina en la CTC, sin embargo, es de 75-100 mg/día (Couch & Micieli 1993). Si un paciente no mejora lo suficiente con esta dosis, se recomienda un ensayo con altas dosis de amitriptilina o clomipramina. Si la cefalea mejora por lo menos en un 80% tras 4 meses, resulta lógico intentar el tratamiento discontinuo farmacológico. Los descensos en la dosis diaria de un 20-25% cada 2-3 días evitan la aparición de cefalea de rebote. El mecanismo de acción de los antidepresivos en la CTC está todavía por determinar. Su efecto sobre la cefalea puede ser, en parte, independiente de su acción antidepresiva. Los ADT tienen una variedad de acciones farmacológicas como el aumento de la serotonina al inhibir su recaptación, liberación de endorfinas e inhibición de los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA); éstas desempeñan un papel en la transmisión del dolor, y pueden tener relevancia en la fisiopatología de la CT. La última generación de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., fluoxetina) todavía no han demostrado ser efectivos en la profilaxis de la CT. Por ejemplo, la paroxetina (20-30 mg/día) fue menos efectiva que la sulpirida (en dosis de 200-400 mg diarios) en el análisis de un estudio cruzado (Langemark & Olesen 1994). En otro estudio, no se demostró su utilidad en pacientes con CTC que no habían respondido a los ADT (Holroyd et al 2003). El citalopram no fue superior al placebo en un ensayo publicado por Bendtsen et al (1996b) (Tabla 56.2) en la que se encontró un mayor efecto de la amitriptilina. En la práctica clínica, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden emplearse en subgrupos de pacientes que no toleran los tricíclicos o que presentan sobrepeso.

En un ensayo cruzado, el fármaco espasmolítico *tizanidina* (en dosis de 6-18 mg/día) fue superior al placebo, pero este efecto no parece ser clínicamente útil en la mayoría de pacientes (Tabla 56.2). En los últimos años, la *toxina botulínica* se ha popularizado en el tratamiento de la cefalea crónica, sobre todo en Estados Unidos. El entusiasmo de algunos por este tratamiento contrasta con la falta de evidencias científicas para su uso en las cefaleas (Evers et al 2002). En la CTC, la toxina botulínica A fue superior al suero isotónico únicamente en un reducido ensayo (Smuts et al 1999; Tabla 56.2), y no pudo ser reproducido en el estudio realizado por Rollnik et al (2000). A raíz de estos resultados ambiguos, se realizó un extenso ensayo multicéntrico a nivel europeo con toxina botulínica, y no se vio una mayor eficacia de la toxina frente al suero salino isotónico, pero por razones comerciales todavía no se han publicado los resultados.

Tratamientos no farmacológicos

Técnicas psicológicas y conductuales

Existen sólidas evidencias científicas acerca de la utilidad de las terapias de *relajación* y *EMG con biofeedback* en el tratamiento de la CT. En estudios realizados sobre técnicas de relajación y/o EMG con *biofeedback*, se obtuvo con cada uno la reducción del 50% sobre la actividad de la cefalea. La mejoría fue similar para cada modalidad de tratamiento, pero significativamente mayor que la observada en pacientes no tratados o bien en pacientes con un *biofeedback* falseado o voluntario (Holroyd & Penzien 1986). No obstante, estos tratamientos no parecen ser intercambiables, pues algunos pacientes que fracasan con las técnicas de relajación pueden beneficiarse de un aprendizaje de EMG con *biofeedback*. Las intervenciones cognitivo-conductuales, como los *programas de manejo del estrés* pueden reducir de forma efectiva la actividad de la CT por sí mismas, pero parecen ser más útiles cuando se añaden al *biofeedback* o a las técnicas de relajación en el caso de pacientes con unos niveles de estrés cotidiano altos.

Tabla 56.2• Estudios controlados de fármacos profilácticos en la CT

Fármacos ensayados	N.º de pacientes	Resultados	Grado de significación	Referencias
		> 50% mejoría		Lance & Curran 1964
Amitriptilina (75 mg/día)		56%	*P* • 0,01	
Placebo (cruzado)	27	11%		
		Mejoría de la intensidad de la cefalea		Diamond & Baltes 1971
Placebo	29	33%	*P* • 0,05	
Amitriptilina 10 mg (hasta 6/día)	28	54%		
Amitriptilina 25 mg (hasta 6/día)	28	38%		
		Cambios en la duración media diaria		Göbel et al 1993
Placebo	29	Reducción de 0,28 horas	*P* • 0,001	
Amitriptilina (75 mg/día)	24	Reducción de 3,2 horas		
		Reducción del 50% en duración, frecuencia e intensidad		Pfaffenrath et al 1991
Placebo	64	21,9%	No significativo	
Amitriptilina (50-75 mg/día)	67	22,4%		
Amitriptilinóxido (60-90 mg/día)	66	30,3%		
Doxepina	23	Los días de duración de la cefalea disminuyen en un 15% con doxepina en comparación con placebo	*P* • 0,05	Morland et al 1979
Placebo (cruzado)				
Maprotilina (75 mg/día)	30	La intensidad de la cefalea disminuye en un 25% y los días libres de sintomatología aumentan en un 40% con maprotilina	*P* • 0,001	Fogelholm & Murros 1985
Placebo (cruzado)				
		Porcentaje de disminución de la intensidad (al día 43)		Langemark et al 1990
Placebo	36	49%	No significativo	
Clomipramina	28	57%		
Mianserina	28	54%		
Ensayo triple cruzado	34	Disminución de la duración e intensidad a las 4 semanas		Bendtsen et al 1996b
Placebo		10%		
Citalopram (20 mg/día)		23%	No significativo	
Amitriptilina (75 mg/día)		37%	*P* • 0,02	
		Porcentaje de días libres de sintomatología a las 6 semanas		Fogelholm & Murros 1992
Tizanidina (6-18 mg/día)		54,9%	*P* • 0,05	
Placebo (cruzado)		43,7%		
		Incremento de los días libres de sintomatología a los 3 meses		Smuts et al 1999
Toxina botulínica A (12 inyecciones; 100 unidades)	22	6	*P* • 0,05	
Suero salino isotónico	15	1		
		Disminución de la intensidad del dolor a los 3 meses	No significativo	Rollnik et al 2000
Toxina botulínica A (10 inyecciones; 20 unidades)	11	12%		
Suero salino isotónico	10	23%		

El *tratamiento de contacto limitado*, se basa en orientar al paciente en su domicilio por medio de cintas y material escrito, y en sesiones clínicas únicamente 3 o 4 veces al mes; puede ser una alternativa coste-eficacia completa en tratamientos prescritos a muchos pacientes. A pesar de esta alternativa, las terapias conductuales requieren tiempo por parte del paciente y de los médicos. Aunque no hay un modo infalible de predecir el resultado del tratamiento, se han identificado un número de factores con cierto valor predictivo. En un estudio (Schoenen et al 1985), la relajación producía por lo menos una reducción del 50% sobre la actividad electromiográfica a la cuarta sesión, y ello predecía un buen resultado. La analgesia excesiva y el uso de ergotamínicos limita los beneficios terapéuticos. En determinados estudios (Holroyd 1993), los pacientes con cefalea continua presentan una respuesta menor a las técnicas de relajación o *biofeedback*, y los pacientes con puntuaciones elevadas en los test psi-

cológicos que valoran la depresión y los trastornos psiquiátricos, obtienen malos resultados en la terapia conductual. La terapia conductual consigue una mejoría de forma más lenta que el tratamiento farmacológico, pero ésta se mantiene durante períodos de tiempo largos, a veces años, sin precisar sesiones mensuales o visitas al terapeuta. En un estudio se demostró que *la combinación del tratamiento de manejo del estrés y amitriptilina* (en dosis superiores a 100 mg/día) o nortriptilina (en dosis superiores a 75 mg/día) era más efectiva en la CTC frente al tratamiento conductual o farmacológico aislado. Había una reducción en las puntuaciones de los indicadores de cefalea de por lo menos un 50% en el 64% de los pacientes que recibían la combinación, frente al 38% de los pacientes que recibían sólo tricíclicos, un 35% en el grupo de manejo del estrés y un 29% para placebo (Holroyd et al 2001).

Otros tratamientos no farmacológicos

En la CT se utilizan varias técnicas de terapia física como la postura, la ergonometría, masajes, estimulación eléctrica transcutánea del nervio, la aplicación de calor o frío y las manipulaciones. Ninguna de estas técnicas han demostrado ser efectivas a largo plazo. La terapia física, como el masaje, puede ser útil en los episodios agudos de CT. A largo plazo, reduce la intensidad de la cefalea en un promedio de sólo el 23%, según un estudio, aunque fue superior a la *acupuntura*, que se practicó como tratamiento comparativo (Carlsson et al 1990). Más recientemente, se encontró en un estudio controlado (Torelli et al 2004) que un programa de tratamiento físico tenía algún efecto en la CT ya no episódica sino crónica. Este programa, no obstante, combinaba varias técnicas, como el masaje, la relajación y los ejercicios en casa, y sus efectados resultaron ser bastante modestos. El efecto beneficioso en este estudio fue una reducción del 32% sobre los días mensuales con cefalea, y sólo el 29% de los afectados de CTC se consideraron respondedores.

El *tratamiento oromandibular* es útil en pacientes con CT seleccionados. Desgraciadamente, la mayoría de los estudios cuestionan la eficacia del tratamiento con bandas oclusoras, ejercicios terapéuticos de los músculos masticatorios o el ajuste de la oclusión, pues no son controlados. En un único ensayo que comparó la compensación de la oclusión frente a placebo en unos 56 pacientes con CT, la frecuencia de la cefalea se redujo en un 80% y la intensidad en un 47% de los pacientes en el grupo activo comparado con el 50 y el 16% en el grupo placebo (Forsell et al 1985). En otro estudio (Schokker et al 1990), la frecuencia de la cefalea disminuyó en el 56% de los pacientes tratados con la estabilización de la oclusión con bandas, en comparación con el 32% en los pacientes que recibían tratamientos neurológicos. Teniendo en cuenta el gran número de personas sin cefalea que presentan signos y síntomas de disfunción oromandibular (Jensen et al 1993b), se deben interpretar cuidadosamente para no practicar tratamientos odontológicos irreversibles en la CT. Una minoría de pacientes seleccionados puede, no obstante, beneficiarse del tratamiento oromandibular.

CONCLUSIÓN

Hay pocas evidencias científicas que nos orienten en la elección del tratamiento en la CT. El tratamiento óptimo suele encontrarse en un ensayo y por error. Debido a que las tasas de éxito con las distintas estrategias terapéuticas (farmacológica, no farmacológica) son muy similares, no es de extrañar que la probabilidad de éxito de un tratamiento odontológico sea mayor si el paciente consulta al dentista, así como la de la terapia conductual si éste visita a un psicólogo o a un neurólogo en el tratamiento farmacológico. Esta circunstancia es bastante inoportuna, debido a que la etiopatogenia multifactorial de la CT sugiere que el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente, y que una combinación de diferentes modalidades terapéuticas, como la combinación de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, puede obtener mejores resultados que aplicados de forma aislada. Para demostrar la mayor eficacia de las terapias combinadas se necesitaría una colaboración multidisciplinar y ensayos comparativos a gran escala.

Bibliografía

Aktekin B, Yaltkaya K, Ozkaynak S et al 2001 Recovery cycle of the blink reflex and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in migraine and tension-type headache. Headache 41:142–149

Anttila P, Metsähonkala L, Mikkelsson M et al 2002 Muscle tenderness in pericranial and neck–shoulder region in children with headache. A controlled study. Cephalalgia 22:340–344

Ashina M, Bendtsen L, Jensen R et al 1999a Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: relation to actual headache state. Pain 79:201–205

Ashina M, Bendtsen L, Jensen R et al 1999b Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache. Brain 122:1629–1635

Ashina M, Lassen L H, Bendtsen L et al 1999c Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache. Lancet 353:287–289

Ashina M, Bendtsen L, Jensen R et al 1999d Plasma levels of substance P, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in patients with chronic tension-type headache. Pain 83:541–547

Ashina M, Bendtsen L, Jensen R et al 2000a Nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. Brain 123:1830–1837

Ashina M, Bendtsen L, Jensen R et al 2000b Possible mechanisms of glyceryl trinitrate induced headache in patients with chronic tension-type headache. Cephalalgia 20:919–924

Ashina M, Bendtsen L, Jensen R et al 2000c Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache. Neurology 55:1335–1339

Ashina M, Bendtsen L, Jensen R et al 2001 Calcitonin gene-related peptide levels during nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. European Journal of Neurology 8:173–178

Ashina M, Stallknecht B, Bendtsen L et al 2002 In vivo evidence of altered skeletal muscle blood flow in chronic tension-type headache. Brain 125:320–326

Ashina M, Stallknecht B, Bendtsen L et al 2003 Tender points are not sites of ongoing inflammation – in vivo evidence in patients with chronic tension-type headache. Cephalalgia 23:109–116

Autret A, Unger Ph, EURAXI group et al 1997 Naproxen sodium versus ibuprofen in episodic tension headache. Cephalalgia 17:446

Bendtsen L, Jensen R, Brennum J et al 1993 Exteroceptive suppression periods in jaw-closing muscles. Variability and relation to experimental pain and sustained muscle contraction. Cephalalgia 13:184–191

Bendtsen L, Jensen R, Jensen N K et al 1995 Pressure-controlled palpation: a new technique which increases the reliability of manual palpation. Cephalalgia 15:205–210

Bendtsen L, Jensen R, Olesen J 1996a Qualitatively altered nociception in chronic myofascial pain. Pain 65:259–264

Bendtsen L, Jensen R, Olesen J 1996b A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 61:285–290

Bendtsen L, Jensen R, Olesen J 1996c Decreased pain detection and tolerance thresholds in chronic tension-type headache. Archives of Neurology 53:373–376

Bendtsen L, Jensen R, Brennum J et al 1996d Exteroceptive suppression of temporal muscle activity is normal in patients with chronic tension-type headache and not related to actual headache state. Cephalalgia 16:251–256

Bendtsen L, Jensen R, Olesen J 1996e Amitriptyline, a combined serotonin and noradrenalin re-uptake inhibitor, reduces exteroceptive suppression of temporal muscle activity in patients with chronic tension-type headache. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 101:418–422

Bendtsen L, Nørregaard J, Jensen R et al 1997a Evidence of a qualitatively altered nociception in patients with fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 40:98–102

Bendtsen L, Jensen R, Hindberg I et al 1997b Serotonin metabolism in chronic tension-type headache. Cephalalgia 17:843–848

Bovim G 1992 Cervicogenic headache, migraine, and tension-type headache. Pressure–pain threshold measurements. Pain 51:169–173

Carlsson J, Fahlcrantz A, Augustinsson L-E 1990 Muscle tenderness in tension headache treated with acupuncture or physiotherapy. Cephalalgia 10:131–141

Cloninger C R, Van Eerdewegh P, Goate A et al 1998 Anxiety proneness linked to epistatic loci in genome scan of human personality traits. American Journal of Medical Genetics 81:313–317

Couch J R, Micieli G 1993 Tension-type headache, cluster headache, and miscellaneous headaches: prophylactic pharmacotherapy. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K M A (eds) The Headaches. Raven Press, New York, p 537–542

Dahlöf C G H, Jacobs L D 1996 Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. Cephalalgia 16:117–123

de Tommaso M, Guido M, Libro G et al 2003a Nociceptive temporalis inhibitory reflexes evoked by CO_2-laser stimulation in tension-type headache. Cephalalgia 23:361–366

de Tommaso M, Libro G, Guido M et al 2003b Heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO_2 laser stimulation in chronic tension-type headache. Pain 104:111–119

DeBenedittis G, Lorenzetti A 1992 Minor stressful life events (daily hassles) in chronic primary headache: relationship with MMPI personality patterns. Headache 22:140–146

Di Piero V, Bruti G, Venturi P et al 2001 Aminergic tone correlates of migraine and tension-type headache: a study using the tridimensional personality questionnaire. Headache 41:63–71

Diamond S, Baltes B J 1971 Chronic tension headache treated with amitriptyline: a double blind study. Headache 11:110–116
Diamond S, Balm T K, Freitag F G 2000 Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. Clinical Pharmacology and Therapeutics 68:312–319
Drummond P D 1987 Scalp tenderness and sensitivity to pain in migraine and tension headache. Headache 27:45–50
Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J et al 2002 Treatment of headache with botulinum toxin A – a review according to evidence-based medicine criteria. Cephalalgia 22:699–710
Fogelholm R, Murros K 1985 Maprotiline in chronic tension headache: a double-blind cross-over study. Headache 25:273–275
Fogelholm R, Murros K 1992 Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. Headache 32:509–513
Forsell H, Kirveskari P, Kangasniemi P 1985 Changes in headache after treatment of mandibular dysfunction. Cephalalgia 5:229–236
Garcia Rodriguez L A, Jick H 1994 Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 343:769–772
Göbel H 1992 Schmerzmessung. In: Theorie Methodik-Anwenslung bei Kopfschmerz. Gustav Fischer, Stuttgart, p 304
Göbel H, Weigle L, Kropp P et al 1992 Pain sensitivity and pain reactivity of pericranial muscles in migraine and tension-type headache. Cephalalgia 12:142–151
Göbel H, Hamouz V, Hansen C et al 1993 Effect of amitriptyline prophylaxis on headache symptoms and neurophysiological parameters in tension-type headache. In: Olesen J, Schoenen J (eds) Tension-type headache: classification, mechanisms and treatment. Raven Press, New York, p 275–280
Göbel H, Heinze A, Dworschak M et al 1996 Effectiveness of Oleum menthae piperitae and paracetamol in therapy of headache of the tension. Nervenarzt 67:672–681
Godaux E, Desmedt J E 1975 Exteroceptive suppression and motor control of the masseter and temporalis muscles in normal man. Brain Research 85:447–458
Holroyd K A 1993 Tension-type headache, cluster headache, and miscellaneous headaches: psychological and behavioral techniques. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K M A (eds) The Headaches. Raven Press, New York, p 515–520
Holroyd K A, Penzien D B 1986 Client variables and behavioral treatment of recurrent tension headaches: a meta-analytic review. Journal of Behavioral Medicine 9:515–536
Holroyd K A, O'Donnell F J, Stensland M et al 2001 Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management, and their combination: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 285:2208–2215
Holroyd K A, Labus J S, O'Donnell F J et al 2003 Treating tension-type headache not responding to amitriptyline hydrochloride with paroxetine hydrochloride: evaluation. Headache 43:999–1004
International Headache Society 1988 Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 8(Suppl 7):1–96
International Headache Society 1995 Committee on Clinical Trials. Guidelines for trials of drug treatments in tension-type headache. Cephalalgia 15:165–179
International Headache Society 2004 International classification of headache disorders, 2nd edn. Cephalalgia 24(Suppl 1):1–160
Janke E A, Holroyd K A, Romanek K 2004 Depression increases onset of tension-type headache following laboratory stress. Pain 111:230–238
Jensen K 1990 Quantification of tenderness by palpation and use of pressure algometer. Advances in Pain Research and Therapy 17:165–181
Jensen R 1995 Mechanisms of spontaneous tension-type headaches: an analysis of tenderness, pain thresholds and EMG. Pain 64:251–256
Jensen R 1996 Mechanisms of spontaneous tension-type headaches: an analysis of tenderness, pain thresholds and EMG. Pain 64:251–256
Jensen R, Hindberg I 1994 Plasma serotonin increase during episodes of tension-type headache. Cephalalgia 14:219–222
Jensen R, Rasmussen B K 1996 Muscular disorders in tension-type headache. Cephalalgia 16:97–103
Jensen R, Rasmussen B K, Pedersen B et al 1993a Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. Pain 52:193–199
Jensen R, Rasmussen B K, Pedersen B et al 1993b Oromandibular disorders in a general population. Journal of Craniomandibular Disorders: Facial and Oral Pain 7:175–182
Jensen R, Bendtsen L, Olesen J 1998 Muscular factors are of importance in tension-type headache. Headache 38:10–17
Kaube H, Katsarava Z, Käufer T et al 2000 A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. Clinical Neurophysiology 111:413–416
Kosek E, Ekholm J, Hansson P 1996 Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. Pain 68:375–383
Lance J W, Curran D A 1964 Treatment of chronic tension headache. Lancet 1:1236–1239
Lange R, Lentz R 1995 Comparison of ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. Drugs under Experimental and Clinical Research 21:89–96
Langemark M, Olesen J 1987 Pericranial tenderness in tension headache. Cephalalgia 7:249–255
Langemark M, Olesen J 1994 Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. Headache 34:20–24
Langemark M, Olesen J, Poulsen D L et al 1988 Clinical characterization of patients with chronic tension headache. Headache 28:590–596
Langemark M, Jensen K, Jensen T S et al 1989 Pressure pain thresholds and thermal nociceptive thresholds in chronic tension-type headache. Pain 38:203–210
Langemark M, Loldrup D, Bech P et al 1990 Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double blind, controlled study. Headache 30:118–121
Langemark M, Bach F W, Jensen T S et al 1993 Decreased nociceptive flexion reflex threshold in chronic tension-type headache. Archives of Neurology 50:1061–1064
Langman M J S, Weil J, Wainwright P et al 1994 Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 343:1075–1078
Langemark M, Bach F W, Ekman R et al 1995 Increased cerebrospinal fluid met-enkephalin immunoreactivity in patients with chronic tension-type headache. Pain 63:103–107
Leira R, Castillo J, Martinez F et al 1993 Platelet rich plasma serotonin levels in tension-type headache and depression. Cephalalgia 13:346–348
Leone M, D'Amico D, Moschiano F et al 1995 Possible identification of cervicogenic headache among patients with migraine: an analysis of 374 headaches. Headache 35:461–464
Lipchik G L, Holroyd K A, Talbot F et al 1997 Pericranial muscle tenderness and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: a blind study of chronic tension-type headache. Headache 37:368–376
Lipchik G L, Holroyd K A, O'Donnell F J et al 2000 Exteroceptive suppression periods and pericranial muscle tenderness in chronic tension-type headache: effects of psychopathology, chronicity and disability. Cephalalgia 20:638–646
Mathew N T, Schoenen J 1999 Acute pharmacotherapy of tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K M A (eds) The Headaches, 2nd edn. Lippincott, Williams and Wilkins, New York, p 661–666
Mazzotta G, Sarchielli P, Gaggioli A et al 1997 Study of pressure pain and cellular concentration of neurotransmitters related to nociception in episodic tension-type headache patients. Headache 37:565–571
Mehlisch D R, Weaver M, Fladung B 1998 Ketoprofen, acetaminophen and placebo in the treatment of tension-type headache. Headache 38:579–589
Migliardi J R, Armellino J J, Friedman M et al 1994 Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. Clinical Pharmacology and Therapeutics 56:576–586
Moerk H, Ashina M, Bendtsen L et al 2001 A new experimental human model of myofascial pain. Pain perception in patients with episodic tension-type headache. Cephalalgia 4:486
Morland T J, Storli O V, Mogstad T E 1979 Doxepin in the prophylactic treatment of mixed 'vascular' and tension headache. Headache 19:382–383
Nakahima K, Takahashi K 1991 Exteroceptive suppression of the masseter temporalis and trapezius muscles produced by mental nerve stimulation in patients with chronic headaches. Cephalalgia 11:23–28
Nebe J, Heier M, Diener H C 1995 Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. Cephalalgia 15:531–535
Olesen J, Schoenen J 1993 Tension-type headache, cluster headache, and miscellaneous headaches. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K M A (eds) The Headaches. Raven Press, New York, p 493–496
Olesen J, Schoenen J 1999 Tension-type headache, cluster headache, and miscellaneous headaches. Synthesis of tension-type headache mechanisms. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K M A (eds) The Headaches, 2nd edn. Lippincott, Williams and Wilkins, New York, p 615–618
Östergaard S, Russell MB, Bendtsen L et al 1997 Increased familial risk of chronic tension-type headache. British Medical Journal 314:1092–1093
Petersen K L, Brennum J, Olesen J 1992 Evaluation of pericranial myofascial nociception by pressure algometer. Reproducibility and factors of variation. Cephalalgia 12:33–37
Pfaffenrath V, Hummelsberger J, Pöllmann W et al 1991 MMPI personality profiles in patients with primary headache syndromes. Cephalalgia 11:215–228
Proietti-Cecchini A, Áfra J, Maertens de Noordhout A et al 1997 Modulation of pressure pain thresholds during isometric contraction in patients with chronic tension-type headache and/or generalized myofascial pain compared to healthy volunteers. Journal of Neurology 48:A258
Rainero I, Valfrè W, Savi L et al 2002 Decreased sensitivity of 5-HT_{1D} receptors in chronic tension-type headache. Journal of Head and Face Pain 42:709–714
Rasmussen B K, Jensen R, Olesen J 1991a A population-based analysis of the criteria of the International Headache Society. Cephalalgia 11:129–134
Rasmussen B K, Jensen R, Schroll M et al 1991b Epidemiology of headache in a general population. A prevalence study. Journal of Clinical Epidemiology 44:1147–1157
Rollnik J D, Tanneberger O, Schubert M et al 2000 Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. Headache 40:300–305
Rollnik J D, Karst M, Fink M et al 2001 Botulinum toxin type A and EMG: a key to the understanding of chronic tension-type headaches? Headache 41:985–989
Sand T, Zwart J A 1994 The blink reflex in chronic tension-type headache, migraine and cervicogenic headache. Cephalalgia 14:447–450
Schachtel B P, Furey S A, Thoden W R 1996 Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. Journal of Clinical Pharmacology 36:1120–1125
Schattner P, Randerson D 1996 Tiger Balm as a treatment of tension headache. A clinical trial in general practice. Australian Family Physician 25:216–220
Schoenen J 1993a Central mechanisms in tension-type headache: assessment by neurophysiological methods. In particular, exteroceptive suppression of temporalis muscle activity. In: Olesen J, Schoenen J (eds) Tension-type headache: classification, mechanisms and treatment. Frontiers in Headache Research, Vol 3. Raven Press, New York, p 147–160
Schoenen J 1993b Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in patients with chronic headache and in normal volunteers: methodology, clinical and pathophysiological relevance. Headache 33:3–17
Schoenen J 2000 Tension-type headache. In: Diener H C (ed) Drug treatment of migraine and other headaches. Monographs in Clinical Neuroscience, Vol 17. Karger, Basel, p 314–321

Schoenen J 2004 Depression in tension-type headache sufferers: bystander or villain? Pain 111:225
Schoenen J, Bendtsen L 1999 Neurophysiology of tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K M A (eds) The Headaches, 2nd edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, p 579–587
Schoenen J, Jensen R 1999 Differential diagnosis and prognosis of tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K M A (eds) The Headaches, 2nd edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, p 635–638
Schoenen J, Wang W 1997 Tension-type headache. In: Goadsby P J, Silberstein S J (eds) Headache. Butterworth-Heinemann, Boston, p 177–200
Schoenen J, Pholien P, Maertens de Noordhout A 1985 EMG biofeedback in tension-type headache: is the 4th session predictive of outcome? Cephalalgia 5:132–133
Schoenen J, Jamart B, Gerard P et al 1987 Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in chronic headache. Neurology 37:1834–1836
Schoenen J, Gerard P, De Pasqua V et al 1991a Multiple clinical and paraclinical analyses of chronic tension-type headache associated or unassociated with disorder of pericranial muscles. Cephalalgia 11:135–139
Schoenen J, Bottin D, Hardy F et al 1991b Cephalic and extracephalic pressure pain thresholds in chronic tension-type headache. Pain 47:145–149
Schoenen J, Sianard-Gaiko J, Raubüschl O 1992 Serotonin and temporalis exteroceptive silent periods. In: Olesen J, Saxena P R (eds) 5-Hydroxytryptamine mechanisms in primary headaches. Raven Press, New York, p 91–97
Schokker R P, Hansson T L, Ansink B J 1990 The results of treatment of the masticatory system of chronic headache patients. Journal of Craniomandibular Disorders: Facial and Oral Pain 4:126–130
Shimomura T, Takahashi K 1990 Alteration of platelet serotonin in patient with chronic tension-type headache during cold pressor test. Headache 30:581–583
Shulka R, Shanker K, Nag D et al 1987 Serotonin in tension headache. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 50:1682–1684
Smuts J A, Baker M K, Smuts H M et al 1999 Prophylactic treatment of chronic tension-type headache using botulinum toxin type A. European Journal of Neurology 6(Suppl 4):S99–S102
Solomon S, Lipton R B, Newman L C 1992 Clinical features of chronic daily headache. Headache 32:325–332
Steiner T J, Lange R 1998 Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension-type headache: double-blind placebo-controlled comparison with acetaminophen (1000 mg). Cephalalgia 18:38–43
Tataroglu C, Kanik A, Sahin G et al 2002 Exteroceptive suppression patterns of masseter and temporalis muscles in central and peripheral headache disorders. Cephalalgia 22:444–452
Thomsen L L, Kruse C, Iversen H K et al 1994 A nitric oxide donor triggers genuine migraine attacks. European Journal of Neurology 1:71–80
Torelli P, Jensen R, Olesen J 2004 Physiotherapy for tension-type headache: a controlled study. Cephalalgia 24:29–37
Tunks E, Crook J, Norman G et al 1988 Tender points in fibromyalgia. Pain 34:11–19
Vanden Driessche B 2003 Etude du seuil douloureux à la pression chez des patients souffrant de fibromyalgie et de céphalées de tension chroniques. Thesis in Kinesitherapy and Readaptation. Faculty of Medicine, University of Liège, p 49
Vandenheede M, Schoenen J 2002 Central mechanisms in tension-type headaches. Current Pain and Headache Reports 6:392–400
Vangerven J M A, Schoemaker R C, Jacobs L D et al 1996 Self-medication of a single headache episode with ketoprofen, ibuprofen or placebo, home-monitored with an electronic patient diary. British Journal of Clinical Pharmacology 42:475–481
Waldie K E, Poulton R 2002 Physical and psychological correlates of primary headache in young adulthood: a 26 year longitudinal study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 72:86–92
Wall P D 1977 The presence of ineffective synapses and the circumstances which unmask them. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences 278:361–372
Wallasch T M, Reinecke M, Langohr H D 1991 EMG analysis of the late exteroceptive suppression period of temporal muscle activity in episodic and chronic tension-type headaches. Cephalalgia 11:109–112
Wang W, Schoenen J 1994 Reduction of temporalis exteroceptive suppression by peripheral electrical stimulation in migraine and tension-type headaches. Pain 59: 327–334
Woolf C J 1983 Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature 15:686–688
Yu X M, Mense S 1990 Response properties and descending control of rat dorsal horn neurons with deep receptive fields. Neuroscience 39:823–831
Yücel B, Kora K, Özyalçin S et al 2002 Depression, automatic thoughts, alexithymia, and assertiveness in patients with tension-type headache. Headache 42:194–199
Zohar A H, Dina C, Rosolio N et al 2003 Tridimensional personality questionnaire trait of harm avoidance (anxiety proneness) is linked to a locus on chromosome 8p21. American Journal of Medical Genetics 117:66–69
Zwart J A, Sand T 1995 Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: a blind study of tension-type headache, migraine and cervicogenic headache. Headache 35:338–343

CAPÍTULO 57

Dolor ocular y periocular

Carlos Belmonte y Timo T. Tervo

Resumen

La inervación sensitiva ocular procede de las neuronas sensitivas primarias, localizadas en el ganglio trigémino, que penetran en el globo ocular fundamenalmente a través de los nervios ciliares e inervan prácticamente todos los tejidos del ojo, salvo el cristalino y la retina. La inervación ocular es especialmente rica a nivel de la córnea. Las fibras sensitivas oculares tienen una función heterogénea; cerca del 20% son fibras mecanonociceptoras fásicas, de alto umbral, mielínicas y finas, mientras que el 70% son amielínicas, con nociceptores polimodales que responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos nocivos. El resto está compuesto por fibras sensitivas al frío.

Los nociceptores polimodales oculares se sensibilizan tras una lesión tisular, y muestran un umbral reducido, un aumento de la respuesta y una actividad continua que conduce al dolor mantenido e hiperalgesia característicos de los procesos inflamatorios a nivel ocular. Los nervios sensitivos oculares también liberan neuropéptidos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la sustancia P, que contribuyen a la reacción inflamatoria local, así como a la extensión de la respuesta inflamatoria a otras zonas no lesionadas. La lesión de los nervios oculares secundaria a diversas patologías produce cambios a largo plazo sobre la excitabilidad de las fibras sensitivas y puede originar disestesias oculares.

La actividad generada a nivel de las fibras sensitivas periféricas oculares se transmite a las neuronas de segundo orden localizadas en el núcleo caudal del trigémino a nivel del encéfalo inferior, y de aquí, al núcleo talámico posterior contralateral, y luego a las áreas somatosensitivas primaria y secundaria del córtex central (SI y SII).

La estimulación experimental mecánica, térmica y química en los humanos provoca la evocación de diversas sensaciones que se caracterizan por un componente de irritación y dolor atribuido a la activación de nociceptores. La estimulación de la córnea con pequeñas reducciones de temperatura produce una sensación inocua de frío, debido a la estimulación selectiva de las fibras sensitivas del frío; sin embargo, a temperaturas inferiores el estímulo resulta nocivo, pues se activan las fibras de los nociceptores polimodales. La córnea tiene en global una mayor sensibilidad que la conjuntiva. La sensibilidad a nivel de la superficie ocular se reduce con la edad y diversas patologías con afectación de la inervación sensitiva, como la queratitis (sobre todo el herpes zóster oftálmico), las distrofias corneales hereditarias, la cirugía del polo anterior que secciona los nervios del limbo o de la córnea, y la cirugía de readherencia retiniana con afectación de los nervios ciliares.

El dolor continuo también se produce por diversas enfermedades oculares. El dolor que se origina en la superficie corneal (dolor ocular superficial), se percibe como una sensación de cuerpo extraño y está causado por úlceras corneales y conjuntivitis, así como por queratitis, escleritis y epiescleritis, y suele ir acompañado de hiperemia conjuntival y edema palpebral. El síndrome del ojo seco, una patología multifactorial en la que se produce una alteración en la correcta humidificación de la superficie ocular, conduce a alteraciones del epitelio superficial ocular, siendo ésta la causa más frecuente de dolor ocular superficial.

El dolor ocular profundo se origina a partir de estructuras internas del globo ocular, y está causado de forma característica por la uveítis y el glaucoma primario de ángulo cerrado en fase congestiva. Los procesos inflamatorios de los tejidos orbitales, como la celulitis orbitaria, la vasculitis o la neuritis, cursan con dolor, así como los procesos expansivos a nivel de la órbita o periorbitarios de origen tumoral o inflamatorio. El dolor ocular profundo puede relacionarse con la movilidad del globo ocular. El dolor ocular, malestar o cefalea se asocian con frecuencia con defectos no corregidos de la refracción.

A menudo, aparece dolor como un efecto adverso de la cirugía oftálmica, y es el resultado de una sensibilidad aumentada por parte de las fibras sensitivas. Además del dolor producido por la inflamación ocular secundaria al traumatismo quirúrgico que afecta a fibras sensitivas intactas, algunos nervios sensitivos oculares resultan directamente lesionados tras ciertas intervenciones, como la de cataratas o cirugía fotorrefractiva. Otras alteraciones oculares, como las alteraciones en la secreción lagrimal refleja, los cambios tróficos en el epitelio corneal secundarios a una denervación (queratitis neuroatrófica) y la alteración en la cicatrización corneal, se producen tras la lesión quirúrgica o por enfermedades que afectan a la inervación ocular.

En el manejo del dolor ocular es importante identificar su etiología disponiendo de anestésicos tópicos, ciclopléjicos, fármacos antiinflamatorios y la oclusión del ojo con el fin de reducir la entrada de los estímulos nociceptivos periféricos, así como de analgésicos sistémicos que actúan a nivel de las vías nociceptivas del sistema nervioso central. La denervación ocular, ya sea temporal o definitiva por medio de la inyección retrobulbar de alcohol o anestésicos locales o quirúrgica en ojos amauróticos dolorosos, puede indicarse en el dolor crónico de origen oftálmico.

INTRODUCCIÓN

Las principales enfermedades oftalmológicas que producen déficit de visión, esto es, las alteraciones retinianas, el glaucoma de ángulo abierto crónico y las cataratas, se caracterizan por la ausencia de dolor. Así pues, el dolor no representa una señal de alarma ante trastornos oculares potencialmente graves. Sin embargo, el dolor es el principal síntoma en los trastornos inflamatorios o traumáticos del polo anterior del ojo, incluyendo la córnea, esclerótica, conjuntiva y úvea. Las enfermedades orbitarias, como la hemorragia local, las inflamaciones o determinados tumores, pueden actuar sobre las fibras nociceptoras que inervan los músculos extraoculares intraorbitarios, el tejido conjuntivo, las estructuras vasculares y la duramadre adyacente al nervio óptico, produciendo dolor referido en el globo ocular.

El dolor neuropático también puede ser referido a la zona ocular cuando las vías del trigémino que transportan información sensitiva desde el globo ocular y tejidos circundantes al cerebro se lesionan, desarrollando entonces una actividad anómala y una respuesta alterada a los estímulos periféricos. Las lesiones de las vías sensitivas oculares pueden acontecer a diferentes niveles en su recorrido, desde las terminaciones nerviosas periféricas hasta el córtex.

Además de transmitir los estímulos periféricos, los nervios sensitivos oculares contribuyen a la inflamación local que sigue a la irritación ocular, por medio de la liberación de transmisores peptídicos almacenados en sus terminaciones periféricas (inflamación neurogénica). También desempeñan un papel todavía poco conocido en el mantenimiento de la integridad de los tejidos oculares. Estos efectos tróficos se evidencian tras la lesión de los nervios oculares sensitivos, por ejemplo, tras un her-

pes zóster oftálmico, lesiones del nervio trigémino, ciertas distrofias corneales y la cirugía de la refracción. La lesión nerviosa suele derivar en un trastorno conocido como queratitis neurotrófica o neuroparalítica, que consiste en una alteración del epitelio corneal, siendo éste más permeable, así como síntoma del ojo seco o de trastornos de la superficie ocular, y trastornos de la cicatrización epitelial presuntamente relacionados con un reflejo disminuido de la secreción lagrimal y del parpadeo, así como por la ausencia de factores tróficos liberados por los nervios corneales (para una mayor revisión, véase Belmonte et al 1997, Bonini et al 2003, Müller et al 2003).

INERVACIÓN SENSITIVA OCULAR

Anatomía macroscópica

La inervación sensitiva del ojo se origina en el ganglio trigeminal. La mayoría de los axones sensitivos oftálmicos siguen el mismo recorrido que la primera división del ganglio; esto es, el nervio oftálmico penetra en la fisura orbitaria superior, ramificándose en los nervios nasociliar, frontal y lagrimal. El nervio nasociliar envía dos nervios ciliares largos que alcanzan el globo ocular y perforan la esclerótica. Estos nervios contienen la mayor parte de terminaciones nerviosas del globo ocular. Otras ramas sensitivas del nervio nasociliar son el nervio infratroclear, que inerva la parte medial del párpado, la nariz y el saco lagrimal, y los nervios nasales externos, así como una rama procedente del ganglio ciliar. Este ganglio parasimpático se localiza en la órbita, y manda al globo ocular numerosos nervios ciliares cortos que transportan las fibras parasimpáticas posganglionares. También contienen fibras nerviosas sensitivas trigeminales y axones simpáticos posganglionares con origen en el ganglio cervical superior. La segunda rama del nervio oftálmico es el nervio frontal, que da origen al nervio supraorbitario, que inerva el párpado superior y el seno frontal, y al nervio supratroclear, que inerva la frente y el párpado superior. La tercera rama del nervio oftálmico, el nervio lagrimal, inerva la glándula lagrimal y algunas zonas de la conjuntiva y piel del párpado superior. También recibe fibras nerviosas parasimpáticas posganglionares del ganglio pterigopalatino (Fig. 57.1A).

La segunda rama principal del ganglio trigémino, el nervio maxilar, transporta fibras sensitivas desde el globo ocular a través del nervio infraorbitario, considerado como una continuación del nervio maxilar, que alcanza el globo ocular penetrando por la fisura orbitaria inferior y participa en la inervación de la conjuntiva y de la piel del párpado inferior. Esta zona recibe inervación adicional por parte del nervio nasociliar (Fig. 57.1A).

Las fibras nerviosas sensitivas trigeminales terminan en el tejido conjuntivo, epitelio, estructuras vasculares de la órbita, úvea, cuerpo ciliar, músculos extraoculares, coroides, espolón escleral, párpados, esclerótica, córnea y conjuntiva. La retina y el cristalino no reciben inervación sensitiva directa del trigémino.

Arquitectura de los nervios sensitivos oculares periféricos

Los nervios sensitivos que inervan las distintas estructuras del globo ocular pueden clasificarse morfológicamente en función de su diámetro, la presencia de vaina de mielina y de las estructuras especializadas alrededor de los nervios terminales. La mayoría de las ramas periféricas destinadas al globo ocular son fibras amielínicas, delgadas que se ramifican extensamente y acaban como terminaciones nerviosas aisladas, con pequeños engrosamientos (varicosidades) a lo largo de su trayecto final. Éstas, suelen estar rodeadas por completo por células de Schwann. Este tipo de inervación es característico de la córnea. Por microscopía electrónica, algunas terminaciones sensitivas oculares muestran una gran cantidad de mitocondrias, mientras que otras tienen una menor cantidad de

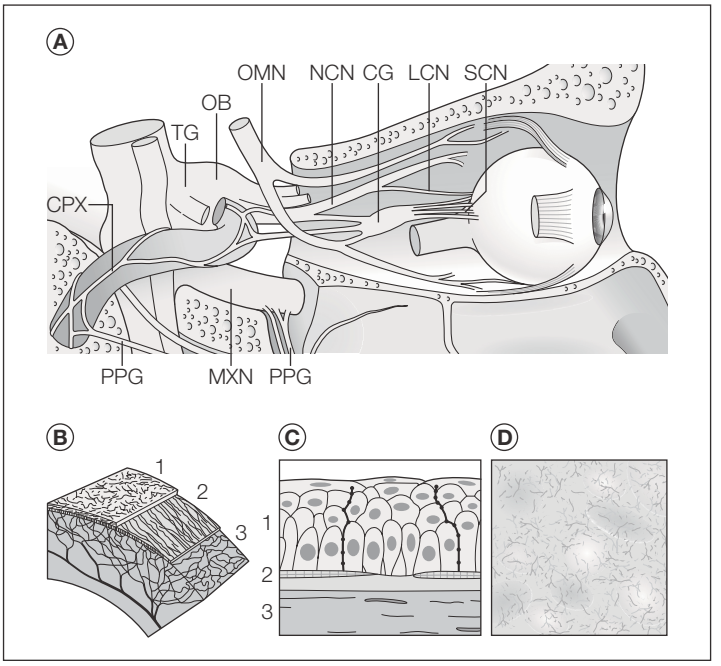


Fig. 57.1•Inervación ocular. **A** Visión medial del globo ocular, mostrando su inervación sensitiva y autónoma. La rama oftálmica (OB) del ganglio trigeminal (TG) origina el nervio nasociliar (NCN), que envía nervios ciliares largos (LCN) y cortos (SCN) hacia el globo ocular. Los nervios frontal y lagrimal se muestran seccionados en este dibujo. Las fibras simpáticas del ganglio cervical superior, viajan en el plexo carotídeo (CPX), y las ramas parasimpáticas del ganglio ciliar (CG) y pterigoideo (PPG) se unen a los nervios ciliares cortos. OMN: nervio oculomotor; MXN: nervio maxilar. **B** Patrón de la inervación corneal. Los troncos nerviosos se dividen en dos a nivel de la estroma, ramificándose hasta alcanzar el epitelio (1) y atravesando la membrana de Bowman para formar el plexo subepitelial (3). Las ramas nerviosas cortas de este plexo penetran en el epitelio y transcurren en dirección horizontal por la capa de células basoepiteliales en grupos de nervios largos que discurren paralelamente (lámina 2). **C** Desde esta lámina (2), los axones ascienden, ya individualizados, verticalmente hacia la superficie de la córnea, formando una red de terminaciones axonales que finaliza a diversos niveles del epitelio corneal (1). **D** muestra de una córnea de ratón teñida con el método de impregnación de cloruro de oro, mostrando las terminaciones nerviosas epiteliales a nivel de la superficie corneal. (A modificado de Netter 1997, copyright 1997 Icon Learning Systems LLC, filial de Medi Media, USA, Inc. derechos reservados; B adaptado de Chang-Lin 1989, copyright 1989 Association for Research in Vision and Ophtalmology; C tomado de Müller et al 2003, copyright 2003 Academic Press; D de De Castro y Belmonte, datos no publicados).

mitocondrias, pero en todas se observan vesículas granulares y agranulares pequeñas (Müller et al 2003, Tervo et al 1979, 1982).

Todos los axones mielinizados pierden su vaina de mielina al penetrar en la estroma corneal. Los troncos nerviosos estromales se agrupan, de forma característica, en un número variable de haces nerviosos orientados radialmente, que se ramifican sucesivamente. A partir de éstas, las ramas más pequeñas se bifurcan y ascienden verticalmente, atravesando la membrana de Bowman, donde se angulan 90 grados. Entre la membrana de Bowman y las células basales epiteliales, se van disponiendo sucesivas capas. En los humanos, todas las capas forman un plexo denominado plexo subbasal. Desde este plexo, las fibras se separan entre ellas y giran 90 grados en dirección vertical, situándose entre las células epiteliales (Fig. 57.1B-D). La red en las capas superiores consiste en fibras únicas orientadas vertical y horizontalmente con cientos de terminaciones nerviosas libres (Zander & Weddell 1951; para una mayor revisión, véase Müller et al 2003). Los axones corneales tienen un aspecto morfológicamente homogéneo cuando se visualizan con técnicas de histología clásica o microscopía electrónica. Sin embargo, la tinción inmunocitoquímica muestra la presencia de diferentes neuropéptidos en el soma celu-

lar y los axones periféricos de las neuronas corneales sensitivas, dato que sugiere una heterogeneidad funcional (Müller et al 2003). Los haces de fibras de los nervios profundos mantienen una posición y configuración constante en la córnea, mientras que las terminales epiteliales muestran una extensa reordenación que dura menos de 24 horas. Esto sugiere que, a nivel de las capas más superficiales del epitelio corneal, se produce continuamente una extensión y retracción activa de las terminales nerviosas (Harris & Purves 1989).

La conjuntiva y los párpados, así como la epiesclerótica y el ángulo de la cámara, excluyendo la córnea, reciben inervación de fibras con terminaciones encapsuladas, así como terminaciones nerviosas descubiertas que contienen neuropéptidos que actúan como fibras sensitivas. La coroides y el iris también están extensamente inervados por nervios sensitivos.

Neuronas sensitivas primarias del ojo

Los cuerpos celulares de las aferencias sensitivas oculares, la mayoría de tamaño medio o pequeño, se localizan en el ganglio del trigémino ipsolateral, agrupadas sobre todo en la región oftálmica (medial) del ganglio. Las neuronas que inervan la córnea representan cerca del 1,5% del número total de neuronas del ganglio (De Felipe et al 1999). Los axones de estas neuronas seudounipolares se dividen en una rama periférica, que se proyecta hacia los tejidos diana periféricos, y en una rama central que se dirige hacia el tronco del encéfalo y alcanza el complejo sensitivo del trigémino.

A pesar de su relativamente reducido tamaño, la córnea recibe una parte significativa de la inervación ocular (315.000-600.000 terminaciones nerviosas). Por consiguiente, la densidad nerviosa en la córnea se ha estimado en 300-400 veces mayor que la del dedo humano (Rózsa & Beuerman 1982, Müller et al 2003; Fig. 57.1B-D). Basándose en el tamaño y la presencia de vaina de mielina en los axones periféricos, pueden clasificarse las neuronas trigeminocorneales en mielínicas (20% en ratones) y amielínicas (80% en los ratones)(Belmonte et al 1997, De Felipe et al 1999). Este hecho también se refleja en la velocidad de conducción de los axones periféricos.

Se ha identificado en los nervios sensitivos del globo ocular un número de transmisores peptídicos. Cerca del 50% de las neuronas corneales en el ganglio trigémino son inmunorreactivas al CGRP, de las que el 20% también contienen sustancia P (De Felipe et al 1999; para una mayor revisión, véase Müller et al 2003, Tervo et al 1982).

FISIOLOGÍA DE LA INERVACIÓN SENSITIVA OCULAR

Los registros electrofisiológicos de las fibras nerviosas sensitivas aisladas que inervan el globo ocular, muestran la existencia de diferentes tipos funcionales de neuronas sensitivas oculares (para mayor revisión, véase Belmonte et al 1997, 2004). La mayoría de las neuronas oculares con axones mielínicos (Aδ) tienen velocidades de conducción de entre 2 y 15 m/s, mientras que las neuronas con axones amielínicos (C), las neuronas tipo C, conducen a menos de 2 m/s. Las fibras Aδ y C también difieren en alguna de sus propiedades de membrana neuronal electrofisiológicas, que, a su vez, determinan las características del estallido del impulso de cada tipo de neurona (Lopez de Armentia et al 2000).

Tipos funcionales de neuronas sensitivas oculares

Neuronas corneales

La mayoría de los axones de las neuronas sensitivas corneales, cerca del 70%, son nociceptores polimodales. Se activan por la energía mecánica cercana al estímulo nocivo, calor e irritantes químicos, así como por una extensa variedad de mediadores endógenos químicos liberados por el tejido corneal lesionado y las células propias de la inflamación o por el fluido de los vasos límbicos (Belmonte & Giraldez 1981, Belmonte et al 1991, Galler et al 1993). Algunas de estas fibras nociceptoras polimodales forman parte del grupo de fibras nerviosas mielínicas (Aδ), pero la mayoría de ellas son del tipo C. Los nociceptores polimodales responden a su estímulo con una descarga irregular y continua de los impulsos nerviosos, que persiste mientras se mantiene el estímulo. Los nociceptores polimodales tienen un umbral mecánico ligeramente inferior al de los mecanonociceptores, y cuando se estimulan con el calor, empiezan a descargar a temperaturas superiores a los 39-40 ºC. Una parte de las fibras polimodales (alrededor del 50%) también aumentan su tasa de descarga cuando la temperatura corneal disminuye por debajo de 29 ºC (Acosta et al 2001a, Belmonte & Giraldez 1981). Se conocen muchos agentes químicos capaces de excitar a los nociceptores polimodales de otros territorios, que activan asimismo a los nociceptores oculares. Las soluciones ácidas (de un pH entre 5 y 6,5) o los chorros de gas con concentraciones crecientes de CO_2 (la formación de ácido carbónico a nivel de la superficie corneal disminuye el pH local), evocan un impulso de descarga en los nociceptores corneales polimodales (Acosta et al 2001a, Belmonte et al 1991, Chen et al 1995, Gallar et al 1993).

Cerca del 15-20% de los axones periféricos que inervan la córnea, todos finamente mielinizados, responden únicamente a fuerzas mecánicas del grado necesario para lesionar a las células epiteliales corneales. Por tanto, pertenecen al tipo mecanonociceptor. Las fibras de este tipo de receptor descargan uno o pocos impulsos nerviosos en respuesta tanto a indentaciones breves o sostenidas de la superficie corneal, y, a menudo, también cuando el estímulo cede. Así pues, se trata de receptores sensitivos fásicos que señalizan la presencia del estímulo y, en un grado muy limitado, su intensidad y duración. La fuerza umbral requerida para activar a dichos mecanonociceptores es baja (alrededor de 0,6 mN) mucho menor que la fuerza que activa las fibras de los mecanonociceptores de la piel. Sin embargo, esta intensidad puede ser suficiente para lesionar el epitelio corneal no queratinizado. Los mecanonociceptores corneales son, probablemente, los responsables de la sensación aguda y brusca de dolor producida al tocar la superficie corneal. Las sensaciones dolorosas posteriores tras un estímulo nocivo se explican por la actividad más sostenida de los nociceptores polimodales.

Otra categoría de fibras nerviosas corneales, que representa el 10-15% del total, son los receptores térmicos sensibles al frío. Se trata de fibras Aδ y C que descargan de forma espontánea en reposo, e incrementan su tasa de descarga cuando la temperatura de la superficie corneal normal (sobre los 33 ºC) disminuye, mientras que están transitoriamente silentes si se eleva (Brock et al 1998, Gallar et al 1993, Tanelian & Beuerman 1984). También incrementan su tasa de descarga tan pronto como la temperatura de la córnea desciende debido a la evaporación de la superficie corneal, la aplicación de soluciones frías o al soplar aire frío en la córnea. Las fibras receptoras del frío son capaces de detectar y codificar la intensidad de un estímulo por medio de su frecuencia de impulso, con un umbral de temperatura pequeño (0,1 ºC o menos) (Gallar et al 1993), permitiendo de esta forma que la percepción de las reducciones de la temperatura corneal de esta magnitud se transformen en sensaciones conscientes de enfriamiento fisiológico (Acosta et al 2001a).

Por último, se ha sugerido que la córnea está dotada de nociceptores «silentes» o mecánicamente insensibles (MacIver & Tanelian 1993). A pesar de las evidencias experimentales que muestran su presencia en la córnea de forma únicamente indirecta, se han identificado prácticamente en todos los demás tejidos orgánicos. Así, resulta muy probable que tales nociceptores se encuentren también en la córnea.

Neuronas sensitivas de otras estructuras oculares

Los estudios electrofisiológicos dedicados a identificar los tipos de receptores sensitivos en las estructuras oculares distintas a la córnea son escasos. Sin embargo, han demostrado la presencia de similares clases fun-

cionales principales de aferencias sensitivas en la córnea y la epiesclerótica, por ejemplo, los mecanonociceptores, nociceptores polimodales y receptores del frío también se encuentran en la conjuntiva bulbar (Belmonte & Giraldez 1981), en la superficie escleral (Zuazo et al 1986), el iris y el cuerpo ciliar (Mintenig et al 1995, Zuazo et al 1896). También se encuentran a nivel del iris y en la esclerótica posterior fibras para el frío con características en la respuesta similares a las de los receptores térmicos de la córnea y limbo. Se ha especulado sobre si dichos receptores esclerales para el frío –que no están expuestos a los cambios de temperatura ambiental– podrían contribuir a la detección de las modificaciones en el flujo sanguíneo de la retina y coroides, y así, de este modo, participar en la regulación refleja del flujo sanguíneo, más que en la generación de sensaciones térmicas conscientes (Gallar et al 2003). Asimismo, las terminaciones nerviosas en el ángulo de la cámara con aspecto de terminales mecanosensitivos se han asociado con la regulación neural de la presión intraocular (Belmonte et al 1973, Tamm et al 1995).

La Figura 57.2 representa los tipos funcionales de terminaciones sensitivas identificadas electrofisiológicamente a partir de varias estructuras en el globo ocular del gato. Los nociceptores polimodales y las fibras mecanonociceptoras tienen unas grandes áreas receptivas, y se encuentran en la mayoría de las estructuras oculares. Los receptores para el frío, por contra, tienen áreas receptivas pequeñas, y son relativamente abundantes a nivel de la córnea y del área perilímbica, donde muestran las áreas receptivas en forma de puntos (para mayor revisión, véase Belmonte & Gallar 1996). También inervan la epiesclerótica perilímbica unas cuantas fibras nerviosas de conducción rápida (Lawrenson & Ruskell 1991). Éstas responden a la estimulación mecánica débil y, presumiblemente, son las responsables de las sensaciones de tacto normales evocadas por la estimulación mecánica suave de la superficie ocular, como, por ejemplo, tras el parpadeo (Belmonte et al 1997).

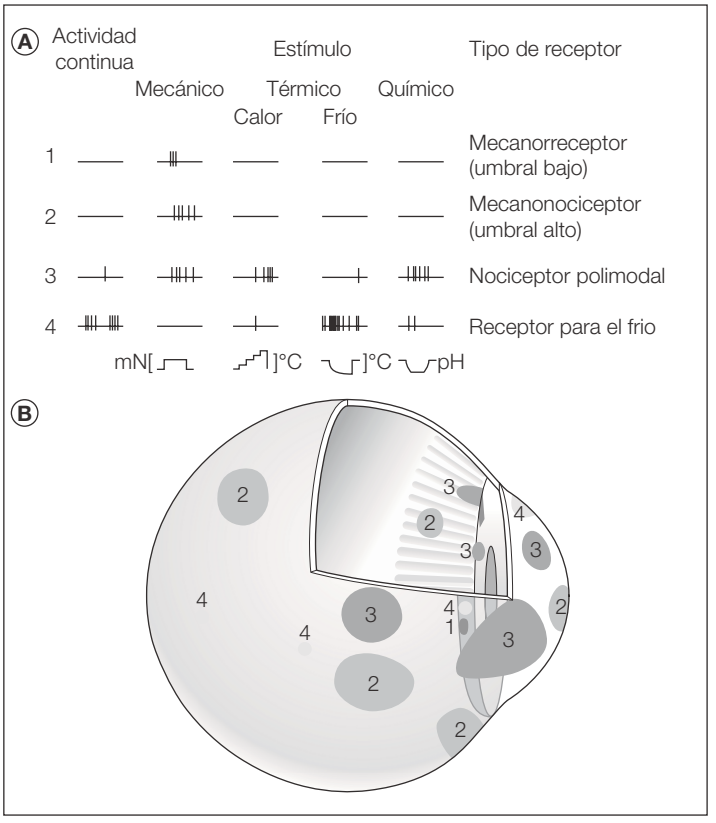


Fig. 57.2•A Tipos funcionales de las fibras aferentes oculares. La presencia de actividad continua en reposo y de los impulsos de descarga en respuesta a los diversos tipos de estímulos, está representada para cada tipo de receptor sensitivo. **B** Diagrama del globo ocular mostrando la localización y tamaño del área receptiva de la superficie ocular y del cuerpo ciliar e iris, de las ifbras mecanosensitivas, polimodales y sensitivas al frío mostradas en A. (Reproducido de Belmonte et al 1997. Copyright 1997 Ensevier Ldt.)

Neuronas oculares de orden superior

La información sensitiva del ojo se transmite centrípetamente por las neuronas del ganglio trigeminal y llega al núcleo espinal del nervio trigémino ipsolateral en el tronco del encéfalo inferior, activando a las neuronas de segundo orden localizadas, principalmente, en la transición del subnúcleo trigeminal interpolar y caudal (Vi-Vc), y las neuronas de la lámina I-II de la zona de unión entre el subnúcleo caudal y la médula cervical superior, así como las situadas en la formación reticular bulbar lateral adyacente (Martínez & Belmonte 1996). En el núcleo principal existen pocas neuronas de origen ocular y periocular, y un número muy limitado de las mismas se distribuye a lo largo de diversos puntos en el lado ventral de la porción oralis e interpolaris del núcleo espinal del trigémino (Meng et al 2000; Fig. 57.3).

Los registros electrofisiológicos muestran que cerca de un tercio de las neuronas oculares del subnúcleo trigeminal caudal se entremezclan con unidades mecanorreceptoras cutáneas de bajo umbral, y responden úni-

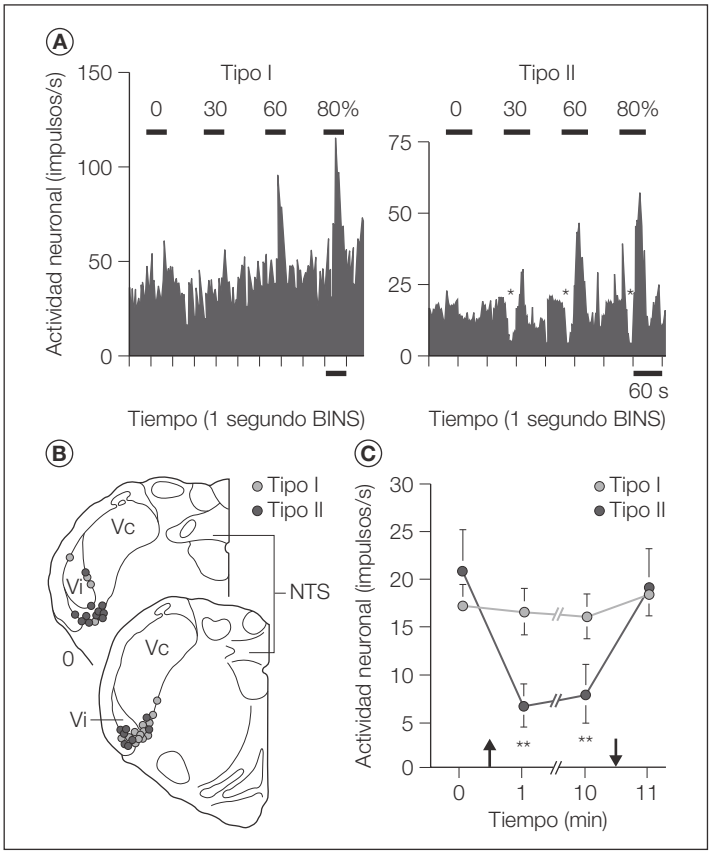


Fig. 57.3•Tipos funcionales de neuronas corneales de segundo orden del complejo trigeminal del tronco del encéfalo. **A** Las neuronas tipo I responden al incremento de las concentraciones de CO_2 sobre la córnea, aumentando su actividad, mostrando únicamente una fase excitatoria. Las neuronas tipo II muestran una fase inicial inhibitoria, seguida de una fase excitatoria tardía. **B** Puntos de registro en la zona del subnúcleo caudal-interpolar del trigémino en las neuronas tipo I y tipo II. NTS, núcleo del tracto solitario; Vc, subnúcleo caudal; Vi, subnúcleo interpolar. **C** La humidificación de la superficie corneal con lágrimas artificiales (señalizada con flechas) no afecta a la actividad continua de las neuronas tipo I, pero suprime la de las neuronas tipo II, sugiriendo la existencia de neuronas con un mecanismo sensible a la humedad. (Reproducido con permiso de Hirata et al 2004. Copyright 2004 de la Sociedad de Neurociencias.)

camente a la estimulación ocular, mientras que el resto también se activa tras la estimulación de la piel periocular (Pozo & Cervero 1993). De estas últimas, la mayoría se activan exclusivamente tras una estimulación nociva. Estas neuronas nociceptivas específicas se sitúan en la capa marginal y en la zona periférica de la sustancia gelatinosa. Las neuronas que transmiten estímulos cutáneos inocuos o nocivos a nivel corneal se localizan en la zona lateral correspondiente a la lámina V trigeminal, equivalente a la zona lateral del subnúcleo reticular dorsal. Las neuronas que se excitan ante estímulos corneales también se pueden localizar en la zona dorsolateral del subnúcleo reticular ventral, a lo largo de toda la longitud del bulbo raquídeo caudal al óbex. Se ha sugerido la existencia de una modalidad específica de distribución de las neuronas de la córnea en el interior del complejo trigeminal. Las neuronas del subnúcleo caudal interpolar responden a todas las modalidades de estímulos, mientras que las situadas en la lámina superficial de la transición del subnúcleo caudal-médula cervical responden únicamente al calor y a agentes químicos irritantes, lo que sugiere que la excitación de esta zona está limitada a las neuronas nociceptoras polimodales (Hirata et al 2000, Meng et al 2000). Recientemente, se ha identificado en la zona de transición interpolar-caudal (Fig. 57.3) una serie de neuronas que son inhibidas por la humedad de la superficie ocular y excitadas cuando ésta se seca. También están implicadas en el reflejo del lagrimeo y la homeostasis de los fluidos en la superficie ocular (Hirata et al 2004).

El complejo trigeminal transmite mensajes nociceptivos a varias estaciones del tronco del encéfalo y del tálamo, que activan un número de áreas corticales responsables de las sensaciones dolorosas y respuestas oculares. Las neuronas de segundo orden del subnúcleo interpolar-caudal y de las zonas de transición entre la médula cervical y el subnúcleo caudal del complejo trigeminal del tronco del encéfalo, conducen la información nociceptiva desde el globo ocular a las estructuras perioculares, proyectándose en el tálamo contralateral. Se han aislado neuronas que reciben proyecciones corneales a nivel del área del núcleo talámico inferior y la zona *incerta*, así como la zona del núcleo salivatorio facial superior; cada zona presenta una densidad diferente debido a la modalidad de la estimulación del nociceptor periférico (Hirata et al 2000).

La representación sensitiva no visual del globo ocular en el córtex corresponde a las áreas 3b y 1 del surco lateral, principalmente en el lado contralateral. En el área 3b, las neuronas oculares se distribuyen a lo largo de la representación del labio en el surco lateral, y conjuntamente con la representación de la nariz, oído y cuero cabelludo. Las neuronas oculares que se excitan tras la estimulación del lado contralateral también se han identificado en el área somatosensitiva secundaria del córtex cerebral (SII). Las zonas receptoras son varias veces más extensas que las neuronas en el área 3b. La cara está representada en el nivel más superficial del surco, con la mano, el pie y el tronco localizados en su parte más profunda, siguiendo una secuencia rostrocaudal. También se ha descrito una representación sistemática de la cara y el cuerpo extendiéndose lateralmente desde la SII en el margen inferior del surco lateral, formando el área somática ventral (Da Silva et al 2002, Jain et al 2001). En el procesado cortical intervienen las interacciones recíprocas con las áreas talámicas, y también la modulación directa de sus estaciones pretalámicas. El procesado de los estímulos nociceptivos por parte de las neuronas del complejo trigeminal del tronco del encéfalo se modifica por la activación de controles descendentes a partir de la zona parabraquial pontina y de los núcleos del rafe principal, mediados éstos por receptores $GABA_A$ (Hirata et al 2003, Meng et al 2000).

Respuesta de las neuronas aferentes primarias oculares a los estímulos dolorosos

Cuando actúan sobre la córnea fuerzas mecánicas lesivas, temperaturas extremas o irritantes químicos, las fibras de los nociceptores polimodales emiten estímulos nerviosos con una frecuencia que aumenta rápidamente con la amplitud del estímulo, y que alcanza su máximo al producirse una lesión celular evidente. La eliminación del estímulo nocivo, interrumpe transitoriamente esta actividad, pero reaparece pocos segundos después con una frecuencia de descarga baja, irregular y prolongada (Belmonte & Giraldez 1981; Fig. 57.4). La sensibilización a nuevos estímulos se refleja en un valor menor del umbral requerido para activar la respuesta a un impulso y por la mayor frecuencia de descarga evocada por la intensidad administrada del estímulo (Belmonte & Giraldez 1981, Gallar et al 1993; Fig. 57.4). Se ha observado un comportamiento similar ante una lesión en los nociceptores uveales (Mintenig et al 1995). Estas características explican las sensaciones de dolor sostenido, así como el desarrollo de una hiperalgesia primaria posterior a las lesiones de la superficie ocular; también en los casos en los que se refiere dolor tras el contacto accidental del iris en el transcurso de la cirugía oftálmica o, de forma más habitual, tras la aplicación de pulsos de láser-argón en la úvea posterior. El dolor ocular intenso y sostenido también acontece paralelamente a un rápido incremento de la presión intraocular en el glaucoma primario de ángulo cerrado, que puede producir isquemia del segmento anterior del globo ocular. Sin embargo, los aumentos artificiales de la presión intraocular en el globo ocular de gatos sanos produjeron únicamente descargas de impulsos transitorios por parte de la mayoría de las fibras sensitivas del iris, esclerótica y córnea (Zuazo et al 1986). Esta discrepancia puede explicarse seguramente por el hecho de que, en un ojo no inflamado, se precisa de aumentos de presión intraoculares muy altos para conseguir una estimulación eficaz de las fibras polimodales y mecanosensitivas que inervan las distintas capas oculares, mientras que la inflamación uveal acontecida durante el glaucoma congestivo produce una sensibilización de los nociceptores pudiendo, por tanto, aumentar la excitabilidad de la estimulación mecánica con descargas sostenidas.

Sensaciones evocadas tras la estimulación de la superficie ocular

Exámenes clínicos de la sensibilidad ocular

La exploración de la sensibilidad de la córnea y la conjuntiva a la estimulación mecánica se realiza, habitualmente, rozando suavemente con una torunda de algodón la superficie ocular, observando el reflejo de parpadeo y comparando la sensación subjetiva que refiere con la del ojo contralateral. Un abordaje más cuantitativo es el que plantea el uso de un filamento calibrado de longitud variable (el estesiómetro de Cochet-Bonnet). El estesiómetro de gas (Belmonte et al 1999) utiliza un chorro de aire con un flujo y temperatura ajustables, que puede contener CO_2 a una concentración variable, con el fin de reducir el pH local, todo esto permite valorar por separado la estimulación mecánica, térmica y química de una determinada zona específica de la superficie corneal o conjuntival. Con el empleo de estos procedimientos, se han descrito en múltiples estudios clínicos y experimentales cambios de la sensibilidad corneal en relación con la edad, sexo, embarazo, color del iris, uso de lentes de contacto y determinados tipos de cirugía oftálmica, o bien enfermedades corneales del tipo de infecciones por virus del herpes, queratitis, iritis, uveítis y glaucoma (para una mayor revisión, véase Belmonte et al 1997 y Draeger 1984).

Sensaciones evocadas por la estimulación experimental de la córnea y la conjuntiva

De los estudios con el estesiómetro de gas, se deduce que la calidad de la sensación evocada de la córnea y la conjuntiva depende de la modalidad del estímulo aplicado. Además, los registros electrofisiológicos de la actividad del impulso nervioso en animales de experimentación muestran que la aplicación de estímulos mecánicos, térmicos y químicos (ácidos)

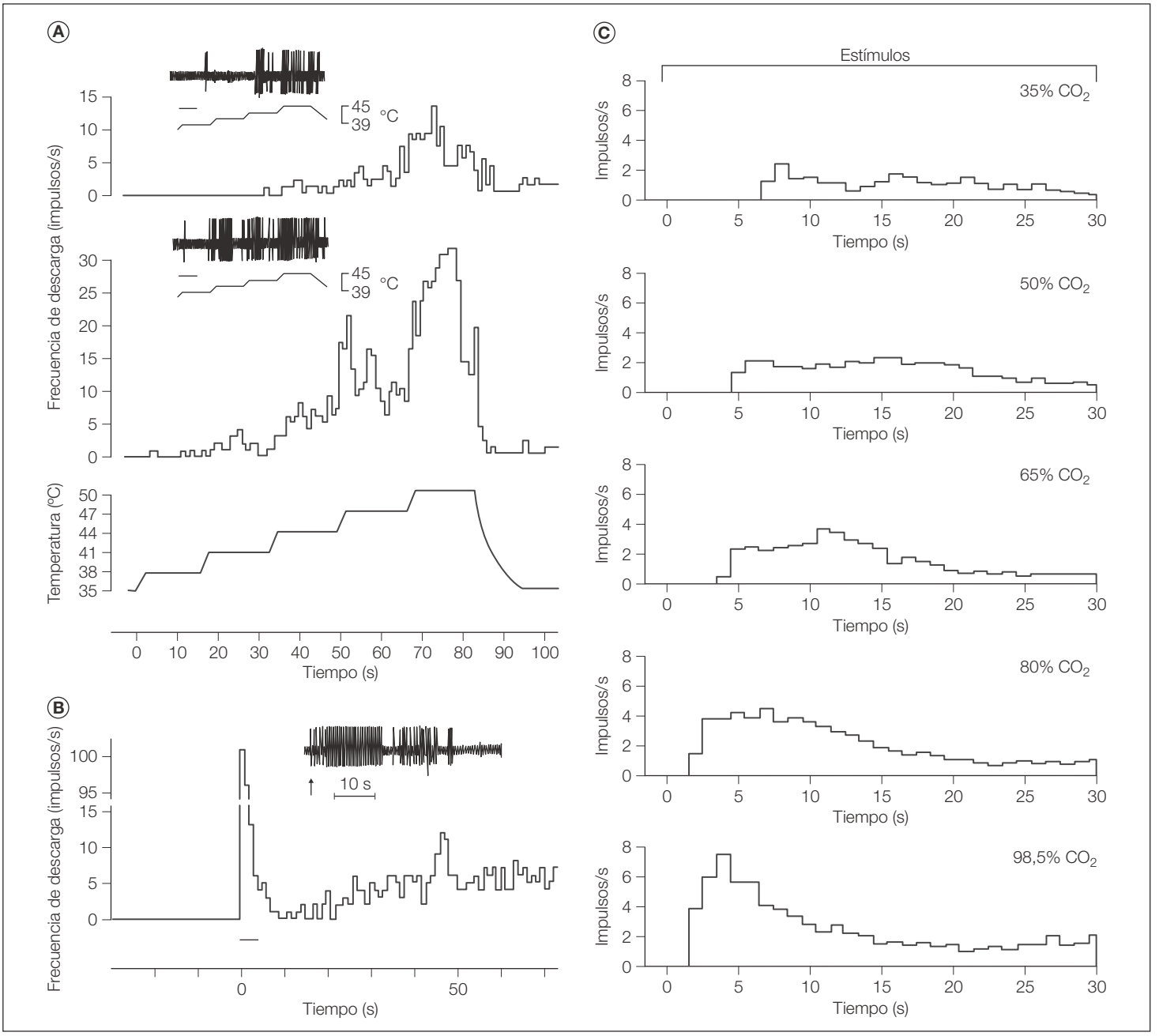


Fig. 57.4•Respuestas de las fibras polimodales corneales a los estímulos nocivos. **A** Histogramas de frecuencia de los impulsos de descarga evocados por dos ciclos idénticos de calentamiento paso a paso de la superficie corneal, separados por intervalos de 3 minutos, para mostrar la sensibilización. Los gráficos muestran las descargas de impulsos provocados por cada ciclo de calor (la barra horizontal corresponde a 10 s). **B** Respuesta de las fibras corneales a las agresiones químicas de su área de recepción con un ácido fuerte (0,1 M HCl). **C** Frecuencia de la descarga de las fibras polimodales corneales, provocada tras la aplicación de una mezcla de aire y CO_2 durante un período de 30 segundos a las concentraciones indicadas. (A y B, de Belmonte & Giraldez 1981 y Belmonte et al 1991; C reimpresión de Chen et al 1995 con permiso de Blackwell Publishing.)

sobre la córnea con el estesiómetro de gas, excita a varias subpoblaciones funcionales de fibras nerviosas corneales en un grado variable (Acosta et al 2001a,b, Chen et al 1995). En los humanos, las sensaciones producidas por una estimulación corneal por encima del umbral mecánico, químico o térmico, siempre comportan un factor de irritación, aunque cada uno posea una calidad distinta y diferenciadora (Acosta et al 2001; Fig. 57.5A-C). Al contrario, la aplicación de pulsos de frío que disminuyen moderadamente (entre 1 y 3 °C) la temperatura en un punto elegido de la córnea provoca casi exclusivamente una sensación de enfriamiento inocua, que puede llegar a ser irritante si se producen reducciones de temperatura más marcadas (Acosta et al 2001a, Beuerman et al 1977; Fig. 57.5D). Esto también es aplicable a la conjuntiva bulbar, salvo que la sensibilidad global sea comparativamente menor que en la córnea y la percepción de ligeros estímulos mecánicos no se perciba como molesta (Acosta et al 2001a,b).

DOLOR PROVOCADO POR ENFERMEDADES OFTALMOLÓGICAS

Varios procesos oftalmológicos agudos pueden asociarse con dolor en el globo ocular u órbita (Yanowsky 1988). Basándose en su lugar de origen, se puede clasificar el dolor ocular en:

- Dolor superficial originado a nivel de la superficie ocular.
- Dolor ocular profundo u orbitario.
- Dolor percibido en el ojo, pero originado por trastornos en otros tejidos (dolor referido).

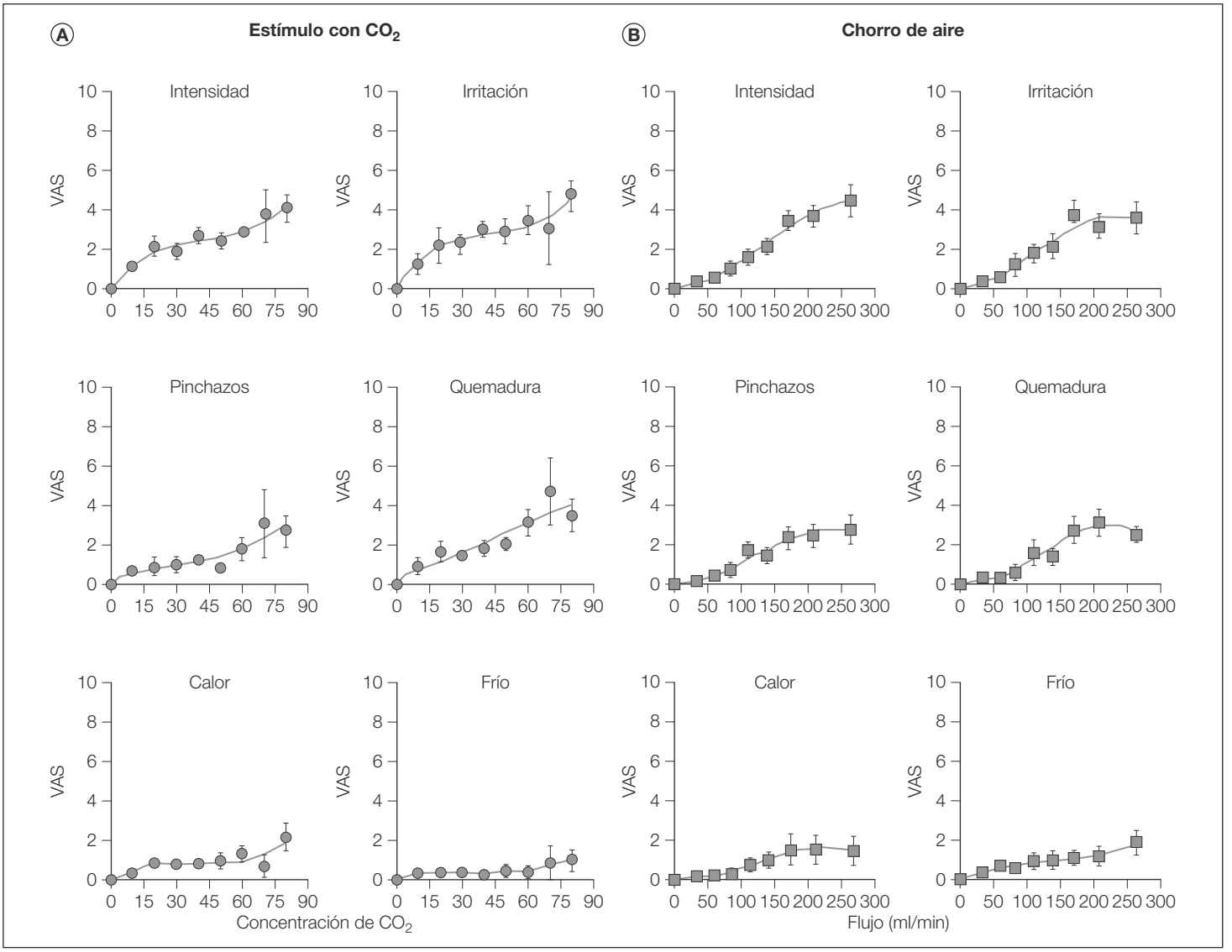


Fig. 57.5•Relación entre la amplitud de la estimulación aplicada en la córnea con estesiómetro de gas y la magnitud de diversos componentes de las sensaciones provocadas, medidas con una escala visual analógica (VAS, desde el 0, ausencia de sensación, a 10, máximo de sensación percibida). **A** Estimulación con aire con concentraciones crecientes de CO_2. **B** Estimulación con un chorro de aire a flujos crecientes. (Reproducido de Acosta et al 2001. Copyright 2001 Blackwell Publishing Ltd.)

Dolor ocular superficial

El dolor superficial (Brazis et al 2002) se percibe habitualmente como una sensación de cuerpo extraño, que puede agravarse con el parpadeo en los casos de trastornos corneales, conjuntivales o de verdadero cuerpo extraño. Los trastornos infecciosos o inflamatorios, como las úlceras corneales o la conjuntivitis, cursan con un cuadro similar. La aparición de picor es característica de la inflamación alérgica y de la blefaritis crónica. Un dolor muy intenso –por ejemplo, el dolor experimentado en las 24 horas posteriores a la queratectomía de fotorrefracción (PKR) o secundario a una úlcera bacteriana– se asocia con frecuencia a edema palpebral y engrosamiento de los vasos saguíneos profundos del segmento anterior del ojo (hiperemia pericorneal). Este dolor, supuestamente, es consecuencia de la liberación directa de mediadores de la inflamación, y quizá también de la estimulación antidrómica de los nervios sensitivos que produce una liberación de neuropéptidos (CGRP y sustancia P) en sus terminaciones periféricas. La hiperemia conjuntival (dilatación de los vasos sanguíneos superficiales de la conjuntiva) es muy característica de las reacciones alérgicas y de la conjuntivitis. La estimulación del ganglio trigeminal previa a la termocoagulación en el tratamiento de la neuralgia del trigémino puede inducir cambios similares (también conocida como respuesta irritativa ocular) (Unger 1990). La hemorragia subconjuntival (sugilación) o intracameral (hipema) pueden causar dolor ocular moderado, mientras que la inflamación de la epiesclerótica o la esclerótica (epiescleritis y escleritis, respectivamente) cursa con un dolor intenso que puede desencadenarse localmente con la presión del área afectada. La queratitis por protozoos secundaria a una infección por *Acanthamoeba* es extremadamente dolorosa en sus estadios iniciales, quizá debido a una afectación directa de los nervios corneales, que con la lámpara de hendidura se muestran engrosados a nivel de la zona afectada (Fig. 57.6B).

La causa más frecuente de molestias oculares es, quizá, el ojo seco, también conocido como *enfermedad de la superficie ocular.* Se trata de un trastorno común y multifactorial en el que la superficie ocular está comprometida debido a una alteración de la producción lagrimal y/o estabilidad, un aumento de la evaporación de la lágrima, inflamación, sobreexposición de la superficie ocular al ambiente o problemas en la inervación de la glándula lagrimal y córnea. La glándula lagrimal contiene numerosos factores de crecimiento (Ghinelli et al 2003) que, probablemente, estén implicados en el mantenimiento de una superficie ocular normofuncionante. La tinción con Rosa de Bengala o fluoresceína se utiliza en clínica para evidenciar microlesiones puntiformes en los epitelios

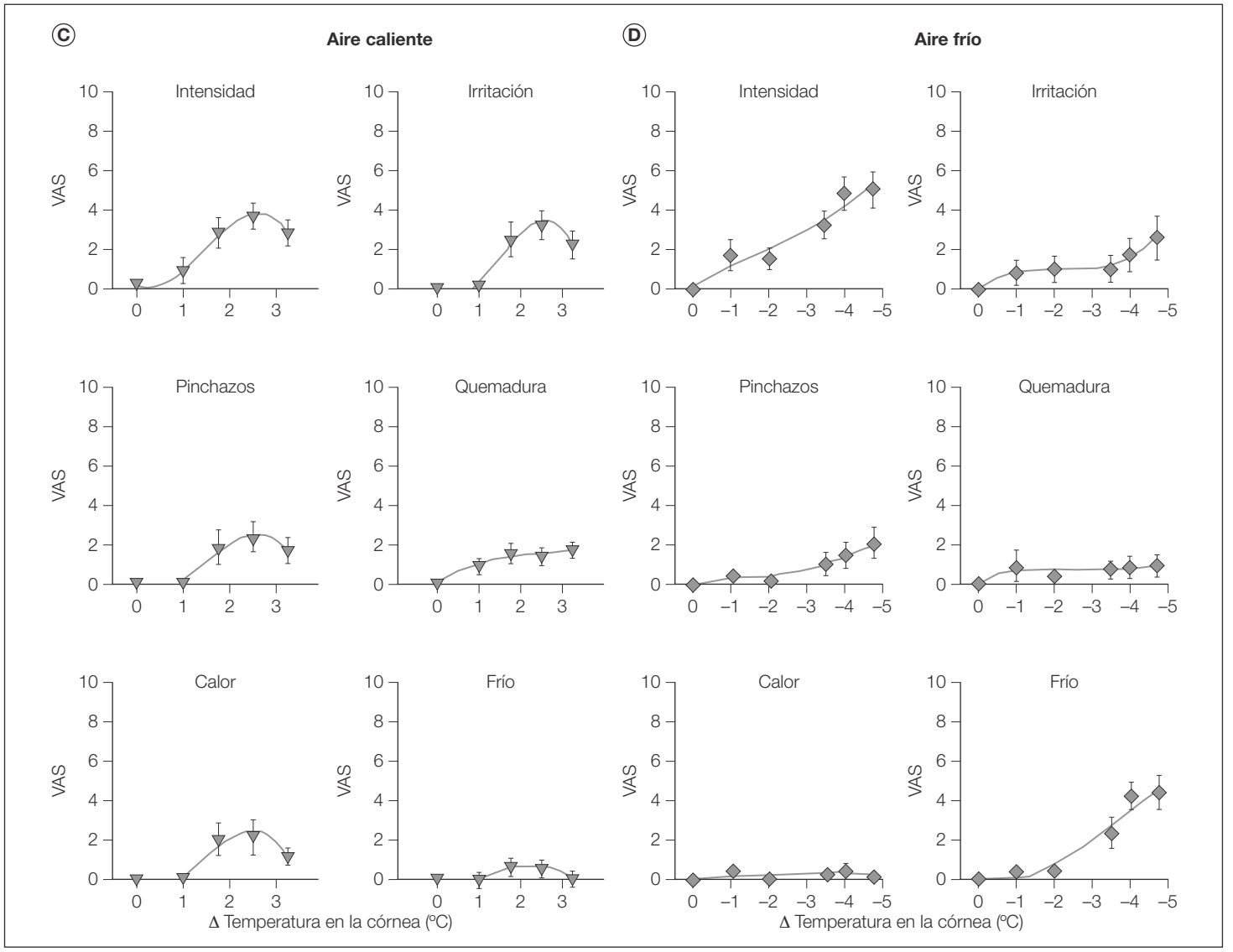


Fig. 57.5•(*Cont.*) **C** Estimulación con aire caliente. **D** Estimulación con aire frío. El estímulo en A y B era gas caliente, que, a nivel de la córnea, tenía una temperatura de 33 ºC. El estímulo en B, C y D era un flujo de gas con una intensidad inferior al umbral mecánico. (Tomado de Acosta et al 2001a. Copyright 2001 Blackwell Publishing Ltd.)

conjuntival y corneal. Éstas son clásicas en los pacientes con ojo seco, queratitis neurotrófica, infecciones o exposición a compuestos tóxicos. Las terminaciones nerviosas se estimulan fácilmente en las zonas que no están cubiertas por un epitelio intacto. El dolor intenso que presentan estos trastornos disminuye o desaparece de forma característica al curarse o cubrirse el defecto epitelial, por ejemplo con lentes de contacto terapéuticas. Sin embargo, el dolor persiste en las inflamaciones de la estroma corneal –por ejemplo, en el transcurso de una queratitis estormal secundaria al herpes virus– incluso con un epitelio íntegro. Muchas conectivopatías inflamatorias sistémicas, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren o la sarcoidosis, y algunas intoxicaciones por metales pesados, cursan con ojo seco o bien afectan directamente a los nervios produciendo dolor ocular superficial (Tsubota 2002).

Dolor ocular profundo

El dolor ocular profundo se origina a partir de estructuras internas del globo ocular. Los trastornos inflamatorios, como la iritis y la uveítis se asocian clásicamente con dolor y fotofobia. Esta última, seguramente es secundaria a la estimulación de las terminaciones sensitivas sensibilizadas en los músculos ciliares y/o del iris al contraerse durante el reflejo fotomotor y/o de acomodación. Por tanto, en estos pacientes se recomiendan los fármacos ciclopléjicos y gafas oscuras. Aunque la retina carece de sensibilidad, la retinitis y la endoftalmitis suelen ser dolorosas debido a la afectación paralela de la úvea. Los tumores intraoculares no sulen cursar con dolor debido a que no producen necrosis (Kalina & Orcutt 1990, Yanowsky 1988). La elevación aguda de la presión intraocular (glaucoma primario de ángulo cerrado) suele ser muy dolorosa, y también produce síntomas vegetativos, como náuseas, cefalea, hipotensión y vómitos. Por desgracia, las formas crónicas de glaucoma tienen una evolución silente e indolora y, a menudo, no se diagnostican. Sin embargo, un dolor ocular sordo y continuo o una cefalea suele ser indicación de la medición de la presión intraocular con el fin de excluir la presencia de glaucoma.

A nivel de la órbita, las lesiones inflamatorias suelen cursar con dolor. La celulitis orbitaria es una infección profunda de la órbita que, potencialmente, es capaz de producir ceguera. Suele originarse a partir de los senos paranasales, y puede cursar con dolor. Las inflamaciones más superficiales situadas por delante del septo orbitario –celulitis preseptal– se originan clásicamente a partir de heridas palpebrales que, al no tratarse, se extiende la infección a zonas circundantes. Los tumores orbitarios suelen ser indoloros salvo si son vascularizados o producen hemorragia orbitaria. Los tumores de las glándulas lagrimales, por el contrario, son dolorosos. El seudotumor orbitario es un trastorno inflamatorio doloroso de

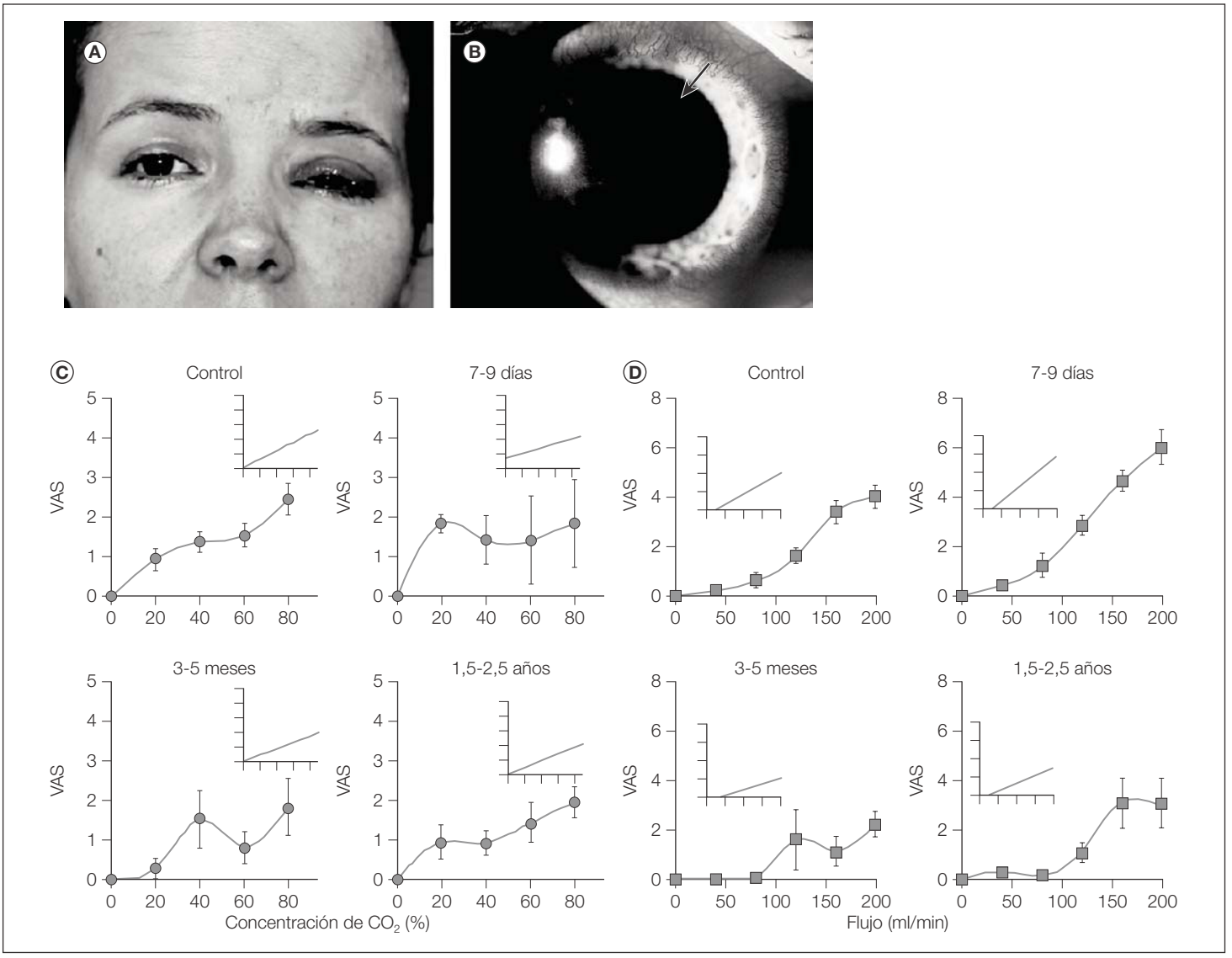


Fig. 57.6• Trastornos de la inervación corneal secundarios a diversas enfermedades. **A** Inflamación neurógena en el polo anterior del ojo a las 24 h de realizarse una queratectomía fotorrefractaria. Obsérvese el edema palpebral y la hiperemia. **B** Queratitis por *Acanthamoeba polyphaga*, a los 7 días de los primeros síntomas. Obsérvese la perineuritis en los nervios de la estroma superior (*flecha*), que, posteriormente, mostrará un patrón fragmentado correspondiente a la degeneración nerviosa, acompañado de un dolor intenso que cedió a los 4 días, aproximadamente. Disminución de la intensidad de la sensación provocada tras la estimulación química (**C**) y mecánica (**D**) de la córnea, con un estesiómetro de gas a intervalos variables tras la cirugía por láser in situ de queratomileusis. Los gráficos C y D muestran la regresión lineal de los respectivos valores. (A y B cortesía de T. Tervo, C y D tomado de Gallar et al 2003. Copyright 2003 Association for Research in Vision and Opthalmology.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

la órbita que produce protrusión ocular (proptosis), diplopía (percepción doble de una única imagen) y edema palpebral. La neuritis retrobulbar (inflamación del nervio óptico posterior) y la neuritis óptica son trastornos inflamatorios del sistema nervioso central que suelen presentarse en la esclerosis múltiple; se asocian con dolor a la palpación ocular y orbitaria, dolor con los movimientos oculares y disminución de la visión. La vasculitis de las arterias orbitarias o del nervio óptico, como en la arteritis de la temporal, también puede causar dolor orbitario profundo. La afectación vasculítica del nervio óptico puede producir una alteración visual permanente, salvo si se trata rápidamente con corticoides. Estos trastornos también pueden asociarse a una vasculitis más difusa y potencialmente letal, como la vasculitis del SNC.

Con el término *síndrome del vértice de la órbita* se engloban una amplia variedad de trastornos que cursan con síntomas debidos a patologías localizadas cerca del vértice de la órbita. Incluyen varios tipos de lesiones expansivas, como las neoplasias, los aneurismas arteriales, infecciones o las inflamaciones estériles. Los síndromes del seno cavernoso y del seno superior de la órbita son dos entidades clínicas prácticamente indistinguibles, que refieren sintomatología originada en la vecindad de la fisura orbitaria superior. Se pueden afectar en un grado variable las ramas sensitivas del nervio oftálmico del trigémino y los nervios craneales III, IV y VI en su salida hacia los músculos extraoculares, los cuales transcurren a través de la fisura orbitaria superior y a lo largo de las estructuras vasculares del seno cavernoso. Los signos principales de estos síndromes son: dolor, parálisis de los músculos oculares (oftalmoplejia), proptosis, hiperemia conjuntival circunscrita y pérdida de la sensibilidad corneal sin pérdida visual. Los seudotumores orbitarios y las inflamaciones de etiología desconocida en cualquier punto de la órbita pueden causar dolor o proptosis. El síndrome de Tolosa-Hunt (oftalmoplejia dolorosa; Kalina & Orcutt 1990, Yanowsky 1988) es un tipo de síndrome del seno cavernoso con inflamación ocular granulomatosa de localización adyacente a la fisura orbitaria superior. Este trastorno cursa con dolor intenso, diplopía secundaria a la parálisis, en grado variable, de los músculos extraoculares.

El diagnóstico diferencial entre los diversos trastornos dolorosos en la vecindad del vértice de la órbita se realiza por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), que permite diferenciar entre pro-

cesos expansivos, alteraciones vasculares e inflamaciones. En el síndrome de Tolosa-Hunt, a menudo se observa por RM un engrosamiento del seno cavernoso. La mayoría de las inflamaciones orbitarias no infecciosas (estériles) consisten en la acumulación de leucocitos en las estructuras orbitarias. Probablemente, esto se asocia con la liberación de mediadores de la inflamación y citocinas causantes de los signos de inflamación: dolor, edema y rubor. Alguno de los síntomas están relacionados con la presión que ejerce la masa inflamatoria en la órbita y/o la afectación vascular, neural o de los músculos extraoculares.

El síndrome del ojo fantasma hace referencia al dolor crónico referido en el ojo que puede presentarse tras una enucleación. La prevalencia de dolor fantasma ocular es relativamente alta tras este tipo de procedimiento (cerca del 26%; Soros et al 2003). Por tanto, se debe informar al paciente de esta potencial complicación antes de someterse a la extracción quirúrgica del globo ocular.

Los defectos de refracción son una causa frecuente tanto de dolor ocular como de dolor referido al ojo de una intensidad variable. La anisomeropía (la asimetría de la potencia de refracción en los dos ojos) no sólo puede causar molestias oculares y cansancio ocular sino que también puede agravar una cefalea y producir sintomatología migrañosa. La presbicia (pérdida de la acomodación con la edad), aparece en la mediana edad y, a menudo, produce molestias. Los síntomas del ojo seco tienen tendencia a aumentar a partir de la cuarta década de la vida, y suelen estar relacionados con la irritación ocular, fluctuación de la visión e incluso cierto astigmatismo irregular. La acomodación está controlada por los nervios autónomos, pero los músculos implicados también se inervan por los nervios sensitivos. La sobrecarga de los nervios sensitivos que inervan el aparato de la acomodación, probablemente sensibiliza y muestra una potenciación de la actividad de la que se derivan las sensaciones dolorosas. El dolor producido por los movimientos oculares puede presentarse tras fracturas del suelo de la órbita (p. ej., cuando se pinza un músculo extraocular), por un cuerpo extraño (p. ej., tras operaciones de cerclaje en el desprendimiento de retina) y de forma característica en la neuritis óptica o retrobulbar. Los músculos orbitarios son muy sensibles a la tracción, y pueden desencadenar un reflejo vagal oculocardíaco, por ejemplo, en el transcurso de la cirugía del estrabismo, en la que el descenso de la frecuencia cardíaca representa un problema durante este tipo de cirugía, especialmente en los niños.

Dolor ocular referido

Como ya se ha dicho, el dolor referido al ojo y a la zona periorbitaria suele atribuirse a trastornos traumáticos e inflamatorios en los tejidos adyacentes. También pueden ser secundarios a trastornos sistémicos. El diagnóstico del dolor referido ocular precisa una exploración ocular completa, pruebas de laboratorio y neuroimagen para excluir cualquier causa no detectada de enfermedad oftalmológica. El dolor referido al ojo puede deberse a la estimulación por medio de un proceso patológico de las ramas trigeminales que inervan las estructuras vasculares en la órbita y/o en la inmediata proximidad al ojo, produciendo así la activación anormal de las neuronas oculares de segundo orden y orden superior, tras la excitación neural de otras estructuras. El rápido crecimiento de las proyecciones sensitivas medulares de los tejidos inervados por las neuronas oculares y/o la excitabilidad aumentada debida a la sensibilización central secundaria a un aumento de los estímulos nociceptivos a partir de las estructuras lesionadas a cualquier nivel, puede originar un dolor referido ocular. Este tipo de dolor puede presentarse en diversos trastornos, por ejemplo, en la cirugía orbitaria, la cefalea en racimos (Sjaastad & Bakketeig 2003) y la cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo (síndrome SUNCT) (Pareja et al 2003). La migraña puede iniciarse como un aura oftalmológica, y producir un dolor ocular o facial en las fases finales de la crisis (Goadsby et al 2002). Ciertas formas de cefalea pueden ser causadas por patologías oftálmicas (Tomsak 1991). La neuralgia del trigémino (tic doloroso) también puede afectar al ojo, habitualmente en los ancianos. Las percepciones dolorosas bruscas y de corta duración son características de esta enfermedad relacionada con una activación difusa anómala de las vías sensitivas trigeminales.

DOLOR DESENCADENADO POR LA CIRUGÍA OFTÁLMICA

Lesiones traumáticas de los nervios oculares

Existen diversos tipos de cirugía que, potencialmente, pueden lesionar los nervios sensitivos oculares a diferentes niveles de su recorrido. En la córnea, puede producirse al entrar los nervios en el limbus o en cualquier punto de su trayecto periférico entre la estroma corneal y el epitelio. La morfología y las características funcionales de las fibras nerviosas que se proyectan en la córnea tras una axotomía periférica cambia considerablemente. El desarrollo de las fibras nerviosas indemnes invade las zonas denervadas adyacentes. Del muñón central de los axones seccionados, se originan microneuromas que empiezan a regenerarse formando «brotes» que crecen tratando de sortear el tejido cicatrizal y alcanzar la zona denervada (Linna et al 2000, Rózsa et al 1983; para una mayor revisión, véase Müller et al 2003). La ausencia de compuestos y señales que, en condiciones normales son transportados por el axón centrípetamente hacia el soma, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), modifica la expresión de genes codificantes de proteínas de receptores y canales iónicos de las neuronas sensitivas primarias. En particular, la lesión axonal induce un aumento o reducción de la regulación de genes codificantes de los canales del sodio (Black & Waxman 2002). Esto condiciona la modificación de corrientes de sodio presentes en las terminaciones del neuroma, y favorece el desarrollo de descargas ectópicas y respuestas anómalas.

El traumatismo y la lesión local, además, producen inflamación y, por tanto, una sensibilización de los nociceptores responsables de las percepciones sostenidas de dolor e hipersensibilidad de los tejidos oculares lesionados (hiperalgesia primaria). Los fármacos que inhiben la acción de la ciclooxigenasa evitando la formación de derivados lipídicos a partir del ácido araquidónico –como, por ejemplo, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)– no sólo reducen la inflamación local sino que también consiguen disminuir la sensibilización de los nociceptores corneales (Chen et al 1997).

La inflamación local prolongada también produce cambios más persistentes en las terminaciones nociceptivas, que incluyen la modificación de la expresión de moléculas existentes en el receptor y la expresión de otras nuevas. Esto parece estar mediado por factores del crecimiento –en especial por el NGF– (Ji et al 2002), cuyos niveles están aumentados cuando provoca lesión corneal (Lambiase et al 2000), pues es producido en grandes cantidades por los fibroblastos durante la inflamación. Una parte de los nervios corneales son dependientes del NGF (De Castro et al 1988). Otro factor de crecimiento, el factor neurotrófico derivado de líneas celulares gliales (GDNF) también se expresa tras un traumatismo o una inflamación. El GDNF actúa sobre la subpoblación de neuronas nociceptivas primarias no peptidérgicas, alterando la expresión del receptor neuronal y de las moléculas del canal iónico (Senba & Kashiba 1996). Así, puede concluirse que los factores de crecimiento también tienen una influencia a largo plazo sobre la respuesta de las neuronas nociceptivas oculares tras la lesión e inflamación, como sucede en otros tejidos (Fekrat et al 2001).

En el globo ocular, al igual que en la piel, las terminaciones que son directamente excitadas por estímulos nocivos producen impulsos nerviosos que se propagan centrípetamente, pero también invaden de forma antidrómica otras ramas no estimuladas del axón inicial (Brock et al 1998). Las neuronas polimodales de la córnea, al contrario de las neuronas corneales con sensibilidad para el frío, tienen a nivel de sus terminaciones nerviosas la suficiente densidad de canales del sodio para mantener la propagación de los impulsos nerviosos antidrómicos hacia las

partes más distales de la terminación nerviosa (Black & Waxman 2002, Brock et al 1998, 2001). Esta propiedad quizá sea importante para permitir la liberación de neuropéptidos almacenados en las terminaciones nerviosas de ramas axonales distantes no expuestas al estímulo pero afectadas por unos potenciales de acción antidrómicos. La despolarización y consecuente liberación de neuropéptidos en estas terminaciones parece ser la causa de la extensión de la inflamación neurógena de una zona de lesión corneal limitada a otras áreas indemnes de la córnea y de la conjuntiva. Dicho mecanismo, también podría ser el responsable de la inflamación local en el iris y el cuerpo ciliar, secundaria a una herida corneal. Posiblemente, las ramas colaterales de los axones matriz de nociceptores polimodales corneales que penetran en la raíz del iris y en el cuerpo ciliar, al despolarizarse antidrómicamente liberan neuropéptidos mediadores de la vasodilatación, extravasación de plasma, migración de las células inmunes, excitación de los nociceptores y sensibilización características de la respuesta inflamatoria neurogénica del polo anterior del ojo.

Alteraciones neurales tras la cirugía de refracción

En los últimos años, se han realizado sobre la córnea diversas técnicas quirúrgicas –queratotomía radial, queratotomía fotorrefractiva de superficie (PRK) y láser in situ queratomileusis (LASIK)– para corregir defectos de refracción. Todos ellos producen alteraciones morfológicas y funcionales de los nervios corneales de la estroma y del epitelio, que varían en función de la extensión de la lesión. Sin embargo, en todos los casos, la zona lesionada de la córnea es inervada inicialmente por los brotes de las neuronas indemnes, algunos con un área receptora limitada originariamente a la conjuntiva, y en las semanas posteriores por el avance de los axones regenerados de los nervios lesionados (De Felipe & Belmonte 1999, Linna et al 2000, Tervo & Moilanen 2003). Sólo una parte de los nervios estromales regenerados logran penetrar en el tejido corneal lesionado, como ocurre en el corte de una lámina de LASIK (Vesaluoma et al 2000a) o en el producido tras un trasplante de córnea (Tervo & Moilanen 2003). Las microneuronas –brotes nerviosos de mayor tamaño– y los nervios, presentan un patrón de distribución desordenada y aleatoria, con una hiperregeneración y formas anómalas en la zona de cicatrización y en el territorio reinervado, tras un largo período posterior a fotoablaciones corneales (Linna et al 2000). El incremento de producción local de NGF tras la lesión contribuye a esta hiperregeneración del nervio (Vesaluoma et al 2000b). Los estudios de microscopía confocal, además, han demostrado que la recuperación morfológica de la inervación corneal puede tardar más de 12 meses tras ambas técnicas de PRK y LASIK (Lee et al 2002, Linna et al 2000, Moilanen et al 2003); tras este período, la afectación sensitiva todavía puede persistir (Erie et al 2003, Gallar et al 2004).

Paralelamente a los cambios morfológicos, se han descrito alteraciones funcionales a nivel de las neuronas corneales axotomizadas. Esto aumenta la expresión del protooncogén *c-jun*, sin alterarse significativamente la expresión de los neuropéptidos CGRP y de la sustancia P (De Felipe & Belmonte 1999). La estimulación del área receptora de las córneas en fase de curación tras una herida quirúrgica muestra una alteración de los umbrales sensitivos y una respuesta anómala a los estímulos mecánicos y químicos en el área afectada.

Cambios en la sensibilidad

La sensibilidad corneal a la estimulación mecánica tras la cirugía de cataratas, queratoplastia o queratotomía en la epiqueratofaquia, con un aumento marcado en el umbral de las zonas denervadas, tarda meses en recuperarse y, por lo general, no vuelve a los valores normales o lo hace de una manera muy lenta (Gallar et al 2004, Moilanen et al 2003). Las córneas trasplantadas o los implantes lenticulares en la epiqueratofaquia permanecen sin sensibilidad o, en el mejor de los casos, recuperan una sensibilidad mecánica muy limitada, habitualmente restringida a la periferia del trasplante (Moilanen et al 2003, Rao et al 1985, Zorab 1971). Al igual que en las córneas denervadas, el epitelio es más permeable en los injertos corneales (Chang & Hu 1994).

La medición de los umbrales mecánicos corneales en pacientes sometidos a una PRK muestra un descenso de la sensibilidad en la zona central de la córnea. La recuperación empieza en la semana posterior, y avanza lentamente hasta alcanzar valores similares a la normalidad en los 3 meses posteriores, aunque se ha descrito la recuperación incompleta en los 6 meses y 1 año posteriores a la cirugía (Kanellopoulos et al 1997). En los pacientes con LASIK, la medición de los umbrales mecánicos con el estesiómetro de Cochet-Bonnet muestra una marcada reducción de la sensibilidad corneal en su zona central y una hipoestesia menos pronunciada a nivel del eje de la lámina nasal y el borde de la lámina temporal en la primera semana poscirugía. La posición del eje también influye en la velocidad de recuperación sensitiva tras LASIK (Donnefeld et al 2003). En las sucesivas semanas, la sensibilidad se recupera lentamente y se mantiene disminuida en el primer mes posterior a la cirugía (Benitez-del-Castillo et al 2001). La zona central de la córnea siempre tiene una menor sensibilidad que los bordes y el eje de la lámina. Aproximadamente en 1-3 meses, los umbrales mecánicos se recuperan parcialmente, aunque muchos autores concuerdan en afirmar que los valores cercanos a los preoperatorios no se consiguen antes de los 6 meses o más (Linna et al 2000, Toda et al 2001).

Con el estesiómetro de gas, la sensibilidad corneal a los estímulos mecánicos y químicos se encuentra seriamente disminuida en el primer mes posterior a la cirugía de LASIK; sin embargo, en las 2 primeras semanas poscirugía la sensibilidad se incrementa en las zonas cercanas a la lámina y a su eje para, posteriormente, descender drásticamente, permaneciendo reducida en relación al control en los 3-6 meses posteriores a LASIK (Gallar et al 2004). La sensibilidad para ambos tipos de estímulos era cercana a los valores normales únicamente a los 2 años de la cirugía, pero tras este período, unos cuantos pacientes con fotoablación profunda todavía presentaban una alteración sensitiva importante (Fig. 57.6C). De esta forma, la estesiometría con gas muestra que la hiperalgesia se produce de forma transitoria en los márgenes de la herida, seguramente debido a una sensibilización de las fibras sensitivas, causada por la inflamación aguda de la zona del eje. Además, las alteraciones sensitivas corneales de aparición súbita y duración prolongada pueden persistir, en ocasiones, cuando la sensibilidad mecánica grosera aparentemente se ha recuperado. La caída de la sensibilidad observada tras la cirugía de fotorrefracción se correlaciona bien con la reducción de la densidad de inervación determinada con técnicas de histología convencional o con microscopía confocal in vivo sobre animales de experimentación y en humanos (Lee et al 2002, Linna et al 2000, Moilanen et al 2003). Estos estudios también sugieren una correlación entre la regeneración de nervios subbasales tras la cirugía y la recuperación de la sensibilidad mecánica (Moilanen et al 2003).

Dolor posquirúrgico

Paralelamente a la hipoestesia descrita, aparecen de forma espontánea sensaciones de dolor agudas y crónicas en grado variable tras los procedimientos de cirugía refractiva. En la PRK, el dolor alcanza su máximo a las 3 horas posteriores a la cirugía, y persiste como un malestar moderado o leve durante por lo menos una semana (Epstein & Laurence 1994). El dolor posterior a la PRK suele iniciarse a los 30-60 minutos de realizarse este procedimiento, y alcanza su máximo a las 4-6 horas, durante el primer día es intenso, y persiste durante 2-4 días o hasta que la zona denudada se cubre; todo ello va acompañado de inflamación ocular y periocular (Fig. 57.6A). El dolor inmediato (de aparición entre el primer y tercer día), también aparece tras el LASIK, aunque en menor grado que tras la PRK (Autrata & Rehurek 2003). Hay que destacar que la sintomatología de disconfort prolongada tras el LASIK o PRK consistente en dolores bruscos, irritación y sequedad de los ojos, aparece en el 10-40% de los

pacientes (Hovanesian et al 2001) y son considerablemente más frecuentes, intensos y prolongados tras la PRK. No obstante, el grado de satisfacción es alto, e indica que los pacientes asumen cierto grado de disconfort con tal de no precisar el uso de gafas o lentes de contacto.

Alteraciones del reflejo corneolagrimal

La reducción de la sensibilidad corneal y la presencia de dolor y disestesias consecutivas a una PRK y LASIK parecen ser consecuencia de cambios moleculares y funcionales que se suceden tras la lesión neural. Además, la alta incidencia de descripciones subjetivas de sensación de ojo seco en los pacientes sometidos a cirugía LASIK se ha atribuido a un descenso leve de la producción lagrimal, estabilidad de la lágrima y tasa de aclaramiento descrita en estos pacientes (Benitez-del-Castillo et al 2001, Toda et al 2001), que, a su vez, puede ser causada por la lesión de los nervios corneales. La anestesia tópica de la córnea y la conjuntiva reduce la producción basal de lágrimas, lo que va a favor de una estimulación neural del tono de la secreción lagrimal, originada a nivel de los receptores sensitivos de la superficie ocular, y que actúa a través del asa neural conectada con las fibras eferentes autónomas que se dirigen a las glándulas lagrimales (Dartt 2002). Asimismo, la estimulación mecánica, térmica y química de la córnea en los humanos provoca un reflejo de aumento de la producción de lágrimas que se inicia cuando estos estímulos alcanzan la intensidad necesaria para activar nociceptores polimodales (Acosta et al 2004). Por tanto, la interrupción de los estímulos sensoriales debido a una lesión parcial de los nervios corneales causada por la cirugía de fotorrefracción puede producir sequedad de la superficie ocular y provocar sensaciones de ojo seco a partir de los nervios indemnes. Sin embargo, no se debe descartar la posibilidad que dichas sensaciones sean, por lo menos en parte, de características disestésicas y producidas por una actividad anómala de las fibras sensitivas en la córnea lesionada (Belmonte et al 2004).

CONSECUENCIAS TRÓFICAS TRAS LA LESIÓN NERVIOSA

En la córnea, se han descrito neurotrofinas como: NGF, GDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro, neurotrofinas 3 y 4, factor de crecimiento opioide, factor neurotrófico ciliar y factor derivado del epitelio pigmentado. Éstas pueden actuar como dianas en los tejidos derivados de los factores de crecimiento, en el desarrollo, mantenimiento y regeneración de los nervios (Bonini et al 2003, De Castro et al 1998, Kruse & Tseng 1993, Müller et al 2003, You et al 2000). También, los resultados obtenidos sugieren que los neuropéptidos, y en particular la sustancia P, la CGRP y las neurotrofinas (sobre todo el NGF) favorecen la cicatrización corneal y/o el mantenimiento de la integridad epitelial, ya sea de forma aislada o en combinación con otros factores de crecimiento (como el factor de crecimiento insulina-like) (Bonini et al 2003, Chikama et al 1998, Gallar et al 1990, García-Hirschfeld et al 1994, Lambiase et al 2000, Nagano et al 2003, Schmid et al 2005, Yamada et al 2004).

Las córneas con reducción de la sensibilidad suelen mostrar una capacidad de cicatrización disminuida (Bonini et al 2003). La reducción de la sensibilidad puede ser debida a: anestesia corneal familiar (Clarke et al 1992); neuropatías hereditarias sensitivas y autónomas tipo III (disautonomía familiar y síndrome de Riley-Day), tipo IV y tipo V (insensibilidad congénita al dolor); lesiones oculares mecánicas o químicas; diversas distrofias corneales hereditarias (Klintworth 2003); infecciones virales, sobre todo por herpes virus (Liesegang 1999); infecciones microbianas con cicatrices profundas; cirugía (Müller et al 2003, Tervo & Moilanen 2003); uso de fármacos, especialmente anestésicos tópicos y cocaína; lepra, diabetes y otras muchas enfermedades (Bonini et al 2003). El denominador común de todas estas enfermedades es el aumento de la permeabilidad epitelial (Beuerman & Schimmelpfennig 1980), y también se observa en los injertos corneales, queratitis punctata tras la tinción con fluoresceína o Rosa de Bengala, las úlceras corneales con nula o pobre cicatrización y las alteraciones de la agudeza visual (Cuadro 57.1). Los microdefectos epiteliales pueden localizarse tanto en la córnea como en la conjuntiva, habitualmente en las zonas con mayor exposición al aire. Suelen asociarse con irritación ocular, a pesar de que la hipoestesia corneal es clásicamente indolora.

MANEJO DEL DOLOR OCULAR

Anestésicos tópicos

La instilación tópica de 1-2 gotas de una solución anestésica (p. ej., proparacaína, ametocaína o oxibuprocaína) en el ojo, logra un efecto anestésico ocular en, aproximadamente, un minuto, pero permanece algo de sensibilidad en las estructuras subconjuntivales y no afecta a la sensibilidad de los párpados. Los anestésicos tópicos son útiles para diferenciar el dolor ocular profundo del superficial. Sin embargo, está contraindicado su uso repetido en el tratamiento del dolor en la superficie corneal, pues su administración prolongada produce defectos en el epitelio corneal, alteraciones importantes en la cicatrización corneal y, a veces, la licuefacción tisular (Henkes & Waubke 1978).

Ciclopléjicos

La limitación de los movimientos de los músculos dilatador y esfínter del iris y cuerpo ciliar tras el empleo de ciclopléjicos alivia el dolor en los procesos inflamatorios, como la uveítis, y, por tanto, forma parte del tratamiento estándar. Además, el iris suele estar contraído durante la irritación o inflamación debida a la liberación local de prostaglandinas. Ello favorece la formación de adherencias con el cristalino. Los ciclopléjicos también ayudan a prevenir esta complicación.

Oclusión ocular

El tratamiento clásico de los defectos epiteliales corneales es la oclusión del ojo tras la instilación de una pomada antibiótica. Con ello, se intenta favorecer la reepitelización, aunque diversos estudios sugieren que no es así (Flynn et al 1999). Sin embargo, de este modo se consigue disminuir el dolor experimentado por el paciente, seguramente en relación con la falta de exposición al aire de los nervios sensitivos lesionados y la estimulación consecuente a la sequedad de la superficie corneal. Se pueden emplear otros tratamientos alternativos, como la tarsorrafia lateral o total, las lentes de contacto terapéuticas y los injertos de mucosa conjuntival, mucosa oral o membrana amniótica.

Analgésicos

Las normas generales para el tratamiento del dolor son válidas cuando se decide utilizar un tratamiento sistémico para el dolor ocular. Sin embargo, siempre se debe identificar la causa del dolor. El glaucoma agudo suele precisar un tratamiento sistémico y potente, no sólo para evitar el dolor agudo sino para prevenir la aparición de síntomas sistémicos secundarios al dolor, como náuseas, vómitos o incluso arritmias cardíacas y shock.

PREVENCIÓN DEL DOLOR QUIRÚRGICO

La anestesia ocular puede realizarse bien con inyecciones perirretrobulbares de anestésicos de acción prolongada, como la levobupivacaína aislada, o bien con anestésicos tópicos como el gel de lidocaína (Gills et al 1993). Se elige el tipo de anestesia en función del procedimiento quirúrgico que se va a realizar. Si únicamente interesa prevenir el dolor corneal sin necesidad de bloquear los músculos extraoculares (acinesia), los anestésicos tópicos en forma de colirios o de gel en el momen-

Cuadro 57.1 Causas de la disminución o aumento de la sensibilidad corneal

Sensibilidad reducida

Enfermedades genéticas
- Distrofias corneales (amiloidosis, latirismo II, distrofias tardías relacionadas con el gen de la queratoepitelina)
- Hipoestesia corneal familiar
- Síndrome de Goldenhar-Gorlin (displasia oculoauriculovertebral)
- Neoplasia endocrina múltiple IIb (nervios corneales prominentes)
- Neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma tipo III (disautonomía familiar, síndrome de Riley-Day)
- Neuropatías hereditaria sensitiva y autónoma tipos IV o V (insensibilidad congénita al dolor)

Otras enfermedades sistémicas
- Diabetes
- Trastornos del sistema nervioso central (infartos, tumores u otras lesiones ocupantes de espacio)
- Lepra
- Neurosarcoidosis
- Tumores e inflamaciones orbitarias (infrecuente)

Cirugía oftálmica
- Incisiones extensas en la cirugía de cataratas
- Cirugía de refracción
- Cirugía retiniana (sobre todo, intervenciones con cerclajes circulares)
- Ciclofotocoagulación extensa
- Cirugía orbitaria causante de lesión a nivel de las vías sensitivas del ojo

Infecciones
- Herpes zóster oftálmico
- Otras infecciones herpéticas
- Úlceras bacterianas extensas
- Úlceras por *Acanthamoeba* evolucionadas

Fármacos
- Anestésicos tópicos (abuso)
- Betabloqueantes tópicos
- Antiinflamatorios no esteroideos tópicos
- Consumo de cocaína

Otras causas
- Quemaduras químicas o térmicas
- Patologías de la superficie corneal o, en algunos casos, ojo seco
- Envejecimiento
- Uso de lentes de contacto

Hipersensibilidad o sensaciones irritativas

Enfermedades de la superficie corneal
- Ojo seco con lesiones en el epitelio conjuntival o corneal (sensibilidad al aire acondicionado, lentes de contacto, humo de cigarrillo) o bien inestabilidad del contenido lagrimal (movilidad palpebral, pinguécula, puntos de sutura)
- Erosión recurrente, distrofia en huellas dactilares, exposición a sustancias químicas tóxicas

Inflamación aguda o crónica de la superficie ocular
- Inflamación por ojo seco en el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, enfermedad del injerto contra el húesped
- Transformación conjuntival de la córnea, pterigion
- Dolor tras la cirugía de refracción (infrecuente)
- Infección aguda por *Acanthamoeba*
- Inflamación y úlceras corneales

(Tomado con permiso de Bonini et al 2003. Copyright 2003 Macmillan Publishers Ltd.)

to de la incisión corneal –por ejemplo, en la intervención de cataratas con la técnica de facoemulsificación a través de un túnel corneal– son suficientes. La cirugía realizada sobre estructuras oculares más profundas requiere inyecciones de anestésico a nivel subtenon o subconjuntival, periocular o retrobulbar.

El tiempo de duración de la intervención determina la elección del agente anestésico. Los anestésicos de acción prolongada, como la bupivacaína, pueden asimismo combinarse con agentes de acción corta y con un inicio más rápido. Los AINE son útiles en el dolor quirúrgico, ya sea de forma aislada o en combinación con la codeína, y en la cirugía del polo posterior, con la oxicodona oral. En la actualidad, la anestesia general rara vez se utiliza en la cirugía oftálmica, y sólo está indicada en casos de traumatismos graves, cirugía de tumores invasivos, mínima colaboración por parte del paciente o cirugía plástica extensa (véase Gills et al 1993).

Cuando el dolor acontece en un ojo amaurótico, resultado de un glaucoma hemorrágico crónico refractario a la medicación o a la cirugía, la ciclofotocoagulación o la crioterapia del cuerpo ciliar pueden ser opciones terapéuticas (Pestor et al 2001). En algunos casos, estarían indicadas las inyecciones retrobulbares repetidas de una combinación de etanol y anestésico local.

Agradecimientos

A la Dra. Linda Müller por sus comentarios, y al Sr. Stuart Ingham, jefe de la unidad de Ilustración Científica del Instituto de Neurociencias de Alicante por su colaboración en las figuras de este capítulo.

Bibliografía

Acosta M C, Belmonte C, Gallar J 2001a Sensory experiences in humans and single-unit activity in cats evoked by polymodal stimulation of the cornea. Journal of Physiology 534:511–525

Acosta M C, Tan M E, Belmonte C et al 2001b Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. Investigative Ophthalmology and Visual Science 42:2063–2067

Acosta M C, Peral A, Pintor J et al 2004 Tear secretion induced by selective stimulation of corneal and conjunctival nerve fibers. Investigative Ophthalmology and Visual Science 45:2333–2336

Autrata R, Rehurek J 2003 Laser-assisted subepithelial keratectomy for myopia: two-year follow-up. Journal of Cataract and Refractive Surgery 29:661–668

Belmonte C, Gallar J 1996 Corneal nociceptors. In: Belmonte C, Cervero F (eds) Neurobiology of nociceptors. Oxford University Press, Oxford, p 146–183

Belmonte C, Giraldez F 1981 Responses of cat corneal sensory receptors to mechanical and thermal stimulation. Journal of Physiology 321:355–368

Belmonte C, Simón J, Gallego A 1973 Effects of intraocular pressure changes on the afferent activity of the ciliary nerves. Experimental Eye Research 12:342–355

Belmonte C, Gallar J, Pozo M A et al 1991 Excitation by irritant chemical substances of sensory afferent units in the cat's cornea. Journal of Physiology 437:709–725

Belmonte C, Garcia-Hirschfeld J, Gallar J 1997 Neurobiology of ocular pain. Progress in Retinal and Eye Research 16:117–156

Belmonte C, Acosta M C, Schmelz M et al 1999 Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO_2 esthesiometer. Investigative Ophthalmology and Visual Science 40:513–519

Belmonte C, Acosta M C, Gallar J 2004 Neural basis of sensation in intact and injured corneas. Experimental Eye Research 78:513–525

Benitez-del-Castillo J M, del Rio T, Iradier T et al 2001 Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. Cornea 20:30–32

Beuerman R W, Schimmelpfennig B 1980 Sensory denervation of the rabbit cornea affects epithelial properties. Experimental Neurology 69:196–201

Beuerman R W, Maurice D M, Tanelian D L 1977 Thermal stimulation of the cornea. In: Anderson D, Matthews B (eds) Pain in the trigeminal region. Elsevier, Amsterdam, p 422–423

Black J A, Waxman S G 2002 Molecular identities of two tetrodotoxin-resistant sodium channels in corneal axons. Experimental Eye Research 75:193–199

Bonini S, Rama P, Olzi D et al 2003 Neurotrophic keratitis. Eye 17:989–995

Brazis P W, Lee A G, Stewart M et al 2002 Clinical review: the differential diagnosis of pain in the quiet eye. Neurology 8:82–100

Brock J A, McLachlan E M, Belmonte C 1998 Tetrodotoxin-resistant impulses in single nociceptor nerve terminals in guinea-pig cornea. Journal of Physiology 512:211–217

Brock J A, Pianova S, Belmonte C 2001 Differences between nerve terminal impulses of polymodal nociceptors and cold sensory receptors of the guinea-pig cornea. Journal of Physiology 533:493–501

Chang S W, Hu F R 1994 The epithelial barrier function in clear corneal grafts. Ophthalmic Research 26:283–289

Chang-Lin T 1989 Sensitivity and neural organization of the cat cornea. Investigative Ophthalmology and Visual Science 30:1075–1082

Chen X, Gallar J, Pozo M A et al 1995 CO_2 stimulation of the cornea: a comparison between human sensation and nerve activity in polymodal nociceptive afferents of the cat. European Journal of Neuroscience 7:1154–1163

Chen X, Gallar J, Belmonte C 1997 Reduction by antiinflammatory drugs of the response of corneal sensory nerve fibers to chemical irritation. Investigative Ophthalmology and Visual Science 38:1944–1953
Chikama T, Fukuda K, Morishige N et al 1998 Treatment of neurotrophic keratopathy with substance-P-derived peptide (FGLM) and insulin-like growth factor I. Lancet 351(9118):1783–1784
Clarke M P, Sullivan T J, Koyabashi J et al 1992 Familial congenital corneal anaesthesia. Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology 20:207–210
Dartt D A 2002 Regulation of mucin and fluid secretion by conjunctival epithelial cells. Progress in Retinal and Eye Research 21:555–576
DaSilva A F, Becerra L, Makris N et al 2002 Somatotopic activation in the human trigeminal pain pathway. Journal of Neuroscience 22:8183–8192
de Castro F, Silos-Santiago I, Lopez de Armentia M et al 1998 Corneal innervation and sensitivity to noxious stimuli in trkA knockout mice. European Journal of Neuroscience 10:146–152
De Felipe C, Belmonte C 1999 c-Jun expression after axotomy of corneal trigeminal ganglion neurons is dependent on the site of injury. European Journal of Neuroscience 11:899–906
De Felipe C, González G G, Gallar J et al 1999 Quantification and immunocytochemical characteristics of trigeminal ganglion neurons projecting to the cornea: effect of corneal wounding. European Journal of Pain 3:31–39
Donnenfeld E D, Solomon K, Perry H D et al 2003 The effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after LASIK. Investigative Ophthalmology and Visual Science 110:1023–1030
Draeger J 1984 Corneal sensitivity: measurement and clinical importance. Springer Verlag, Vienna
Epstein R L, Laurence E P 1994 Effect of topical diclofenac solution on discomfort after radial keratotomy. Journal of Cataract and Refractive Surgery 20:378–380
Erie J C, Patel S V, Bourne W M 2003 Aberrant corneal nerve regeneration after PRK. Cornea 22:684–686
Fekrat S, Elsing S H, Raja S C et al 2001 Eye pain after vitreoretinal surgery: a prospective study of 185 patients. Retina 21:627–632
Flynn C A, D'Amigo F, Smith G 1998 Should we patch corneal abrasions? A meta-analysis. Journal of Family Practice 48:8–9
Gallar J, Pozo M A, Rebollo I et al 1990 Effects of capsaicin on corneal wound healing. Investigative Ophthalmology and Visual Science 31:1968–1974
Gallar J, Pozo M A, Tuckett R P et al 1993 Response of sensory units with unmyelinated fibres to mechanical, thermal and chemical stimulation of the cat's cornea. Journal of Physiology 468:609–622
Gallar J, Acosta M C, Belmonte C 2003 Activation of scleral cold thermoreceptors by temperature and blood flow changes. Investigative Ophthalmology and Visual Science 44:697–705
Gallar J, Acosta M C, Moilanen J A et al 2004 Recovery of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation after laser in situ keratomileusis (LASIK). Journal of Refractive Surgery 20:229–235
Garcia-Hirschfeld J, Lopez-Briones L G, Belmonte C 1994 Neurotrophic influences on corneal epithelial cells. Experimental Eye Research 59:597–605
Ghinelli E, Johansson J, Ríos J et al 2003 Presence and localization of neurotrophins and neurotrophin receptors in rat lacrimal gland. Investigative Ophthalmology and Visual Science 44:3352–3357
Gills J P, Hestead R F, Sanders D R 1993 Ophthalmic anaesthesia. SLACK Inc, Throvare
Goadsby P J, Lipton R B, Ferrari M D 2002 Migraine—current understanding and treatment. New England Journal of Medicine 346:257–270
Harris L W, Purves D 1989 Rapid remodelling of sensory endings in the cornea of living mice. Journal of Neuroscience 9:2210–2214
Henkes H E, Waubke T N 1978 Keratitis from abuse of corneal anesthetics. British Journal of Ophthalmology 62:62–65
Hirata H, Takeshita S, Hu J W et al 2000 Cornea-responsive medullary dorsal horn neurons: modulation by local opioids and projections to thalamus and brain stem. Journal of Neurophysiology 84:1050–1061
Hirata H, Okamoto K, Bereiter D A 2003 $GABA_A$ receptor activation modulates corneal unit activity in rostral and caudal portions of trigeminal subnucleus caudalis. Journal of Neurophysiology 90:2837–2849
Hirata H, Okamoto K, Tashiro A et al 2004 A novel class of neurons at the trigeminal subnucleus interpolaris/caudalis transition region monitors ocular surface fluid status and modulates tear production. Journal of Neuroscience 24:4224–4232
Hovanesian J A, Shah S S, Maloney R K 2001 Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. Journal of Cataract and Refractive Surgery 27:577–584
Jain N, Qi H X, Catania K C et al 2001 Anatomic correlates of the face and oral cavity representations in the somatosensory cortical area 3b of monkeys. Journal of Comparative Neurology 429:455–468
Ji R R, Samad T A, Jin S X et al 2002 p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. Neuron 36:57–68
Kalina R A, Orcutt J C 1990 Ocular and periocular pain. In: Bonica J J (ed) The management of pain, vol I. Lea & Febiger, Philadelphia, p 759–768
Kanellopoulos A J, Pallikaris I G, Donnenfeld E D et al 1997 Comparison of corneal sensation following photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. Journal of Cataract and Refractive Surgery 23:34–38
Klintworth G K 2003 The molecular genetics of the corneal dystrophies—current status. Frontiers in Bioscience 8:d687–d713
Kruse F E, Tseng S C 1993 Growth factors modulate clonal growth and differentiation of cultured rabbit limbal and corneal epithelium. Investigative Ophthalmology and Visual Science 34(6):1963–1976
Lambiase A, Manni L, Bonini S et al 2000 Nerve growth factor promotes corneal healing: structural, biochemical, and molecular analyses of rat and human corneas. Investigative Ophthalmology and Visual Science 41:1063–1069
Lawrenson J G, Ruskell G L 1991 The structure of corpuscular nerve endings in the limbal conjunctiva of the human eye. Journal of Anatomy 177:75–84
Lee B H, McLaren J W, Erie J C et al 2002 Reinnervation in the cornea after LASIK. Investigative Ophthalmology and Visual Science 43:3660–3664
Liesegang T J 1999 Varicella zoster virus eye disease. Cornea 18:511–531
Linna T, Vesaluoma M, Pérez-Santonja J J et al 2000 Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. Investigative Ophthalmology and Visual Science 41:393–397
Lopez de Armentia M, Cabanes C, Belmonte C 2000 Electrophysiological properties of identified trigeminal ganglion neurons innervating the cornea of the mouse. Neuroscience 101:1109–1115
MacIver M B, Tanelian D L 1993 Structural and functional specialization of A-δ and C fibre free nerve endings innervating rabbit corneal epithelium. Journal of Neuroscience 13:4511–4524
Martinez S, Belmonte C 1996 C-Fos expression in trigeminal nucleus neurons after chemical irritation of the cornea: reduction by selective blockade of nociceptor chemosensitivity. Experimental Brain Research 109:56–62
Meng I D, Hu J W, Bereiter D A 2000 Parabrachial area and nucleus raphe magnus inhibition of corneal units in rostral and caudal portions of trigeminal subnucleus caudalis in the rat. Pain 87:241–251
Mintenig G M, Sanchez-Vives M V, Martin C et al 1995 Sensory receptors in the anterior uvea of the cat's eye. An in vitro study. Investigative Ophthalmology and Visual Science 36:1615–1624
Moilanen J A O, Vesaluoma M, Müller L et al 2003 Long-term corneal morphology following PRK by *in vivo* confocal microscopy. Investigative Ophthalmology and Visual Science 44:446–453
Müller L J, Marfurt C F, Kruse F et al 2003 Corneal nerves: structure, contents and function. Experimental Eye Research 76:521–542
Nagano T, Nakamura M, Nakata K et al 2003 Effects of substance P and IGF-1 in corneal epithelial barrier function and wound healing in a rat model of neurotrophic keratopathy. Investigative Ophthalmology and Visual Science 44:3810–3815
Netter F 1997 Atlas of human anatomy, 2nd edn. Icon Learning Systems, Teterboro
Pareja J A, Caminero A B, Sjaastad O 2002 SUNCT syndrome: diagnosis and treatment. CNS Drugs 16:373–383
Pastor S A, Singh K, Lee D A et al 2001 Cyclophotocoagulation: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 108:2130–2138
Pozo M A, Cervero F 1993 Neurons in the rat spinal trigeminal complex driven by corneal nociceptors: receptive-field properties and effects of noxious stimulation of the cornea. Journal of Neurophysiology 70:2370–2378
Rao G N, John T, Ishida N et al 1985 Recovery of corneal sensitivity in grafts following penetrating keratoplasty. Ophthalmology 92:1408–1411
Rózsa A J, Beuerman R W 1982 Density and organization of nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. Pain 14:105–120
Rózsa A J, Guss R B, Beuerman R W 1983 Neural remodelling following experimental surgery of the rabbit cornea. Investigative Ophthalmology and Visual Science 24:1033–1051
Schmid E, Leierer J, Doblinger A et al 2005 Neurokinin a is a main constituent of sensory neurons innervating the anterior segment of the eye. Investigative Ophthalmology and Visual Science 46(1):268–274
Senba E, Kashiba H 1996 Sensory afferent processing in multi-responsive DRG neurons. Progress in Brain Research 113:387–410
Sjaastad O, Bakketeig L S 2003 Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. Cephalalgia 23:528–533
Soros P, Vo O, Husstedt I W et al 2003 Phantom eye syndrome: its prevalence, phenomenology, and putative mechanisms. Neurology 60:1542–1543
Tamm E R, Koch T A, Mayer B et al 1995 Innervation of myofibroblast-like scleral spur cells in human monkey eyes. Investigative Ophthalmology and Visual Science 36:1633–1644
Tanelian D L, Beuerman R W 1984 Responses of rabbit corneal nociceptors to mechanical and thermal stimulation. Experimental Neurology 84:165–178
Tervo T, Moilanen J A O 2003 In vivo confocal microscopy for evaluation of wound healing following corneal refractive surgery. Progress in Retinal and Eye Research 22:339–358
Tervo T, Joo F, Huikuri K T et al 1979 Fine structure of sensory nerves in the rat cornea: an experimental nerve degeneration study Pain 6:57–70
Tervo T, Tervo K, Eränkö L 1982 Ocular neuropeptides. Medical Biology 60:53–60
Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y et al 2001 Dry eye after laser in situ keratomileusis. American Journal of Ophthalmology 132:1–7
Tomsak R L 1991 Ophthalmologic aspects of headache. Medical Clinics of North America 75:693–706
Tsubota K 2002 Understanding dry eye syndrome. Advances in Experimental Medicine and Biology 506:3–16
Unger W G 1990 Review: mediation of the ocular response to injury. Journal of Ocular Pharmacology 6:337–353
Vesaluoma M H, Petroll W M, Pérez-Santonja J J et al 2000a Laser in situ keratomileusis flap margin: wound healing and complications imaged by in vivo confocal microscopy. American Journal of Ophthalmology 130:564–574
Vesaluoma M, Mueller L J, Gallar J et al 2000b Effects of oleoresin capsicum pepper spray on human corneal morphology and sensitivity. Investigative Ophthalmology and Visual Science 41:2138–2147
Yamada N, Yanai R, Nakamura M et al 2004 Role of the C domain of IGFs in synergistic promotion, with a substance P-derived peptide, of rabbit corneal epithelial wound healing. Investigative Ophthalmology and Visual Science 45(4):1125–1131
Yanowsky N N 1988 The acute painful eye. Emergency Medicine Clinics of North America 6:21–42
You L, Kruse F E, Volcker H E 2000 Neurotrophic factors in the human cornea. Investigative Ophthalmology and Visual Science 41:692–702
Zander E, Weddell G 1951 Observations on the innervation of the cornea. Journal of Anatomy (London) 85:68–99
Zorab E C 1971 Corneal sensitivity after grafting. Proceedings of the Royal Society of Medicine 64:117–118
Zuazo A, Ibañez J, Belmonte C 1986 Sensory nerve responses elicited by experimental ocular hypertension. Experimental Eye Research 43:759–769

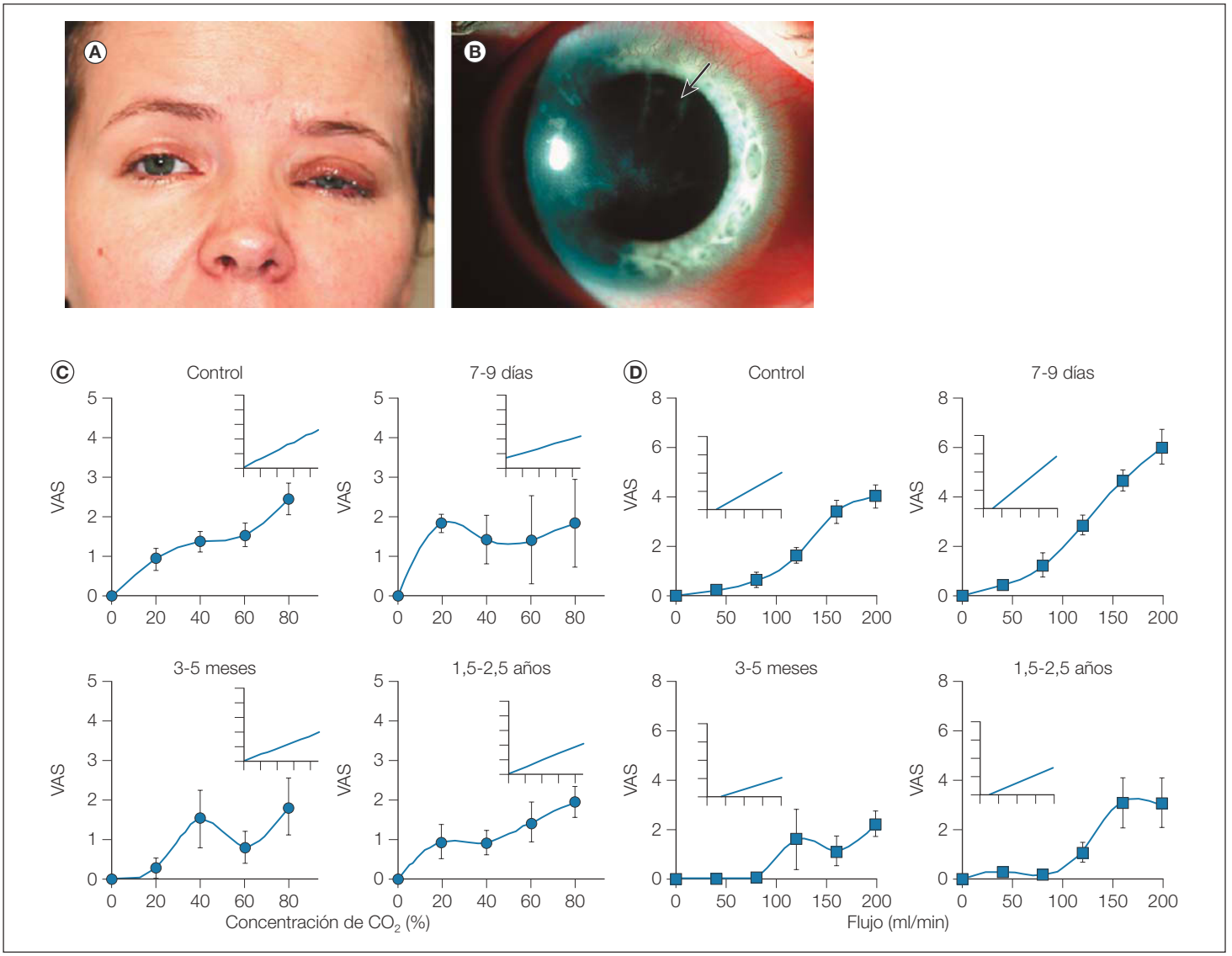


Fig. 57.6• Trastornos de la inervación corneal secundarios a diversas enfermedades. **A** Inflamación neurógena en el polo anterior del ojo a las 24 h de realizarse una queratectomía fotorrefractaria. Obsérvese el edema palpebral y la hiperemia. **B** Queratitis por *Acanthamoeba polyphaga*, a los 7 días de los primeros síntomas. Obsérvese la perineuritis en los nervios de la estroma superior (*flecha*), que, posteriormente, mostrará un patrón fragmentado correspondiente a la degeneración nerviosa, acompañado de un dolor intenso que cedió a los 4 días, aproximadamente. Disminución de la intensidad de la sensación provocada tras la estimulación química (**C**) y mecánica (**D**) de la córnea, con un estesiómetro de gas a intervalos variables tras la cirugía por láser in situ de queratomileusis. Los gráficos C y D muestran la regresión lineal de los respectivos valores. (A y B cortesía de T. Tervo, C y D tomado de Gallar et al 2003. Copyright 2003 Association for Research in Vision and Opthalmology.)

CAPÍTULO 58

Respuesta de los nervios a la lesión en relación con el dolor neuropático

Marshall Devor

Resumen

Cuando se corta el cable de un teléfono, la señal se vuelve silenciosa en ambos lados. Las neuronas lesionadas se comportan de forma diferente. La lesión y la enfermedad de los nervios desencadena un espectro de respuestas metabólicas y funcionales en el soma de las células sensitivas y más allá, que son las responsables finales de los síntomas sensitivos positivos, incluyendo el dolor neuropático. Entre los cambios fisiopatológicos más importantes está la hiperexcitabilidad eléctrica, la generación de impulsos anormales (electrogénesis ectópica) que se desarrolla en las neuronas sensitivas primarias lesionadas. La ectopia implica el disparo espontáneo en algunas neuronas, y la respuesta anormal a los estímulos mecánicos, térmicos y químicos en muchas otras. Los principales focos de disparos ectópicos incluyen los endobulbos de las neuronas, las terminaciones que se están regenerando o las colaterales, el soma celular en los ganglios de la raíz dorsal (GRD), los parches de desmielinización y, quizá, los axones vecinos no lesionados en la mitad del nervio. La ectopia se asocia también con mecanismos de distorsión y de amplificación como la posdescarga, la formación de espigas extras y la excitación cruzada no simpática de neurona a neurona. El mecanismo celular que parece estar detrás de la hiperexcitabilidad ectópica es la remodelación de los canales iónicos sensibles al voltaje, las moléculas y los receptores de transducción en la membrana celular. Los canales específicos del Na^+ y de K^+ parecen ser los principales responsables, ya que son los que están más directamente implicados en el proceso de disparo repetido. Los canales del Na^+ se acumulan en la membrana de los lugares de lesión del nervio y de desmielinización, la síntesis de los subtipos está aumentada, y su contribución individual se puede ver aumentada por los mediadores de la hiperalgesia. La regulación a la baja y el bloqueo de los canales del K^+ puede ser igualmente importante. La descarga ectópica contribuye al dolor neuropático de dos formas: constituye una señal aferente directa, y puede disparar y mantener la sensibilización central.

Los distintos fenómenos fisiopatológicos asociados con las neuronas aferentes primarias hiperexcitables están muy lejos de explicar las alteraciones sensitivas de la neuropatía. Esto incluye dolor disestésico, dolor a la carga o a la palpación profunda, e hipersensibilidad a los estímulos aplicados, así como las peculiaridades neuropáticas, como los paroxismos de tipo shock eléctrico y la hiperalgesia. Aunque existen considerables diferencias en la presentación clínica entre los diagnósticos de distintos dolores neuropáticos, la diversidad parece reflejar variaciones sobre el mismo tema más que diferencias fundamentales en los mecanismos. El dolor en la neuropatía parece ser consecuencia de un número limitado de procesos fisiopatológicos: la axonopatía y desmielinización, las consecuentes alteraciones en la expresión, el tráfico y la cinética de determinados canales iónicos, lo que da lugar a la resonancia neuronal, hiperexcitabilidad, ectopia y sensibilización central desencadenada por la ectopia. Una unidad subyacente podría explicar la razón de que el dolor neuropático, a pesar de sus distintas manifestaciones, tiende a responder a un grupo diferente de tratamiento que comparte una acción común: la estabilización de la membrana.

INTRODUCCIÓN

El traumatismo o la enfermedad que afecta a los nervios periféricos resulta, con frecuencia, en el desarrollo de un dolor crónico, a menudo intratable. La importancia clínica de dicho dolor «neuropático», y el desafío intelectual inherente que representan, proporcionan un importante incentivo para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Existe hoy un consenso general de que tanto los procesos del sistema nervioso central (SNC) como del sistema nervioso periférico (SNP) desempeñan un papel, con los cambios en el SNC que son conducidos por lo menos en parte por el SNP. El propósito de este capítulo es resumir la situación de los conocimientos sobre la fisiopatología del SNC asociada con el dolor neuropático, con un especial énfasis en los procesos importantes para la sintomatología clínica.

La paradoja del dolor neuropático

El dolor crónico que sigue a la lesión de un nervio es paradójico. Igual que al cortar el cable de un teléfono deja de haber señal, el corte de los axones debería dejar una sensación de alivio. Es un hecho que la completa denervación de una parte del cuerpo produce acorchamiento, el síntoma «negativo» característico de la neuropatía. A pesar de todo, el traumatismo y la enfermedad del nervio también producen con frecuencia síntomas y signos «positivos» que incluyen los siguientes:

1. Parestesias espontáneas, disestesias y dolor franco.
2. Dolor evocado por la carga normal, el movimiento y la palpación profunda.
3. Sensibilidad a los estímulos en la parte del cuerpo parcialmente denervada (alodinia, hiperalgesia).

El dolor neuropático se describe con frecuencia en términos de estímulos naturales (p. ej., quemazón o calambres). Sin embargo, también puede tener una sensación extraña, como «agujas», ser paroxístico, de tipo shock eléctrico, o «hiperpático». La hiperpatía se refiere a un tipo de peculiaridades que incluyen una sensación sorda, con un umbral aumentado y una mala localización, que crece hasta un dolor insoportable con la estimulación repetida, la persistencia de una sensación tras la finalización de los estímulos (postsensación) y la diseminación de la sensación desde el lugar de la estimulación (Gottrupo et al 2003, Kugelber & Lindblom 1959, Noordenbos 1959). Recientes investigaciones en animales y clínicas han comenzado a proporcionar un marco para la comprensión del dolor en la neuropatía, que incluyen sus complejas peculiaridades.

El dolor crónico depende de las propiedades de las neuronas

La sensación, incluyendo el dolor, es el dominio del sistema nervioso. Aunque pueda parecer muy obvio, algunas veces se olvida que los estímulos que se aplican a la piel, el músculo, el hueso y las vísceras producen una sensación sólo en virtud de las fibras nerviosas que terminan en ellos. El tejido completamente denervado está

acorchado. Por otra parte, las sensaciones que se sienten como si se hubieran originado en los tejidos periféricos pueden proceder de los impulsos generados en los nervios, los ganglios sensitivos o el SNC, incluso si el propio tejido está completamente acorchado o incluso ausente. Ejemplos de ello son la anestesia dolorosa y el dolor del miembro fantasma. La sensación, en tales casos, se refiere al tejido denervado. Para comprender el dolor neuropático se debe conocer cómo la lesión del nervio afecta a la generación de señales sensitivas, a su transmisión en el SNC y a su procesamiento central. La primera pregunta que debe hacerse es: ¿de dónde proceden los impulsos que hacen daño?

Dolor «normal», «inflamatorio» y «neuropático»

Normalmente, el dolor se siente cuando las señales que se originan en los aferentes nociceptivos mielinizados (Aδ) y/o no mielinizados (C) llegan al cerebro consciente. Ejemplo de ello puede ser pincharse o darse un golpe en el pie. La sensación que se siente (dolor) se corresponde con el estímulo (lesión). Éste es el dolor «normal» (o nociceptivo).

Las lesiones tisulares mínimas, las quemaduras, las abrasiones y las infecciones causan, con frecuencia, dolor y sensación de molestias a la palpación continua. Estas lesiones también pueden producir un aumento de la respuesta de las terminaciones nociceptivas («sensibilización periférica»), una acción de los mediadores químicos liberados en el tejido lesionado. La sensación que se siente en el tejido inflamado (dolor) ya no se corresponde con el estímulo (no dañino). Los nociceptores polimodales sensibilizados responden a un umbral sustancialmente reducido ante los estímulos de calor, dando lugar a una alodinia térmica. Sin embargo, la reducción en el umbral frente a los estímulos mecánicos suele ser más modesta; los nociceptores en la piel inflamada no suelen responder a un cepillado ligero incluso si el cepillado es doloroso (Banik & Brennan 2004, Schmelz et al 1996). La alodinia táctil tiene otra causa.

El dolor neuropático se parece al de la inflamación tisular en el sentido de que suele existir dolor espontáneo e hipersensibilidad. Sin embargo, la enfermedad, y la patología subyacente, están en el tejido del nervio. Esta distinción no carece de problemas. El dolor por inflamación en un tronco nervioso mayor («neuritis») suele considerarse neuropático. Por otra parte, todos los tejidos periféricos están inervados, de forma que los pequeños traumatismos de la piel, el músculo y las articulaciones pueden lesionar también a las terminaciones de los nervios. Desde este punto de vista, hay un solapamiento entre los procesos neuropáticos y los inflamatorios, aunque en la mayor parte de los casos de lesión del tejido, el daño del nervio es tal que, generalmente, no contribuye como componente de dolor neuropático de forma significativa en la magnitud del dolor global.

El dolor normal y el inflamatorio son rasgos de diseño adaptativo del sistema del dolor: una campana de alarma. La hiperrespuesta temporal proporciona un sistema de alarma y de protección. El dolor neuropático, por el contrario, refleja un funcionamiento anormal (fisiopatológico) del sistema del dolor dañado. Es maladaptativo, el equivalente a un sistema de alarma defectuoso que produce falsas alarmas (Fig. 58.1).

Hay ahora importantes evidencias de que el dolor a la palpación tras la lesión inflamatoria y la lesión franca del nervio son consecuencia de una amplificación anormal de la señal en el SNC, más que de unos nociceptores sensibilizados. Este proceso se conoce como «sensibilización central». En presencia de sensibilización central, la entrada periférica en el SNC a lo largo de los aferentes del tacto Aβ no nociceptivos, con una gruesa capa de mielina, provoca dolor («alodinia tacti»; Campbell et al 1988; Hardy et al 1952, Torebjork et al 1992). Dado que la hipersensibilidad mecánica más que la térmica es la causa principal de sufrimiento y de discapacidad en los pacientes con dolor crónico, el dolor señalado por los aferentes Aβ es tan importante como el dolor señalado por los nociceptores. El dolor «Aβ» constituye una revolución en la comprensión tanto del dolor inflamatorio como del neuropático.

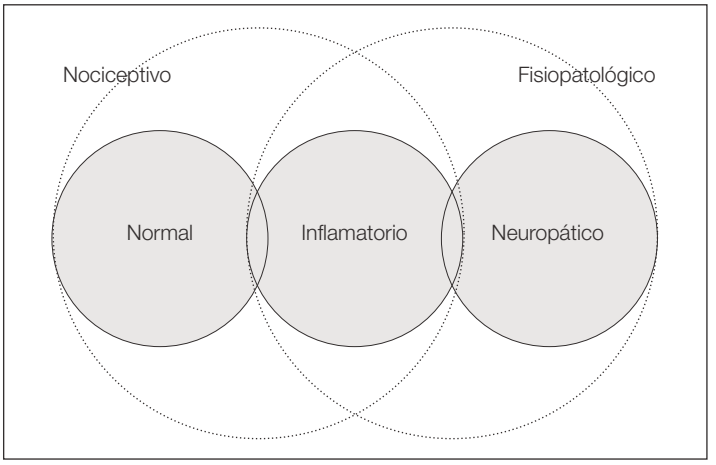


Fig. 58.1•Términos del dolor. El «dolor nociceptivo» se refiere a la sensación de dolor agudo y normal provocado por estímulos nocivos en el tejido intacto, en ausencia de una sensibilización central o periférica. Algunos autores incluyen en esta categoría el dolor espontáneo subagudo y la hipersensibilidad que se produce en el tejido inflamado cuando las terminaciones nociceptoras han sufrido una sensibilización periférica (también puede haber una hipersensibilización central). Otros agrupan el dolor inflamatorio y neuropático bajo el epígrafe de «fisiopatológico», dado que ambos implican sensibilización del sistema del dolor, debido a la patología del tejido o del nervio, respectivamente.

¿Cómo desencadena la neuropatía el dolor neuropático?

Una amplia variedad de procesos patológicos que afectan a los nervios periféricos, los ganglios sensitivos, las raíces espinales y las estructuras del SNC pueden inducir dolor neuropático. Entre ellos, se encuentran los traumatismos, los trastornos vasculares y metabólicos, las infecciones bacterianas y víricas, la inflamación, la crisis autoinmune, las anomalías genéticas, las neurotoxinas, etc. El denominador común de estas patologías es la lesión neural, fundamentalmente:

1. La dismielinización/desmielinización segmentaria, y
2. Axonopatía, desde los déficit del transporte metabólico y axoplásmico a la transección franca del axón (axotomía).

Es obvio cómo los cambios patológicos en los nervios, y el consiguiente fallo de la conducción de la señal del nervio, pueden producir una pérdida de sensibilidad y un acorchamiento. Pero, ¿por qué la patología neural produce a veces síntomas positivos, como disestesias y dolor? Esta pregunta ha sido el centro de intensas investigaciones en los últimos años. Lo que ocurre es que los traumatismos y las enfermedades de los nervios inducen un gran número de cambios específicos moleculares y celulares en las fibras nerviosas, en los ganglios y en el SNC. Muchos de ellos pueden, en principio, contribuir al dolor neuropático al aumentar la excitación o reducir la inhibición. Los síntomas positivos en la neuropatía ya no desafían a una explicación racional. Nosotros podemos contar

ahora demasiadas potenciales explicaciones, teniendo la tarea de conocer la contribución relativa de los numerosos contendientes viables. La naturaleza de esta tarea se ilustra por los resultados de las nuevas tecnologías: las microcolecciones de oligonucleótidos («chip genético»).

Los chips genéticos son los dispositivos más pequeños que permiten la cuantificación del nivel de expresión de un gran número de genes, en principio, de la amplitud del genoma, simultáneamente. Hasta la llegada de los chips genéticos, los cambios moleculares en los GRD se identificaban de uno en uno usando métodos de separación química o inmunohistoquímica. Empleando este abordaje, se observó que la expresión de varias moléculas de relevancia para el proceso del dolor estaba afectada en la axotomía. El péptido neurotransmisor sustancia P (SP), por ejemplo, se sabía que estaba agotado en los nociceptores de los GRD y de sus terminaciones intraespinales tras la lesión de un nervio, mientras que el neuropéptido Y y la galanina estaban muy aumentados. Asumiendo que los niveles intracelulares de los neurotransmisores afectan directamente a las cantidades liberadas sinápticamente (una perspectiva incierta), dichos cambios explicarían el por qué la lesión del nervio altera el proceso del dolor (Hokfelt et al 1997).

Usando los chips genéticos, no obstante, sabemos ahora que alrededor del 5-10% de todos los genes expresados en los GRD están significativamente regulados a la baja o al alza en los modelos neuropáticos principales. La proporción es incluso mayor cuando uno se centra en los genes directamente relacionados con la excitabilidad neuronal (Costigan et al 2002; Xiao et al 2002). Extrapolando al conjunto entero de genes expresado por las neuronas sensitivas, el número cuya expresión está cambiada en la neuropatía se halla en el rango de varios cientos. Pero éste no es el final de la historia. Muchos genes individuales son los responsables de la síntesis de una variedad de moléculas a través de un proceso postraduccional, la regulación de la expresión de otros genes, o sirviendo como enzimas en vías biosintéticas. Esto multiplica los verdaderos efectos moleculares de la neuropatía. Finalmente, además de en los GRD, se producen también cambios importantes en la piel, el nervio, la médula espinal y el cerebro.

Es una apuesta segura que la mayor parte de los cambios celulares que se identifican en los modelos de dolor crónico no están directamente relacionados con el dolor sino que más bien desempeñan un papel en la supervivencia celular, el estrés, el metabolismo, la regeneración y otros procesos celulares. Es esencial, por tanto, investigar los cambios inducidos por la neuropatía e identificar los que tienen una importancia funcional para el dolor.

Este capítulo aborda el problema de las excesivas teorías sobre el dolor con un principio primordial simple: la percepción del dolor se produce en el cerebro, mientras que por lo menos en la lesión de los nervios periféricos, el dolor está desencadenado por los cambios fisiopatológicos del tejido en el SNP. Dado que la propagación de la descarga neural es el único proceso capaz de transportar las señales dolorosas rápidamente a largas distancias, un primer paso esencial para entender el dolor neuropático es la identificación de los mecanismos responsables de la generación de las señales neuropáticas y de la alteración del tráfico de los impulsos nerviosos. Hay que hacer enfásis en el SNP porque ésta es la localización tanto de la lesión primaria como de los cambios fisiopatológicos primarios. Además, el SNP es relativamente accesible a las intervenciones terapéuticas. Por último, muchos de los cambios del SNC desencadenados por la neuropatía se deben a la descarga anormal del impulso en el SNP. Excepto en el dolor crónico asociado con una lesión directa cerebral o medular («dolor central»), existen escasas evidencias en el momento actual de que el dolor neuropático se deba a alteraciones del SNC aisladas de la fisiopatología del SNP.

DESCARGA DE IMPULSOS ECTÓPICOS EN LA NEUROPATÍA

Axotomía, formación de terminaciones y del neuroma

Cuando un axón se lesiona gravemente por un traumatismo o como consecuencia de una enfermedad, el muñón proximal –la parte todavía conectada con el cuerpo celular– se cierra y forma como una inflamación terminal conocida como «endobulbo». Puede también secarse en unos milímetros, y la vaina de mielina cerca del extremo del corte se ve invariablemente interrumpida (Fawcett & Keynes 1990; Fried et al 1991). En las horas o en los dos días siguientes, numerosas terminaciones finas («brotes») comienzan a crecer desde el bulbo terminal. En condiciones óptimas (p. ej., compresión roma de un nervio o congelación), muchas de estas terminaciones que se regeneran se alargan dentro del tubo endoneural original y vuelven a formar conexiones con las dianas periféricas adecuadas. El exceso de terminaciones se secan y la función se restablece. Por el contrario, cuando se bloquea el crecimiento hacia delante, como en la amputación de un miembro, los bulbos terminales y las terminaciones abortadas forman una masa en forma de maraña en la terminación del nervio, un «neuroma de la terminación del nervio». Las situaciones intermedias se producen cuando la vaina del nervio (perineuro) está rota pero el miembro sigue existiendo. En este caso, algunas fibras cruzan el hiato y se alargan en el nervio distal, mientras que otras quedan atrapadas en un «neuroma en continuidad» en la línea de lesión. Las terminaciones individuales alargadas pueden quedar alcanzadas más distalmente formando «microneuromas» diseminados o esparcidos a lo largo del tronco del nervio distal, sus tributarios o sus tejidos diana. Los microneuromas diseminados se forman también cuando el cuerpo celular sensitivo no puede seguir aguantando los axones sensitivos largos por cambios metabólicos o por infección de los GRD (p. ej., neuralgia diabética o postherpética). El soma puede sobrevivir, pero la parte distal de los axones se «seca» dejando la piel parcial o completamente denervada y el tronco del nervio inundado con bulbos terminales de los axones retraídos.

En los neonatos, la axotomía suele producir una muerte rápida del soma celular, debido a la interrupción del aporte retrógrado de las moléculas neurotróficas que los sostiene –factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), factores de crecimiento del nervio (NGF) etc.– producidos en los tejidos diana no inervados. En los adultos, pocas neuronas sensitivas sucumben a la axotomía, excepto tras intervalos prolongados (meses). Sin embargo, la interrupción del aporte neurotrófico cambia el «fenotipo» eléctrico y neuroquímico (es decir, las características) de las neuronas afectadas, como consecuencia de las alteraciones inducidas por la axotomía en la expresión génica descrita previamente (Boucher & McMahon 2001). La consecuencia funcional del cambio de fenotipo más importante para la comprensión del dolor neuropático es la hiperexcitabilidad ectópica.

Los bulbos terminales y las terminaciones generan disparos ectópicos repetitivos

En 1974, Wall y Gutnick describieron la presencia de descargas de impulsos espontáneos masivos en las raíces posteriores lumbares inferiores en ratas a las que se había hecho un neuroma experimental al cortar el nervio ciático. Los disparos, que se veían aumentados por la estimulación mecánica del neuroma y reducidos por el bloqueo de un anestésico local, se atribuyeron a las terminaciones del neuroma. Esta deducción se vio confirmada en los registros del pro-

pio nervio, justo por encima del neuroma (Govrin-Lippmann & Devor 1978), y más tarde se extendió a otras formas de lesión del nervio (Fig. 58.2). Éstas incluyen neuromas en continuidad, atrapamiento del nervio, microneuromas diseminados, terminaciones en regeneración y parches de desmielinización (Chen & Devor 1998; Han et al 2000, Koltzenburg et al 1994; Pinault 1995; Scadding 1981), neuritis (Bove et al 2003, Eliav et al 2001), polineuropatía diabética (Burchiel et al 1985, Dobretsov et al 2001, Khan et al 2002), infección vírica (Kress & Fiscknescher 2001, Mayer et al 1986), intoxicación por vincristina y por metilmercurio (Delio et al 1992; Tanner et al 1998) y polineuropatía hereditaria desmielinizante (Gillespie et al 2000; Martini 1997).

La actividad anormal, tanto espontánea como provocada, es «ectópica» en tanto que se origina en los bulbos terminales, las terminaciones, los parches de desmielinización y el soma celular, en lugar de originarse en su localización normal, la terminación periférica sensitiva. Como era de esperar, la descarga del SNP se conduce a través de la médula y de neuronas de mayor orden en el SNC (Mao et al 1992; Sotgiu et al 1994). Hay importantes evidencias de que la hiperexcitabilidad ectópica en las neuronas aferentes primarias afectadas es una causa importante de disestesias y de dolor, tras una lesión nerviosa traumática y otras neuropatías (véase más adelante).

La descarga ectópica anormal se produce tanto en los axones mielinizados (A) como en los no mielinizados (C), aunque con distintas sensibilidades y cinéticas. La actividad de las fibras A, por ejemplo, tiende a comenzar más pronto, se encuentra en una proporción mayor de neuronas, y se caracteriza por unas tasas de disparo mayores que la actividad de las fibras C (Fig. 58.3). El disparo ectópico en las fibras A suele ser rítmico, es decir, existe un intervalo fijo entre los impulsos posteriores en una serie (generalmente 65-35 ms, lo que se traduce en una velocidad de descarga instantánea de 15-30 Hz). A menudo, el ritmo se ve interrumpido por pausas silenciosas, lo que da lugar a un patrón «en ráfagas» o en *on-off* («autorritmicidad interrumpida», véase Figura 58.2). El resto de las fibras A, y la mayor parte de la fibras C, disparan con un patrón irregular y lento (0,1-10 Hz; Govrin-Lippmann & Devor, 1978).

La identificación de los *tipos* de aferentes que, preferentemente, generan descargas ectópicas cuando se lesionan es más difícil que valorar la cantidad. El problema es que la axotomía desconecta la terminación del receptor del resto del axón, y son necesarios esfuerzos heroicos para conservar esta información en las muchas horas que transcurren antes de que comiencen los disparos ectópi-

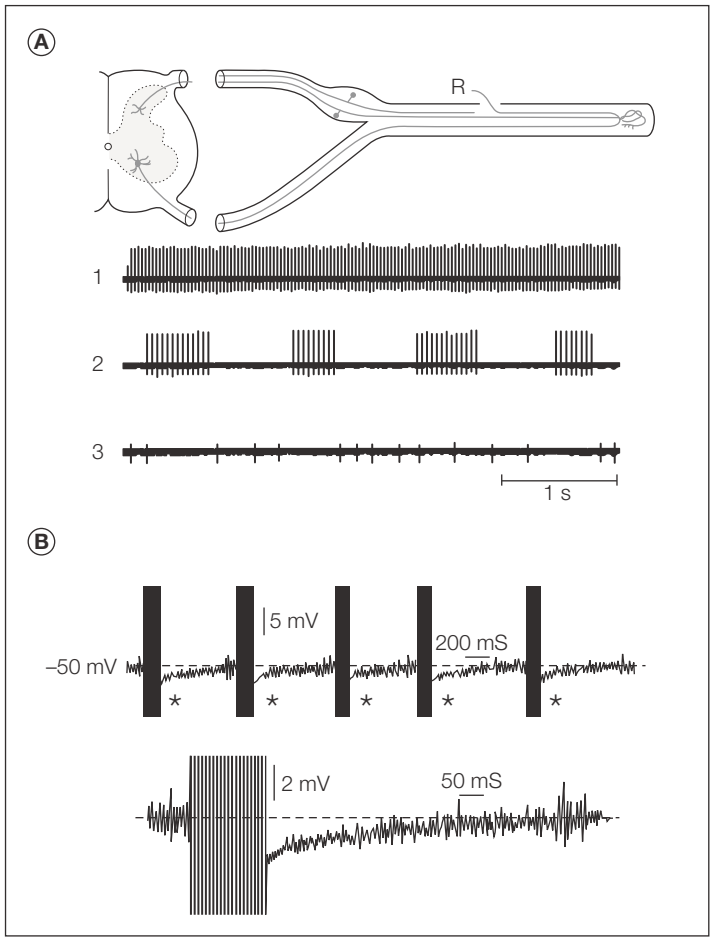


Fig. 58.2•Patrones de descarga espontánea ectópica registrados de terminaciones de neuronas sensitivas en un neuroma. **A** Haces de axón finos que fueron microdiseccionados de un nervio lesionado y colocados en un electrodo de registro (R). Las fibras activas espontáneamente disparan tónicamente (1), en series (2) o irregularmente (3). **B** Registro intracelular de una neurona de los GRD con descarga ectópica en series (asteriscos, la altura en el pico está cortada). Una serie se muestra en detalle más adelante. Las series se desencadenan cuando las oscilaciones del potencial de membrana llegan a un umbral, y se mantienen por los pospotenciales despolarizantes (PPD) postespiga. La serie inicia un cambio hiperpolarizante que deja de disparar y hace un reinicio de las oscilaciones. (Reproducido de Amir & Devor 1997.)

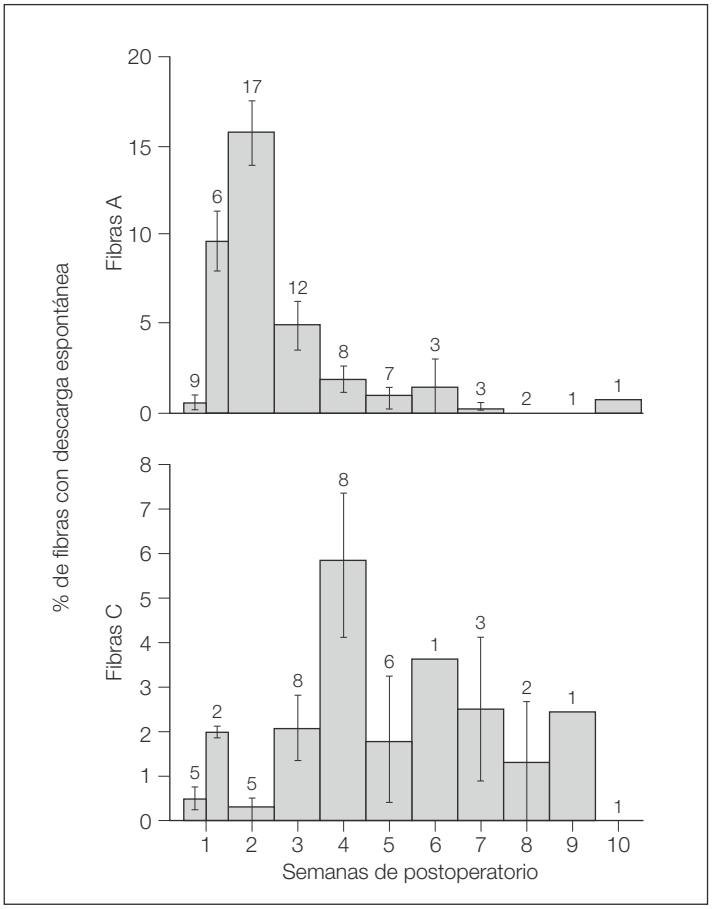


Fig. 58.3•La incidencia (media ± desviación estándar) de disparo ectópico espontáneo en las fibras mielinizadas (A) y no mielinizadas (C) en los neuromas experimentales del nervio ciático, como una función de poslesión en el tiempo. El valor más alto de cada columna es el número de animales estudiados, con la ventana de tiempo indicada.

cos. Se ha obtenido información parcial de la velocidad de conducción, al comparar los registros de las raíces posteriores frente a las anteriores, y por el examen de los nervios cutáneos frente a los músculos que sirven a los nervios, vísceras, etc. Es mucho más probable que los axones sensitivos afectados generen actividad ectópica espontánea, más que las fibras motoras. Los aferentes Aβ y Aδ están representados de forma imprecisa en proporción a su número en el nervio. Es interesante destacar que, mientras los aferentes cutáneos lesionados se convierten en mecanosensitivos, es más probable que los aferentes musculares disparen espontáneamente, al menos tras la axotomía distal (Johnson & Munson 1991, Michaelis et al 2000, Tal et al 1999). Quizás esto se debe a que los nervios del músculo contienen muchas fibras de adaptación lenta. Los bulbos terminales del neuroma y las terminaciones tienden a desarrollar las mismas sensibilidades que habían tenido antes de la lesión, por las razones que se explicarán más adelante (Devor et al 1990, Koschorke et al 1991).

Electrogénesis ectópica en los axones desmielinizados y en las neuropatías periféricas

Los focos de desmielinización producidos por los traumatismos y por enfermedades pueden generar también disparos ectópicos incluso en ausencia de una axotomía franca (Baker & Bostock 1992, Calvin et al 1982, Smith y McDonald 1980). A priori, se espera que la pérdida de mielina reduzca la excitabilidad axonal, bloquee la conducción y produzca síntomas negativos, como acorchamiento y debilidad. De hecho, es la causa mejor conocida de morbilidad en las enfermedades desmielinizantes. Sin embargo, al igual que tras la axotomía, la pérdida de mielina puede llevar a una hiperexcitabilidad y a síntomas sensitivos asociados positivos, incluyendo dolor.

Los estudios anatomopatológicos en un gran abanico de neuropatías periféricas muestran desmielinización y una axonopatía diseminada. Debido a que estos estudios no han sido capaces de revelar una correlación obvia entre el grado de anomalía y el dolor, Dyck et al (1976) postularon que la correlación anatomopatológica del dolor puede ser la dinámica de la degeneración y la regeneración, es decir, la velocidad a la que se producen estos procesos. A la luz de los conocimientos actuales, sin embargo, la relación funcional probablemente no sea anatomopatológica *per se*, sino el grado de remodelación de la membrana y la hiperexcitabilidad ectópica que acompaña a la patología estructural. Estos parámetros funcionales, de hecho, son invisibles usando los métodos neuroanatomopatológicos de rutina.

Inflamación sistémica y focal («neuritis»)

El ataque autoinmune del síndrome de Guillain-Barré (SGB) y las polineuropatías inflamatorias relacionadas puede producir una destrucción diseminada de la mielina y una axonopatía asociada con parálisis y pérdidas sensitivas. Estos cambios negativos van acompañados de diestesias (positivas) y un dolor continuo en muchos pacientes con SGB. La neuritis sustituta de laboratorio del SGB –neuritis alérgica experimental (NAE)– no ha sido todavía examinada sobre la presencia de hiperexcitabilidad ectópica, aunque se sabe que se produce la correspondiente remodelación de la membrana (Novakovic et al 1998a).

No obstante, se han hecho registros en animales con inflamación focal de los nervios periféricos. En el modelo de dolor neuropático de la lesión constrictiva crónica (LCC), se aplican de forma laxa ligaduras al nervio ciático. Este procedimiento, que causa inflamación local y edema, da lugar a una estrangulación parcial del nervio (Bennett & Xie 1988) produce una hiperexcitabilidad ectópica masiva en el lugar de lesión del nervio y en los GRD asociados (Chen & Devor 1998, Kajander et al 1992, Tal & Eliav 1996). No se ha establecido en el modelo de LCC si la ectopia se debe fundamentalmente al proceso inflamatorio o a la axotomía inducida por la estrangulación. Sin embargo, también se produce un foco de disparo espontáneo y de mecanosensibilidad cuando mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) o el adyuvante completo de Freund (FCA) se aplican directamente a la superficie del nervio. La hiperexcitabilidad inducida en estos modelos, y la inferencia en otras neuropatías inflamatorias y tóxicas, pueden ser secundarias a la lesión de la mielina, más que a la axotomía.

Ectopia y terminaciones colaterales en los aferentes residuales «intactos»

Cuando una fracción de los axones en un nervio se lesionan y sufren una degeneración anterógrada (Walleriana), el resto de los axones están expuestos a productos de degeneración así como a neurotrofinas y citocinas –interleucina (IL) 1β, IL6, TNF-α, NGF, etc.– liberadas por los fibroblastos, los mastocitos, las células endoteliales y los macrófagos activados y las células de Schwann (Rotshenker 1997). Se ha descrito que las fibras C aferentes residuales que están en la vecindad en dichos nervios pueden desarrollar unos disparos ectópicos espontáneos, aunque a unas velocidades de descarga extremadamente bajas (Ali et al 1999; Wu et al 2000). Estos autores infirieron que los picos se producen dentro del tronco del nervio o en los tributarios preterminales distales, quizás debido a las acciones difusoras de los mediadores intraneurales encontrados. Aunque el disparo espontáneo no se asocia con la hipersensibilidad mecánica de las terminaciones cutáneas de estos aferentes «intactos» antiguos, la ectopia puede contribuir al dolor actual y a la alodinia táctil mediante el desencadenamiento y el mantenimiento de la sensibilización central (véase más adelante).

Moviéndose más allá del tronco del nervio, las fibras sensitivas en los tejidos periféricos terminan invariablemente con solapamiento. Cualquier lugar está inervado por aferentes procedentes de varios árboles preterminales vecinos, y a menudo por aferentes de los principales nervios vecinos. La lesión nerviosa, por tanto, deja siempre zonas de denervación parcial que están pobladas por fibras degeneradas y residuales intactas en íntima proximidad. En estas localizaciones, los extremos de las fibras nerviosas terminales, notablemente nociceptores, emiten terminaciones colaterales. Estas terminaciones colaterales (o «reactivas») son más fáciles de detectar en los bordes de la denervación, donde las terminaciones invaden el territorio vecino, pero se producen también en las zonas parcialmente denervadas (Fig. 58.4; Devor et al 1979, Rajan et al 2003). Al igual que en el tronco del nervio, los tejidos parcialmente denervados están irrigados con citocinas y con factores de crecimiento. El NGF, en particular, está implicado como desencadenante del crecimiento de las fibras nerviosas colaterales (Diamond et al 1987).

Se ha sospechado durante mucho tiempo que las terminaciones colaterales de las terminaciones nociceptivas contribuyen al dolor en el borde de la piel parcialmente denervada, pero el mecanismo del dolor no está aclarado, ya que las terminaciones no responden a los estímulos táctiles débiles (Devor et al 1979, Koltzenburg et al 1994). Las terminaciones colaterales muestran, no obstante, un aumento de la sensibilidad a la adrenalina circulante y a la actividad simpática. Quizá son estas terminaciones las responsables de las descargas de baja frecuencia descritas anteriormente, con la estimulación adrenérgica, más que las citocinas (Ali et al 1999, Sato & Perl 1991).

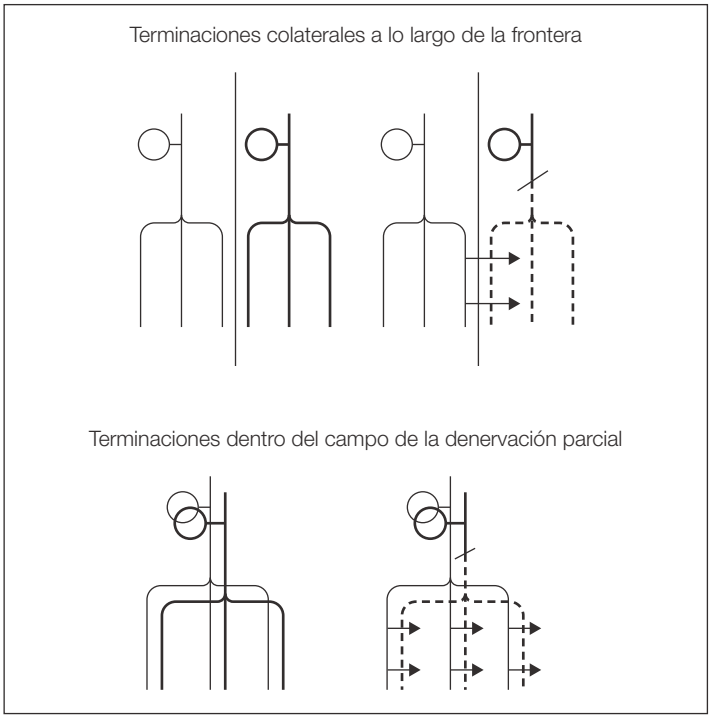


Fig. 58.4• Degeneración anterógrada («Walleriana») de los axones aferentes distales a la lesión del nervio (líneas interrumpidas) que favorecen la formación de terminaciones de los aferentes vecinos residuales que están intactos. Estas terminaciones están bien documentadas en el caso de los nervios que comparten una frontera común (terminaciones colaterales), y es muy probable que se produzcan también en el campo de inervación de un único nervio tras una lesión nerviosa incompleta. En cada dibujo, el soma de la célula sensitiva en los GRD está indicado en la parte alta, y los campos de inervación aferentes en la piel se indican en el fondo. Las flechas indican la principal dirección de las terminaciones.

Los GRD también son fuente de disparos espontáneos ectópicos y de mecanosensibilidad

La axotomía periférica, pero no la central, a los GRD provoca una hipersensibilidad cutánea en el borde del dermatoma, en los monos (Kirk & Denny-Brown 1970). Esta observación llevó al descubrimiento de que existen altos niveles de descargas ectópicas en las raíces dorsales, tras la axotomía periférica, con mucha de esta actividad originándose aparentemente en el GRD (Kirk 1974). La prueba de que los somas del GRD son una fuente principal de esta ectopia, y no el neuroma del nervio espinal, no llegó hasta una década después (Wall & Devor 1983), y la explicación completa de la relación de esta actividad con la alodinia táctil observada requirió de otros 10 años (véase más adelante, Fig. 58-7).

La importancia relativa del GRD frente al neuroma varía con los detalles de la neuropatía. Los experimentos con axones que fueron cortados cerca del GRD (en el nervio espinal) mostraron que el 75% de la actividad aferente ectópica se origina en el GRD, y que sólo el 25% lo hace en el neuroma (Liu et al 2000b; véase también Babbedge et al 1996). Cuando el nervio se lesiona más distalmente, el neuroma tiene una contribución relativamente mayor. La ectopia del GRD puede ser especialmente silente en condiciones como la neuralgia postherpética o la herniación del disco intervertebral en la que el GRD se ve directamente afectado por la lesión.

El disparo ectópico en las neuronas del GRD está exacerbado por los mismos factores que los neuromas. La mecanosensibilidad es especialmente significativa por su papel principal en el dolor provocado por el movimiento en los trastornos de la columna vertebral. Kuslich et al (1991) expusieron los nervios espinales y el GRD en los pacientes con ciática, usando una técnica de anestesia local que les permitía hablar con los pacientes durante el procedimiento. La estimulación mecánica del nervio espinal y de la cápsula del GRD producía, de forma fija, el dolor ciático característico de los pacientes, mientras que la manipulación de la fascia local, el anillo fibroso, el periostio, etc., producía sólo sensaciones locales. La raíz del nervio y el GRD están sujetos a un estrés por tensión durante los movimientos de cada día y durante maniobras como levantar la pierna recta (Nowicki et al 1996). Normalmente, esto no provoca ninguna sensación. Sin embargo, si hay una mecanosensibilidad ectópica debida a radiculopatía o a hiperexcitabilidad del GRD, estas fuerzas se traducen en descargas de impulsos ectópicos y en dolor (Nordin et al 1984). Es interesante destacar que un pequeño número de neuronas del GRD disparan espontáneamente incluso en ausencia de lesión del nervio (Wall & Devor 1983). Esta actividad puede contribuir a la sensación de tener antecedentes sobre el esquema corporal. Por ejemplo, cuando están bloqueados todos los nervios de un miembro en las personas sanas, la mayor parte de ellos sienten un «miembro fantasma», más que la ausencia del miembro (Melzack & Bromage 1973).

La propia capacidad de las neuronas del GRD de generar descargas repetitivas merece un comentario. Protegidas de la estimulación por su agujero óseo, y conteniendo prácticamente ninguna sinapsis, se ha asumido siempre que el GRD es un depósito nutritivo para los axones sensitivos, sin implicación directa en la generación o en el procesamiento de la señal. ¿Por qué, entonces, las neuronas del GRD son capaces de generar algún impulso? La excitabilidad eléctrica en los somas del GRD no contribuye a la capacidad de los impulsos de viajar desde la periferia hasta la médula espinal. Sin ella, no obstante, los picos que pasan no serían capaces de invadir el soma (Amir & Devor 2003a). Esto sugiere que la invasión de picos tiene un papel adaptativo específico. Una sugerencia es que puede proporcionar el soma con la señal de retroalimentación necesaria para regular la síntesis y el tráfico de moléculas que determinan la sensibilidad de las terminaciones sensitivas (véase más adelante). Otra posibilidad es que la electrogénesis del GRD tenga una función quimiosensitiva insospechada. Se debe recordar que el soma del GRD expresa una gran variedad de moléculas quimiorreceptoras y que, al contrario que el reposo del SNP, el GRD carece de una barrera hematonerviosa y de una barrera tisularnerviosa (Allen & Kierman 1994; Byrod et al 2000, Shinder & Devor 1994). Los agujeros en la barrera hematoencefálica, como en el área postrema y en los órganos circunventriculares, se cree que marca unas zonas quimiosensitivas especializadas en el cerebro. Por el mismo razonamiento, los somas del GRD también pueden desempeñar un papel quimiosensitivo.

Evidencia de disparo ectópico en las neuropatías dolorosas en el hombre

El método del registro microneurográfico percutáneo en las fibras nerviosas únicas en seres humanos despiertos proporciona una forma de verificar la importancia clínica de los datos sobre animales referidos a la hiperexcitabilidad ectópica. Aunque los médicos han sido justificadamente remisos a insertar microelectrodos en los nervios problemáticos en los humanos para fines básicamente experimentales, ha aparecido un pequeño número de dichos estudios (p. ej., Campero et al 1998, Nystrom & Hagbarth 1981, Nordin et al 1984, Orstavik et al 2003). En cada uno de ellos, se observaba ectopia similar a la de las preparaciones animales, con una marcada correlación entre las descargas anormales y las parestesias y el dolor neuropático que se experimentaba.

Por ejemplo, Nystrom y Hagbarth (1981) documentaron un disparo continuo en el nervio peroneo en la amputación de la extremi-

dad inferior. El paciente tenía un dolor en el pie fantasma que era continuo y que aumentaba con la percusión del neuroma. La misma percusión producía una intensa descarga de actividad de picos, la mayoría en axones de conducción lenta. Estas descargas provocadas eran eliminadas, junto con el dolor provocado, por el bloqueo anestésico local del neuroma. Es interesante destacar que, gran parte de las descargas continuas persistieron. El origen probable de esta actividad es el GRD. En un estudio relacionado, las disestesias dolorosas fueron desencadenadas al levantar la pierna estirada (signo de Lasegue) en un paciente con radiculopatía (Nordin et al 1984).

Esta maniobra provocaba descargas ectópicas, que fueron registradas en el nervio sural. Su intensidad aumentaba y disminuía con la sensación anormal. El bloqueo del nervio indicaba que el origen ectópico estaba en la raíz espinal lesionada o en el GRD.

Otras líneas de evidencia apoyan estos datos electrofisiológicos. Por ejemplo, el dolor se provoca con la aplicación de sustancias probadas en preparaciones de animales para excitar los marcapasos ectópicos, incluyendo los bloqueadores de los canales del K^+ y los agonistas adrenérgicos. De la misma forma, los bloqueadores de la ectopia, como los anestésicos locales, suprimen en dolor del neuroma (Chabal et al 1992).

RELACIÓN DEL DISPARO ECTÓPICO CON EL DOLOR NEUROPÁTICO

Descarga ectópica espontánea y dolor continuo

Como se ha visto por las comunicaciones, las parestesias continuas, las disestesias y el dolor franco en pacientes con descargas ectópicas espontáneas, y ambos procesos, son transitoriamente eliminados por fármacos que silencian la ectopia y el aumento de activación de los lugares de marcapasos ectópicos. Dichas observaciones dejan pocas dudas de que la descarga está directamente detrás de la sensación.

Nuestra capacidad de valorar el dolor continuo en animales está mucho más limitada. El dolor crónico, la mayor parte de las veces, produce cambios inespecíficos en el comportamiento de los animales, como la retirada o la sedación. La vocalización es rara. El signo específico más convincente de dolor neuropático espontáneo en animales (de roedores a primates) es la «autonomía», su tendencia a lamerse, a rascarse y morderse las partes del cuerpo denervadas (pero, probablemente, dolorosas) (Wall et al 1975). Aunque no podemos estar seguros, numerosas observaciones sobre el comportamiento autónomo apoyan la teoría de la relación causal entre la ectopia del SNP y el dolor espontáneo. Por ejemplo, el momento de inicio de la autonomía en el modelo de neuroma del dolor neuropático se corresponde con el momento de aparición del disparo espontáneo en las fibras C (véase Fig. 58-3, Wall et al 1979). Del mismo modo, la cantidad de comportamiento doloroso varía con la cantidad de ectopia en animales de distintos orígenes genéticos. La cepa Lewis de ratas, por ejemplo, expresa unos niveles muy bajos de comportamiento autónomo, y mucha menos actividad de neuroma ectópico, que las ratas de la cepa Sabra, que tienen niveles elevados de ambos. Lo mismo es cierto dentro de las cepas, comparando líneas de selección, e incluso en comparaciones de ratas individuales que tienen niveles altos frente a niveles bajos de comportamiento doloroso espontáneo (Abdulla & Smith 2002, Devor et al 1982, Liu X et al 2002). El estudio de la variabilidad de la base genética del dolor puede abrir nuevos capítulos en nuestra comprensión de los mecanismos del dolor neuropático. Por último, una gran variedad de intervenciones que producen un aumento o una disminución de las descargas ectópicas lleva a los correspondientes cambios en el comportamiento autónomo (Coderre et al 1986, Kaupilla 1998, Seltzer 1995).

Mecanosensibilidad en el signo del Tinel

La exploración de la superficie de un nervio cerca de los lugares de lesión usando finas sondas muestra agrupaciones de «puntos calientes» mecanosensitivos pequeños. Los nervios normales no muestran dichas respuestas (Chen & Devor 1998). Algunas fibras responden con explosiones de picos cortos en el momento del inicio del estímulo y/o de la liberación (adaptación rápida), mientras que en otras, la respuesta permanece por la duración de la aplicación de la fuerza (Fig. 58.5, adaptación lenta). Es interesante destacar, que las respuestas persisten alguna vez tras el final del estímulo (Fig. 58.6 A). Esto es una «posdescarga» mecánica. Los puntos calientes mecanosensitivos se producen en neuromas, GRD, zonas de constricción del nervio, zonas de desmielinización, a lo largo del trayecto de nervios con microneuronas diseminadas y en el frente de crecimiento del nervio en regeneración. Están estrechamente asociados, y pueden ser idénticos, con los lugares de marcapasos ectópicos (Burchiel 1984, Chen & Devor 1998, Wall & Gutnick 1974). En los pacientes, la aplicación de presión en los lugares de los marcadores ectópicos puede ser dolorosa, y la percusión provoca una sensación aguda, a menudo como la sensación de un choque eléctrico: el signo del Tinel. La sensación puede durar mucho más que el estímulo (Gottrup et al 2003, Noordenbos 1959, Nystrom & Hagbarth 1981), una consecuencia sensitiva de la posdescarga. También en las ratas, la palpación profunda de los neuromas de las terminaciones nerviosas, o la aplicación de presión al neuroma formado subcutáneamente tras la movilización quirúrgica del extremo del nervio cortado, produce una vocalización de distrés y una lucha (Devor [observaciones no publicadas], Dorsi et al 2003). Las localizaciones en las que los nervios corren adyacentes al tendón y al hueso (p. ej., el túnel del carpo), o donde las ramas de los nervios pequeños cruzan los planos fasciales, tienen un riesgo especial de traumatismos focales y de desarrollar un neuroma en continuidad. La mecanosensibilidad ectópica en dichos lugares es una causa probable de puntos gatillo mecanosensitivos localizados y dolor a la palpación profunda, al cargar y con el movimiento en varios trastornos musculoesqueléticos.

Exacerbación de la descarga ectópica con la temperatura, los mediadores químicos y la actividad eferente simpática

La temperatura tiene un efecto paradójico en los lugares de marcapasos ectópicos. En las fibras mielinizadas, la tasa de descargas espontáneas aumenta con el calentamiento, y se reclutan fibras previamente silentes. El enfriamiento suprime el disparo. La actividad en los axones no mielinizados, por el contrario, tiende a verse suprimida por el calentamiento y excitada por el enfriamiento (Matzner & Devor 1987). Este comportamiento puede reflejar una regulación y un tráfico alterados de los canales del potencial del receptor transitorio (TRP). La «intolerancia» al frío y la alodina al frío son síntomas frecuentes en la neuropatía.

El desafío metabólico, y una lista casi ilimitada de factores químicos que despolarizan las neuronas sensitivas, pueden excitar también la descarga ectópica y exacerbar el dolor. Ejemplos de ello incluyen la isquemia y la hipoxia tisular, los cambios en los gases sanguíneos, una glucemia elevada, la alteración de la concentración de iones, y numerosas sustancias endógenas neuroactivas, incluyendo catecolaminas, ATP, óxido nítrico, péptidos, citocinas, neurotrofinas, histamina, bradicinina, prostaglandinas y otros mediadores inflamatorios (p. ej., Burchiel 1984, Chen et al 2001, Devor et al

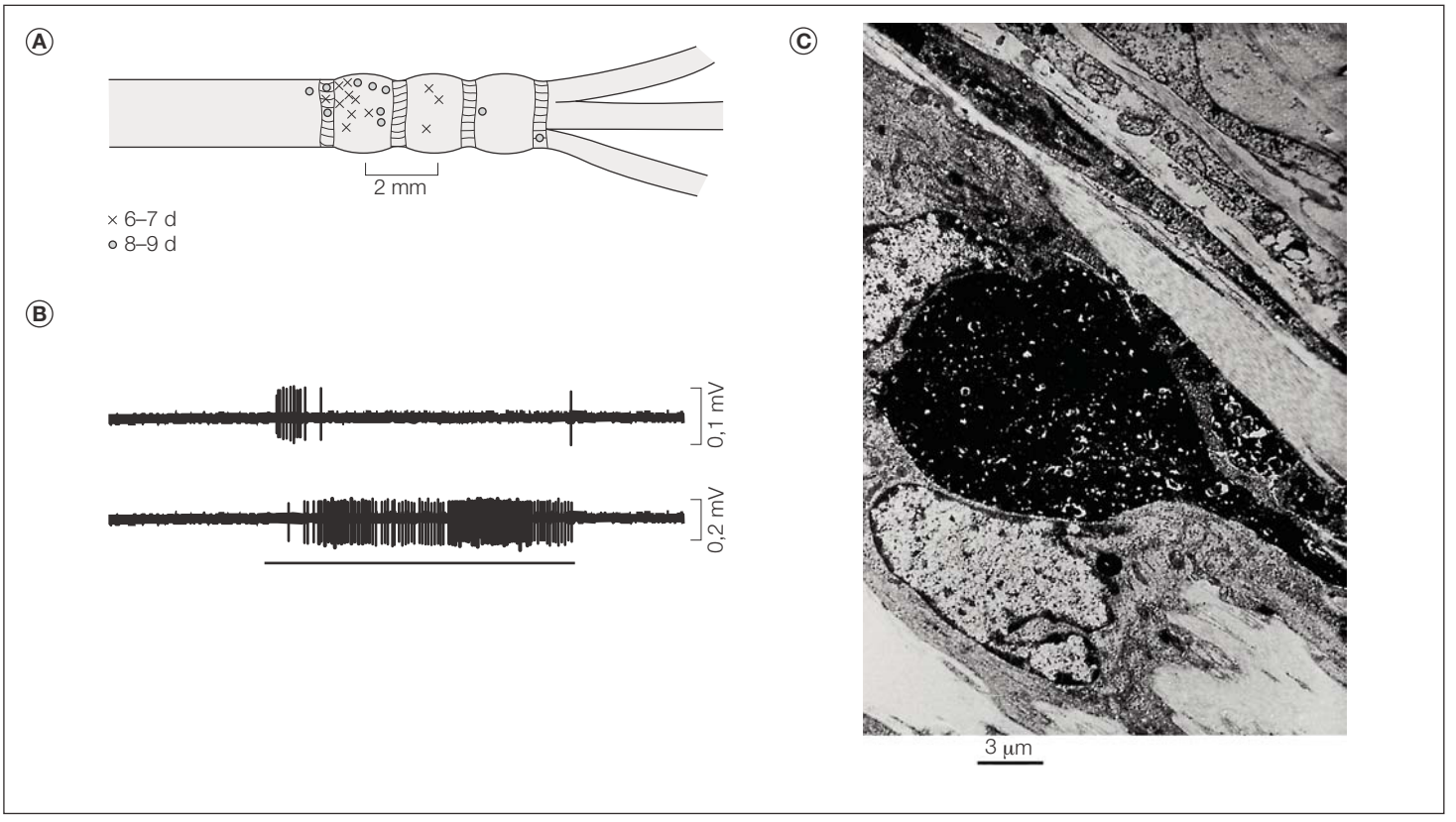


Fig. 58.5•«Puntos calientes» mecanosensitivos punteados en un nervio lesionado. **A** Puntos calientes registrados del nervio ciático 6-9 días después de una lesión por constricción crónica (las tributarias distales del nervio se encuentran a la derecha). **B** Los trazos muestran una respuesta de adaptación rápida (superior) o lenta (inferior). **C** Un bulbo terminal del neuroma, 7 días después de la lesión, visualizado mediante un llenado anterógrado con un producto de reacción WGA-HRP/DAB. Éste es, probablemente, el aspecto del punto caliente mecanosensitivo. (**A** y **B** reproducidas de Chen & Devor 1998, copyright 1998, de la European Federation of Chapters of de International Association for the Study fo Pain; **C** reproducido de Fried et al 1991.)

1992b, Levy et al 2000, Noda et al 1997, Rivera et al 2000, Wall & Gutnick 1974, Zimmermann et al 1987).

El «emparejamiento simpático-sensitivo» es un caso especial de quimiosensibilidad ectópica. En algunos pacientes, el dolor neuropático se ve exacerbado por la actividad simpática aferente, y aliviado por el bloqueo simpático o por la simpaticolisis, «dolor mantenido por el sistema nervioso simpático» (DMS) (Harden et al 2001). En pacientes con DMS, el dolor está provocado por la elevación experimental de la conducción simpática, y por la estimulación eléctrica directa de los eferentes simpáticos (Harden et al 2001). El dolor se produce también cuando los agonistas adrenérgicos se inyectan en los neuromas de las terminaciones nerviosas, o en la piel de los pacientes con DMS, y se ve reavivado en los que la hiperalgesia mejoró previamente con los tratamientos que reducen la conducción simpática endógena (Ali et al 2000, Chabal et al 1992, Torebjork et al 1995).

Aunque en un momento dado se asumió que el dolor en los pacientes con DMS era consecuencia del exceso de conducción simpática, ahora está claro que éste no es el caso. Si algo ocurre, es que la actividad simpática en el nervio lesionado en estos pacientes está disminuida (Harden et al 2001). Además, el emparejamiento simpático-sensitivo refleja, principalmente, una sensibilidad adrenérgica aumentada de las neuronas sensitivas, presumiblemente debido al exceso de adrenorreceptores, la excitabilidad basal elevada, o a ambas. La proliferación de terminaciones simpáticas pueden contribuir también (Devor 1983, McLachlin et al 1993, Sato & Perl 1991, Wall & Gutnick 1974). El disparo en los lugares de los marcapasos ectópicos en los aferentes lesionados, tanto en los lugares de lesión axonal como en el soma de las células, se ve muy excitado por la actividad simpática eferente y por las catecolaminas circulantes, aunque en algunas células el disparo está suprimido. Los efectos de los fármacos selectivos para los receptores indican el predominio de la farmacología $\alpha 2$, pero también contribuyen los adrenorreceptores $\alpha 1$ (Chen et al 1996, Devor & Janig 1981, Devor et al 1994a, Janig 1990, Wall & Gutnick 1974). Es importante destacar que las terminaciones sensitivas cutáneas de los aferentes residuales no lesionados también se vuelven anormalmente adrenosensitivas, quizás en asociación con las terminaciones colaterales (Ali et al 1999, 2000, Sato & Perl 1991).

El disparo ectópico sostenido, especialmente el que se origina en los lugares mediales del nervio, como los parches desmielinizados y el GRD, pueden ser no sólo causa de dolor sino también de edema y de los cambios «tróficos» en la piel, las uñas y los huesos que caracterizan al síndrome del dolor regional complejo (SDRG) tipo 2 de larga evolución. Cuando los nervios se activan en el curso medio, los impulsos viajan antidrómicamente fuera, en las terminaciones del axón periférico, así como hacia el SNC. Los impulsos antidrómicos que invaden las terminaciones nociceptivas periféricas se sabe que desencadenan la liberación de varios péptidos vasoactivos, especialmente la sustancia P y la del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Esto produce una vasodilatación local (de ahí el calentamiento y el enrojecimiento de la piel) y la extravasación de plasma de las vénulas poscapilares (de ahí el edema, Lembeck & Holzer 1979, Ninian Bruce 1913). Éstos son signos de «inflamación neurogénica». Si persiste esta actividad antidrómica en las fibras C aferentes, la integridad del tejido y los

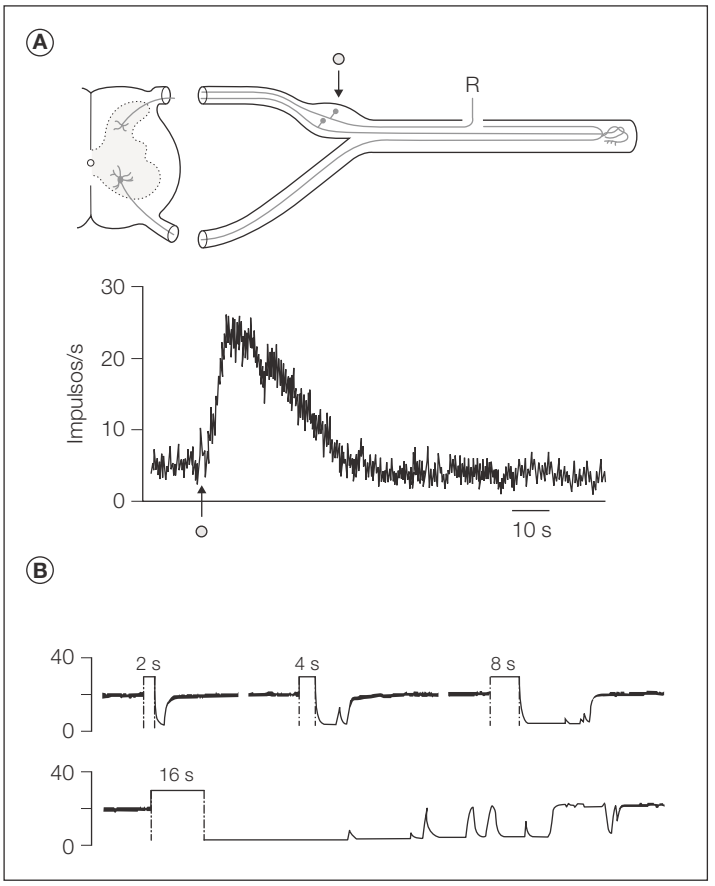


Fig. 58.6•A Un neuroma de GRD que responde a un estímulo mecánico momentáneo (flecha, 0,5 s, 150 mg) con una posdescarga que dura más de 30 s y que incluye unos 30 picos extra. También pueden producirse respuestas mucho más prolongadas. El nervio ciático se había cortado 11 días antes. **B** Esta terminación del neuroma disparaba espontáneamente a alrededor de 20 imp/s (equipo experimental como se dibujaba en la Fig. 58.2), trazos secuenciales. La estimulación del nervio central al lugar de la lesión (100 Hz) durante 2, 4, 8 o 16 segundos silenciaba el disparo durante períodos que aumentaban con la duración aumentada de la estimulación.

patrones de crecimiento pueden verse afectados (Harden et al 2000, Hsieh et al 1996, Lotz et al 1988).

Alodinia táctil y térmica en la neuropatía

La alodinia táctil, junto con el dolor continuo y con el dolor al movimiento y a la carga, son las principales causas de sufrimiento en los pacientes con dolor crónico. La alodinia térmica es de menor importancia práctica (Wahren & Torebjork 1992). Se llegó a pensar que la hipersensibilidad táctil se debía exclusivamente a los nociceptores C sensibilizados periféricamente. Pero, mientras que los nociceptores sensibilizados indudablemente contribuían al dolor a la palpación profunda, la carga u otros estímulos intensos, rara vez responden a los estímulos muy suaves que producen alodinia cutánea (Schmelz et al 1996). Por el contrario, el dolor provocado por el cepillado o el tacto en la neuropatía parece estar señalado por una actividad en picos en los aferentes Aβ mecanorreceptores de bajo umbral (LTM), debido a la sensibilización central (Campbell et al 1998, Hardy et al 1952, Torebjork et al 1992).

La sensibilización central tiene dos consecuencias fundamentales para el dolor en la neuropatía. En primer lugar, la entrada de los aferentes táctiles Aβ residuales no lesionados (tanto los aferentes respetados en el nervio lesionado como los de los nervios adyacentes intactos) se vuelve dolorosa. Esto es más que una mera «amplificación»; es un cambio en la modalidad del tacto al dolor. En segundo lugar, la sensibilización central puede hacer que la actividad de las fibras Aβ ectópicas espontáneas se vuelva dolorosa. La entrada nociceptora aferente también puede verse amplificada.

La secuencia típica de los acontecimientos se muestra en la Figura 58.7, que usa la ligadura del nervio espinal como modelo de dolor neuropático (Kim & Chung 1992) para ilustrar los principios que se cree que subyacen a la alodinia táctil en la neuropatía. En este modelo, se divide el nervio espinal L5 (o L5 + L6), dividiendo la mitad de los aferentes en el nervio ciático y denervando parcialmente la pezuña posterior. Esto crea una fuente de descarga ectópica espontánea, que se origina parcialmente en el neuroma del nervio terminal espinal de L5 (alrededor del 25%) y parcialmente en el GRD de L5 (alrededor del 75%). Gran parte de esta actividad está en los LTM Aβ (Boucher & McMahon 2001, Han et al 2000, Liu C-N et al 2000b, Liu X et al 2000). La emergencia de la ectopia va acompañada de signos de comportamiento de dolor espontáneo (guardar y lamerse la pezuña) y por el dolor a la palpación y a los estímulos térmicos en la pezuña. Las exageradas respuestas de retirada (nocifensiva) son, por supuesto, lo contrario de lo que razonablemente se habría esperado de una denervación parcial; un ejemplo de la paradoja del dolor neuropático.

Numerosas líneas de evidencia señalan a la relación directa entre el disparo aferente ectópico y la alodinia en los modelos de dolor neuropático. Por ejemplo, la alodinia comienza precisamente cuando lo hace la ectopia. Si se evita la generación de la ectopia, o se bloquea para que no logre acceso al SNC, se suprime la alodinia, mientras que el aumento de la ectopia aumenta la alodinia. La variabilidad en el grado de alodinia se correlaciona con el grado de ectopia (Kirk & Denny-Brown 1970, Liu C-N et al 2000b, 2001, Liu X et al 2001, Na et al 2000, Sheen & Chung 1993, Sukhotinsky et al 2003, Yoon et al 1996, Zhang et al 2000). Se han descrito las observaciones correspondientes en los pacientes. Cuando las fuentes clave de la ectopia se puedan identificar, su supresión bloqueará la alodinia (Gracely et al 1992, Rowbotham & Fields 1996). La contribución potencial de la hiperexcitabilidad ectópica en los axones intactos residuales del segmento L4 se tratan más adelante.

¿Qué produce la sensibilización central en la neuropatía?: ¿hay un papel para los aferentes Aβ?

En la neuropatía, la sensibilización central hace que la entrada de los aferentes Aβ sea dolorosa, pero, ¿qué produce la sensibilización central? Los conocimientos actuales sobre esta materia están dominados por la observación de que la entrada de las fibras C nociceptoras agudas desencadena y mantiene la sensibilización central. Los nociceptores también son responsables de la sensibilización central y de la alodinia en el dolor inflamatorio, y esta fuente de ectopia también puede ser importante en las neuropatías metabólicas, tóxicas y hereditarias de «fibra pequeña». En la neuropatía traumática, no obstante, la actividad ectópica espontánea es arrolladora en los aferentes Aβ, por lo menos en las primeras fases del dolor. ¿Qué desencadena entonces la sensibilización central en la neuropatía traumática precoz?

Una posible respuesta es el disparo ectópico en las fibras aferentes C en las neuronas residuales no lesionadas. En el modelo de la ligadura del nervio espinal, dicha actividad se observó en los registros de los axones de L4, presumiblemente activados por los mediadores inflamatorios intraneurales o por las terminaciones colaterales (Ali et al 1999, Boucher & McMahon 2001, Wu et al 1001). El

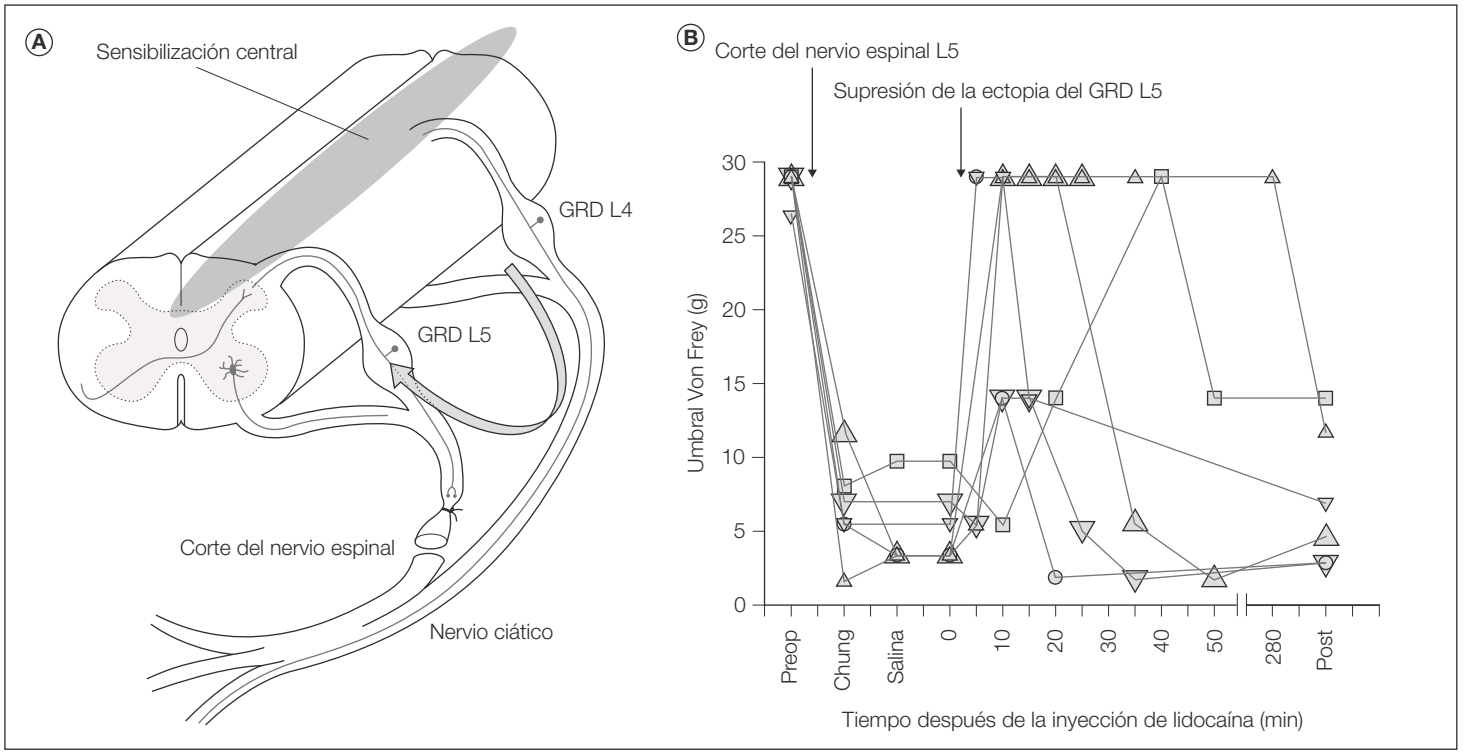


Fig. 58.7•Mecanismo propuesto para la alodinia táctil en la neuropatía, en este caso basado en el modelo de la ligadura del nervio espinal (Chung) (véase la explicación en el texto). **A** Disparo ectópico generado en los axones aferentes lesionados de L5 y en el soma del GRD, con una posible contribución también de los aferentes lesionados de L4, que desencadena y mantiene un amplio rango de procesos de amplificación central conocidos colectivamente como «sensibilización central». La entrada táctil llevada a cabo por los aferentes residuales vecinos de la pata trasera, fundamentalmente en el segmento L4, está amplificada por la sensibilización central, produciendo una sensación de dolor (alodinia táctil). La ectopia de L5 se puede suprimir con la aplicación de anestésicos locales, como la lidocaína, a los aferentes lesionados de L5 a través de un catéter previamente implantado (flecha curva). **B** Cuando se hace esto, se suprime transitoriamente la alodinia táctil en la pata trasera. Sin embargo, la alodinia vuelve en los minutos o en las horas posteriores a que desaparezca el efecto de la lidocaína, y se restablecen los disparos ectópicos y la sensibilización central. Cada tipo de símbolo/línea representa una rata de forma individual. (Datos de Sukhotinsky et al 2003.)

papel de esta actividad sigue siendo incierto, porque las frecuencias excesivamente bajas de disparo registradas pueden ser insuficientes para producir una sensibilización central. No existen evidencias de que los nociceptores polimodales residuales de L4 se vuelvan respondedores a los estímulos táctiles muy débiles sobre la piel.

Otra razón para preguntarse si la ectopia en los nociceptores C (lesionados o intactos) desempeña un papel esencial en lugar de un papel accesorio en la hipersensibilidad neuropática es que la alodinia táctil continúa produciéndose tras la lesión del nervio en animales en los que los nociceptores C se eliminan usando capsaicina o neurotoxinas relacionadas (Kerr et al 2001, Kinnman & Levine 1995, Ossipov et al 1999, Seltzer 1995). Por el contrario, una variedad de procesos que han suprimido de forma permanente o reversible la ectopia de las fibras aferentes A lesionadas de L5 sin afectar al segmento de L4 reducen la alodinia táctil (Na et al 2000, Sheen & Chung 1993, Sukhotinsky et al 2003, Yoon et al 1996).

¿Son los nociceptores C los únicos aferentes que pueden desencadenar una sensibilización central? La actividad ectópica se produce en un pequeño número de aferentes Aδ poco después de la axotomía, probablemente incluyendo los nociceptores Aδ. Pero ¿qué pasa con los aferentes Aβ? La respuesta es claramente «no» para la descarga en las fibras normales Aβ, sobre la base de que la actividad táctil de cada día no induce alodinia. Sin embargo, hay una evidencia tentadora de que los cambios celulares desencadenados por la axotomía pueden hacer que los aferentes Aβ sean capaces de inducir una sensibilización central. Tras la axotomía de los aferentes Aβ, rápidamente comienza a expresarse la sustancia P (SP) y quizás otros de los péptidos presentes en los nociceptores que se cree que median en el dolor inducido por las fibras C y en la sensibilización central (Noguchi et al 1995). Ésta es una parte del «cambio fenotípico» que se nota en conexión con chips genéticos. Una vez que se ha producido el cambio, la actividad del impulso en las fibras A lesionadas libera SP en la médula espinal (Malcangio et al 2000, Meyer-Tuve et al 2001). La liberación espinal de SP es un mecanismo clave por el que se cree que la actividad de las fibras C estimula a las neuronas espinales de señales del dolor y desencadena la sensibilización central. De ahí que la liberación de la SP por las fibras Aβ lesionadas pueda hacer lo mismo, haciendo que la ectopia de la fibras Aβ (espontánea o provocada) active de forma directa a las neuronas espinales de las señales del dolor, y que también desencadene y mantenga la sensibilización central.

La evidencia específica de que la actividad en las fibras Aβ lesionadas (aunque no de las intactas) puede tanto activar directamente el circuito espinal de señal del dolor como desencadenar la sensibilización central es el hecho de que la estimulación de la fibras Aβ alteradas, pero no de las fibras Aβ intactas, desencadena la expresión c-*fos* en las neuronas postsinápticas en las láminas superficiales y profundas del asta posterior (Chi et al 1993, Day et al 2001, Molander et al 1994, Shortland & Molander 1998, Tokunaga et al 1999). Normalmente, la actividad en las fibras C es necesaria para inducir a Fos. El mismo mecanismo parece hacer que la actividad de las fibras Aβ aferentes sea capaz de desencadenar dolor y sensibilización central en presencia de inflamación, incluso sin una lesión franca del nervio (Kim et al 2001, Ma & Woolf 1996, Neumann et al 1996).

OTROS MECANISMOS QUE ALTERAN LAS SEÑALES SENSITIVAS EN LA NEUROPATÍA

Peculiaridad sensitiva en el dolor neuropático

La sensación en la neuropatía, tanto en la experiencia sensitiva continua como en la respuesta a los estímulos, suele ser característica y, algunas veces, abigarrada. Por ejemplo, el CRPS tipo 2 (previamente conocido como causalgia), un síndrome de dolor crónico asociado con traumatismos del tronco principal del nervio, se denominó según sus características de sensación de quemazón (*caustos*: quemadura, en griego). Los dolores neuropáticos describen con frecuencia en términos de estímulos naturales: quemazón, sensación de calambres, de aplastamiento, de intenso frío, etc. Una inferencia lógica es que estas sensaciones derivan de una actividad anormal en la combinación correspondiente de tipos aferentes de modalidad específica y de las vías (p. ej., termonociceptores en el caso del dolor por quemazón). Es más difícil comprender sensaciones que no se corresponden con tipos particulares de receptores, como los «alfileres y agujas», los hormigueos y el acorchamiento, o las sensaciones de dinámica espacial o temporal. Muchos pacientes, por ejemplo, describen los dolores como «disparo» en la pierna, un martillazo o una descarga eléctrica. Las sensaciones neuropáticas son, a veces, farragosas de describir, haciendo que los pacientes se queden frustrados por la incapacidad de encontrar las palabras que se adapten exactamente a lo que están sintiendo.

Finalmente, la sensación neuropática es un reflejo del conjunto particular de aferentes lesionados y residuales que están activos, tras la modulación del SNC. Para comprender completamente las peculiaridades sensitivas, se debería comparar idealmente la sensación con la ectopia en los humanos conscientes. De forma práctica, sin embargo, pueden obtenerse indicios sugestivos de las preparaciones animales.

Descarga autosostenida, disparo y pico postsupresión

Las terminaciones sensitivas normales responden con una descarga durante la presencia de un estímulo y, posteriormente, vuelven a quedarse en reposo. Los lugares de marcapasos ectópicos, por el contrario, algunas veces se «encienden» por estímulos momentáneos, y continúan descargando durante un tiempo después (véase Fig. 58.6A), lo que produce una postsensación. La posdescarga, que refleja la tendencia de los sitios de marcapasos ectópicos a generar una actividad autosostenida (autorritmicidad) actúa como un amplificador de señal. Un determinado estímulo produce ahora una respuesta mayor de lo normal. La posdescarga se debe, por lo menos en parte, a una propiedad distintiva de los lugares de los marcapasos, el «umbral para el disparo repetitivo» (Fig. 58.8 y más adelante). Si el marcapasos está en reposo justo por debajo del umbral de disparo rítmico, un estímulo que es débil, pero lo suficientemente fuerte como para provocar que el sitio llegue al umbral, produce una explosión de disparos desproporcionadamente intensa y prolongada (Burchiel 1984, Calvin et al 1982, Gottrup et al 2003, Lisney & Devor 1987).

Los episodios de disparo de alta frecuencia son, a menudo, seguidos por la supresión. En la Figura 58.6B, por ejemplo, unos pocos segundos de excitación por encima de la tasa de disparo ectópico basal se seguía de un período de silencio, antes de que se volviera a las descargas basales. En el soma celular sensorial, la postsupresión parece que se debe a la activación de los canales del K^+ activados por Ca^{2+} (Fig. 58.2B, Amir & Devor 1997). En los axones finos, la hiperpolarización también puede deberse a la activación de las bombas del Na^+. El «período refractario» que sigue a los paroxismos individuales del dolor en la neuralgia del trigémino es, probablemente, una manifestación clínica de la postsupresión producida por la actividad (Kugelberg & Lindblom 1959, Rappaport & Devor 1994). Durante el período refractario, es díficil o imposible desencadenar otra explosión o descarga. La postsupresión en los lugares de los marcapasos ectópicos, más que el control de la barrera, puede ser el mecanismo del alivio del dolor durante la estimulación de la columna dorsal/médula espinal y la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS).

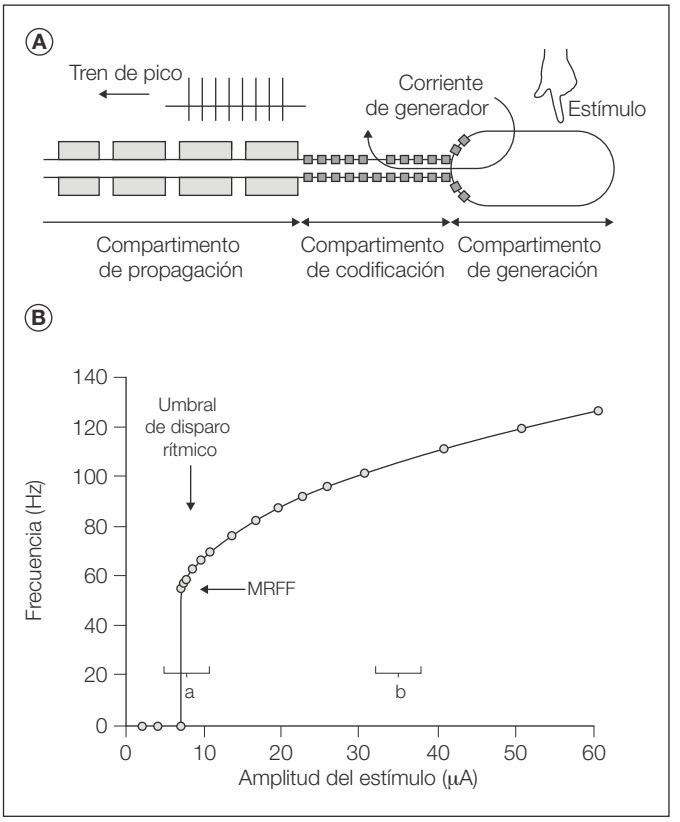


Fig. 58.8•Principios de disparo rítmico. **A** Dibujo de una terminación sensitiva que muestra los compartimentos generador, codificador y propagador. Los compartimentos generador y codificador pueden combinarse en los bulbos terminales del neuroma. **B** Relación entre la frecuencia y la intensidad del estímulo (f-I o «función de codificación») en respuesta a una corriente generadora despolarizadora prolongada (simulación por ordenador). En el umbral, la velocidad del disparo salta de cero a la frecuencia de descarga rítmica mínima (MRFF). Un cambio tan pequeño en la fuerza del estímulo alrededor del umbral (región a) tiene un efecto mucho mayor sobre la frecuencia de descarga o disparo que el mismo cambio en la región b. (Reproducido de Matzner & Devor 1992, Copyright 1992, Elsevier Ltd.)

Amplificación de «picos o espigas extra»

Las irregularidades geométricas, como los puntos de rama axonales o los parches de desmielinización, pueden producir que aumente la duración del potencial de acción que se propaga. Si la duración sobrepasa el período refractario absoluto del axón, el potencial de acción puede preexcitar la membrana, como acaba de pasar, generando una «espiga extra» (Amir & Devor 2003b). En principio, si hay muchos sitios a lo largo del axón afectado, los estímulos breves pueden desencadenar cascadas con reverberación de picos extras.

Paroxismos de dolor y diseminación sensitiva: ¿una consecuencia de la excitación cruzada entre las neuronas sensitivas?

Cada neurona sensitiva primaria, normalmente, constituye un canal de conducción independiente. En el caso de una lesión neural, sin embargo, las interacciones excitatorias se desarrollan entre las neuronas vecinas, amplificando las señales sensitivas y haciendo que la sensación se extienda más allá de la región inmediata de estimulación. De esta forma, la excitación cruzada en el SNP contribuye a dicho fenómeno como una agitación, y se extiende en hiperpatía a sensaciones de apuñalamiento y/o laceración y a paroxismos de tipo eléctrico.

Diálogo eléctrico

La forma más conocida, aunque no necesariamente la más importante, de excitación cruzada del SNP es el diálogo eléctrico. A mediados de la década de 1940, Granit y Skoglund (1945) descubrieron que la transección aguda del nervio cortocircuita en aislamiento entre los axones vecinos, permitiendo que la corriente iónica de una fibra excite directamente a las vecinas. Este acoplamiento desaparece en minutos y, por tanto, es improbable que tenga mucho significado funcional excepto como amplificador de un hecho agudo. Sin embargo, varias semanas más tarde vuelve a aparecer el diálogo eléctrico, ahora de forma duradera (Seltzer & Devor 1979). El diálogo eléctrico se produce cuando hay una zona de superficie suficiente de aposición próxima de membranas entre neuronas adyacentes en ausencia del aislamiento normal de la glía (Figs. 58.9, 58.10). Se han documentado en neuronas, en las terminaciones en regeneración y en los parches de desmielinización (Fried et al 1993, Seltzer & Devor 1979).

Las fibras emparejadas son, con frecuencia, de distintos tipos. Por ejemplo, la actividad nociceptora puede ser conducida eléctricamente por una entrada aferente de umbral bajo (Amir & Devor 1992), una base potencial para el dolor o el tacto suave (alodinia táctil). Del mismo modo, cuando múltiples axones se unen, la descarga de uno puede activar a muchos otros. La amplificación de

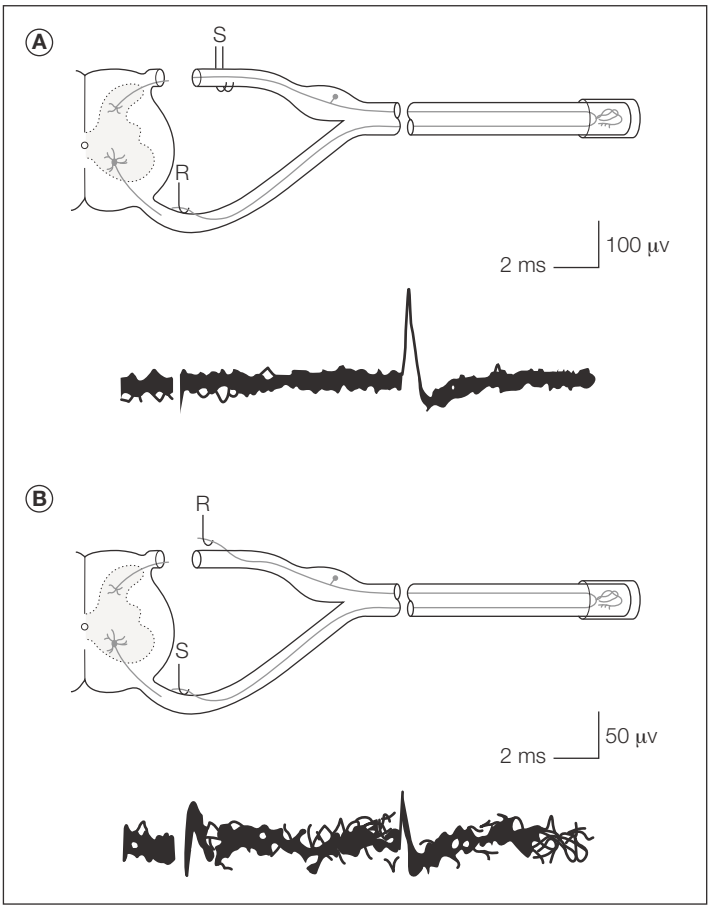


Fig. 58.9• Diálogo bidireccional eléctrico entre un par de terminaciones de fibras en un neuroma experimental de terminación del nervio. **A** Primero, se registró una fibra (R) de la raíz ventral de L5 que respondía a una latencia fija a la estimulación eléctrica (S) de las raíces dorsales (RD) ipsolaterales. **B** Luego, se aplicaron estímulos (S) a la fibra, y se buscaron respuestas con latencia fija en las RD. Se encontró una fibra que respondía en la RD de L4. Observar que la latencia de la respuesta para la conducción en las dos direcciones era idéntica. (Modificado de Seltzer & Devor 1979. Copyrigth 1979. Lippincott Williams and Wilkins.)

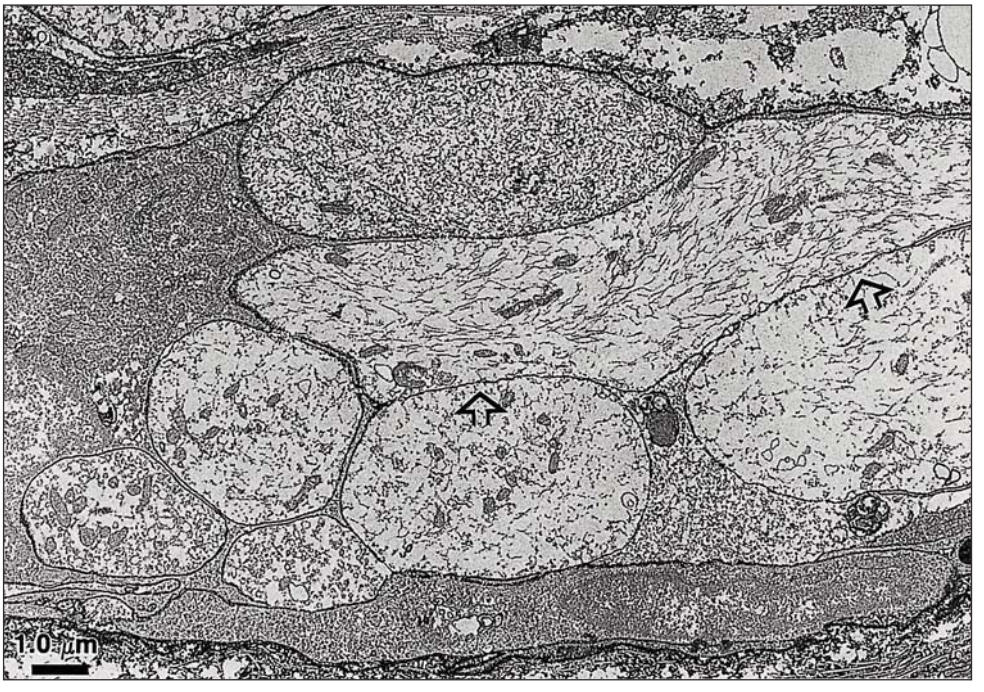


Fig. 58.10• Aposición próxima de membrana que se cree que es la base estructural del diálogo eléctrico en los nervios lesionados. Las flechas muestran las regiones de aposición próxima entre los axones desmielinizantes vecinos, en ausencia de una terminación de una glía intercurrente (células de Schwann). Otros axones están compartimentalizados por los citoplasmas de las células de Schwann (oscuros) como en los nervios normales (abajo a la izquierda). Neuroma del nervio ciático de rata 25 días después de la lesión (véase Fried et al 1991). Barra de la escala: 1 μm.

señal resultante es instantánea, y la sensación producida se espera que sea lancinante o paroxística. Es interesante resaltar que este fenómeno no se produce en los GRD tras un traumatismo del nervio (Devor & Wall 1990). Sin embargo, puede producirse entre las neuronas del GRD tras la infección por determinadas cepas de virus del herpes simple (Mayer et al 1986), lo que implica que este diálogo es un factor en el dolor de la neuralgia postherpética. El diálogo eléctrico no parece producirse entre las fibras sensitivas y las fibras simpáticas (Devor & Janig 1981), lo que echa por tierra la teoría de que esta unión pueda ser responsable del DMS.

Excitación cruzada no eléctrica (y posdescarga cruzada)

Lisney y Devor (1987) descubrieron un tipo muy distinto de excitación cruzada entre los axones lesionados, que ellos denominaron «posdescarga cruzada». Aquí, la diseminación de la excitación desde las neuronas activas a las pasivas no se debe a un fenómeno eléctrico sino a mediadores químicos difusibles, una forma única de comunicación paracrina. Dicha comunicación no sináptica de una neurona a otra se vio más tarde que se producía en los GRD (Fig. 58.11; Amir & Devor 1996, Matsuka et al 2001, Oh & Weinreich 2002). La posdescarga cruzada es, probablemente, mucho más importante que el diálogo eléctrico, porque afecta a una proporción mucho mayor de aferentes.

Con la posdescarga cruzada, al contrario que con el fenómeno eléctrico, los impulsos únicos tienen un escaso efecto. Sin embargo, la actividad *repetitiva* en las fibras aferentes excita a las fibras vecinas no estimuladas conforme las concentraciones del mediador paracrino aumentan. Esto suma progresivamente la velocidad de las descargas en las fibras vecinas pasivas, y hace que entren en un paroxismo de disparos automantenidos.

Paroxismos de dolor e hipótesis de la ignición de la neuralgia del trigémino

La posdescarga cruzada proporciona una explicación potencial para una de las situaciones de dolor neuropático crónico mejor diferenciadas y más devastadoras, la neuralgia del trigémino (NT, tic doloroso), así como para los paroxismos dolorosos en una gran variedad de otras neuropatías. Los pacientes con NT sufren de dolores muy intensos, breves, como una puñalada o como un choque eléctrico, «ligeros», en una o en más divisiones de la distribución del trigémino, bien espontáneamente o tras una estimulación táctil suave de un punto gatillo en la cara o en la cavidad oral. El descubrimiento hace 60 años de que la neuralgia del trigémino responde a determinados anticomiciales, especialmente la carbamazepina (tegretol), dio lugar a la hipótesis de que los paroxismos del dolor en la NT reflejan una actividad de tipo convulsión en el cerebro.

Más recientemente, sin embargo, Rappaport y Devor (1994) propusieron una hipótesis alternativa más consistente con la patología del SNP de la NT. Según su «hipótesis de ignición», los paroxismos de dolor comienzan con la descarga de un pequeño grupo de aferentes del nervio trigémino tras la estimulación de un punto gatillo cutáneo, o de forma espontánea. El emparejamiento de la posdescarga cruzada en la raíz o en el ganglio trigeminal lesionados produciría una «ignición» de la actividad en las neuronas vecinas pasivas, la actividad aumentada prendería o encendería a otras neuronas vecinas pasivas, y éstas, a su vez, encenderían a otras. La reacción de retroalimentación positiva resultante daba lugar rápidamente a un pico explosivo e intenso. Dado que las neuronas de todos los tipos se vuelven activas simultáneamente, un acontecimiento que también se produce sólo con la estimulación eléctrica, la sensación se siente como una descarga eléctrica. Tras unos pocos

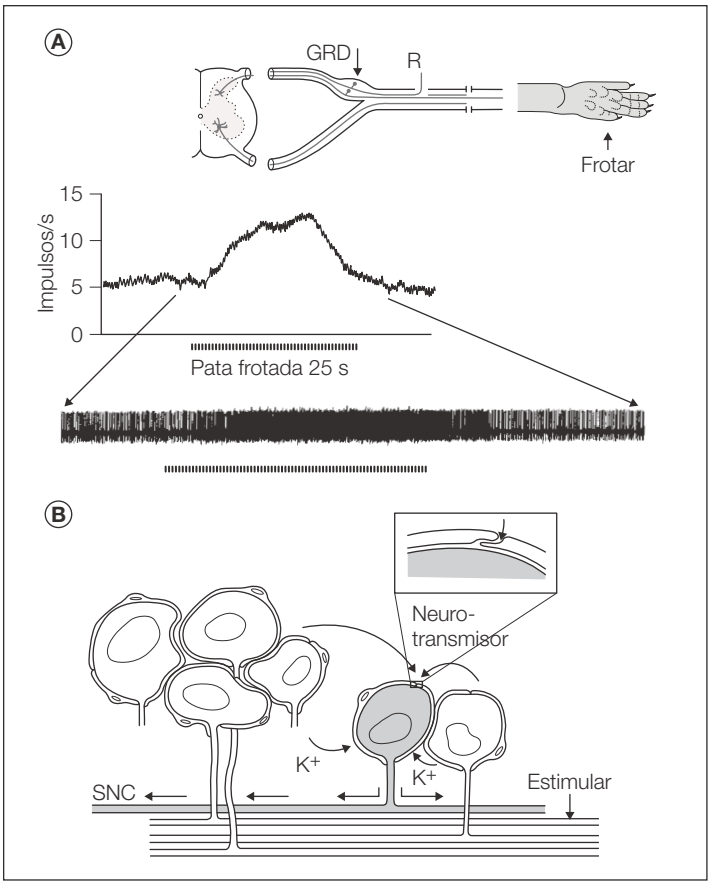


Fig. 58.11• Excitación cruzada no eléctrica, mediada químicamente en el GRD. **A** El nervio ciático está parcialmente lesionado, y los disparos ectópicos que se originan en el GRD se registran (R) como se muestran en el dibujo. Al frotar la pata de la rata aumentan los disparos espontáneos basales en esta neurona, debido a la posdescarga cruzada del GRD (de Devor & Wall 1990). **B** El mecanismo que se presume es: las neuronas activas (blancas) liberan iones del K^+ y un neurotransmisor(es) dentro del GRD. Estos iones acceden y excitan a las neuronas vecinas (no estimuladas) de forma pasiva. (Véase Amir & Devor 1996.)

segundos de descargas masivas, se produce una postsupresión provocada por la actividad, disminuyendo el paroxismo y estableciendo un período de refractariedad. Al igual que la actividad convulsiva del SNC, el mecanismo de ignición se espera que sea sensible a los fármacos anticonvulsivos que reducen la excitabilidad de la membrana, como la carbamazepina (véase más adelante). La acción de los fármacos, no obstante, se supone que se produce en el SNP en lugar de en el SNC.

PROCESOS CELULARES EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL NERVIO

La importancia de la hiperexcitabilidad ectópica y de las descargas de ondas anormales en el dolor neuropático hace que sea necesaria una consideración detallada de las causas celulares y moleculares subyacentes. ¿Qué pasa para que la lesión y la enfermedad del nervio, y la desmielinización y la axonopatía resultantes, produzcan una electrogénesis anormal? Para comprender el progreso significativo logrado recientemente para contestar a estas preguntas es importante comenzar con la consideración del proceso responsable de la electrogénesis en las neuronas normales. Lo que sigue es un recordatorio corto y cualitativo.

Las neuronas sensitivas primarias están especializadas regionalmente

Los axones aferentes corren de forma ininterrumpida desde las terminaciones transductoras sensitivas en los tejidos periféricos inervados a sus terminaciones sinápticas centrales en el SNC. El soma celular se encuentra a lo largo de su camino en los GRD espinales o en los ganglios de los pares craneales (véase Fig. 58.7). El principal papel del soma es el aporte metabólico del axón, es decir, la síntesis de varias moléculas necesarias por el axón para llevar a cabo sus funciones. El axón, a su vez, tiene cuatro funciones distintas: transducir, codificar, conducir y retransmitir los mensajes sensitivos. Cada una de estas funciones necesita un diseño determinado, y requiere de una estructura específica y un complemento de moléculas (Waxman et al 1995). Se puede considerar, por ejemplo, la inervación aferente mielinizada de la piel de la yema del dedo de la mano. Las pocas decenas de micras distales están especializadas en la transducción de los estímulos mecánicos, térmicos o químicos dentro de un cambio de voltaje transmembrana, el potencial generador (véase Fig. 58.8A). Proximalmente, pero todavía en el extremo del axón, está la zona del marcapasos especializado que codifica el potencial de acción en una serie de impulsos propagados. El axón medio, que puede tener una longitud de un metro o más, está especializado en la conducción de la señal sensitiva codificada de forma rápida y precisa hacia el SNC. Por último, la glorieta central terminal está especializada en la retransmisión de la señal a las sinapsis compañeras en el SNC.

Las propiedades únicas, específicas de cada región, de las cuatro partes del axón deben estar estrechamente reguladas. Si hubiera cambios incontrolados en la sensibilidad de las terminaciones sensitivas, el SNC no tendría forma de decidir, a partir del impulso que entra, cuál era el verdadero estímulo original. Nuestros conocimientos actuales del proceso regulador son rudimentarios. Está claro, no obstante, que la lesión y la enfermedad interrumpen la regulación normal de la excitabilidad. La regulación alterada, a su vez, produce los distintos signos y síntomas negativos y positivos de la neuropatía.

Transducción, codificación y procesamiento de la iniciación del estímulo (electrogénesis)

Las transducción de la señal depende de las moléculas transductoras. Son proteínas grandes que traducen el estiramiento, el calor, el frío, el pH, etc., en una despolarización generadora. Hacen esto mediante el control del flujo de iones a lo largo de la membrana de la terminación sensitiva. El potencial generador no es un impulso nervioso; se queda en prácticamente nada en los pocos milímetros del axón. Para que una señal sensitiva llegue al SNC, el potencial generador debe ser codificado como una serie de picos. Esto se hace mediante unos canales iónicos dependientes del voltaje en la zona de codificación de las terminaciones sensitivas (véase Fig. 58.8A).

Los canales iónicos dependientes del voltaje son proteínas que responden a los cambios del voltaje transmembrana (más que al estiramiento, la temperatura, etc.). Los más importantes para la electrogénesis son los canales del Na^+. En reposo, la mayoría están cerrados. Pero cuando se aplica un estímulo, la despolarización del generador hace que los canales de Na^+ más sensibles se abran, dejando que entren los iones de Na^+ y aumentando la despolarización del generador. Si la suma de la corriente de entrada es pequeña, se ve neutralizada por un flujo contracorriente de iones de K^+; si es grande, se abren más canales del Na^+, haciendo que se recluten más, hasta que la corriente de entrada de Na^+ es superior a la corriente de salida de K^+. El resultado es un potencial de acción explosivo (impulso nervioso). El punto de cruce es el «umbral» para el inicio del impulso. Es importante comprender que el umbral del pico no tiene un valor fijo. Más bien, es un equilibrio dinámico entre la corriente de entrada (fundamentalmente, Na^+) y la de salida (K^+). El umbral se ve afectado por muchos factores, siendo uno especialmente importante la velocidad (pendiente) de despolarización del generador. Los estímulos de inicio lento pueden producir una despolarización profunda sin producir ningún pico (acomodación), mientras que los estímulos de inicio rápido producen, de forma fija, una respuesta en pico.

Una vez abiertos, los canales del Na^+ se cierran rápidamente, y el potencial de membrana vuelve a su nivel de reposo inicial. La repolarización puede verse acelerada por la apertura transitoria de los canales iónicos selectivos de K^+. De hecho, los canales de K^+ suelen abrirse lo suficiente como para producir una hiperpolarización breve pos-pico que retrasa algo la recuperación del estado de reposo. La recuperación de la hiperpolarización pos-pico a menudo incluye una despolarización breve de rebote, el pospotencial despolarizante (PPD). Los PPD aumentan la tendencia de la célula a disparar repetidamente, porque los PPD hacen que la célula se acerque hacia el umbral para disparar un segundo pico (Fig. 58-12).

Disparos repetidos

El potencial de acción individual es la unidad básica de señal neural, pero la comunicación sensitiva, y determinado dolor crónico, depende de las descargas sostenidas. Las condiciones para la generación de un único pico dependen de las necesarias para las descargas repetidas, y los umbrales asociados suelen ser diferentes.

Las neuronas aferentes emplean dos procesos de descarga repetitiva diferentes. El primero es el proceso clásico de Hodgkin-Huxley donde un potencial de generador persistente lleva a la membrana neuronal hacia el umbral siguiendo cada punta, a menudo ayudado por un PPD. Una variedad de canales de K^+ controla la probabilidad y la frecuencia de las descargas repetitivas al afectar la velocidad y la amplitud de la repolarización. El segundo proceso de marcapasos depende de las propiedades de reverberación intrínseca de la membrana neuronal; específicamente, algunas neuronas sensitivas, muchas tras la lesión del nervio, muestran oscilaciones sinusoidales espontáneas por debajo del umbral del potencial de su membrana. Cuando se aplica un potencial de despolarización (generador), los picos de estos sinusoides de oscilación alcanzan el umbral e inician unos disparos repetitivos (véase Fig. 58.12, Amir et al 1999, Kapoor et al 1997, Xing et al 2001). Los dos procesos a menudo se combinan, con los sinusoides de oscilación, desencadenando picos únicos que se convierten en descargas de PPD (Amir et al 2002b).

El umbral para la iniciación del impulso frente al umbral para los disparos repetitivos

Hay una ausencia de linealidad crítica en la función de codificación; es decir, en la relación de la frecuencia de disparo con la intensidad del estímulo (curva f-I). Por debajo de una determinada amplitud de potencial de generador la neurona está silente. Pero una vez se alcanza el umbral, los disparos sostenidos comienzan con un salto brusco a una frecuencia de descarga rítmica mínima (mRFF, Fig. 58.8B). El pronunciado salto no lineal en la curva f-I en el umbral de disparo rítmico produce amplificación (Matzner & Devor 1992): un pequeño estímulo por debajo del umbral no iniciaría el disparo; un pequeño estímulo por encima del umbral sólo aceleraría ligeramente el disparo. Sin embargo, si el marcapasos está suspendido en reposo justo por debajo del umbral, el mismo

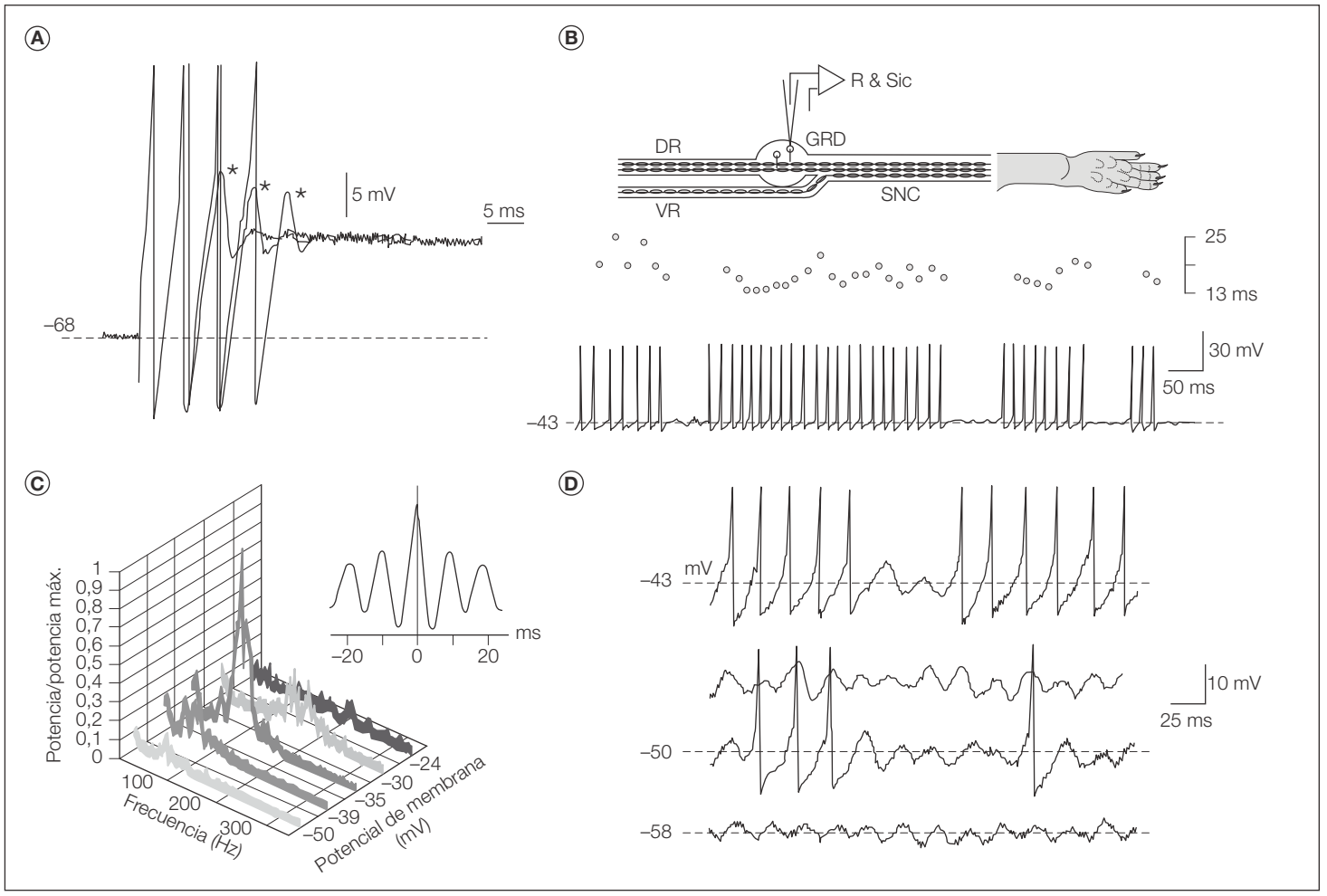


Fig. 58.12•En las neuronas de los GRD, las oscilaciones subumbral desencadenan una explosión, mientras que los pospotenciales despolarizantes (PPD) mantienen la descarga en cada explosión. **A** Explosiones desencadenadas por la inyección intracelular de los pasos actuales despolarizantes. El trazo muestra los tres ensayos sobrepuestos a una fuerza de estímulo fija, que produce el estallido de dos, de tres o de cuatro picos. En cada caso, el estallido acaba con una PPD subumbral (asteriscos). **B** Las oscilaciones subumbral desencadenan una descarga de estallidos *in vivo*. La exposición del punto en el intervalo entre los picos (sobre los picos) ilustra la naturaleza rítmica de la descarga dentro de la explosión. Los intervalos entre las explosiones son mucho menos regulares. **C** Análisis de Fourier y de autocorrelación de las oscilaciones subumbral espontáneas en una neurona como las que se muestran en B y en D (durante períodos sin picos). La frecuencia y la amplitud de oscilación (potencia) dependen del voltaje. **D** Esta neurona del GRD tenía oscilaciones subumbral a –58 mV. Cuando se las dejaba despolarizarse lentamente a –50 mV y –43 mV, simulando una estimulación excitatoria natural, los sinusoides de oscilación aumentaban en amplitud y comenzaban a desencadenar picos únicos y descargas sostenidas de PPD. (Datos de Amir et al 1999, 2002b.)

estímulo pequeño puede tener un efecto muy grande, haciendo que la célula pase del silencio a una velocidad de disparo relativamente alta (la mRFF). Del mismo modo, si el marcapasos está en reposo justo por encima del umbral de disparo, la supresión menor (p. ej., concentraciones bajas de un fármaco estabilizador de la membrana) puede silenciarlo totalmente. El horquillamiento del umbral hace que estallen las descargas (Fig. 58.13).

El umbral para la iniciación de un pico único y el umbral para las descargas repetitivas dependen ambos de la densidad de canales del Na^+ en la membrana celular. El umbral de disparo rítmico, sin embargo, es con mucho el más sensible. Cuando los canales del Na^+ son abundantes, los dos umbrales son similares. Conforme se reduce la densidad de canales del Na^+, el umbral de disparo rítmico aumenta de forma brusca hasta que alcanza un valor en el que las descargas repetitivas ya no pueden ser provocadas, independientemente de lo intenso que sea el estímulo (Fig. 58.14). Los picos simples, sin embargo, todavía pueden provocarse y propagarse, a pesar del reducido número de canales del Na^+ disponibles. Esto crea una «ventana terapéutica» en la que las descargas repetitivas ectópicas pueden ser suprimidas sin afectar a la propagación de la señal normal. Varios agentes estabilizadores de la membrana suprimen de forma selectiva la ectopia en esta vía, y por eso suprimen el dolor neuropático. Entre ellos, se incluyen algunos anticonvulsivos (anticonvulsivos estabilizadores de la membrana, no anticomiciales que actúen sinápticamente), anestésicos locales sistémicos, antiarrítmicos tipo I y antidepresivos tricíclicos (véase más adelante).

La neuropatía aumenta las descargas repetitivas por medio de la potenciación de las oscilaciones subumbral

La función de marcapasos es, normalmente, la tarea especializada del compartimento de codificación de la terminación sensitiva. Aparte de las terminaciones sensitivas, los axones son esencialmente incapaces de responder a los estímulos naturales con una serie de impulsos repetitivos. Su aplicamos presión sobre el nervio mediano del antebrazo no provoca impulsos en la porción media del axón de los axones del nervio mediano donde se aplica la presión. Si lo

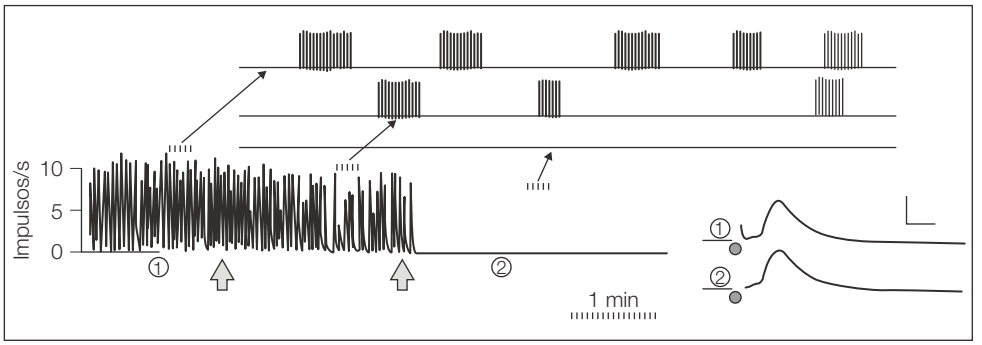


Fig. 58.13• La lidocaína sistémica silencia la ectopia sin bloquear la capacidad de los axones de conducir impulsos. El registro muestra una descarga de explosión espontánea que se origina en el neuroma experimental de la terminación nerviosa (8 días tras la operación, sistema experimental como el de la representación de la Fig. 58.2). Una primera inyección de lidocaína (flecha gris de la izquierda, 100 µl de lidocaína al 1%) hacía más lenta la velocidad de descarga. Una segunda inyección paraba la descarga (flecha gris de la derecha). La respuesta continuada del axón a la estimulación eléctrica justo central al neuroma (abajo a la derecha) prueba que la conducción axonal no está bloqueada. Los potenciales de acción fueron provocados en los momentos 1 y 2. Calibración: 1,5 mV, 0,5 ms. (Reproducido de Devor et al 1992a. Copyright 1992 de la International Association for the Study of Pain.)

hiciera, se notaría una sensación de hormigueo en la parte medial de la mano. Pero la lesión y la enfermedad pueden cambiar esto. Si hubiera habido un neuroma o un parche de desmielinización a lo largo del recorrido del nervio mediano, la aplicación de la presión podría haber producido una sensación referida a la mano, quizás una sensación dolorosa (el signo de Tinel). El mecanismo responsable del aumento de la electrogénesis está volviéndose más claro.

Casi todas las neuronas intactas del GRD responden a la despolarización prolongada con una única punta, o con una explosión breve y sostenida de PPD que dura hasta unos pocos de cientos de milisegundos (Amir et al 1999, Liu C-N et al 2000a). La despolarización lenta en desnivel, que es la que mejor imita al potencial de generador producido por los estímulos naturales, rara vez genera ni tan sólo respuestas aisladas en picos. Unas pocas neuronas, sin embargo, muestran una descarga en explosión sostenida incluso con una despolarización lenta en desnivel. El rasgo distintivo de estas neuronas es la presencia de oscilaciones subumbral. Tras la axotomía, la proporción de células con oscilaciones subumbral, y por tanto capaces de unas descargas sostenidas en la despolarización lenta en desnivel, aumenta de forma brusca (Amir et al 1999, Liu C-N et al 2000b, Liu X et al 2000). Las oscilaciones permiten una descarga sostenida en respuesta a los estímulos fisiológicos porque el aumento rápi-do en el tiempo de los sinusoides de las oscilaciones supera a la acomodación que, de otra manera, evitaría la descarga cuando la despolarización es gradual (pendiente lenta). En las neuronas que generan un PPD pos-pico, cada vez que un sinusoide alcanza los umbrales se desencadena una explosión de picos (Amir et al 2002b). En las neuronas sin PPD, las descargas sostenidas toman la forma de picos únicos intermitentes conforme los sinusoides individuales cruzan en umbral (véanse Figs. 58.2, 58.12).

La emergencia del comportamiento oscilatorio (resonancia) en las neuronas del GRD axotomizadas se debe, aparentemente, a la remodelación de las propiedades eléctricas intrínsecas de la neurona, descritas más adelante. Debido a las dificultades técnicas de los registros intracelulares de los axones, todavía no se sabe si las oscilaciones subumbral pueden estar detrás de la electrogénesis ectópica en las terminaciones del neuroma (véase también Kapoor et al 1997). Sin embargo, la similitud de los patrones de descarga, y la respuesta a los estímulos y a los fármacos, sugiere que el mismo proceso electrogénico se aplica a los axones lesionados y al soma. La resonancia aumentada de la membrana y las oscilaciones subumbral pueden ser un sello universal de hiperexcitabilidad ectópica en las neuronas sensitivas primarias.

Excitación frente a excitabilidad

Los términos «excitación» y «excitabilidad» son parecidos, pero la distinción es fundamental para la comprensión del dolor en la neuropatía. La «excitación» se refiere al proceso de transdución, la capacidad de un estímulo de despolarizar a una neurona sensitiva y de crear un potencial generador. Esto depende del propio estímulo, de su transmisión a las terminaciones sensitivas (p. ej., propiedades conductivas termales y viscoelásticas de la piel) y de las propiedades del compartimento de transducción de las terminaciones sensitivas específicas (p. ej., qué transductor y qué moléculas receptoras están presentes).

La «excitabilidad», en contraposición, se refiere a la traducción del potencial del generador en una serie de impulsos. Éste es el papel del compartimento de codificación, y depende fundamentalmente de la capacidad del marcapasos y de la disposición de los canales iónicos, especialmente de los canales del Na^+ y del K^+ (véase Fig. 58.8A). En la Figura 58.8B, la excitación se lee como una localización a lo largo del eje X (amplitud del estímulo); la excitabilidad es la localización y la forma de la propia curva f-I (asumiendo que existe una capacidad de descarga repetitiva), y especialmente el valor del umbral de descarga rítmica. Los agentes despolarizantes excitan. La excitabilidad, por otra parte, está determinada por las oscilaciones subumbral, los PPD y la forma de la curva f-I. Para completar esto, tanto la excitación como la excitabilidad dependen de la geometría y de las propiedades pasivas de la membrana del lugar del marcapasos.

La distinción entre excitación y excitabilidad tiene importantes implicaciones para el tratamiento médico de los síntomas que son consecuencia de la hiperexcitabilidad ectópica, por ejemplo, la descarga ectópica prolongada y el dolor neuropático. Un gran número de estímulos físicos y químicos son capaces de despolarizar y de excitar a las neuronas excitables. La eliminación de cualquiera de ellos usando agentes farmacológicos específicos, no obstante, hace que los otros sigan desempeñando su papel. Por el contrario, si se suprime la excitabilidad, las células pierden su capacidad de responder a todos los estímulos. El proceso de codificación (marcapasos) se puede considerar como el cuello de un embudo. Es un punto único y poderoso de acceso y de control de las señales aferentes.

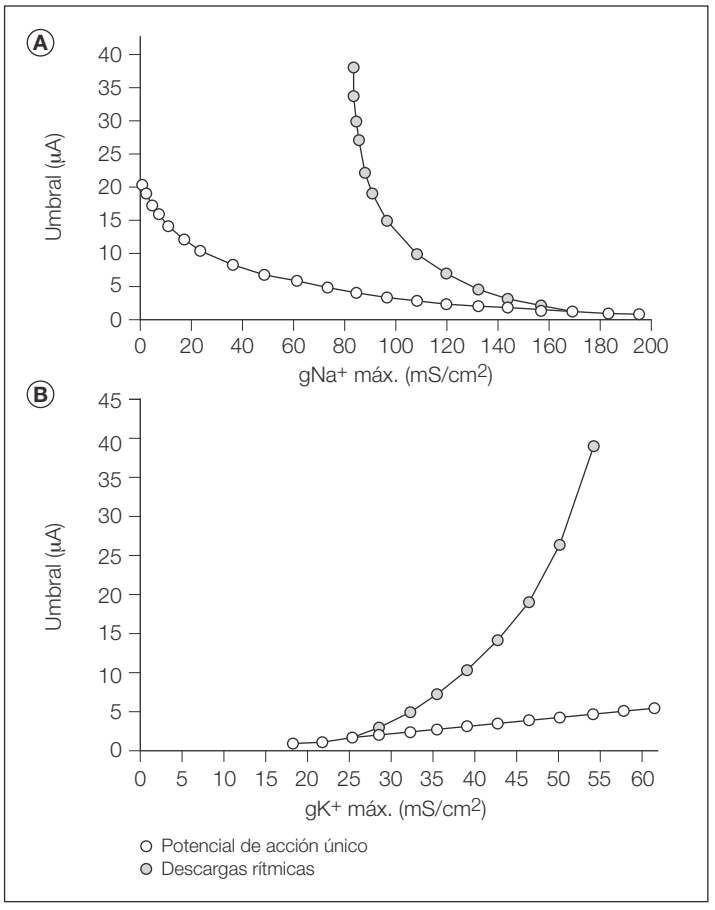


Fig. 58.14•El umbral para las descargas repetitivas es muy sensible a la densidad de los canales del Na^+ y del K^+ dependientes del voltaje en la zona de codificación de la terminación axonal aferente. **A** Estimulación por ordenador del umbral para provocar un único pico (–○–) y para provocar una descarga rítmica (–⊙–), conforme se varía la corriente máxima del Na^+ (gNa^+ máx). (Basado en el modelo de Hodgkin-Huxley de axón de calamar gigante; Matzner & Devor 1992.) **B** El mismo tipo de estimulación de arriba, pero con la gNa^+ máx constante y variando la gK^+ máx. (Modificado de Devor et al 1994a.)

La hiperexcitabilidad aferente en la neuropatía es consecuencia de la remodelación de la membrana

Aunque muchos detalles aún no están claros, el cuadro general de cómo la axonopatía y la desmielinización producen resonancia e hiperexcitabilidad de la membrana está centrando cada vez más la atención. El modelo se basa en los procesos que regulan la excitabilidad neuronal en las neuronas normales que no están lesionadas. Como se ha comentado, la capacidad del marcapasos (codificación) depende de la distribución y de las propiedades de verja de los canales iónicos transmembranosos específicos. La lesión del nervio lleva a la aparición de la capacidad de marcapasos ectópico mediante la remodelación de las membranas neuronales.

Regulación de la excitabilidad en los aferentes normales. Las proteínas de membrana responsables de la transducción y de la codificación se sintetizan en los ribosomas de las células del GRD. Se almacenan después en la membrana de las vesículas de transporte intracitoplasmáticas, y se transportan vectorialmente hacia abajo por el axón junto con el resto de carga axoplásmica. Cuando estas proteínas llegan a los procesos que son su objetivo, se insertan en la membrana local en el proceso de la exocitosis de las vesículas (Fig. 58.15). En las neuronas normales, el tráfico está estrechamente regulado de forma que las moléculas correctas llegan a sus destinos correctos en el número adecuado. El tráfico es dinámico, es decir, existe una distribución continua de transductores recién sintetizados, de moléculas de receptores y de canales, y esto está equilibrado con la recaptación y con la degradación continua de las moléculas previamente insertadas. La vida media del recambio de los canales del Na^+, por ejemplo, se cree que es sólo de 1-3 días (Waxman 2002).

La regulación de este recambio se comprende sólo superficialmente. La velocidad de biosíntesis y de distribución de las distintas moléculas de excitabilidad se cree que afecta a varias moléculas neurotróficas aportadas a las neuronas aferentes, por lo menos en parte, por las células en los tejidos diana inervados. Las neurotrofinas específicas (NGF, GDNF), se unen a los tipos de aferentes según los receptores expresados en las terminaciones del axón, y

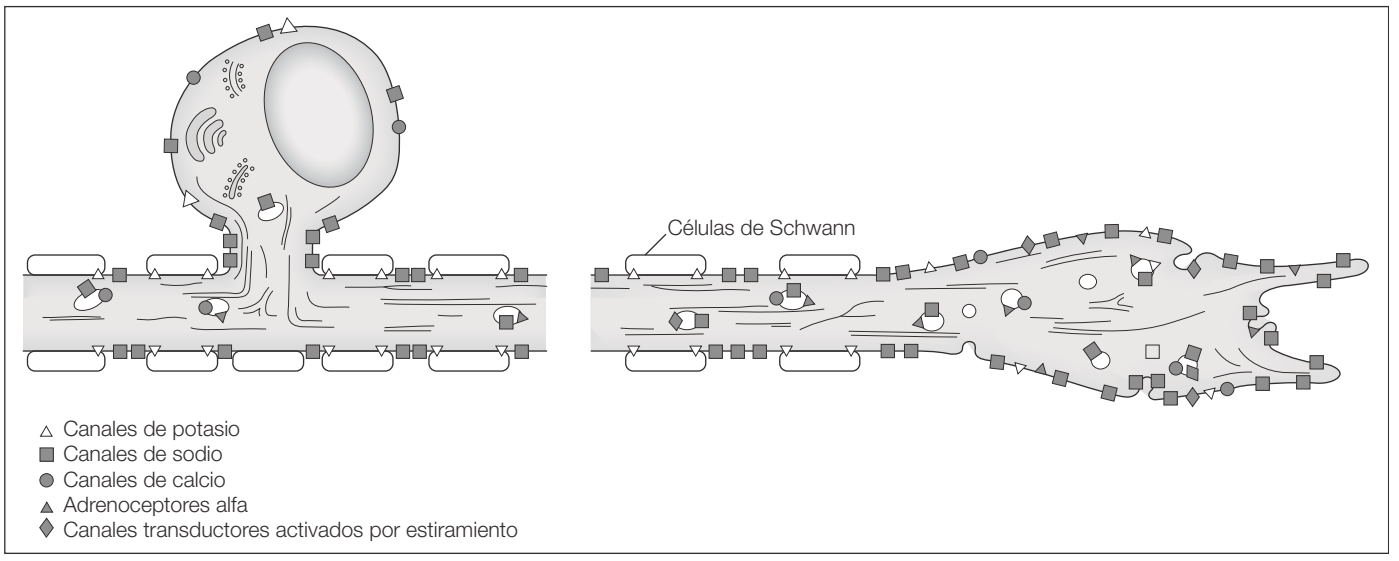


Fig. 58.15•Mecanismo neural de hiperexcitabilidad en las neuronas aferentes lesionadas (los elementos no están dibujados de forma proporcional). Varios canales iónicos, moléculas y receptores de transducción se sintetizan en el soma de la célula (izquierda), son transportados a lo largo del axón, y se incorporan en exceso en la membrana del axón de los endobulbos y de las terminaciones asociadas con la lesión. (Modificado de Devor 1983.)

son captados y transportados retrógradamente al soma celular. Allí, regulan la expresión génica y el tráfico anterógrado de productos génicos, determinando la respuesta precisa de la neurona aferente en cuestión. La expresión génica y, por tanto, el fenotipo están alterados cuando los niveles de neurotrofinas están alterados o cuando el transporte axonal está bloqueado, como ocurre tras la axotomía. De la misma forma, los cambios inducidos por la axotomía en el fenotipo celular se pueden prevenir, o incluso revertir, mediante la administración de neurotrofinas exógenas al soma celular (Boucher & McMahon 2001, Waxman 2002). El sistema de control afecta también a células no neuronales asociadas, como la glía y las células de Merkel, y quizá también a los componentes de la matriz extracelular (Kazarinova-Noyes et al 2001). Juntos, todos ellos afectan a la distribución y a la inserción de las proteínas de excitabilidad en la membrana neuronal, y a su anclaje local.

Una laguna importante en nuestro conocimiento actual se refiere a cómo la excitabilidad aferente se estabiliza durante largos períodos de tiempo (toda la vida), es decir, cómo un nociceptor sigue siendo un nociceptor y un LTM aferente un LTM. Es casi inconcebible que esto se haga con un «lazo abierto», mediante la administración a la terminación del axón de una cantidad constante de canales de transducción. Esto llevaría, seguramente, a la inestabilidad. Debe haber algún tipo de control de retroalimentación. Un posible dispositivo de retroalimentación es la actividad de picos aferente (Desai et al 1999, Fields et al 2001, Klein et al 2003). Si la actividad aferente es demasiado alta sobre una ventana de integración particular (¿horas, días?), la excitabilidad se reduciría; si es demasiado baja, aumentaría. De esta forma, la sensibilidad de las terminaciones aferentes se estabilizaría alrededor de una valoración funcional. La evidencia directa de este mecanismo es mínima en las neuronas del GRD, pero está disponible en los miocitos cardíacos. En estas células, la actividad de las espigas aumenta los niveles de Ca^{2+} intracelular que, a su vez, disminuyen la conductancia del Na^+, reduciendo la excitabilidad (Brodie et al 1989, Offord & Catterall 1989). Las neurotrofinas también pueden desempeñar un papel; el nivel de neurotrofinas en los GRDS, y su liberación, están ambos regulados por la actividad de los picos (Balkowiec & Katz 2000, Fields 1996, Klein et al 2003). El acoplamiento de la excitabilidad mediada directa por el Ca^{2+} o por la actividad de la neurotrofina puede no funcionar para los nociceptores, que rara vez disparan potenciales de acción. Sin embargo, la señal de retroalimentación generada en los aferentes de bajo umbral activos puede transportarse a las vecinas silentes dentro del GRD indirectamente, mediante despolarización cruzada. El control de la retroalimentación basado en la actividad de los picos proporciona una base lógica para explicar el por qué los somas del GRD son eléctricamente excitables en primer lugar (Amir & Devor 2003a).

Tanto si la excitabilidad está normalmente regulada por la actividad del pico como si no, la regulación falla en el caso de la axonopatía y de la desmielinización, con la consiguiente alteración de la excitabilidad de la membrana. Dicha remodelación afecta, por lo menos, a tres procesos celulares interrelacionados: el tráfico, la regulación a la baja y al alza, y la cinética alterada de los canales iónicos.

Tráfico y acumulación de los canales iónicos

La axotomía, o el bloqueo funcional del transporte axoplásmico (p. ej., por el frío o por antimitóticos como la colchicina o la vincristina) lleva a una acumulación local de vesículas de transporte cargadas de canales. Algunas de ellas se insertan en la membrana en el lugar de la lesión, aumentando la densidad local de canales y alterando las características electrogénicas locales (Figs. 58.15, 58.16).

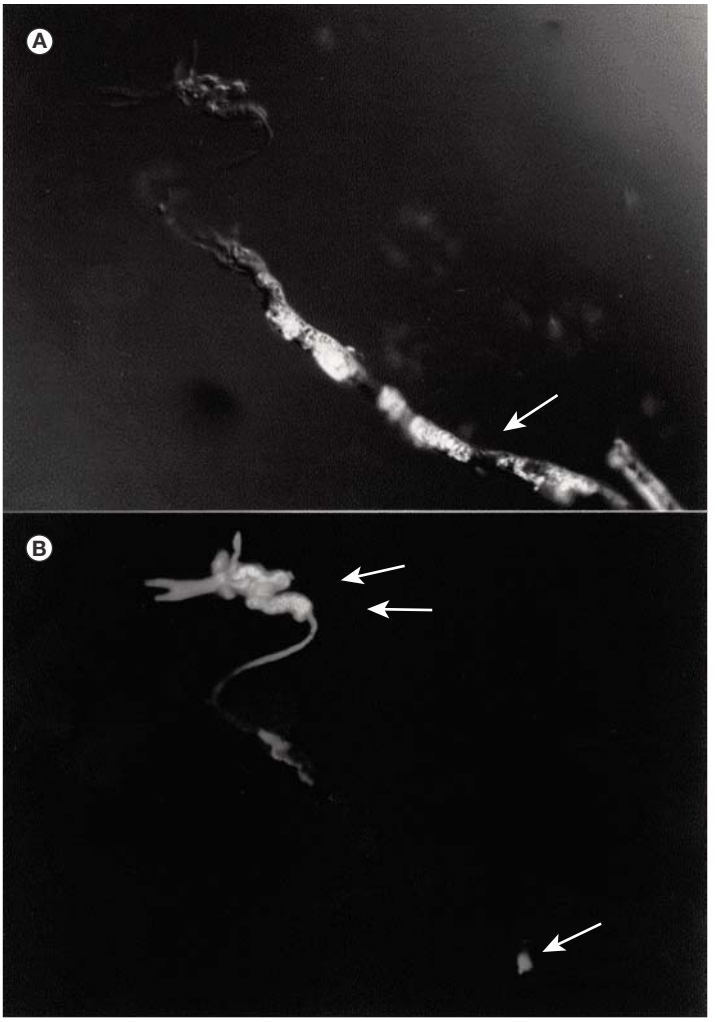


Fig. 58.16• Acumulación de canales del Na^+ en los bulbos terminales del neuroma. **A** Micrografía de contraste de interferencia diferencial de Nomarski de un bulbo terminal axonal aferente, con una lesión crónica sin terminaciones. La mielina está presente hasta los 250 μm del final del axón. La flecha delgada marca la localización de un nodo de Ranvier. **B** El mismo axón con marcaje de inmunofluorescencia usando un anticuerpo que reconoce los canales del Na^+ dependientes del voltaje. Obsérvese la acumulación de marcaje en la porción distal desmielinizada del axón, y el bulbo terminal y las terminaciones (flecha gruesa). La microscopia electrónica mostraba que mucho de lo marcado estaba en el axolema. Barra de escala: 100 μm. (Reproducido de Devor et al 1989.)

La desmielinización sin axotomía también apoya esta forma de remodelación de membrana. Se ha visto que los canales del Na^+ dependientes de voltaje se acumulan en las terminaciones del neuroma y en los parches de desmielinización tanto en los modelos de neuropatía animal como en los humanos con dolor neuropático (Devor et al 1989, 1993, Kretschmer et al 2002, Novakovic et al 1988b). Esta remodelación parece ser un factor causal en la excitabilidad alterada (véase Fig. 58.14).

La remodelación funcional por la acumulación de canales no necesita un proceso de novo, sólo un cambio cualitativo en el equilibrio normal de la inserción y la recaptación de los canales. Están implicados factores tanto permisivos como favorecedores. La membrana axonal bajo la mielina contiene, normalmente, una densidad muy baja de canales del Na^+, probablemente porque la mielina suprime su inserción (Waxman et al 1995). La desmielinización, la

formación de terminaciones y de bulbos terminales evita esta supresión, permitiendo una inserción excesiva de canales. La axotomía también favorece la remodelación de la membrana. Normalmente, la gran cantidad de proteína transportada por los canales del Na^+ a lo largo del axón alimenta el rápido recambio de los nodos de Ranvier, que están más adelante, la membrana internodal y las terminaciones sensitivas. Tras la axotomía, estos objetivos ya no se cumplen, y los canales en tránsito se redistribuyen en cualquier sitio de membrana competente que quede, fundamentalmente en los bulbos terminales de los neuromas, en las terminaciones y en las placas de desmielinización (véase Fig. 58.15). Los lugares en la parte superior de la lesión también pueden recibir algo del exceso de la proteína de los canales (Gilly & Brismar 1989), contribuyendo a la hiperexcitabilidad de los somas de los GRD axotomizados.

Una forma final por la cual se puede regular la excitabilidad debida al tráfico alterado de los canales es la propia terminación sensitiva. Las neuronas contienen canales iónicos latentes que no están normalmente disponibles para contribuir a la corriente iónica transmembrana; por ejemplo, muchos de estos canales residen en las vesículas dentro del citoplasma neuronal. Los mediadores difusibles en el tejido inervado, o el tráfico de impulsos, pueden facilitar la inserción local de dichos canales latentes en la membrana, aumentando así las corrientes iónicas y la excitabilidad eléctrica (Yarbrough et al 2002).

Regulación de la expresión génica

La axotomía también puede desencadenar cambios en la expresión de varios canales iónicos, transductores y receptores de las neuronas del GRD (Costigan et al 2002, Hokflet et al 1997, Xiao et al 2002); la desmielinización puede tener un efecto similar (Craner et al 2003). La expresión génica alterada se correlaciona con los cambios en la densidad y en la disposición de las moléculas de excitabilidad en la membrana neuronal, y suele asumirse que contribuye a los cambios en el fenotipo neuronal, incluyendo la resonancia y la hiperexcitabilidad eléctrica (Waxman 2002). Se debería tener en consideración, no obstante, que los niveles de ARNm expresados, e incluso las reservas de proteínas intracelulares, no necesariamente se traducen simplemente en la densidad en la membrana. Por ejemplo, una proteína puede acumularse en las terminaciones del neuroma incluso si su expresión celular está regulada a la baja (Kretschmer et al 2002). Las señales neurotróficas y el tráfico de impulsos parecen desempeñar papeles clave en la regulación de los canales, como se ha comentado anteriormente. Dado que más del 90% de la masa citoplásmica de las neuronas sensitivas que inervan a las extremidades está en el axón, la axotomía del axón medio, e incluso más la axotomía cercana al GRD, representa una gran estrés celular para las neuronas aferentes, que es previsible que tenga consecuencias metabólicas importantes.

El fenotipo de una neurona sensitiva refleja el conjunto completo de moléculas que se expresan (en unión con la glía y con la matriz extracelular). Sin embargo, cuando se considera la electrogénesis, es razonable centrarse en los canales iónicos. Es difícil intuir, o incluso simular de forma precisa, cómo el comportamiento eléctrico de una neurona responderá a un determinado cambio en la densidad, disposición o cinética de incluso un único canal iónico. Y en la vida real, la remodelación implica cambios simultáneos en muchos tipos de canales, cada unos de los cuales tiene una variedad de subtipos. Por ejemplo, por lo menos ocho subtipos de unidades α de canales del Na^+ contribuyen a la electrogénesis en las neuronas del GRD de los mamíferos, en combinación con por lo menos cuatro subunidades β moduladoras. Cada una de ellas tiene unas propiedades eléctricas distintas, y cada una se regula de forma diferente tras la axotomía (Tabla 58.1, Chung et al 2003, Waxman 2002).

No se puede imaginar que un único tipo o subtipo de canal determine el fenotipo celular. Sin embargo, algunos contribuyen más que otros, o pueden ser mejores dianas terapéuticas por una razón u otra. El conocimiento de la base celular de la hiperexcitabilidad puede lograrse mediante simulaciones por ordenador, el uso de reactivos selectivos de los canales, y los protocolos biofísicos, y mediante manipulaciones genéticas. Por ejemplo, la simulación de una conductancia aumentada del Na^+ predice una reducción modesta en el umbral de pico único, pero facilita de forma muy importante la resonancia y las descargas repetitivas (Amir et al 2002a, Matzner & Devor 1992; véase Fig. 58.14). De la misma forma, las neuronas del GRD hiperexcitables axotomizadas mues-

Tabla 58.1• Subtipos de subunidades α dependientes de voltaje, algunas propiedades clave y los efectos de la axotomía en la expresión de las neuronas del GRD

Na_v tipo	Nombre anterior	Localización	¿Sensible a la tetradoxina?	Cinética de inactivación	Abundancia en el GRD del adulto	Efecto de la axotomía
1.1	Numa tipo I	SNC, GRD	Sensible	Rápida	Moderada	↓
1.2	Numa tipo II	SNC, GRD	Sensible	Rápida	Moderada/baja	↓
1.3	Numa tipo III	SNC	Sensible	Rápida	Muy baja	↑
1.4	SkM1, μ1	Músculo esquelético	Sensible	Rápida	Ausente	–
1.5	SkM2, μ2	Cardíaco	Resistente	Lenta	Muy baja	–
1.6	PN4, Scn8a, NaCh6	NC, GRD, nodo	Sensible	Rápida	Alta	↓
1.7	PN1, NaS, hNE	GRD, glía	Sensible	Rápida	Alta	↓
1.8	PN3, SNS	GRD (neuronas de pequeño diámetro)	Resistente	Lenta	Alta	↓
1.9	NaN, PN5, SNS2	GRD (neuronas de pequeño diámetro)	Resistente	Muy lenta	Alta	↓
NaX	NaG, Nav2*, SCL11	GRD, cardíaco, glía. Músculo esquelético	Sensible	Lenta	Moderada	↑

Consulte las referencias de Chung et al (2003) y de Waxman (2002).
GRD, ganglio de la raíz dorsal, TTX, tetradotoxina.

tran una elevada conductancia del Na^+ por toda la célula, y una cinética acelerada de cierre (Abdulla & Smith, 2002, Waxman 2002).

Entre los subtipos de canales del Na^+, sólo uno tiene cinética de cierre compatible con el PPD pos-pico y con las oscilaciones subumbral, y también se ve regulado al alza por la axotomía. Se trata del canal del $Na_v1.3$ sensible a la tetradotoxina (TTX) (véase Tabla 58.1; Amir et al 2002a, Chung et al 2003, Waxman 2002, Waxman et al 1994). La contribución especial de este subtipo de canal se confirma con el hecho de que el $Na_v1.3$ está regulado al alza precisamente en el mimo momento tras la axotomía que la resonancia, y que la TXX suprime los tres (Amir et al 1999, Chung et al 2003, Liu C-N et al 2000b, 2001, Liu X et al 2001, Luy et al 2000, Matzner & Devor 1994, Xing et al 2001).

Sin embargo, esto no significa que la corriente del Na^+ en las células de los GRD axotomizadas se transporte toda por el Na_v 1.3. Varios subtipos de canales del Na^+ contribuyen, y el bloqueo selectivo de cualquiera de ellos podría ser suficiente como para hacer que, por lo menos algunas células, estuvieran por debajo del umbral para las descargas repetitivas. Los canales del Na^+ resistentes a TTX $Na_v1.8$ y $Na_v1.9$ son especialmente interesantes a este respecto. Dado que se expresan sólo en las neuronas del GRD, sería previsible que un bloqueo farmacológico selectivo de estos subtipos de canales redujera la hiperexcitabilidad, al mismo tiempo que tendría unos efectos mínimos sobre el SNC o sobre el corazón. La deleción transgénica del $Na_v1.8$ no evita la aparición de dolor neuropático, pero, aparentemente, reduce la descarga ectópica de la última fase en los aferentes C del neuroma (Kerr et al 2001, Roza et al 2003).

Las simulaciones por ordenador y los bloqueadores de los canales muestran también que una reducción en los conductores del K^+ sensibles al voltaje facilita la hiperexcitabilidad ectópica (véase Fig. 58.14) y, de hecho, la axotomía reduce la conductancia del K^+ de toda la célula, aparentemente mediante la regulación a la baja de la expresión de determinados genes de los canales del K^+ (Devor et al 1994b, Kim et al 2002, Kocsis & Devor 2000). Este cambio, probablemente, contribuye tanto a la hiperexcitabilidad ectópica como a la conductancia elevada del Na^+, especialmente dado que la conductancia del K^+ está modulada por varias hormonas y péptidos neuroactivos y citocinas.

Hay muchos otros canales iónicos que están regulados por la axotomía (Costigan et al 2002, Xiao et al 2002), pero no está claro si alguno de ellos contribuye de forma fundamental a la hiperexcitabilidad ectópica de las neuronas del GRD. Por ejemplo, la conductancia de Ca^{2+} (gCa^{2+}, tipos T y N) está reducida tras la axotomía, y la conductancia de Cl^- activada por Ca^{2+} está aumentada. Sin embargo, los bloqueantes farmacológicos de gCa^{2+} tienen sólo efectos menores sobre la resonancia aferente, las oscilaciones y la ectopia, excepto a unas concentraciones muy elevadas (Liu C-N et al 2001, Liu X et al 2001, Matzner & Devor 1994). Del mismo modo, los miembros de la denominada familia de canales «marcapasos» del canal iónico dependiente de hiperpolarización del nucleótido cíclico (NHC) están regulados por la axotomía (Chaplan et al 2003, Yao et al 2003), pero estos canales se activan a potenciales de membrana más hiperpolarizados de los que, probablemente, se encuentran *in vivo* en la mayor parte de las células del GRD.

Alteración de la capacidad del transporte de corriente de los canales iónicos existentes

No son las proteínas del canal iónico per se las que determinan la excitabilidad celular, sino las corrientes iónicas transportadas por dichas proteínas. Un aumento en el flujo de corriente neto a través de un número fijo de canales tendría, básicamente, el mismo efecto que un aumento del número de canales presentes. Dicho cambio podría resultar en un aumento en la probabilidad de apertura de los canales, por ejemplo, o en un aumento del tiempo medio de apertura de los canales o de la conductancia del canal unitario. Estos cambios en las propiedades cinéticas intrínsecas del canal iónico representan un tercer proceso que podría contribuir a la hiperexcitabilidad neuronal. Por ejemplo, la fosforilación dependiente de AMPc de la molécula del canal del Na^+ reduce la corriente de Na^+, mientras que la desfosforilación lo vuelve normal (Li et al 1992). Debido a que ciertas hormonas, factores tróficos, péptidos neuromoduladores y mediadores inflamatorios (especialmente, prostaglandinas) pueden activar enzimas de desfosforilación, incluyendo la proteincinasa A y C (PKA, PKC), se sitúan para afectar a la excitabilidad aferente mediante este mecanismo. De hecho, se ha visto que algunos de estos mediadores difusibles aumentan la densidad de la corriente del Na^+, reducen la densidad de la corriente del K^+, y aumentan las oscilaciones y las descargas neuronales, sin necesidad de cambiar el potencial de membrana (Amir et al 2002a, d'Alcantara et al 2002, Gold et al 1998, Hu et al 2001, Nicol et al 1997). Por ello, aunque la sensibilización aferente primaria en el tejido inflamado se cree que normalmente refleja la despolarización de las terminaciones sensitivas (excitación), de hecho, puede deberse parcial o completamente al aumento de excitabilidad. La distinción es importante en el diseño de agentes terapéuticos efectivos.

EFICACIA TERAPÉUTICA: ¿POR QUÉ ALGUNOS FÁRMACOS SON EFICACES Y OTROS NO?

Estabilización de la membrana frente a la acción sináptica

Como se ha descrito previamente, la hipótesis del marcapasos ectópico explica de forma satisfactoria los signos y los síntomas clínicos en un amplio rango de patologías con dolor neuropático. La última prueba para la hipótesis, no obstante, es la capacidad de explicar la eficacia de modalidades terapéuticas y de predecir la eficacia de las nuevas.

La descarga ectópica que se origina en el SNP entra en el SNC, proporcionando una señal del dolor neuropático primario. También desencadena y mantiene la sensibilización medular, y de ahí la alodinia táctil. Además, existen evidencias de que la neuropatía periférica puede alterar otros aspectos del circuito del dolor del SNC, incluyendo la transmisión ascendente, el control descendente y el procesamiento de la señal a todos los niveles desde la médula espinal hasta las funciones cognitivas. En la mayor parte de los casos, no se sabe si los cambios en el SNC son consecuencias de alteraciones del tráfico del impulso aferente o de anomalías en el transporte axoplásmico de las moléculas tróficas de transmisión.

En consonancia con la complejidad de los cambios neurales inducidos por la lesión del nervio, los agentes terapéuticos pueden actuar sobre una gran variedad de objetivos del SNP y del SNC, modulando la generación de la señal, su transmisión y su procesamiento. Para los fármacos que actúan dentro del SNC, la modulación de la *transmisión sináptica* es, probablemente, la acción más importante. Por ejemplo, los opioides activan los circuitos de control descendente, los antagonistas del receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA) suprimen determinadas formas dependientes de la actividad de la amplificación de señal, los anestésicos y los sedantes actúan en la neurotransmisión GABAérgica, y los bloqueadores del canal del Ca^{2+} reducen la liberación en la sinapsis.

En el SNP, por otra parte, las sinapsis desempeñan sólo un pequeño papel en el procesamiento sensitivo. Los fármacos con actividad periférica, por tanto, tienden a actuar a través de otras modalidades, especialmente la transducción del receptor y la *excitabilidad de la membrana*.

Estabilización de la membrana

Fármacos que estabilizan la membrana

El tráfico vectorial, la regulación a la baja y al alza, y quizá la modulación funcional de los canales del Na^+ parecen ser los principales causantes de la remodelación neuropática de la membrana y de la hiperexcitabilidad, con una contribución importante también de los canales del K^+. Muchos fármacos que bloquean los canales del Na^+ están disponibles para uso clínico. Los que más se utilizan son los anestésicos locales. La lidocaína y la bupivacaína aplicadas en grandes concentraciones directamente sobre el nervio bloquean de forma eficaz la conducción del impulso y terminan con el dolor cuando la fuente del impulso es distal al lugar de aplicación. Esto es así para las señales de dolor de origen nociceptivo, así como de origen neuropático.

Los anestésicos locales pueden aliviar también el dolor por un mecanismo completamente distinto. Se ha sabido durante años que las concentraciones bajas de anestésicos locales inyectadas sistémicamente podían proporcionar un alivio en algunas de las patologías con dolor neuropático (McQuay & Moore 1988, Wallace et al 1996). Pero, ¿cómo unas concentraciones de anestésico local demasiado bajas para bloquear la conducción del nervio alivian, sin embargo, el dolor neuropático? Este misterio se resolvió mediante el hallazgo de que bajas concentraciones de lidocaína suprimían de forma selectiva las oscilaciones subumbral, y la descarga del neuroma y del GRD (véanse Figs. 58.13, 58.14; Abdi et al 1998, Amir et al 1999, Devor et al 1992a, Xing et al 2001), con una acción similar también en el SNC (Sotgiu et al 1994, Woolf & Wiesenfeld-Hallin 1985).

La utilidad de la lidocaína sistémica está limitada por su corta duración de acción, la necesidad de administración intravenosa y los efectos secundarios. Los dos primeros problemas se resuelven con determinados anticonvulsivos (p. ej., la carbamazepina, la fenitoína y la lamotrigina) y antiarrítmicos (mexiletina), cuyo modo de acción, como el de los anestésicos locales, es el bloqueo de los canales del Na^+ (Catterall 1987, Deffois et al 1996, Macdonald & Greenfield 1997). Cada uno de ellos suprime la ectopia y ofrece un alivio para el dolor neuropático (Abdi et al 1998, McQuay & Moore 1998). Otra opción terapéutica de primera línea son los antidepresivos tricíclicos, especialmente la amitriptilina. Aunque la amitriptilina es más conocida como un inhibidor de la recaptación de catecolaminas, también tiene una acción potente como anestésico local (Pancrazio et al 1998, Song et al 2000, Sudoh et al 2003), y es probable que la mejoría del dolor neuropático se deba fundamentalmente a la supresión de la descarga ectópica.

Es interesante destacar que la gabapentina, un anticonvulsivo muy usado, aunque no es un bloqueador de los canales del Na^+, también deprime la descarga ectópica, quizá mediante la supresión de la conductancia del Ca^{2+} (Pan et al 1991, Sarantopoulos et al 2002). Es relevante que los anticomiciales que actúan sinápticamente, como los barbitúricos, son muy ineficaces como analgésicos, mientras que los antiepilépticos que estabilizan la membrana, como la carbamazepina y la lamotrigina, son eficaces. Los corticoides también tienen propiedades estabilizadoras de la membrana. La supresión de la ectopia, más que su mejor conocida acción antiinflamatoria, puede ser el principal mecanismo de control del dolor cuando las formas de liberación lenta depot de los corticoides se inyectan epiduralmente o en los puntos gatillo del dolor (Devor et al 1985, Kingery et al 2001).

La disponibilidad de numerosos agentes terapéuticos que suprimen la conductancia del Na^+ no debería oscurecer el papel principal de las corrientes transmembrana del K^+ en la generación de la ectopia. En el futuro, los fármacos que abren los canales de potasio deberían proporcionar también una mejoría eficaz del dolor en la neuropatía. Por último, se debe buscar también la diana de otros procesos que controlan la excitabilidad de la membrana, incluyendo el tráfico de membrana, la expresión y la cinética de los canales.

Efectos secundarios

La principal limitación práctica de la administración sistémica de los agentes estabilizadores de la membrana está en sus efectos secundarios, fundamentalmente el vértigo, las náuseas y la somnolencia. La toxicidad cardíaca rara vez es un problema, excepto con altas concentraciones plasmáticas. Los efectos limitantes de dosis son consecuencia de la supresión de la actividad neuronal en el SNC; todos estos fármacos son lipofílicos y penetran en el cerebro. Evitar los efectos secundarios, más que la mejoría de la eficacia, es, por tanto, el objetivo racional en el futuro desarrollo de fármacos analgésicos estabilizadores de la membrana. Se presentan varias soluciones potenciales. Por ejemplo, se podría administrar el fármaco selectivamente a los lugares de la electrogénesis problemática, usando parches tópicos o catéteres en la zona de la lesión del nervio o en el GRD. El lugar de la administración espinal (epidural o intratecal) puede ser también el GRD, que se encuentra en el compartimento intratecal, más que la médula espinal como normalmente se ha pensado (Byrod et al 2000, Frumin et al 1953). Lo mismo sería cierto para los numerosos agentes descritos para revertir la alodinia en los modelos experimentales.

En segundo lugar, se podrían desarrollar antagonistas selectivos para los subtipos de canales del Na^+ presentes en el SNP pero no en el SNC, específicamente el canal $Na_v1.8$ y el 1.9 resistentes a TXX. Aunque ninguno de ellos parece tener una contribución especial a la resonancia de la membrana, y ambos están regulados a la baja en la neuropatía, el bloqueo podría suprimir la ectopia en las neuronas en reposo justo por encima del umbral de disparo rítmico. Esta estrategia se podría aplicar también a los abridores de los canales del K^+.

Un tercer abordaje es el desarrollo de derivados del tipo de la lidocaína, la amitriptilina y la carbamazepina, que conserven la actividad en el SNP pero que no crucen la barrera hematoencefálica. Como se ha dicho, las principales localizaciones de la ectopia neuropática están desprovistas de barrera hematoencefálica.

Otras estrategias terapéuticas asociadas con la fisiopatología del SNP

Bloqueo del nervio periférico y neurólisis

Es instructivo considerar que los abordajes terapéuticos son, a menudo, decepcionantes. En primer lugar, la resección de los neuromas y la amputación. Parece lógico que si los neuromas son una fuente importante de descargas ectópicas dolorosas, su resección produciría un alivio. Por desgracia, a las horas de la resección se producen los mismos procesos patológicos que antes, y se crea un nuevo foco de ectopia. La movilización quirúrgica del neuroma del lugar donde está sometido a una compresión mecánica, por otro lado, puede proporcionar un alivio del dolor a largo plazo en los casos con mecanosensibilidad, más que en los casos con dolor

espontáneo, que es el principal problema. El bloqueo local del nervio con anestésicos a menudo es una estrategia diagnóstica eficaz, pero el mantenimiento a largo plazo del bloqueo puede verse limitado por la neurotoxicidad (p. ej., Byers et al 1973).

Una segunda limitación del bloqueo de los neuromas es que toda o parte de la ectopia que provoca el dolor se puede originar en el GRD o en las raíces espinales afectadas. Un ejemplo es el dolor del muñón y del miembro fantasma en los amputados; el bloqueo del nervio distal no siempre alivia el dolor. Pero es claramente ilógico concluir, como lo han hecho algunos investigadores, que la señal del dolor debe proceder, por tanto, de la corteza. El GRD es una alternativa obvia. De hecho, algunos estudios clínicos sugieren que el dolor del muñón y del miembro fantasma casi siempre se elimina (transitoriamente) con el bloqueo espinal o del foramen (Tessler & Kleiman 1994). Esta observación, sin embargo, necesita verificarse sistemáticamente.

Por el mismo razonamiento, el dolor inducido por la estimulación suave del tejido periférico –alodinia cutánea y neuralgia postherpética, por ejemplo–, no necesariamente indica una anomalía en el propio tejido dolorido. El dolor se puede deber a una entrada aferente de bajo umbral, amplificada por la sensibilización central (Gracely et al 1992, Rowbotham & Fields 1996). Este mecanismo, de hecho, deja abierta la potencial eficacia de la supresión de la entrada aferente periférica destinada a ser amplificada en el SNC, usando agentes tópicos o intravesiculares, como los anestésicos locales o la capsaicina.

Prevenir o revertir la sensibilización central

La sensibilización central amplifica el efecto de la entrada ectópica, así como de la entrada aferente normal, y las estrategias para reducir esta amplificación son naturalmente de gran interés en la actualidad. Hay dos grandes abordajes generales para hacer esto. En primer lugar, en tanto que la sensibilización central se lleva a cabo por la ectopia en la neuropatía, la supresión de la ectopia debería reducir tanto la sensibilización central como parte de la entrada aferente que se amplifica, matando así dos pájaros de un tiro. En segundo lugar, en el proceso de la amplificación el SNC puede ser una diana directa.

Se ha descrito que la lesión del nervio induce una gran variedad de cambios en la médula espinal, algunos de larga duración, que podrían afectar al procesamiento del dolor. Éstos incluyen la generación de interneuronas inhibitorias, la activación de cinasas, la regulación de neurotransmisores y de receptores en las neuronas del asta posterior, las terminaciones, los cambios en los neurotransmisores excitatorios o inhibitorios en las terminaciones aferentes espinales, la activación y/o reclutamiento de la microglia y de la astroglia, y la modulación de los controles descendentes desde el cerebro. Es esencial establecer cuál de estos cambios es dinámico y dependiente de la entrada aferente o de la regulación trófica, y cuál es irreversible una vez establecido. Algunos autores limitan el uso del término «sensibilización central» a los cambios funcionales lábiles que dependen de la actividad aferente nociceptiva (Ji et al 2003); otros, usan una definición más amplia, incluyendo los cambios centrales que tienden a aumentar la ganancia espinal (amplificación).

La verdad sea dicha, en la mayor parte de los casos no sabemos si el cambio espinal es o no es dependiente de la actividad. De cualquier forma, el proceso de sensibilización central puede ser el objetivo al que se dirijan los agentes terapéuticos, más que los factores que lo desencadenan o lo mantienen. Se ha visto que numerosos agentes aplicados intratecalmente suprimen la sensibilización central y/o la alodinia del comportamiento. Por desgracia, no obstante, la mayor parte de los mecanismos de amplificación espinal identificados hasta la fecha parece que son comunes a muchas funciones del SNC. Esto incluye la neurotransmisión del glutamato y de la bioamina, los mediadores inflamatorios, la inhibición de GABA y de glicina y de las neurotrofinas, entre otros. La administración sistémica de fármacos que afectan a estos procesos es probable que tengan efectos secundarios difíciles de predecir a priori, difíciles de superar y quizá imposibles de detectar en los modelos animales. ¿Cómo podemos alcanzar selectivamente el sistema del dolor? Comparado con los mecanismos que están detrás de la ectopia neuropática en el SNP, el conocimiento de la modulación no opioide en el SNC es una empresa incierta.

Unidad y complejidad

Los canales selectivos del Na^+ del K^+ son una pequeña minoría entre cientos, o quizá miles, de moléculas cuya expresión, distribución y/o función está alterada tras la lesión del nervio. La neuropatía tiene consecuencias complejas en el sistema nervioso. ¿Por qué entonces debería uno considerar a estas moléculas de la excitabilidad como cualitativamente distintas de la compleja trama de proteínas estructurales, neurotransmisores, neurotrofinas, citocinas, neuromoduladores y otros mediadores que caracterizan al sistema nervioso? Éstas son al menos tres razones:

1. El lenguaje de las señales del dolor es una descarga de impulso, y éstas son las moléculas que determinan la excitabilidad aferente y el tráfico del impulso. La excitación de los aferentes por mediadores físicos y químicos es un proceso redundante; si se quita una fuente de excitación, permanecen muchas otras. La excitabilidad, por otra parte, no es redundante. Si se suprime la excitabilidad, se tiene que eliminar la capacidad de todos los mediadores excitadores para generar una señal de dolor.
2. Muchos de los cambios celulares y moleculares complejos que se han observado en el SNC en la neuropatía pueden, de hecho, desencadenarse o mantenerse por los cambios en el tráfico del impulso aferente. La supresión del tráfico del impulso aferente fisiopatológico se espera que normalice las alteraciones del SNC y del SNP. Por el contrario, existen pocas razones para creer que esta situación es simétrica, y que el tratamiento del SNC pueda resolver la fisiopatología del SNP.
3. Por último, y de forma práctica, los procesos del SNP son intrínsecamente más accesibles que los procesos del SNC, y más fáciles de ser objeto de un control médico selectivo.

AGRADECIMIENTOS

La investigación del autor sobre los mecanismos del dolor neuropático han sido apoyadas por la United States – Israel Binational Sciencie Foundation, la Israel Sciencie Foundation, la German-Israel Foundation for Research and Development (GIF), y la Hebrew University Center for Research on Pain. Me gustaría agradecer las contribuciones de Wm. Calvin a los muchos conceptos elaborados en este capítulo.

Bibliografía

Abdi S, Lee D H, Chung J M 1998 The anti-allodynic effects of amitriptyline, gabapentin, and lidocaine in a rat model of neuropathic pain. Anesthesia and Analgesia 87:1360–1366

Abdulla F A, Smith P A 2002 Changes in Na^+ channel currents of rat dorsal root ganglion neurons following axotomy and axotomy-induced autotomy. Journal of Neurophysiology 88:2518–2529

Ali Z, Ringkamp M, Hartke T V et al 1999 Uninjured cutaneous C-fiber nociceptors develop spontaneous activity and alpha adrenergic sensitivity following L6 spinal nerve ligation in the monkey. Journal of Neurophysiology 81:455–467

Ali Z, Raja S N, Wesselmann U et al 2000 Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. Pain 88:161–168

Allen D T, Kiernan J A 1994 Permeation of proteins from the blood into peripheral nerves and ganglia. Neuroscience 59:755–764

Amir R, Devor M 1992 Axonal cross-excitation in nerve-end neuromas: comparison of A- and C-fibers. Journal of Neurophysiology 68:1160–1166

Amir R, Devor M 1996 Chemically-mediated cross-excitation in rat dorsal root ganglia. Journal of Neuroscience 16:4733–4741

Amir R, Devor M 1997 Spike-evoked suppression and burst patterning in dorsal root ganglion neurons. Journal of Physiology 501:183–196

Amir R, Devor M 2003a Electrical excitability of the soma of sensory neurons is required for spike invasion of the soma, but not for through-conduction. Biophysical Journal 84:2181–2191

Amir R, Devor M 2003b Extra spike formation in sensory neurons and the disruption of afferent spike patterning. Biophysical Journal 84:2700–2708

Amir R, Michaelis M, Devor M 1999 Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: role in normal electrogenesis and in neuropathic pain. Journal of Neuroscience 19:8589–8596

Amir R, Liu C-N, Kocsis J D et al 2002a Oscillatory mechanism in primary sensory neurones. Brain 125:421–435

Amir R, Michaelis M, Devor M 2002b Burst discharge in primary sensory neurons: triggered by subthreshold oscillations, maintained by depolarizing afterpotentials. Journal of Neuroscience 22:1187–1198

Babbedge R C, Soper A J, Gentry C T et al 1996 In vitro characterization of a peripheral afferent pathway of the rat after chronic sciatic nerve section. Journal of Neurophysiology 76:3169–3177

Baker M, Bostock H 1992 Ectopic activity in demyelinated spinal root axons of the rat. Journal of Physiology (London) 451:539–552

Balkowiec A, Katz D M 2000 Activity-dependent release of endogenous brain-derived neurotrophic factor from primary sensory neurons detected by ELISA in situ. Journal of Neuroscience 20:7417–7423

Banik R K, Brennan T J 2004 Spontaneous discharge and increased heat sensitivity of rat C-fiber nociceptors are present in vitro after plantar incision. Pain 112:204–213

Bennett G J, Xie Y-K 1988 A peripheral mono-neuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 33:87–107

Boucher T J, McMahon S B 2001 Neurotrophic factors and neuropathic pain. Current Opinion in Pharmacology 1:66–72

Bove G M, Ransil B J, Lin H C et al 2003 Inflammation induces ectopic mechanical sensitivity in axons of nociceptors innervating deep tissues. Journal of Neurophysiology 90:1949–1955

Brodie C, Brody M, Sampson S R 1989 Characterization of the relation between sodium channels and electrical activity in cultured rat skeletal myotubes: regulatory aspects. Brain Research 488:186–194

Burchiel K J 1984 Effects of electrical and mechanical stimulation on two foci of spontaneous activity which develop in primary afferent neurons after peripheral axotomy. Pain 18:249–265

Burchiel K J, Russell L C, Lee R P et al 1985 Spontaneous activity of primary afferent neurons in diabetic BB/Wistar rats: a possible mechanism of chronic diabetic neuropathic pain. Diabetes 34:1210–1213

Byers M R, Fink B R, Kennedy R D et al 1973 Effects of lidocaine on axonal morphology, microtubules, and rapid transport in rabbit vagus nerve in vitro. Journal of Neurobiology 4:125–143

Byrod G, Rydevik B, Johansson B R et al 2000 Transport of epidurally applied horseradish peroxidase to the endoneurial space of dorsal root ganglia: a light and electron microscopic study. Journal of the Peripheral Nervous System 5:218–226

Calvin W H, Devor M, Howe J 1982 Can neuralgias arise from minor demyelination? Spontaneous firing, mechanosensitivity and after-discharge from conducting axons. Experimental Neurology 75:755–763

Campbell J N, Raja S N, Meyer R A et al 1988 Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. Pain 32:89–94

Campero M, Serra J, Marchettini P et al 1998 Ectopic impulse generation and autoexcitation in single myelinated afferent fibers in patients with peripheral neuropathy and positive sensory symptoms. Muscle and Nerve 21:1661–1667

Catterall W A 1987 Common modes of drug action on Na^+ channels: local anaesthetics, antiarrhythmics and anticonvulsants. Trends in Pharmacological Sciences 8:57–65

Chabal C, Jacobson L, Russell L C et al 1992 Pain responses to perineuromal injection of normal saline, epinephrine, and lidocaine in humans. Pain 49:9–12

Chaplan S R, Guo H-Q, Lee D H et al 2003 Neuronal hyperpolarization-activated pacemaker channels drive neuropathic pain. Journal of Neuroscience 23:1169–1178

Chen Y, Devor M 1998 Ectopic mechanosensitivity in injured sensory axons arises from the site of spontaneous electrogenesis. European Journal of Pain 2:165–178

Chen Y, Michaelis M, Janig W et al 1996 Adrenoreceptor subtype mediating sympathetic-sensory coupling in injured sensory neurons. Journal of Neurophysiology 76:3721–3730

Chen Y, Zhang Y H, Zhao Z Q 2001 Novel purinergic sensitivity develops in injured sensory axons following sciatic nerve transection in rat. Brain Research 911:168–172

Chi S, Levine J, Basbaum A 1993 Peripheral and central contributions to the persistent expression of spinal cord fos-like immunoreactivity produced by sciatic transection in the rat. Brain Research 617:225–237

Chung J M, Dib-Hajj S D, Lawson S N 2003 Sodium channel subtypes and neuropathic pain. In: Dostrovsky J O, Carr D B, Koltzenburg M (eds) Proceedings of the 10th World Congress on Pain. Progress in pain research and management, Vol 24. IASP Press, Seattle, p 99–114

Coderre T J, Grimes R W, Melzack R 1986 Deafferentation and chronic pain in animals: an evaluation of evidence suggesting autotomy is related to pain. Pain 26:61–84

Costigan M, Befort K, Karchewski L et al 2002 Replicate high-density rat genome oligonucleotide microarrays reveal hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. BMC Neuroscience 3:16–28

Craner M J, Lo A C, Black J A et al 2003 Abnormal sodium channel distribution in optic nerve axons in a model of inflammatory demyelination. Brain 126:1552–1561

d'Alcantara P, Cardenas L M, Swillens S et al 2002 Reduced transition between open and inactivated channel states underlies 5HT increased $I(Na^+)$ in rat nociceptors. Biophysical Journal 83:5–21

Day A S, Lue J H, Sun W Z et al 2001 A beta-fiber intensity stimulation of chronically constricted median nerve induces c-fos expression in thalamic projection neurons of the cuneate nucleus in rats with behavioral signs of neuropathic pain. Brain Research 895:194–203

Deffois A, Faye D, Carter C 1996 Inhibition of synaptosomal veratridine-induced sodium influx by antidepressants and neuroleptics used in chronic pain. Neuroscience Letters 220:117–20

Delio D A, Reuhl K R, Lowndes H E 1992 Ectopic impulse generation in dorsal root ganglion neurons during methylmercury intoxication: an electrophysiological and morphological study. Neurotoxicology 13:527–540

Desai N S, Rutherford L C, Turrigiano G G 1999 Plasticity in the intrinsic excitability of cortical pyramidal neurons. Nature Neuroscience 2:515–520

Devor M 1983 Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia. Journal of the Autonomic Nervous System 7:371–384

Devor M, Govrin-Lippmann R 1985 Spontaneous neural discharge in neuroma C-fibers in rat sciatic nerve. Neuroscience Letters 22(Suppl):532

Devor M, Janig W 1981 Activation of myelinated afferents ending in a neuroma by stimulation of the sympathetic supply in the rat. Neuroscience Letters 24:43–47

Devor M, Wall P D 1990 Cross excitation among dorsal root ganglion neurons in nerve injured and intact rats. Journal of Neurophysiology 64:1733–1746

Devor M, Schonfeld D, Seltzer Z et al 1979 Two modes of cutaneous reinnervation following peripheral nerve injury. Journal of Comparative Neurology 185:211–220

Devor M, Inbal R, Govrin-Lippmann R 1982 Genetic factors in the development of chronic pain. In: Lieblich I (ed) Genetics of the brain. Elsevier, Amsterdam, p 273–296

Devor M, Govrin-Lippmann R, Raber P 1985 Corticosteroids suppress ectopic neuronal discharge originating in experimental neuromas. Pain 22:127–137

Devor M, Keller C H, Deerinck T J et al 1989 Na^+ channel accumulation on axolemma of afferent endings in nerve end neuromas in *Apteronotus*. Neuroscience Letters 102:149–154

Devor M, Keller C H, Ellisman M H 1990 Spontaneous discharge of afferents in a neuroma reflects original receptor tuning. Brain Research 517:245–250

Devor M, Wall P D, Catalan N 1992a Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. Pain 48:261–268

Devor M, White D M, Goetzl E J et al 1992b Eicosanoids, but not tachykinins, excite C-fibre endings in rat sciatic nerve-end neuromas. NeuroReport 3:21–24

Devor M, Govrin-Lippmann R, Angelides K 1993 Na^+ channel immuno-localization in peripheral mammalian axons and changes following nerve injury and neuroma formation. Journal of Neuroscience 13:1976–1992

Devor M, Janig W, Michaelis M 1994a Modulation of activity in dorsal root ganglion (DRG) neurons by sympathetic activation in nerve-injured rats. Journal of Neurophysiology 71:38–47

Devor M, Lomazov P, Matzner O 1994b Na^+ channel accumulation in injured axons as a substrate for neuropathic pain. In: Boivie J, Hansson P, Lindblom U (eds) Touch, temperature and pain in health and disease. Wenner-Gren Center Foundation Symposia. IASP Press, Seattle, p 207–230

Diamond J, Coughlin M, MacIntyre L et al 1987 Evidence that endogenous nerve growth factor is responsible for the collateral sprouting, but not the regeneration, of nociceptive axons in adult rats. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 84:6596–6600

Dobretsov M, Hastings S L, Stimers J R et al 2001 Mechanical hyperalgesia in rats with chronic perfusion of lumbar dorsal root ganglion with hyperglycemic solution. Journal of Neuroscience Methods 110:9–15

Dorsi M J, Chen L, Meyer R A et al 2003 Ronald Tasker Award: a novel model of neuroma pain. Clinical Neurosurgery 50:382–386

Dyck P J, Lambert E H, O'Brien P C 1976 Pain in peripheral neuropathy related to rate and kind of fibre degeneration. Neurology 26:466–471

Eliav E, Benoliel R, Tal M 2001 Inflammation with no axonal damage of the rat saphenous nerve trunk induces ectopic discharge and mechanosensitivity in myelinated axons. Neuroscience Letters 311:49–52

Fawcett J W, Keynes R J 1990 Peripheral nerve regeneration. Annual Review of Neuroscience 13:43–60

Fields R D 1996 Signaling from neural impulses to genes. Neuroscientist 2:315–325

Fields R D, Eshete F, Dudek S et al 2001 Regulation of gene expression by action potentials: dependence on complexity in cellular information processing. Novartis Foundation Symposia 239:160–172

Fried K, Govrin-Lippmann R, Rosenthal F et al 1991 Ultrastructure of afferent axon endings in a neuroma. Journal of Neurocytology 20:682–701

Fried K, Govrin-Lippmann R, Devor M 1993 Close apposition among neighbouring axonal endings in a neuroma. Journal of Neurocytology 22:663–681
Frumin M J, Schwartz H, Burns J J et al 1953 Sites of sensory blockade during segmental spinal and segmental peridural anesthesia in man. Anesthesiology 14:576–583
Gillespie C S, Sherman D L, Fleetwood-Walker S M et al 2000 Peripheral demyelination and neuropathic pain behavior in periaxin-deficient mice. Neuron 26:523–531
Gilly W F, Brismar T 1989 Properties of appropriately and inappropriately expressed sodium channels in squid giant axon and its soma. Journal of Neuroscience 9:1362–1374
Gold M S, Levine J D, Correa A M 1998 Modulation of TTX-R INa by PKC and PKA and their role in PGE2-induced sensitization of rat sensory neurons in vitro. Journal of Neuroscience 18:10345–10355
Gottrup H, Kristensen A D, Bach F W et al 2003 Aftersensations in experimental and clinical hypersensitivity. Pain 103:57–64
Govrin-Lippmann R, Devor M 1978 Ongoing activity in severed nerves: source and variation with time. Brain Research 159:406–410
Gracely R H, Lynch S A, Bennett G J 1992 Painful neuropathy: altered central processing, maintained dynamically by peripheral input. Pain 51:175–194
Granit R, Skoglund C R 1945 Facilitation, inhibition and depression at the 'artificial synapse' formed by the cut end of a mammalian nerve. Journal of Physiology (London) 103:435–448
Han H, Lee D, Chung J 2000 Characteristics of ectopic discharges in a rat neuropathic pain model. Pain 84:253–261
Harden R N, Baron R, Janig W (eds) 2001 Complex regional pain syndrome. Progress in pain research and management, Vol 22. IASP Press, Seattle
Hardy J D, Wolf H G, Goodell H 1952 Pain sensations and reactions. William and Wilkins, New York
Hokfelt T, Zhang X, Xu Z-Q et al 1997 Phenotype regulation in dorsal root ganglion neurons after nerve injury: focus on peptides and their receptors. In: Borsook D (ed) Molecular neurobiology of pain. IASP Press, Seattle
Hsieh S-T, Choi S, Lin W-M et al 1996 Epidermal denervation and its effects on keratinocytes and Langerhans cells. Journal of Neurocytology 25:513–524
Hu S-J, Song X-J, Greenquist K W et al 2001 Protein kinase A modulates spontaneous activity in chronically compressed dorsal root ganglion neurons in the rat. Pain 94:39–46
Janig W 1990 Activation of afferent fibers ending in an old neuroma by sympathetic stimulation in the rat. Neuroscience Letters 111:309–314
Ji R R, Kohno T, Moore K A et al 2003 Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? Trends in Neuroscience 26:696–705
Johnson R D, Munson J B 1991 Regenerating sprouts of axotomized cat muscle afferents express characteristic firing patterns to mechanical stimulation. Journal of Neurophysiology 66:2155–2158
Kajander K C, Wakisaka S, Bennett G J 1992 Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. Neuroscience Letters 138:225–228
Kapoor R, Li Y-G, Smith K 1997 Slow sodium-dependent potential oscillations contribute to ectopic firing in mammalian demyelinated axons. Brain 120:647–652
Kauppilla T 1998 Correlation between autotomy-behavior and current theories of neuropathic pain. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 23:111–131
Kazarinova-Noyes K, Malhotra J D, McEwen D P et al 2001 Contactin associates with Na^+ channels and increases their functional expression. Journal of Neuroscience 21:7517–7525
Kerr B J, Souslova V, McMahon S B et al 2001 A role for the TTX-resistant sodium channel Nav 1.8 in NGF-induced hyperalgesia, but not neuropathic pain NeuroReport 12:3077–3080
Khan G M, Chen S R, Pan H L 2002 Role of primary afferent nerves in allodynia caused by diabetic neuropathy in rats. Neuroscience 114:291–299
Kim D, Choi J, Rim H et al 2002 Downregulation of voltage-gated potassium channel alpha gene expression in dorsal root ganglia following chronic constriction injury of the rat sciatic nerve. Brain Research. Molecular Brain Research 105:146–152
Kim H, Park S, Lee S et al 2001 Non-noxious A fiber afferent input enhances capsaicin-induced mechanical hyperalgesia in the rat. Pain 94:169–175
Kim S H, Chung J M 1992 An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 50:355–363
Kingery W S, Agashe G S, Sawamura S et al 2001 Glucocorticoid inhibition of neuropathic hyperalgesia and spinal Fos. Anesthesia and Analgesia 92:476–482
Kinnman E, Levine J D 1995 Sensory and sympathetic contributions to nerve injury-induced sensory abnormalities in the rat. Neuroscience 64:751–767
Kirk E J 1974 Impulses in dorsal spinal nerve rootlets in cats and rabbits arising from dorsal root ganglia isolated from the periphery. Journal of Comparative Neurology 2:165–176
Kirk E J, Denny-Brown D 1970 Functional variation in dermatomes in the macaque monkey following dorsal root lesions. Journal of Comparative Neurology 139:307–320
Klein J P, Tendi E A, Dib-Hajj S D et al 2003 Patterned electrical activity modulates sodium channel expression in sensory neurons. Journal of Neuroscience Research 74:192–198
Kocsis J D, Devor M 2000 Altered excitability of large diameter cutaneous afferents following nerve injury: consequences for chronic pain. In: Devor M, Rowbotham M C, Wiesenfeld-Hallin Z (eds) Proceedings of the 9th World Congress on Pain. Progress in pain research and management, Vol 16. IASP Press, Seattle, p 119–135
Koltzenburg M, Kees S, Budweiser S et al 1994 The properties of unmyelinated nociceptive afferents change in a painful chronic constriction neuropathy. In: Gebhart G F, Hammond D L, Jensen T S (eds) Progress in pain research and management, Vol 2. IASP Press, Seattle, p 511–521
Koschorke G M, Meyer R A, Tillman D B et al 1991 Ectopic excitability of injured nerves in monkey: entrained responses to vibratory stimuli. Journal of Neurophysiology 65:693–701
Kress M, Fickenscher H 2001 Infection by human varicella-zoster virus confers norepinephrine sensitivity to sensory neurons from rat dorsal root ganglia. FASEB Journal 15:1037–1043
Kretschmer T, Happel L T, England J D et al 2002 Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma – evidence from immunocytochemistry. Acta Neurochirurgica 144:803–810
Kugelberg E, Lindblom U 1959 The mechanism of the pain in trigeminal neuralgia. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 22:36–43
Kuslich S D, Ulstro C L, Michael C J 1991 The tissue origin of low back pain and sciatica. Orthopedic Clinics of North America 22:181–187
Lembeck F, Holzer P 1979 Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilation and neurogenic plasma extravasation. Archives of Pharmacology 310:175–183
Levy D, Tal M, Hoke A et al 2000 Transient action of the endothelial constitutive nitric oxide synthase (ecNOS) mediates the development of thermal hypersensitivity following peripheral nerve injury. European Journal of Neuroscience 12:2323–2332
Li M, West J W, Lai Y et al 1992 Functional modulation of brain sodium channels by cAMP-dependent phosphorylation. Neuron 8:1151–1159
Lisney S J W, Devor M 1987 Afterdischarge and interactions among fibers in damaged peripheral nerve in the rat. Brain Research 415:122–136
Liu C-N, Michaelis M, Amir R et al 2000a Spinal nerve injury enhances subthreshold membrane potential oscillations in DRG neurons: relation to neuropathic pain. Journal of Neurophysiology 84:205–215
Liu C-N, Wall P D, Ben-Dor E et al 2000b Tactile allodynia in the absence of C-fiber activation: altered firing properties of DRG neurons following spinal nerve injury. Pain 85:503–521
Liu C-N, Raber P, Ziv-Sefer S et al 2001 Hyperexcitability in sensory neurons of rats selected for high versus low neuropathic pain phenotype. Neuroscience 105:265–275
Liu X, Eschenfelder S, Blenk K-H et al 2000 Spontaneous activity of axotomized afferent neurons after L5 spinal nerve injury in rats. Pain 84:309–318
Liu X, Zhou J-L, Chung K et al 2001 Ion channels associated with ectopic discharge generated after segmental nerve injury in the rat. Brain Research 900:119–127
Lotz M, Vaughn J H, Carson D A 1988 Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. Science 241:1218–1221
Lyu Y S, Park S K, Chung K et al 2000 Low dose of tetrodotoxin reduces neuropathic pain behaviors in an animal model. Brain Research 871:98–103
Ma Q-P, Woolf C J 1996 Progressive tactile hypersensitivity: an inflammation-induced incremental increase in the excitability of the spinal cord. Pain 67:97–106
Macdonald R L, Greenfield L J Jr 1997 Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. Current Opinion in Neurology 10:121–128
Malcangio M, Ramer M S, Jones M G et al 2000 Abnormal substance P release from the spinal cord following injury to primary sensory neurons. European Journal of Neuroscience 12:397–399
Mao J, Price D D, Coghill R C et al 1992 Spatial patterns of spinal cord metabolic activity in a rodent model of peripheral mononeuropathy. Pain 50:89–100
Martini R 1997 Animal models for inherited peripheral neuropathies. Journal of Anatomy 191:321–336
Matsuka Y, Neubert J K, Maidment N Y et al 2001 Concurrent release of ATP and substance P within guinea pig trigeminal ganglia in vivo. Brain Research 915:248–255
Matzner O, Devor M 1987 Contrasting thermal sensitivity of spontaneously active A- and C-fibers in experimental nerve-end neuromas. Pain 30:373–384
Matzner O, Devor M 1992 Na^+ conductance and the threshold for repetitive neuronal firing. Brain Research 597:92–98
Matzner O, Devor M 1994 Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na^+ channels. Journal of Neurophysiology 72:349–357
Mayer M L, James M H, Russell R J et al 1986 Changes in excitability induced by herpes simplex viruses in rat dorsal root ganglion neurons. Journal of Neuroscience 6:391–402
McLachlan E M, Janig W, Devor M et al 1993 Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. Nature 363:543–546
McQuay M, Moore A 1998 An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press, Oxford
Melzack R, Bromage P R 1973 Experimental phantom limbs. Experimental Neurology 39:261–269
Meyer-Tuve A, Malcangio M, Ebersberger A et al 2001 Effect of brain-derived neurotrophic factor on the release of substance P from rat spinal cord. NeuroReport 12:21–24
Michaelis M, Liu X-G, Janig W 2000 Axotomized and intact muscle afferents but no skin afferents develop ongoing discharges of dorsal root ganglion origin following peripheral nerve lesion. Journal of Neuroscience 20:2742–2748
Molander C, Hongpaisan J, Persson J K 1994 Distribution of c-fos expressing dorsal horn neurons after electrical stimulation of low threshold sensory fibers in the chronically injured sciatic nerve. Brain Research 644:74–82
Na H S, Ko K H, Back S K et al 2000 Role of signals from dorsal root ganglion in neuropathic pain in a rat model. Neuroscience Letters 288:147–150
Neumann S, Doubell T P, Leslie T A et al 1996 Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. Nature 384:360–364
Nicol G D, Vasko M R, Evans A R 1997 Prostaglandins suppress an outward potassium current in embryonic rat sensory neurons. Journal of Neurophysiology 77:167–176
Ninian Bruce A 1913 Vaso-dilator axon-reflexes. Quarterly Journal of Experimental Physiology 6:339–354
Noda K, Ueda Y, Suzuki K et al 1997 Excitatory effects of algesic compounds on neuronal processes in murine dorsal root ganglion cell culture. Brain Research 751:348–351
Noguchi K, Kawai Y, Fukuoka T et al 1995 Substance P induced by peripheral nerve injury in primary afferent sensory neurons and its effect on dorsal column nucleus neurons. Journal of Neuroscience 15:7633–7643

Noordenbos W 1959 Pain. Elsevier, Amsterdam
Nordin M, Nystrom B, Wallin U et al 1984 Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns. Pain 20:231–245
Novakovic S D, Levinson S R, Schachner M et al 1998a Disruption and reorganization of sodium channels in experimental allergic neuritis. Muscle and Nerve 21:1019–1032
Novakovic S D, Tzoumaka E, McGivern J C et al 1998b Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions. Journal of Neuroscience 18:2174–2187
Nowicki B H, Haughton V M, Schmidt T A et al 1996 Occult lumbar lateral spinal stenosis in neural foramen subjected to physiologic loading. American Journal of Neuroradiology 17:1605–1614
Nystrom B, Hagbarth K E 1981 Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. Neuroscience Letters 27:211–216
Offord J, Catterall W A 1989 Electrical activity, cAMP, and cytosolic calcium regulate mRNA encoding sodium channel alpha subunits in rat muscle cells. Neuron 2:1447–1452
Oh E J, Weinreich D 2002 Chemical communication between vagal afferent somata in nodose ganglia of the rat and the guinea pig in vitro. Journal of Neurophysiology 87:2801–2807
Orstavik K, Weidner C, Schmidt R et al 2003 Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. Brain 126:567–578
Ossipov M, Bian D, Malan T J et al 1999 Lack of involvement of capsaicin-sensitive primary afferents in nerve-ligation injury induced tactile allodynia in rats. Pain 79:127–133
Pan H L, Eisenach J C, Chen S R 1999 Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 288:1026–1030
Pancrazio J J, Kamatchi G L, Roscoe A K et al 1998 Inhibition of neuronal Na^+ channels by antidepressant drugs. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 284:208–214
Pinault D 1995 Back propagation of action potentials generated at ectopic axonal loci: hypothesis that axon terminals integrate local environmental signals. Brain Research Reviews 21:42–92
Rajan B, Polydefkis M, Hauer P et al 2003 Epidermal reinnervation after intracutaneous axotomy in man. Journal of Comparative Neurology 457:24–36
Rappaport Z H, Devor M 1994 Trigeminal neuralgia: the role of self-sustaining discharge in the trigeminal ganglion (TRG). Pain 56:127–138
Rivera L, Gallar J, Pozo M A et al 2000 Responses of nerve fibres of the rat saphenous nerve neuroma to mechanical and chemical stimulation: an in vitro study. Journal of Physiology 527:305–313
Rotshenker S 1997 The cytokine network of Wallerian degeneration. Current Topics in Neurochemistry 1:147–156
Rowbotham M C, Fields H L 1996 The relation of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. Brain 119:347–354
Roza C, Laird J, Souslova V et al 2003 The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. Journal of Physiology 550:921–926
Sarantopulos C, McCallum B, Kwok W M et al 2002 Gabapentin decreases membrane calcium currents in injured as well as in control mammalian primary afferent neurons. Regional Anesthesia and Pain Medicine 27:47–57
Sato J, Perl E R 1991 Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. Science 251:1608–1610
Scadding J W 1981 Development of ongoing activity, mechanosensitivity, and adrenalin sensitivity in severed peripheral nerve axons. Experimental Neurology 73:345–364
Schmelz M, Schmidt R, Ringkamp M et al 1996 Limitation of sensitization to injured parts of receptive fields in human skin C-nociceptors. Experimental Brain Research 109:141–147
Seltzer Z 1995 The relevance of animal neuropathy models for chronic pain in humans. Seminars in Neuroscience 7:31–39
Seltzer Z, Devor M 1979 Ephaptic transmission in chronically damaged peripheral nerves. Neurology 29:1061–1064
Sheen K, Chung J M 1993 Signs of neuropathic pain depend on signals from injured fibers in a rat model. Brain Research 610:62–68
Shinder V, Devor M 1994 Structural basis of neuron-to-neuron cross-excitation in dorsal root ganglia. Journal of Neurocytology 23:515–531
Shortland P, Molander C 1998 The time-course of A-beta-evoked c-fos expression in neurons of the dorsal horn and gracile nucleus after peripheral nerve injury. Brain Research 810:288–293
Smith K J, McDonald W I 1980 Spontaneous and mechanically evoked activity due to a central demyelinating lesion. Nature 286:154–156
Song J, Ham S, Shin Y et al 2000 Amitriptyline modulation of Na(+) channels in rat dorsal root ganglion neurons. European Journal of Pharmacology 401:297–305
Sotgiu M L, Biella G, Castagna A et al 1994 Differential time-course of i.v. lidocaine effects on ganglionic and spinal units in neuropathic rats. NeuroReport 5:873–876
Sudoh Y, Cahoon E E, Gerner P et al 2003 Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. Pain 103:49–55
Sukhotinsky I, Ben-Dor E, Raber P et al 2004 Key role of the dorsal root ganglion in neuropathic tactile hypersensibility. European Journal of Pain 8:135–43
Tal M, Eliav E 1996 Abnormal discharge originates at the site of nerve injury in experimental constriction neuropathy (CCI) in the rat. Pain 64:511–518
Tal M, Wall P D, Devor M 1999 Myelinated afferent fiber types that become spontaneously active and mechanosensitive following nerve transection in the rat. Brain Research 824:218–223
Tanner K D, Reichling D B, Levine J D 1998 Nociceptor hyper-responsiveness during vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. Journal of Neuroscience 18:6480–6491
Tessler M J, Kleiman S J 1994 Spinal anaesthesia for patients with previous lower limb amputations. Anaesthesia 49:439–441
Tokunaga A, Kondo E, Fukuoka T et al 1999 Excitability of spinal cord and gracile nucleus neurons in rats with chronically injured sciatic nerve examined by c-fos expression. Brain Research 847:321–331
Torebjork H E, Lundberg L E R, LaMotte R H 1992 Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. Journal of Physiology (London) 448:765–780
Torebjork E, Wahren I, Wallin G et al 1995 Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. Pain 63:11–20
Wahren L K, Torebjork E 1992 Quantitative sensory tests in patients with neuralgia 11 to 25 years after injury. Pain 48:237–244
Wall P D, Devor M 1983 Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve-injured rats. Pain 17:321–339
Wall P D, Gutnick M 1974 Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. Experimental Neurology 43:580–593
Wall P, Devor M, Inbal F R et al 1979 Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa. Pain 7:103–113
Wallace M S, Dyck J B, Rossi S S et al 1996 Computer-controlled lidocaine infusion for the evaluation of neuropathic pain after peripheral nerve injury. Pain 66:69–77
Waxman S G (ed) 2002 Sodium channels and neuronal hyperexcitability. Novartis Foundation Symposia, Vol 241
Waxman S G, Kocsis J D, Black J A 1994 Type III sodium channel mRNA is expressed in embryonic but not in adult spinal sensory neurons, and is reexpressed following axotomy. Journal of Neurophysiology 72:466–470
Waxman S L, Kocsis J, Stys P K (eds) 1995 The axon. Oxford University Press, London
Wiesenfeld Z, Lindblom U 1980 Behavioural and electrophysiological effects of various types of peripheral nerve lesions in the rat: a comparison of possible models for chronic pain. Pain 8:285–298
Woolf C J, Wiesenfeld-Hallin Z 1985 The systemic administration of local anesthetics produces a selective depression of C-afferent fibre evoked activity in the spinal cord. Pain 23:361–374
Wu G, Ringkamp M, Hartke T V et al 2001 Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after injury to neighboring nerve fibers. Journal of Neuroscience RC140. 21:1–5
Xiao H S, Huang Q H, Zhang F X et al 2002 Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 99:8360–8365
Xing J-L, Hu S-J, Long K-P 2001 Subthreshold membrane potential oscillations of type A neurons in injured DRG. Brain Research 901:128–136
Yao H, Donnelly D F, Ma C et al 2003 Upregulation of the hyperpolarization-activated cation current after chronic compression of the dorsal root ganglion. Journal of Neuroscience 23:2069–2074
Yarbrough T L, Lu T, Lee H C et al 2002 Localization of cardiac sodium channels in caveolin-rich membrane domains: regulation of sodium current amplitude. Circulation Research 90:369–370
Yoon Y W, Na H S, Chung J M 1996 Contributions of injured and intact afferents to neuropathic pain in an experimental rat model. Pain 64:27–36
Zhang J-M, Li H, Brull S J 2000 Perfusion of the mechanically compressed lumbar ganglion with lidocaine reduces mechanical hyperalgesia and allodynia in the rat. Journal of Neurophysiology 84:798–805
Zimmermann M, Koschorke G-M, Sanders K 1987 Response characteristics of fibers in regenerating and regenerated cutaneous nerves in cat and rat. In: Pubols S M, Sessle B J (eds) Effects of injury on trigeminal and spinal somatosensory systems. Liss, New York, p 93–106

CAPÍTULO 59

Mecanismos de dolor neuropático experimental: integración a partir de modelos animales

Michael H. Ossipov, Josephine Lai y Frank Porreca

Resumen

Los últimos años han visto el desarrollo de varios modelos animales de dolor neuropático, lo que ha llevado a un gran avance en la comprensión de los mecanismos subyacentes de esta patología. Estos modelos animales se han basado mayoritariamente en la producción de lesiones de los nervios periféricos, bien por traumatismos físicos o por medios químicos, y cada uno de ellos ha contribuido a nuestro conocimiento global. Además de ofrecer varios criterios de valoración del comportamiento por medio de los cuales se pueden caracterizar el dolor y los fármacos que lo alivian, estos modelos se han caracterizado por métodos electrofisiológicos, anatómicos y moleculares, lo que ha llevado a un mejor conocimiento de la plasticidad de los sistemas nerviosos periférico y central.

Uno de los primeros modelos de neuropatía se basaba en la observación de que los animales atacarían un miembro tras la denervación por axotomía del nervio, lo que sugiere la posibilidad de dolor por denervación. Este modelo animal permitió el descubrimiento de que los nervios seccionados forman neuromas eléctricamente activos y muestran unas frecuencias de disparo espontáneas mucho mayores que las de los nervios normales e intactos, lo que provoca estados de sensibilización central que contribuyen a la situación de dolor. Los análisis de modelos con traumatismos más restringidos a los nervios han mostrado desde entonces múltiples alteraciones en las características fenotípicas de los nervios periféricos, y cambios en la expresión y en la actividad de los transmisores, receptores y transportadores en el sistema nervioso central, pudiendo contribuir todo ello a la expresión y/o al mantenimiento del estado de dolor neuropático. Entre estas adaptaciones neuroplásticas está la comprensión cada vez mayor de que los sistemas moduladores del dolor descendente, especialmente los mecanismos de facilitación del dolor descendente, son mecanismos que mantienen las situaciones de dolor crónico, incluyendo el dolor neuropático.

Críticamente, los modelos animales se caracterizan, en general, por una respuesta a los fármacos que han sido clínicamente activos en las situaciones de dolor neuropático, y por una falta de respuesta a los fármacos que no han mostrado eficacia clínica. Este hallazgo sugiere que los modelos animales pueden ser útiles para proporcionar abordajes que puedan predecir, en algún grado, la potencial eficacia clínica de las estrategias terapéuticas basadas en un mecanismo nuevo, y para planificar ensayos clínicos. Una característica atractiva adicional de estos modelos experimentales es la relativa similitud que se puede anticipar a la inducción del dolor por tratamientos que también se usan en los humanos, como las quimioterapias para el cáncer, lo que permite abordajes tanto para prevenir situaciones de dolor neuropático previstas, como quizá también distintos abordajes para revertir situaciones de dolor establecido.

Este capítulo revisa brevemente algunos de los modelos animales actuales de dolor neuropático, y sus ventajas y desventajas, y luego hace hincapié en algunas de las mayores percepciones en los mecanismos que han surgido de los estudios de estos modelos.

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico es un problema importante de salud, que tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida de las personas afectadas, así como sobre la sociedad en términos económicos (aproximadamente, 100.000 millones de dólares al año; Anónimo 1995). De los estados de dolor crónico, el dolor neuropático es, quizás, el más misterioso. Hasta un tercio de los pacientes con esta situación de dolor no se benefician de las medicaciones actualmente disponibles para el dolor, y los que lo hacen sólo logran un alivio parcial del dolor mientras sufren difíciles efectos secundarios. El dolor neuropático puede ser consecuencia de lesión de los nervios periféricos mediante traumatismos o enfermedades, y tiene una naturaleza protectora. Este estado de dolor crónico generalmente dura más que la lesión que desencadena su presencia, y puede surgir como consecuencia de otras enfermedades o de tratamientos para otras patologías (p. ej., radioterapia o quimioterapia para el cáncer). Las personas afectadas con dolor neuropático se quejan con frecuencia de un dolor «como quemazón» espontáneo. El dolor espontáneo va acompañado a veces por un aumento de la sensibilidad a los estímulos sensitivos, con una respuesta exagerada al tacto suave (alodinia), que es especialmente debilitante (Chaplan & Sorkin 1997). Múltiples patologías pueden producir dolor neuropático, incluyendo la neuropatía diabética, el herpes zóster, la tracción o la compresión del nervio y la distrofia simpática refleja o el dolor simpáticamente mantenido. El dolor existe también en ausencia de una lesión del nervio apreciable o de una causa precipitante. El dolor neuropático, con frecuencia, no es familiar en sus características sensitivas y, a menudo, se describe como un dolor en disparo junto con hormigueo, sensación de quemazón o sensaciones eléctricas conocidas como disestesias.

A pesar de los progresos recientes, nuestra comprensión de los mecanismos que están detrás del dolor neuropático siguen siendo limitadas. El conocimiento previo que tenemos puede atribuirse en gran medida al desarrollo de varios modelos animales que imitan, por lo menos de una forma limitada, algunos aspectos del dolor que se describe clínicamente. Este capítulo resume nuestro conocimiento de los mecanismos de los estados neuropáticos, y proporciona una revisión breve de los principales hallazgos de los estudios que usan estos modelos.

MODELOS ANIMALES DE DOLOR NEUROPÁTICO

Los modelos animales estándar de dolor, en los que se miden las respuestas del comportamiento a noxas térmicas, mecánicas o químicas, han proporcionado una valiosa información sobre los mecanismos básicos que están detrás del dolor. Los estudios que emplean estos modelos de nocicepción aguda han mostrado vías neuroanatómicas que participan en la mediación de las entradas de las noxas y de estructuras identificadas que se activan en respuesta al dolor. Los ensayos del comportamiento que se basan en estos modelos de dolor agudo han mostrado también que neuromoduladores endógenos, las encefalinas y las endorfinas, pueden modular la nocicepción mediante las acciones en los receptores opioides, y servir como un sistema inhibitorio del dolor endógeno. Estos modelos de nocicepción aguda se han convertido en instrumentos estándar en el desarrollo de fármacos, y han predicho la

eficacia y la potencia analgésica de analgésicos fuertes frente a los estados de dolor agudo. Una desventaja que se hizo evidente, sin embargo, fue el hecho de que los modelos animales de nocicepción aguda eran insuficientes para explicar los estados de dolor neuropático. Los tratamientos que han sido fiables en los estados de dolor agudo experimental y clínico han sido desalentadores en las situaciones de dolor neuropatico, lo que subraya la necesidad de nuevos modelos que se aproximen a las características de las situaciones de dolor neuropático. Diversos modelos de dolor neuropático se han desarrollado y se han caracterizado, todos con ventajas y desventajas, y todos con una capacidad limitada de ser un modelo preciso de la situación clínica. No obstante, estos modelos (véase Fig. 59.1), han proporcionado la base para la comprensión de los mecanismos que se han logrado hasta la fecha de los síndromes de dolor neuropático.

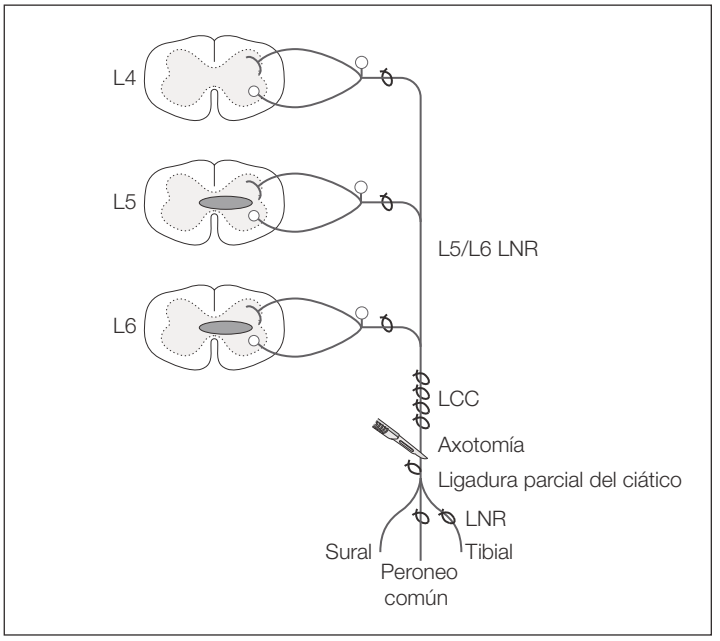


Fig. 59.1•Modelos de dolor experimental: modelos más frecuentes de lesión del nervio periférico. Este esquema indica la trifurcación del nervio ciático para entrar en el asta de la médula espinal a nivel lumbar 4, 5 y 6. Distalmente, las ramas del nervio ciático forman el nervio sural, el peroneo común y el nervio tibial de las extremidades traseras. La ligadura del nervio espinal se produce mediante una ligadura ligera de los nervios espinales distales al ganglión de la raíz dorsal en L5 y L6. Variaciones de este modelo incluyen la sección y la ligadura de los nervios espinales en L5 y L6, y la ligadura llevada a cabo sólo en L5. La ligadura de los nervios espinales lumbares inferiores mientras se respeta la rama de L4 produce una lesión del nervio sin una pérdida de la entrada sensitiva de la pata trasera o de la actividad motora. La lesión por constricción crónica se lleva a cabo mediante la colocación de cuatro suturas de cromo sueltas sobre el tronco del nervio ciático a intervalos de alrededor de 1 mm. Este procedimiento produce edema y estrangulación del nervio ciático para acabar en una lesión por constricción. El nervio ciático puede seccionarse completamente para producir un modelo de axotomía, o se puede introducir una sutura a través del tronco del nervio ciático para ligar un medio o un tercio del nervio y producir una lesión parcial. La lesión parcial del nervio ciático produce signos de comportamiento de dolor neuropático, pero respeta un número suficiente de fibras, de forma que la pata posterior no se quede insensible o falta de actividad motora. La lesión del nervio respetado se lleva a cabo mediante la sección y la ligadura de las ramas peronea común y tibial del nervio ciático, mientras se respeta el nervio sural. Las consecuencias de la lesión del nervio se restringen a los campos receptores de las ramas lesionadas, proporcionando un grado de control sobre la extensión y el rango somatotrópico de las regiones lesionadas y no lesionadas de las extremidades traseras. LNR, ligadura del nervio raquídeo; LCC, lesión por constricción crónica; LNR, lesión del nervio raquídeo.

MODELO DE NEUROMA

La axotomía de un nervio periférico como un modelo explícito de dolor neuropático se desarrolló a partir de la observación de la sección del nervio ciático que resultaba en automutilación o autotomía de la pata denervada (Wall et al 1979). La autotomía se consideraba generalmente como una consecuencia molesta pero irrelevante de la lesión del nervio, y originalmente se pensó que se producía porque el animal percibía la extremidad permanentemente anestesiada como un objeto extraño y no como parte de su propio cuerpo (Wall et al 1979). Sin embargo, Wall y colaboradores supusieron que el neuroma formado en el lugar de la sección del nervio podía ser el origen de descargas aferentes sensitivas noradrenérgicas que se podían percibir como dolor referido a la extremidad anestesiada y denervada (Wall & Gutnick 1974a, Wall et al 1979). Basados en estas suposiciones, el modelo de sección o de neuroma se desarrolló como un modelo para el estudio de la anestesia dolorosa y el dolor del miembro fantasma.

La sección del nervio como modelo de dolor neuropático se caracterizó simultáneamente en ratones y en ratas (Wall et al 1979). Una sección de 5 mm de los nervios ciático y safeno se llevaba a cabo a nivel de la parte media del muslo (Wall et al 1979). La denervación, indicada por la anestesia completa, se confirmaba con la ausencia completa de un reflejo en flexión o por el comportamiento de escape en respuesta a un pellizco fuerte aplicado al territorio de inervación del nervio. El grado de autonomía se cuantificaba con la aplicación de un método de puntuación que reflejaba la gravedad de la lesión de la pezuña. Los animales mostraban un daño dependiente del tiempo a la pata cuando se valoraba en un período de 5 semanas, no viéndose mejoría más allá de este período. Los animales mostraban, por otra parte, una ganancia de peso y una actividad de comportamiento normales. Esta caracterización inicial fue seguida del examen de variaciones en las lesiones de los nervios ciático y/o safeno, y la gravedad de la autotomía se usó para indicar los distintos grados de neuropatía (Wall et al 1979). La lesión del nervio safeno solo, la lesión por aplastamiento del nervio ciático, o una combinación de ambas manipulaciones producía una nula o escasa autotomía en el período de observación de 9 semanas. Aunque el aplastamiento provoca degeneración walleriana, se produce una considerable regeneración del nervio o reinervación, atenuando así el desarrollo de autotomía (Devor & Govrin-Lippmann 1979). Por el contrario, la ligadura del nervio ciático y su sección producían una autotomía significativa dependiente del tiempo. La autotomía aumentada se observaba incluso cuando la sección del nervio safeno se llevaba a cabo más de 100 días después de la sección del nervio ciático (Wall et al 1979). Estos estudios demostraron que la sección del nervio ciático sólo era suficiente para producir unos comportamientos cuantificables de dolor neuropático en ratas y en ratones, aunque las respuestas eran sustancialmente diferentes en las distintas cepas.

Es importante distinguir la autotomía por la sección del nervio ciático de la inducida por la avulsión de las raíces dorsales de los nervios raquídeos, ambos productores de un comportamiento conocido como autotomía. Con la rizotomía dorsal, las entradas aferentes primarias en la médula espinal degeneran, y esta pérdida de entradas da lugar a una hiperactividad de las neuronas en los lugares críticos de la médula espinal y del cerebro para el procesamiento del dolor (Lombard et al 1979). Este proceso sirve de modelo del dolor de desaferenciación, que se asocia con descargas anormales desde las neuronas de la médula espinal, tanto en los humanos como en modelos animales (Loeser et al 1968, Lombard et al 1979). En contraposición, hay escasas evidencias de pérdida de entradas aferentes en la médula espinal tras la sección del nervio ciático: por el contrario, las porciones proximales de los nervios seccionados continúan generando entradas en la médula espinal (Devor & Govrin-Lippmann 1979).

Ventajas y desventajas del modelo de neuroma

El modelo de autotomía es importante por ser el primer intento descrito de realizar un modelo de las situaciones clínicas de dolor neuropático, específicamente la anestesia dolorosa y el dolor del miembro fantasma (Wall et al 1979). Este modelo ha tenido algún éxito en la correlación de la inhibición de la autotomía con los tratamientos clínicos de la lesión del nervio. Por ejemplo, las inyecciones perineuronales de lidocaína proporcionaban alivio a los pacientes con dolor del miembro fantasma (Chabal et al 1989). Los bloqueantes de los canales del sodio, los antidepresivos tricíclicos, y los anticomiciales, que atenúan la autotomía, muestran también un grado de mejoría del dolor frente al dolor neuropático. Una desventaja importante de este modelo es que se limita a las observaciones sobre el comportamiento, y que puede o no reflejar el dolor espontáneo que se asocia con la lesión del nervio. Debido a que el nervio ciático está completamente seccionado, la pata está básicamente denervada y, por tanto, anestesiada, y por este motivo no se puede medir el dolor provocado.

Un punto continuo de controversia se centra en lo que representa exactamente el comportamiento de la autotomía. Una contribución importante de este modelo, discutido en otra parte de este volumen, es que es más útil para la caracterización electrofisiológica de la actividad ectópica inducida por la lesión del nervio. Wall, Devor y colaboradores mantuvieron inicialmente que este comportamiento se debía a las descargas ectópicas espontáneas y persistentes generadas por los brotes de fibras C dentro de los neuromas, y estas descargas se percibían como un dolor continuo (Devor 1991, Wall et al 1979). Una interpretación alternativa es que la autotomía es simplemente un intento de retirar un apéndice insensato; esto es debido a un cuidado excesivo a causa de la ausencia de retroalimentación sensitiva, o es consecuencia de los cambios neuroplásticos que favorecen el comportamiento autotómico (Coderre & Melzack 1987, Kruger 1992, Rodin & Kruger 1984). Se han presentado argumentos para apoyar ambas teorías.

Para establecer si la desaferenciación sensitiva es responsable del comportamiento de automutilación, la lidocaína se perfundió sobre el nervio ciático intacto de las ratas por un período de hasta 6 semanas (Blumenkopf & Lipman 1991). Ninguna de las ratas que recibía la infusión de lidocaína desarrollaba signos de autotomía, mientras que lo hacían el 80% de las que tenían una sección del nervio ciático, lo que indicaba que la autotomía era una respuesta al dolor y no un intento de eliminar una parte insensata. La autotomía se vio como el resultado de estas descargas ectópicas anormales del nervio lesionado, y el bloqueo de dichas descargas con neurólisis o con lidocaína bien bloqueaba o bien retrasaba la autotomía, respectivamente (Kauppila & Pertovaara 1991, Seltzer et al 1985). Se produjeron observaciones conflictivas cuando la perfusión de lidocaína, la neurólisis inducida por alcohol, o la destrucción de las neuronas del ganglión de la raíz dorsal mediante el transporte suicida de ricina no fueron capaces de bloquear la automutilación inducida por la lesión, así como cuando la neurólisis con alcohol o ricina produjeron autotomía (Blumenkopf & Lipman 1991). Basándose en estos estudios, se propuso que la autotomía inducida por la lesión del nervio era consecuencia de la interrupción del proceso de retroalimentación humoral y de la pérdida de algún tipo de factor inhibidor de autotomía transportable (Blumenkopf & Lipman 1991).

Otros afirman que la autotomía inducida por la lesión como modelo de dolor neuropático debería ser desechado por diversos motivos, incluyendo el hecho de que es estéticamente repugnante, y que se deben considerar otros modelos (Kruger 1992, Rodin & Kruger 1984). Los argumentos de dichos autores contra la autotomía como un método fiable incluyen observaciones de diferencias de cepas entre las ratas que resultan en una autotomía anómala tras la neurectomía; la autotomía no se observa si la neurectomía se lleva a cabo en ratas recién nacidas o en situaciones que reducen la atención a la pata lesionada, como la exposición a ratas hembra. Además, los factores de estrés ambientales y la estimulación eléctrica a las regiones no lesionadas del cuerpo reducen la incidencia de comportamiento de automutilación. Además, lesiones de las columnas anterolaterales de la médula espinal, que solas no alteran las respuestas nociceptivas normales, disminuían la incidencia de autotomía tras la sección del nervio ciático, incluso aunque la pata permaneciera insensible (Saade et al 1990). Dichos argumentos forman la base del desarrollo de los modelos más recientes de dolor neuropático, capaces de determinar respuestas a los estímulos espontáneos y provocados.

SECCIÓN PARCIAL DEL NERVIO CIÁTICO

Una variante del modelo de neuroma diseñado para evitar complicaciones en la interpretación de los comportamientos asociados con la denervación completa de la pezuña de la pata, se desarrolló mediante la ligadura estrecha de un tercio a un medio del fascículo del nervio ciático, respetando las fibras restantes de la lesión (Seltzer et al 1990, Shir & Seltzer 1990). Este tipo de lesión puede constituir un modelo de lesión parcial del nervio debido a un traumatismo o a un hematoma accidental del nervio. Las ratas tienen un comportamiento para resguardar la pata, y se la lamen repetidamente, lo que sugiere un dolor espontáneo, pero no se ha observado autotomía (Seltzer et al 1990). Los umbrales de retirada de la pata a la estimulación con filamentos de Von Frey aplicados a la cara plantar de la pezuña de la pata estaban disminuidos tanto ipsolateral como contralateralmente a la lesión (Seltzer et al 1990). Además, la alodinia táctil se infería por respuestas de comportamiento aversivas que se desencadenaban por el tacto suave aplicado a la pata lesionada (Seltzer et al 1990). La presencia de hiperalgesia mecánica se indicaba por las respuestas exageradas a los estímulos al pinchar con alfileres. Los umbrales de retirada de la pata ante el calor radiante emitido por láseres de CO_2 estaban disminuidos bilateralmente, y los estímulos termales normalmente subumbrales provocaban unas respuestas de comportamiento exageradas ipsolaterales a la lesión, lo que indicaba la presencia de hiperalgesia térmica (Seltzer et al 1990). Estos signos de comportamiento se veían abolidos por la simpatectomía química con guanetidina administrada postoperatoriamente, lo que indicaba que estos signos de dolor neuropático están mantenidos por el simpático (Seltzer & Shir 1991, Seltzer et al 1990).

La combinación de inicio inmediato y de larga duración de la alodinia y de la hiperalgesia, la presencia de dolor con imagen en espejo, y la dependencia de la actividad simpática llevaron a sugerir que esta preparación puede servir como un modelo de causalgia producido por la lesión parcial del nervio (Seltzer & Shir 1991, Seltzer et al 1990). En otro estudio, las ratas recién nacidas se trataron con capsaicina para la obliteración selectiva de los nociceptores de las fibras C sensibles a capsaicina (Seltzer & Shir 1991). Estas ratas desarrollaban hiperestesia táctil y alodinia provocada por el tacto superficial, sin desarrollar hiperalgesia térmica, tras la ligadura parcial del nervio ciático. Estos resultados indicaban que las hiperestesias táctiles están mediadas a través de fibras mielinizadas de gran diámetro, mientras que la hiperalgesia térmica está mediada por las fibras nociceptivas térmicas, como se comentó previamente (Seltzer & Shir 1991).

Ventajas y desventajas de la sección parcial del nervio ciático

Una de las principales ventajas de este modelo es que, al contrario que en el modelo del neuroma, no está anestesiada toda la pezuña de la pata. Por tanto, se pueden detectar tanto dolor espontáneo como hiperestesias provocadas térmica y mecánicamente. Además, no se asocia autotomía con este modelo, por lo que las objeciones en lo que respecta a la interpretación de la autotomía son discutibles. Las desventajas son que el grado de lesión del nervio es difícil de controlar y no está estandarizado en cada animal, lo que da lugar a grados variables de lesión entre los ani-

males del grupo. Alrededor de un tercio a la mitad del nervio ciático se liga, pero es imposible producir exactamente la misma ligadura a lo largo de cada experimento. Por tanto, hay varios grados de lesión del nervio, lo que se puede traducir en varios grados de cambios neuroplásticos, comportamientos de dolor neuropático, y marcadores neuroquímicos. Además, hay una mezcla importante de fibras lesionadas con fibras intactas, y las fibras intactas pueden expresar descargas aumentadas a través de una transmisión efáctica. Por último, el grado de distribución de las fibras lesionadas frente a las no lesionadas en las zonas de entrada del nervio ciático en la médula espinal no está controlado.

LESIÓN POR CONSTRICCIÓN CRÓNICA

La comprensión de que la mayor parte de los pacientes con dolor neuropático por traumatismo nervioso tienen lesiones parciales o incompletas del nervio llevó al desarrollo del modelo de lesión por constricción crónica (LCC) por Bennett & Xie (1988). Un grupo de cuatro suturas de cromo se colocaban de forma laxa alrededor del nervio ciático común a intervalos de 1-2 mm de forma que no impidieran completamente la circulación a través de la zona epineural (Bennett & Xie 1988). Durante la primera semana tras la cirugía, la marcha y la postura eran muy variables entre los animales, y se estabilizaba en los 2 meses siguientes. Las ratas caminaban con una cojera definitiva, mostrando una ventroflexión de los dedos, que se mantenían muy juntos, y evitaban cargar el peso en la pezuña de la extremidad afectada (Bennet & Xie 1988). Las ratas también parecían proteger la extremidad afectada, levantándola y manteniéndola cerca del flanco mientras permanecían sentadas o tumbadas. Una rasgo llamativo de las ratas con LCC es el engrosamiento y el alargamiento de las uñas, en los casos extremos curvadas y dobladas hasta tocar las almohadillas de los dedos, debido a que evitaban acicalarse la pata trasera lesionada. Se puede producir un tipo de comportamiento de automutilación, pero al contrario que la autotomía que se observa tras la sección del nervio ciático, la automutilación tras la LCC afecta sólo a las puntas de la garra y algunas veces a las raíces de la garra, pero muy raramente afecta a los dedos (Bennett & Xie 1988).

Las ratas con LCC muestran hiperalgesia térmica, puesta de manifiesto por una disminución significativa en la latencia de respuesta al calor radiante nocivo, en los 2 días siguientes a la LCC, y que persiste durante 2 meses. La actividad electromiográfica compuesta de los músculos bíceps femoral y semitendinoso en respuesta a la sonda de calor aplicada a la pata trasera estaba significativamente aumentada, y mostraba una actividad de posdescarga de larga duración en ratas con LCC en comparación con los animales en los que se había simulado una operación (Bennett & Xie 1988). Tras la LCC se observaba hipersensibilidad al tacto superficial, pero no a los estímulos mecánicos nocivos (Bennett & Xie 1988). El toque suave de la pata trasera afectada daba lugar a un incremento marcado de la expresión de Fos en las láminas superficiales del asta medular posterior (Catheline et al 1999). La alodinia fría tras la LCC se demostró mediante aumentos significativos en el número y en la duración de levantamientos de la pata de una placa mantenida a 4 ºC, en comparación con ratas con operación simulada y con ratas vírgenes (Bennet & Xie 1988). Las observaciones del comportamiento pueden indicar que el modelo de LCC puede detectar dolor espontáneo, mostrado mediante posturas anormales, comportamientos coincidentes de protección y de acicalamiento, y por la hiperalgesia y alodinia vistas en los pacientes con causalgia. Por ejemplo, el crecimiento excesivo de las uñas se ha descrito como una analogía a la negativa de los pacientes con causalgia a arreglarse las uñas porque hacerlo les produce dolor (Bennet & Xie 1988). A esto hay que añadir, que además de los dolores espontáneos o disestesias, se ha descrito alodinia al tacto o al frío, junto con hiperalgesia térmica, en algunos pacientes con causalgia (Bennet & Xie 1988).

El modelo de LCC detecta tanto el dolor espontáneo como el neuropático provocado porque, al contrario que en el modelo de la axotomía, algunas fibras aferentes del nervio ciático sobreviven tras la cirugía. En el primer día de colocación de las ligaduras, el edema intraneural producido por la constricción parcial de la vascularización de la zona epineural da lugar a constricciones translúcidas y desmielinizadas del 25-75% del diámetro original del tronco ciático (Bennet & Xie 1988). Estas áreas convergen en 2-3 días en una zona única de adelgazamiento uniforme, acompañada de la formación de un engrosamiento proximal a la zona constreñida, que probablemente representa la resistencia al transporte axoplásmico desde el soma (Bennet y Xie 1988). Este tipo de lesión de comprensión es una reminiscencia de las neuropatías por atrapamiento, como el síndrome del túnel carpiano (Bennet & Xie 1988). El nervio ciático proximal aparecía normal hasta los 0,5 cm de la constricción, donde se hacía aparente un marcado edema de degeneración endoneurinal (Munger et al 1992). La microscopía óptica y electrónica mostraban una desmielinización masiva que se producía a lo largo de la región ligada, junto con una pérdida casi total de las fibras de gran diámetro Aα y Aβ, y una pérdida menor de las fibras mielinizadas de menor tamaño Aδ (Munger et al 1992). Las mediciones de las velocidades de conducción a lo largo del lugar de la lesión indicaban una pérdida del 89% de Aβ, 87% de Aδ, y un 32% de fibras C, en el tercer día tras la LCC, con una degeneración de hasta el 94% de las fibras mielinizadas y de un 73% de las fibras no mielinizadas en los 14 días siguientes (Coggeshall et al 1993, Kajander y Bennett 1992). Posteriormente, había una regeneración de las fibras no mielinizadas y de las mielinizadas de diámetro pequeño, pero no de las fibras grandes mielinizadas, hasta niveles casi normales (Coggeshall et al 1993, Kajander & Bennett 1992).

La hiperalgesia observada tras la LCC no se debe probablemente a la pérdida de fibras mecanosensitivas de gran diámetro, porque se resuelve en los 56 días siguientes a la LCC, mientras que las fibras de gran diámetro siguen estando ausentes (Coggeshall et al 1993). Es posible que la hiperalgesia pueda estar mediada a través de las fibras Aδ y C sensibilizadas, algunas de las cuales, normalmente, actúan como mecanorreceptores de bajo umbral (Munger et al 1992). Los estudios electrofisiológicos han mostrado que los aferentes primarios, incluyendo las fibras mielinizadas de gran diámetro, descargan espontáneamente en focos ectópicos proximales a la lesión, y que estas descargas anormales pueden desempeñar un papel en las manifestaciones espontáneas y provocadas del dolor neuropático (Coggeshall et al 1993, Kajander & Bennett 1992).

Ventajas y desventajas de la lesión por constricción crónica

La extensión de la lesión al nervio ciático es variable, porque no es posible el control completo de la laxitud de las ligaduras entre los grupos experimentales, lo que alteraría la velocidad y la extensión del edema intraneural y de la desmielinización, así como los síntomas acompañantes del comportamiento. No es posible el control preciso de las relativas poblaciones de los diferente tipos de fibras aferentes que se lesionan en este procedimiento, y el grado sustancial de pérdida de fibras mielinizadas grandes puede justificar el grado relativo de dificultad asociado con la detección de la hipersensibilidad a los estímulos táctiles suaves. Para explicar esto, muchos investigadores han usado distintas puntuaciones que reflejan los umbrales de las patas no lesionadas frente a las lesionadas. Este procedimiento es probablemente problemático, dado que la motivación de poner peso sobre la pata lesionada puede dar lugar a un umbral sesgado de la pata no lesionada. Además, la propia pérdida sustancial de fibras mielinizadas hace que surga la pregunta de qué tipo de fibras en concreto pueden mediar en la hipersensibilidad del comportamiento observada.

Este modelo permite el examen tanto del dolor neuropático espontáneo como del provocado, y es sensible a los estímulos térmicos y fríos en un rango inocuo y nocivo, y es más sensible a los estímulos nocivos que a los táctiles. Una ventaja importante del modelo de la LCC es la extrema

hipersensibilidad del animal al frío, en contraposición con la relativa insensibilidad de los animales con ligadura del nervio raquídeo (LNR). Sin embargo, el comportamiento de tipo autotomía leve puede despertar objeciones de si existen modelos alternativos sin autotomía. La sensibilidad a los simpaticolíticos sugiere que el modelo de la LCC puede ser útil como modelo de causalgia o de neuropatía dependiente del simpático.

LIGADURA DEL NERVIO ESPINAL

El modelo de lesión traumática del nervio que se ha convertido en el más usado en los estudios es la LNR (Kim & Chung 1992). El primer impulso para el desarrollo del modelo de la LNR derivó de la creencia de que no es posible un control adecuado de los números y de los tipos de fibras primarias aferentes que estaban lesionadas con los modelos previos. Las ramas de L5 y de L6 del nervio ciático se identificaron y se aislaron cuidadosamente, y se ligaron con cuidado con una sutura de seda de 3-0 entre la trifurcación del nervio ciático y distal a los ganglios de la raíz dorsal. La extirpación de la apófisis transversa de L6 es necesaria para el contacto sin obstrucción con el nervio raquídeo (Kim & Chung 1992). Las patas traseras de las ratas con LNR L5-L6 están ligeramente hacia fuera y los dedos juntos, y las ratas evitan cargar peso en las patas traseras lesionadas, y cojean con una marcha descoordinada (Kim & Chung 1992). Tras la LNR, las ratas hacen retiradas frecuentes y súbitas de la pata trasera lesionada, y se lamen o muerden suavemente las uñas de la pata trasera (Kim & Chung 1992). Más importante: no se observaron signos de autotomía en estas ratas (Kim y Chung 1992). Críticamente, la ligadura sólo del nervio raquídeo de L4 producía unos déficit motores extremos y un arrastre de la pata trasera, debido a la denervación de los músculos proximales de la pata (Kim & Chung 1992). Los numerosos experimentos posteriores llevados a cabo con el modelo de la LNR indican mínimos déficit motores vistos con la LNR.

Se observaron importantes respuestas aumentadas a los estímulos táctiles suaves y a los térmicos nocivos en los 1-2 días siguientes a la LNR, que persistían durante el período de observación. Y se interpretaron como una evidencia de la alodinia táctil y de la hiperalgesia térmica, que duraba durante un período de 10 semanas (Kim & Chung 1992). Otros estudios, en los que el umbral de retirada de la pata se determinaba mediante la aplicación de una serie de filamentos de Von Frey de fuerzas que aumentaban y disminuían, demostraron que la alodinia táctil se desarrollaba en los 1-2 días siguientes a la LNR y duraba a lo largo de un período de observación de 50 días (Chaplan et al 1994, Ossipov et al 1999). La hiperalgesia al calor radiante nocivo se presentaba con un curso temporal parecido, al igual que la alodinia táctil (Chaplan et al 1994, Ossipov et al 1999). La alodinia al frío tras la LNR es mucho menos marcada que la que se observa tras la LCC (Kim & Chung 1992). Las gotas de acetona aplicadas en la pata posterior dan lugar a respuestas cortas de retirada o de aumento de la actividad del asta posterior (Matthews & Dickenson 2002). Sin embargo, la interpretación de esta alodinia al frío puede verse adulterada por la temperatura de la pata posterior, la acetona, la velocidad de evaporación, y la estimulación táctil producida por la propia gota (Jasmin et al 1998). Las respuestas del comportamiento a la placa fría de 5 ºC eran significativamente menos pronunciadas en las ratas con LNR que en las ratas con LCC (Kim et al 1997).

Los estudios electrofisiológicos de las unidades convergentes del asta posterior mostraron aumentos en el número de las neuronas respondedoras y en las frecuencias de respuesta, y un aumento en la pendiente de la función estímulo-respuesta de las unidades de respuesta del asta posterior en respuesta al tacto superficial, el cepillado o el calor (Chapman et al 1988, Suzuki et al 1999). La presunta sensación de fresco en respuesta a una gota de acetona sobre la pata trasera también produce respuestas aumentadas de las unidades del asta posterior de la médula tras la LNR (Chapman et al 1998, Suzuki et al 1999). Es interesante destacar que, los umbrales de respuesta a la estimulación eléctrica de las fibras Aβ o C aplicada a sus respectivos campos no se diferenció significativamente entre las ratas vírgenes, las de operación simulada y las de LNR (Suzuki et al 1999).

La expresión de los signos de comportamiento de dolor neuropático aparentemente requiere de la potencia de entrada desde los nervios lesionados, porque la interrupción de las comunicaciones neuronales entre los gangliones de la raíz dorsal de los nervios ligados y la médula espinal, bien mediante rizotomías o por la aplicación local de bupivacaína, revertía las respuestas hiperestésicas a los estímulos térmicos, táctiles o de frío (Sheen & Chung 1993, Yoon et al 1996). Las rizotomías de las raíces de los nervios raquídeos L5-L6 no producían ningún signo de comportamiento de dolor neuropático, y las rizotomías dorsales de las raíces de los nervios raquídeos L3 y L4, además de la LNR L5-L6, producían una denervación completa de la pata trasera, junto con la pérdida de actividad motora y de autotomía, imitando la sección del nervio ciático (Sheen & Chung 1993, Yoon et al 1996). La bupivacaína aplicada sobre las raíces de los nervios raquídeos L3 y L4 de las ratas con LNR L5-L6 bloqueaban las respuestas táctiles, pero no las respuestas hiperestésicas térmicas o ante el frío (Sheen & Chung 1993). Se ha propuesto que el dolor provocado necesita entradas desde fibras aferentes tanto lesionadas como no lesionadas, mientras que el dolor espontáneo puede estar mediado a través de entradas aferentes lesionadas (Sheen & Chung 1993, Yoon et al 1996).

Una variación del modelo de LNR L5-L6 es la ligadura del nervio raquídeo de L5 solo. Este procedimiento produce un perfil de comportamiento similar, pero de menor magnitud, quizá por la afectación de menos fibras nerviosas (Kim & Chung 1992). Otra adaptación que se ha descrito, aunque no se ha empleado mucho, se trataba de la ligadura de los nervios raquídeos sacros en lugar de lumbares, para inducir hiperestesias táctiles o térmicas de la cola de la rata (Malan et al 2000, Sung et al 1998). Una característica interesante de la ligadura de los aferentes sacros es la producción de alodinia táctil bilateral y de hiperalgesia térmica de las patas traseras (Malan et al 2000).

Ventajas y desventajas de la ligadura del nervio raquídeo

Una de las principales ventajas de este modelo es que los nervios raquídeos se ligan en segmentos raquídeos específicos. Esto permite la manipulación de los nervios intactos o de los segmentos correspondientes distintos a los lesionados. Además, tanto las hiperestesias táctiles como las térmicas están claramente presentes, mientras que los signos de distrés grave como la autotomía o la falta de cuidado, no existen. La hipersensibilidad táctil es importante, y no son necesarias puntuaciones diferentes. Además, el comportamiento es de larga duración, y la basal tras la lesión del nervio es muy estable, lo que permite la investigación de los mecanismos dependientes del tiempo.

La desventaja del modelo incluye el hecho de que es más complejo y laborioso que los modelos de axotomía simple. La alodinia por frío que se observa en este modelo es mucho menos robusta que la que se observa en el modelo de LCC y, a veces, no se mantiene.

LESIÓN DEL NERVIO RESPETADO

El modelo de lesión del nervio respetado se produce mediante una ligadura suave y la posterior resección de 2-4 mm de los nervios peroneo común y tibial, mientras se deja intacto el nervio sural (Decosterd & Woolf 2000). Estos nervios forman las tres ramas distales del nervio ciático. Los signos de comportamiento de dolor neuropático son evidentes en el primer día después de la lesión del nervio respetado, y se mantienen durante un período de 9 semanas (Decosterd & Woolf 2000). El dolor espontáneo se sugiere porque se evita la carga de peso sobre la pata trasera lesionada, con eversión de la pata y una rápida flexión de

la pata trasera al contacto (Decosterd & Woolf 2000). Los animales con lesión del nervio respetado demostraron unas respuestas aumentadas a los estímulos táctiles superficiales y nocivos, y a las gotas de acetona, lo que sugería hiperestesias táctiles, térmicas y al frío (Decosterd & Woolf 2000). La hiperestesia térmica no se demostró por las latencias disminuidas al calor nocivo, sino porque la duración de la respuesta de retirada estaba aumentada. La evidencia de los comportamientos de dolor neuropático se produjeron en respuesta a los estímulos aplicados a las regiones inervadas por el sural y por el safeno no lesionado. El nivel de respuestas parecía mayor cuando los estímulos se aplicaban a los campos receptivos del nervio sural, en comparación con el del nervio safeno (Decosterd & Woolf 2000).

Ventajas y desventajas de la lesión del nervio respetado

La ventaja clave del modelo de lesión del nervio respetado es que los cambios en los nervios lesionados y en los adyacentes no lesionados, y en los territorios inervados por dichos nervios, pueden estudiarse independientemente (Decosterd & Woolf 2000). Además, los efectos de la lesión del nervio sobre un nervio no lesionado (el nervio sural) que comporte un mismo tronco nervioso común con los nervios lesionados pueden compararse con los de un nervio adyacente no lesionado que está anatómicamente aislado (nervio safeno) (Decosterd & Woolf 2000). Por tanto, es posible estudiar los cambios que se producen en los ganglios de la raíz dorsal, cuyos axones sólo se mezclan mínimamente con las fibras lesionadas, pero cuyas terminales se solapan con el territorio de los nervios lesionados (Decosterd & Woolf 2000). Otra ventaja de este modelo es la relativa facilidad de la cirugía en los lugares distales a la médula espinal, y que la cantidad de nervio lesionado es constante y reproducible (Decosterd & Woolf 2000).

Puede ser que se liberen sustancias neuroactivas o que se produzca una actividad efáptica en el tronco del nervio ciático proximal a las lesiones. La distribución relativa de las fibras aferentes lesionadas entre los ganglios de las raíces dorsales de L4, L5 y L6 no se conoce con certeza. Además, los territorios tanto del nervio safeno como del sural se solapan con las regiones normalmente inervadas por las ramas ligadas del nervio ciático, lo que permite la posible mezcla de axones periféricos intactos con los axones en degeneración de los nervios lesionados. Este modelo, por tanto, puede reflejar especialmente las citocinas neuroactivas y los factores de crecimiento que se asocian con terminales de fibras aferentes primarias en degeneración (Sorkin et al 1997).

DIABETES INDUCIDA POR ESTREPTOZOCINA

La diabetes dependiente de la insulina se considera que produce una de las formas más prevalentes de neuropatía periférica en el mundo desarrollado (Horowitz 1993). La degeneración inducida por la diabetes de la microvascularización comienza en las regiones más distales de las extremidades y progresa proximalmente, lo que da lugar a una isquemia progresiva localizada y a unos procesos de degeneración neuronal, que lleva a una pérdida final de axones mielinizados y no mielinizados (Horowitz 1993). El dolor neuropático debido a la diabetes es difícil de tratar y, generalmente, no responde a los tratamientos actuales.

Se ha desarrollado un modelo de diabetes en el que una única inyección sistémica de estreptozotocina (conocida también como estreptozocina) produce una degeneración progresiva y permanente de las células β de los islotes pancreáticos de Langerhans, junto con hiperglucemia y una pérdida de insulina sérica (Katsilambros et al 1970). Este tratamiento produce cambios patológicos en los axones periféricos, incluyendo grandes vacuolas, acumulación de neurofilamentos y adelgazamiento de las vainas de mielina y degeneración de las células de Schwann (Katsilambros et al 1970).

Existían descripciones contradictorias sobre el efecto de la diabetes inducida por estreptozotocina sobre las respuestas nociceptivas, hasta que el modelo se caracterizó y se estandarizó por Courteix y colaboradores (Courteix et al 1993). Una única inyección intraperitoneal de 75 mg/kg de estreptozotocina producía signos progresivos de diabetes mellitus, incluyendo hiperglucemia, poliuria, polidipsia y pérdida de peso (Courteix et al 1993). A las 4 semanas de la inyección de estreptozotocina, el nivel de glucemia en sangre era superior a 24 mM, mientras que en las ratas control era, aproximadamente, de 6,5 mM, y los animales también mostraban signos de hipotermia y de disminución de la actividad motora (Courteix et al 1993). La hiperalgesia térmica se demostró por una disminución significativa de las latencias de los golpecitos con la cola desde baños de agua mantenidos a temperaturas que habitualmente no son nocivas (p. ej., 42-46 ºC), y por la disminución de las latencias de retirada de las patas con respecto al calor radiante (Courteix et al 1993, Porreca et al 2000). La alodinia al frío se demostraba mediante una disminución significativa de las latencias de los golpes de la cola en un baño de agua mantenido a 10 ºC (Courteix et al 1993). Las ratas diabéticas mostraban también un aumento significativo de la respuesta del dolor espontáneo a la inyección con formalina en la pata trasera (Courteix et al 1993). La diabetes inducida por estreptozotocina produce signos fiables y constantes de hiperalgesia mecánica ante el pellizco nocivo de la pata, y alodinia táctil en respuesta a los estímulos táctiles suaves (filamentos de Von Frey, Courteix et al 1993, Porreca et al 2000). Por otra parte, la neuropatía diabética inducida por la estreptozotocina se puede asociar con frecuencia con respuestas variables a los estímulos térmicos nocivos, observándose tanto hiperalgesia como hipoalgesia en los distintos momentos tras la inyección de estreptozotocina.

La diabetes inducida por estreptozotocina se asocia con hiperexcitabilidad de las fibras C nociceptivas en respuesta a estímulos mecánicos sostenidos, aunque el umbral de activación no cambia (Ahlgren & Levine 1994). Alrededor de un tercio de las fibras C mostraron una marcada hiperrespuesta a los estímulos mecánicos supraumbrales, lo que dio lugar a un aumento de tres veces en la velocidad de disparo y a una velocidad de conducción más rápida (Chen & Levine 2001). Los estudios electrofisiológicos llevados a cabo con preparación de nervio-piel mostraron un aumento de la frecuencia y de la intensidad de las respuestas de los nociceptores C polimodales en respuesta a los estímulos táctiles suaves (Suzuki et al 2002a). La liberación tanto basal como inducida por capsaicina del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) eran el doble en el tejido medular obtenido de las ratas con neuropatía diabética inducida por estreptozotocina (Ellington et al 2002). Las ratas diabéticas también se trataban con hiperalgesia térmica de resiniferatoxina, pero mantenían la alodinia táctil, lo que indicaba una contribución significativa de las fibras mielinizadas a la alodinia táctil (Khan et al 2002). Además, las fibras Aβ y Aδ mostraban descargas ectópicas y un aumento de la actividad espontánea, junto con un umbral de activación más bajo y respuestas aumentadas a los estímulos mecánicos (Khan et al 2002).

Ventajas y desventajas del modelo diabético

Una consideración importante en lo que respecta a este modelo es que está diseñado específicamente para explorar la neuropatía debida a una patología clínica. Además, este modelo se produce sin intervenciones quirúrgicas, eliminando cualquier posible complicación de los traumatismos quirúrgicos o de la anestesia. Sin embargo, no se conocen los mecanismos que producen la neuropatía en este modelo. El estado neuropático va acompañado de una pérdida importante de peso y de una mala salud global del animal, lo que complica las valoraciones del comportamiento. Aunque la estreptozotocina produce hiperglucemia y pérdida de las células de los islotes, este modelo puede no representar verdaderamente a la diabetes mellitus per se, que tiene una etiología compleja. Una desventaja de este modelo es el complejo síndrome de

comportamiento que se observa, con hipersensibilidad táctil y con hipersensibilidad e hiposensibilidad térmica en distintos momentos tras la estreptozotocina.

NEUROPATÍAS INDUCIDAS POR AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

Modelo de neuropatía inducido por la vincristina

El uso de vincristina como agente quimioterápico está limitado por la aparición dependiente de la dosis de disestesias dolorosas y de hiperestesias, que anuncia el inicio de la neuropatía inducida por quimioterápicos, lo que llevó al desarrollo de un modelo animal para la comprensión de esta neuropatía (Aley et al 1996, Authier et al 1999). La vincristina (0,02, 0,1 y 0,2 mg/kg, i.v.) se inyectó durante un período total de 10 inyecciones diarias, con una intervalo libre de fármaco de 2 días tras el quinto día, produciendo hiperestesias táctiles y térmicas (Aley et al 1996). Los umbrales de retirada de la pata ante los estímulos suaves o de noxas mecánicas estaban significativamente disminuidos en el segundo al cuarto día de las inyecciones, y volvían a los niveles previncristina a las 2 semanas de la finalización de las inyecciones (Aley et al 1996). Aparte de estos signos de dolor neuropático, los animales parecían estar en buenas condiciones de salud, no mostraban pérdida de actividad motora y tenían una ganancia de peso normal (Aley et al 1996, Authier et al 1999).

La vincristina interrumpe la formación de microtúbulos e inhibe la actividad mitótica (Himes et al 1976). La interrupción de la formación de microtúbulos explica tanto su actividad antineoplásica como, aparentemente, su acción neuropatógena (Aley et al 1996, Tanner et al 1998). La vincristina aplicada al nervio ciático daba lugar a un acortamiento de la longitud de los microtúbulos y a una disminución en el número de microtúbulos en los axones, junto con una desorientación de los microtúbulos, alteración del flujo axonal y alteraciones estructurales del nervio ciático (Sahenk et al 1987). El tratamiento sistémico con vincristina resultaba en unas densidades disminuidas de los microtúbulos en los axones no mielinizados del nervio safeno, lo que era debido a la inflamación axonal y al aumento del área transversal de los axones, y no a la reducción en el número de microtúbulos (Tanner et al 1998). Además, la alineación normal de los microtúbulos se veía interrumpida, con muchos microtúbulos orientados tangencialmente al eje longitudinal del axón, junto con grupos anormales de neurofilamentos, lo que altera el proceso de transducción y de flujo axoplásmico, lo que contribuiría a la hiperrespuesta nociceptora (Tanner et al 1998). La vincristina sistémica también aumentaba el diámetro transversal de los axones mielinizados de gran tamaño de los nervios periféricos, alteraba la formación de microtúbulos, e impedía el transporte axonal anterógrado, mientras que también producía una inflamación anormal de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (Topp et al 2000). Estos cambios en la ultraestructura de las neuronas pueden estar relacionados con la electrofisiología alterada de las neuronas sensitivas, y, por tanto, pueden mediar en el dolor neuropático producido por la vincristina.

Los registros electrofisiológicos llevados cabo en el nervio safeno de las ratas tratadas con vincristina mostraban una disminución de las velocidades de conducción de las fibras mielinizadas y no mielinizadas, así como un aumento de la respuesta de las fibras C a los estímulos mecánicos y térmicos (Tanner et al 1998). Sin embargo, el tratamiento con vincristina no cambió la actividad espontánea, los umbrales de activación ni los números de fibras mielinizadas y no mielinizadas (Tanner et al 1998, 2003). También se observó que el tratamiento con vincristina cambiaba el patrón del momento del potencial de acción de las fibras C, resultando en combinaciones de frecuencias de disparo más altas y una mayor variabilidad, lo que podría contribuir a la patogénesis del dolor neuropático inducido por la vincristina (Tanner et al 1998, 2003). Se cree que estos cambios pueden producir alteraciones en los efectos postsinápticos dependientes de la actividad en las vías sensitivas para provocar una situación de aumento de dolor (Tanner et al 1998, 2003). Otros estudios también demostraron que el tratamiento con vincristina daba lugar a una amplitud reducida de los potenciales de acción y de las velocidades de conducción de las fibras mielinizadas de gran diámetro (Casey et al 1973).

Neuropatía inducida por paclitaxel

El paclitaxel ha demostrado ser muy eficaz como agente antineoplásico en el tratamiento de los tumores sólidos. Al igual que la vincristina, la utilidad clínica del paclitaxel está limitada por la aparición dependiente de la dosis de neurotoxicidad, lo que llevó al desarrollo de un modelo animal de neuropatía inducida por paclitaxel (Polomano et al 2001). Una única inyección de paclitaxel (p. ej., 32 mg/kg) producía hiperalgesia mecánica y térmica pero no alodinia (Authier et al 2000). Los umbrales de respuesta a los estímulos nocivos térmicos y mecánicos aplicados a las patas traseras estaban significativamente aumentados, mientras que las respuestas al tacto no nocivo o a la temperatura no cambiaron (Authier et al 2000). Además, las inyecciones repetidas a intervalos de una semana también reducían las velocidades de conducción y producían signos de neurodegeneración en las fibras mielinizadas de gran diámetro a lo largo del nervio ciático y sus terminales periférico y central (Authier et al 2000). Estos cambios incluían la degeneración walleriana y la inflamación axonal, junto con el aumento de la formación de microtúbulos (Authier et al 2000). Cuando se inyectaba el paclitaxel en dosis de 0,5, 1 o 2 mg/kg a días alternos en cuatro inyecciones, existía una hiperalgesia térmica o mecánica al calor radiante nocivo o a la presión de la pata, junto con hiperestesia al tacto suave y alodinia al frío (Polomano et al 2001). No existía evidencia de toxicidad, y la ganancia de peso fue normal. Estos signos de comportamiento de dolor neuropático se manifestaban clásicamente en los cuatro primeros días de la primera inyección y seguían así a lo largo de todo el período de observación de 35 días (Polomano et al 2001). Se hicieron observaciones similares con inyecciones diarias repetidas de 0,1-1 mg/kg de paclitaxel durante 12 días (Dina et al 2001). Se observaron tanto signos de neuropatía dependiente de la dosis como dependiente del tiempo (Dina et al 2001). Los signos del comportamiento de dolor neuropático se acompañaron de un aumento de la actividad provocada y una disminución de la velocidad de la conducción de una subpoblación de fibras C (Dina et al 2001).

Los exámenes anatomopatológicos llevados a cabo una semana después de la última de las cuatro inyecciones de paclitaxel no mostraban evidencias de neurodegeneración de las neuronas somatosensitivas o de las neuronas motoras del nervio ciático (Polomano et al 2001). La microscopía electrónica no mostraba signos de degeneración neuronal en las fibras nerviosas mielinizadas o no mielinizadas, y las vainas de mielina seguían intactas, aunque existían evidencias de edema endonerual (Polomano et al 2001). El paclitaxel favorece la polimerización de los microtúbulos, lo que puede impedir el flujo axoplásmico (Polomano et al 2001). La inyección directa de paclitaxel en el nervio ciático produjo polimerización de los microtúbulos, desarrollo de inflamaciones axonales y células anormales de Schwann por una excesiva formación de microtúbulos (Roytta & Raine 1986). Estos cambios iban acompañados de desmielinización y de perfiles neuronales similares a los de la degeneración walleriana (Roytta & Raine 1986). Las inyecciones de paclitaxel también han producido una disminución de la mielinización de las raíces de los nervios dorsales y una disminución de las amplitudes de los potenciales de acción compuestos, junto con un enlentecimiento de la velocidad de conducción (Cliffer et al 1998). El tratamiento con paclitaxel se asoció con una regulación a la baja de la CGRP y de la sustancia P en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (Kilpatrick et al 2001).

Ventajas y desventajas de los modelos con quimioterápicos

La principal ventaja de estos modelos es que están diseñados para reflejar situaciones clínicas, específicamente neuropatía inducida por quimioterápicos. Una característica importante de estos modelos, que es una de sus potenciales y significativas ventajas, es que pueden usarse para investigar estrategias de prevención (así como estrategias de reversibilidad) para el tratamiento de las situaciones de dolor neuropático. La prevención de la neuropatía inducida por quimioterápicos llevaría al desarrollo de protocolos de tratamiento aumentado no limitado por los efectos secundarios neuropáticos, y permitiría una mejora potencial de la quimioterapia del cáncer y de una posible supervivencia. Las estrategias de prevención pueden diferir significativamente de las de tratar de revertir el dolor neuropático establecido. Estos modelos requieren cirugía y, por tanto, evitan los resultados confusos que pueden deberse al traumatismo quirúrgico, incluyendo la inflamación asociada con la lesión o con la anestesia. Una desventaja en el momento actual es que, aunque los signos de comportamiento del dolor neuropático son evidentes en estos modelos, los mecanismos que producen la neuropatía no se conocen. Un ejemplo lo demuestra la insensibilidad de los modelos de paclitaxel y de vincristina al bloqueo de los receptores NMDA (Flatters & Bennett 2004).

OTROS MODELOS DE LESIÓN DEL NERVIO PERIFÉRICO

Se han usado con menos frecuencia y menos regularidad otros modelos de lesión del nervio periférico que los descritos aquí. En consecuencia, estos modelos no están tan bien caracterizados como los ya descritos. Sin embargo, una discusión de los modelos de dolor neuropático estaría incompleta sin, por lo menos, una breve descripción de las técnicas y de las finalidades de estos modelos.

Lesión isquémica del nervio periférico

La lesión del nervio ciático de los ratones o de las ratas se ha producido mediante una isquemia fotoquímicamente inducida. El colorante fotosensibilizador eritrosina B se inyecta intravenosamente, y el nervio ciático expuesto se irradia con un láser de argón con una emisión a una longitud de onda de 514 nm (Yu et al 2000). Se observó que una exposición de 30 s producía una lesión selectiva de las fibras mielinizadas, y que una exposición de una duración de 2 minutos produciría una lesión tanto en las fibras mielinizadas como en las no mielinizadas (Yu et al 2000). A lo largo del primer día de irradiación, los vasos sanguíneos de la zona epineural y de los fascículos se ocluían. Los axones mostraban signos de inicio de degeneración en el lugar de irradiación (Yu et al 2000). El tejido inflamatorio y fibrótico, la degeneracion wallerina, el edema y la desmielinización eran evidentes en los 7 días siguientes. Aunque los nervios permanecían más delgados de lo normal, había evidencias de reinervación a los 3 meses. Los axones no mielinizados parecían tener una morfología normal, mientras que los axones mielinizados eran más pequeños, con una vaina de mielina delgada (Yu et al 2001). La hiperestesia al tacto suave y al frío era máxima a los 7 días de la lesión, y se resolvía a los 3 meses. Es interesante destacar que se desarrollaron hiperestesias táctiles y al frío sólo cuando estaban afectadas tanto las fibras mielinizadas como las no mielinizadas. La lesión de sólo los axones mielinizados fue insuficiente para producir signos de dolor neuropático (Yu et al 2000). Los signos de comportamiento de dolor espontáneo no fueron evidentes en este modelo.

Ventajas y desventajas de la lesión isquémica del nervio periférico

El nivel de la lesión del nervio puede establecerse ajustando la intensidad o la duración de la exposición al láser. La lesión es constante y reproducible. El respeto de las fibras del nervio ciático evita la hipoalgesia de desaferenciación que se observa en la LCC (Yu et al 2000).

Las desventajas de este modelo incluyen el hallazgo de la falta de evidencia de comportamientos dolorosos espontáneos. Hay un grado desigual de lesión, que depende del tipo de fibra. La lesión a las fibras mielinizadas es mayor que a las no mielinizadas. La duración de la neuropatía está limitada, lo que impide estudios a largo plazo. Por último, la inducción de la neuropatía es más complicada que con métodos quirúrgicos simples.

Entubación del nervio ciático

La entubación del nervio ciático con manguitos de polietileno se desarrolló como una alternativa a la LCC llevada a cabo con suturas, con el objetivo de estandarizar el grado de constricción del nervio ciático (Mosconi & Kruger 1996). Los manguitos de polietileno con diámetros internos de alrededor de 0,75 mm producían signos de comportamiento de dolor neuropático y cambios morfológicos indicativos de lesión del nervio periférico. Una cápsula de tejido conjuntivo se desarrollaba sobre el manguito, junto con inflamación del nervio, en los tres primeros días (Mosconi & Kruger 1996). La traslucencia y la constricción de los nervios, aparente tras la LCC, no se producía después de los manguitos. La degeneración walleriana y la depleción a gran escala de fibras mielinizadas de gran diámetro eran evidentes en los primeros 7 días y siguieron afectadas a lo largo del período de observación de 6 semanas. Por el contrario, las fibras no mielinizadas y las finamente mielinizadas de pequeño diámetro estaban inicialmente disminuidas tras 7 días de la colocación de los manguitos, pero luego sufrían un rebote, de forma que había un aumento neto en el número de los axones de pequeño diámetro a los 14 días tras la colocación de los manguitos, posiblemente debido a la formación de terminaciones colaterales (Mosconi & Kruger 1996). Desde el día 28 al 42 tras la colocación de los manguitos, el número de axones no mielinizados de diámetro pequeño no era significativamente distinto del de los controles, el número de fibras mielinizadas de diámetro pequeño estaba aumentado, y los números de fibras mielinizadas de gran diámetro permanecieron estables (Mosconi & Kruger 1996).

Los cambios en la morfología tras la colocación de los manguitos de polietileno se vieron que eran más constantes que tras la LCC (Mosconi & Kruger 1996). La colocación de los manguitos del nervio ciático producía una marcha anormal y unas posturas defensivas, incluyendo el guardar la pata trasera afectada, la distribución irregular de la carga, y la hiperextensión de la pata con ventroflexión de los dedos (Mosconi & Kruger 1996). Se observó la elevación espontánea de la pata trasera, junto con la mordedura ocasional de las uñas de las patas afectadas. Las ratas con manguitos de polietileno mostraron un aumento de las respuestas a los estímulos mecánicos, incluyendo la vocalización y la lucha prolongada tras la compresión leve de la pata. Estos comportamientos no eran evidentes en los animales controles. Además, el tacto superficial producía unos comportamientos rápidos y repetidos del tipo retroceso (Mosconi & Kruger 1996). Además, los animales afectados también mostraban una alodinia definitiva a los estímulos fríos. Es interesante destacar que se sugirió que las respuestas nociceptivas aumentadas no se correlacionaban con el grado de cambios en la morfología de la fibra nerviosa. Los signos máximos de comportamiento de dolor neuropático se observaban en las 2 semanas posteriores a la lesión, y se resolvían en gran medida a las 4 semanas de la misma (Mosconi & Kruger 1996).

Ventajas y desventajas de la entubación del nervio ciático

La principal ventaja de este modelo es que el nivel de la lesión del nervio está controlado y es más constante, en comparación con la LCC producida por ligaduras sueltas. Una desventaja del modelo es que se lesiona todo el nervio ciático, produciendo así signos máximos de dolor neu-

ropático, incluyendo dolor espontáneo. Sin embargo, y al igual que en la LCC, también hay una considerable desaferenciación y, en consecuencia, una pérdida de las entradas sensitivas no nociceptivas. Además, aunque el grado de lesión del nervio es constante, el desarrollo de signos del comportamiento de dolor neuropático se observó que era variable y de corta duración.

Modelo de neuropatía del VIH inducido por gp120

El dolor neuropático es un hecho frecuente y debilitante asociado con las infecciones por el VIH. Los estudios han sugerido que no es necesaria una infección directa del nervio periférico por el virus para el desarrollo de dolor neuropático. Más bien, se ha visto que la proteína del envoltorio del VIH gp120 se une a epitopos, y activa la microglía y los astrocitos (Herzberg & Sagen 2001, Milligan et al 2000). Se ha visto que la activación de la microglía y de los astrocitos en la médula espinal se asocia con el desarrollo de signos de comportamiento de dolor neuropático, en parte por la abundante producción de citocinas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), eicosanoides, óxido nítrico, aminoácidos excitatorios, y otros mediadores de inflamación y de lesión (Herzberg & Sagen 2001, Milligan et al 2000).

La administración medular de gp120 recombinante producía un aumento de las respuestas del comportamiento a los estímulos térmicos y al tacto superficial en los 30 minutos siguientes a la inyección. Las latencias de la retirada de la pata y los golpecitos de la cola al calor radiante nocivo y los umbrales de respuesta a las sondas de la pata trasera con filamentos de Von Frey estaban significativamente aumentados (Milligan et al 2000). Además, este tratamiento aumentaba también de forma significativa la agitación desencadenada por el tacto, indicado por la agresión, la mordedura y la vocalización en respuesta al roce suave de las patas traseras (Milligan et al 2000). Las inyecciones espinales de la gp120 desnaturalizada por calor no producían efectos similares.

El fluorocitrato y el CNI 1493, que inhiben la función glial a través de diferentes mecanismos, bloqueaba los signos de comportamiento del dolor neuropático provocados por la gp120 (Milligan et al 2000). La aplicación de gp120 al nervio ciático en la parte media del músculo ha producido unos signos de comportamiento de dolor neuropático de larga duración (Herzberg & Sagen 2001). Bandas de celulosa oxidada, de 4 a 8 mm, se saturaban con 0,25 ml de agua que contenía 40 o 400 ng de gp120. Las bandas se usaban para envolver de forma laxa el nervio ciático de las ratas 2 a 3 mm proximal a la trifurcación (Herzberg & Sagen 2001). La inflamación, el edema y la debilidad muscular eran evidentes durante los 5-7 días posteriores a la aplicación de la gp120. En los 2 a 4 días posteriores a la administración, las ratas mostraron claros signos de hiperestesia táctil a la prueba con filamentos de Von Frey, hiperalgesia mecánica a la prueba con un pinchazo agudo, hiperalgesia térmica y alodinia al frío (Herzberg & Sagen 2001). Estos resultados del comportamiento permanecían elevados a lo largo del período de observación de 30 días, con la excepción de la hiperalgesia térmica, que se resolvía en tres semanas (Herzberg y Sagen 2001). El edema y la inflamación axonal, junto con la aparición de inmunotinción para el TNF-α, eran evidentes en el tronco del nervio ciático en los 5 primeros días de la aplicación de gp120, pero se resolvía en 3 semanas. Estos signos no eran evidentes tras la aplicación de albúmina de suero bovino, y eran sugestivos de neuritis (Herzberg & Sagen 2001).

La activación de la gliosis en el asta espinal dorsal se observaba con inmunotinción para la proteína fibrilar acídica de la glía (PFAG), que estaba significativamente elevada en los 5 primeros días de la aplicación de gp120 al nervio ciático, y que permanecía elevado a lo largo de los 30 días del estudio. La inmunorreactividad de la PFAG se vio primariamente en L4-L5, los niveles de médula espinal inervados por el nervio ciático. Observaciones similares se hicieron con el marcador de la microglía, OX-42 (Herzberg & Sagen 2001).

Estos estudios indican que la aplicación periférica de la proteína del envoltorio del VIH gp120 puede producir una situación de dolor neuropático que parece ser independiente de la noxa inicial al nervio, y no parece que se deba a una inflamación neurogénica directa (Herzberg & Sagen 2001, Milligan 2000). Es posible que la gp120 o mediadores inflamatorios liberados por la exposición a la gp120 sean transportados a la médula espinal para iniciar una cascada pronociceptiva. Aunque existen considerables evidencias de que la activación de la microglia y de los astrocitos puede producir una situación de dolor neuropático, no está claro si la aparición de evidencias de activación glial tras la exposición a gp120 es causal o si es una respuesta a otros acontecimientos en el asta posterior (Herzberg & Sagen 2001, Milligan 2000).

Ventajas y desventajas del modelo de neuropatía del VIH inducido por gp120

Una consideración importante para el desarrollo de este modelo de dolor neuropático es el hecho de que aparenta una enfermedad clínica significativa. Según esto, este modelo representaría un abordaje racional al estudio de mecanismos relacionados con la neuropatía del VIH. Sin embargo, este modelo de dolor neuropático no permite el estudio de patologías neuronales directas sino que depende de una cascada compleja y todavía mal conocida de factores relacionados con la inflamación y con las respuestas inmunes. Como ejemplo, todavía no se conoce si la activación de estas células es una causa de actividad pronociceptiva dentro de la médula espinal, o si es una respuesta a la agresión inicial al nervio ciático y la expresión de PFAG. Las respuestas inflamatorias transitorias vistas en el nervio periférico sugieren que los procesos inflamatorios pueden contribuir a la iniciación de las hiperestesias, mientras que el mantenimiento del dolor neuropático se puede deber a otros mecanismos (Milligan et al 2000). Sin embargo, todavía puede ser difícil distinguir los mecanismos neuropáticos de los mecanismos inflamatorios, porque no se sabe si la activación glial espinal y la liberación de mediadores inflamatorios lleva al dolor neuropático o son sintomáticos de neuropatología de la médula espinal (Milligan et al 2000).

MODELOS DE LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL DE DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL

Además de la lesión del nervio periférico, los signos de comportamiento de dolor neuropático pueden ser evidentes tras la lesión del nervio que se produce dentro del sistema nervioso central. La lesión traumática de la médula espinal puede producirse como consecuencia de muchas circunstancias, incluyendo, por ejemplo, contusiones graduadas debidas a traumatismos o a isquemia. Se han desarrollado modelos de lesión isquémica de la médula espinal, incluyendo la inyección medular de los aminoácidos excitatorios ácido quiscuálico y calínico. Estos y otros modelos relacionados proporcionan una contribución significativa a la comprensión de los estados de dolor neuropático centralmente mediados y se discuten de forma detallada en el Capítulo 66 de este volumen.

MECANISMOS DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Una característica importante de los modelos de dolor neuropático descritos aquí es su relativa validación por correlación positiva de la eficacia de los fármacos que han mostrado clínicamente tener eficacia en el dolor neuropático, así como el fallo en estos modelos de otras clases de fármacos que no muestran eficacia clínica (véase Tabla 59.1). Se debería hacer hincapié en que, a pesar de que varios de los muchos rasgos positivos de estos modelos de dolor neuropático han sido importantes a la hora de mejorar nuestro conocimiento de la situación clínica, estos modelos se apoyan mucho en las respuestas de comportamiento de los estímulos provocados. Los modelos no predicen fácilmente el dolor espontáneo, y esto es una limitación importante, dado que los mecanismos de dolor provoca-

Tabla 59.1 • Sensibilidad de los modelos animales comunes en situaciones de dolor neuropático por varias posibles intervenciones terapéuticas

	Eficacia[a]						
Modelo	Morfina sistémica	Morfina raquídea	Anestésicos locales o bloqueadores de los canales del sodio	AINE o inhibidores COX[b]	Antagonistas NMDA	Cannabinoides	Gabapentina
Neuroma[c]	(–) Autotomía[1]	(–) Autotomía[2]	(–) Autotomía[3]	Desconocido	(+) Autotomía[4]	(+) Autotomía[5]	Desconocido
Ligadura parcial del ciático[d]	Desconocido	(+) Dolor espontáneo[6], (+) térmico[7]	Desconocido	(–) Mecánico, (–) térmico[8]	Desconocido	(+) Térmico, (+) mecánico, (+) táctil[9]	(+) Táctil[10]
Lesión por constricción crónica del nervio ciático[e]	(+) Térmico, (+) mecánico, (+) frío[11–13]	(+) Térmico[7,14]	(+) Térmico, (–) mecánico[11]	(–) Térmico, (–) mecánico[11]	(+) Térmico[15], (+) mecánico[11]	(+) Térmico, (+) mecánico[11]	(+) Térmico, (+) mecánico[11], (+) frío[9]
Ligadura del nervio raquídeo[f]	(+) Táctil, térmico[16,17]	(–) Táctil, (+) térmico[16,17]	(+) Táctil, (+) térmico[18]	(–) Táctil, (–) térmico[19]	(+) Térmico, (+) táctil[20]	(+) Táctil, (+) térmico[21]	(+) Táctil, (+) térmico[22]
Lesión del nervio respetado[g]	(+) Táctil, (+) frío[23,24]	(+) Táctil, (+) frío[23,24]	(+) Táctil, (–) frío[23,24]	(–) Térmico, (–) mecánico, (–) táctil, (–) frío[25]	(–) Táctil, (–) frío[23,24]	Desconocido	(+) Táctil, (–) frío[23,24]
Taxol[h]	(+) Táctil[26]	Desconocido	Desconocido	Desconocido	(–) Táctil[26]	Desconocido	Desconocido
Vincristina[h]	(+) Táctil[27]	Desconocido	(+) Táctil[27]	Desconocido	(–) Táctil[27]	Desconocido	(+) Táctil[27]
Estreptozocina[i]	(+) Mecánico[28]	Desconocido	(+) Mecánico[29]	(–) Mecánico[29]	(+) Mecánico[28]	(+) Mecánico[30]	Desconocido

[a] *Eficacia de los tratamientos farmacológicos frente a la hiperalgesia a los estímulos nocivos térmicos y mecánicos, y contra la hiperestesia de los estímulos táctiles inocuos; (+), eficacia; (–), falta de eficacia. La capacidad de las distintas clases de fármacos para aliviar las respuestas de comportamiento indican que la alodinia a los estímulos fríos y los comportamientos sugestivos de dolor espontáneo también están resumidos.*

[b] *AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; COX, ciclooxigenasa.*

[c] *Sección del nervio ciático y posterior formación del neuroma.*

[d] *Aproximadamente, entre un tercio y la mitad del nervio ciático está ligado.*

[e] *Se lleva a cabo mediante la colocación de cuatro suturas de cromo, de forma laxa, alrededor del nervio ciático, y permitiendo que el edema y la inflamación neurogénica estrangulen el nervio.*

[f] *Los nervios raquídeos L5 y L6 están estrechamente ligados.*

[g] *Se hace mediante la sección y la ligadura de las ramas del peroneo común y del tibial del nervio ciático, mientras se respeta el nervio sural.*

[h] *Neuropatía producida por el agente quimioterápico.*

[i] *Neuropatía diabética producida por una ablación selectiva de las células de los islotes pancreáticos*

Bibliografía: [1]Yamamoto & Mizuguchi (1991), [2]Puke & Wiesenfeld-Hallin (1993), [3]Luo & Wiesenfeld-Hallin (1995), [4]Seltzer et al (1991), [5]Zeltser et al (1991), [6]Levy et al (1994), [7]Yamamoto & Sakashita (1999), [8]Seltzer & Shir (1988), [9]Fox et al (2001), [10]Pan et al (1999), [11]De Vry et al (2004), [12]Lee et al (1994), [13]Jasmin et al (1998), [14]Mao et al (1995), [15]Mao et al (1993), [16]Bian et al (1995), [17]Lee et al (1995), [18]Chaplan et al (1995), [19]Lashbrook et al (1999), [20]Chaplan et al (1997), [21]Ibrahim et al (2003), [22]Hunter et al (1997), [23]Erichsen et al (2003), [24]Erichsen & Blackburn-Munro (2002), [25]Broom et al (2004), [26]Flatters & Bennett (2004), [27]Nozaki-Taguchi et al (2001), [28]Malcangio & Tomlinson (1998), [29]Courteix et al (1994), [30]Dogrul et al (2004).

do y espontáneo tras la lesión del nervio pueden ser distintos, y las estrategias de tratamiento también son diferentes. El dolor espontáneo, especialmente el dolor urente, es un problema clínico importante y puede no estar relacionado con una mayor sensibilidad a los comportamientos provocados por estímulos nocivos o no nocivos en animales. Independientemente de esta importante limitación, han aparecido múltiples mecanismos de estado neuropático con importancia potencial para la patología clínica a partir de estos modelos animales, y se resumen a continuación.

Nociceptores periféricos

Disfunción de las fibras aferentes

Numerosas evidencias indican que la disfunción de las fibras del nervio periférico lesionadas o adyacentes a las lesionadas (pero que pueden tener propiedades alteradas) es un mecanismo importante del dolor neuropático. La formación del neuroma asociado con la sección del nervio da lugar a descargas espontáneas ectópicas en el lugar de la lesión (Devor 1991, Devor & Govrin-Lippmann 1979, Devor & Wall 1976, Wall & Gutnick 1974a). La palpación o la distorsión mecánica del neuroma produce sensaciones que oscilan entre mínimas disestesias y dolor que, a menudo, se refiere a la región previamente inervada, y el dolor provocado está abolido por los anestésicos locales (Wall & Gutnick 1974b).

La sensibilización de los nervios periféricos también fue sugerida por las descargas ectópicas espontáneas generadas en los ganglios de la raíz dorsal del nervio lesionado que permanecían tras la excisión del neuroma (Bennet 1993, Kirk 1974, Koltzenburg et al 1994). Los registros electrofisiológicos llevados a cabo en los haces del nervio ciático tras la lesión experimental del nervio en la rata también demostraron descargas espontáneas ectópicas desde la región de la lesión (Chen & Devor 1998, Tal & Eliav 1996). Las fibras nerviosas no lesionadas de los nervios adyacentes también parecen contribuir a la situación de dolor. Las descargas espontáneas en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal proceden de células tanto de nervios lesionados como intactos (Michaelis et al 2000). La sección del nervio raquídeo de L5 daba lugar a la actividad espontánea de las fibras C en el nervio raquídeo de L4 (Wu et al 2001). Los registros

de fibras C no lesionadas en las preparaciones de nervio-piel de los monos con LNR L6 también mostraron un aumento de la actividad espontánea (Ali et al 1999). La degeneración walleriana de las fibras mielinizadas lesionadas y espontáneamente activas puede excitar a las fibras no mielinizadas a través de la mezcla que se produce dentro del tronco del nervio ciático (Wu et al 2001, 2002). Además, la degeneración walleriana tras la LNR puede producir la liberación de factores pronociceptivos en el tejido diana, y de citocinas a lo largo del nervio periférico, sensibilizando así a las terminaciones de los nervios adyacentes de las fibras nerviosas no lesionadas, y excitando y produciendo un foco ectópico en las fibras C adyacentes no lesionadas (Li et al 2000).

Una hipótesis importante que puede estar detrás del aumento de descarga de los nervios periféricos tras la lesión tiene relación con la distribución de los canales del sodio. Los análisis ultraestructurales de los neuromas sugerían que la acumulación de los canales del sodio en los bulbos terminales puede ser responsable de una actividad eléctrica asociada con descargas ectópicas (Fried et al 1991). Los agentes que bloquean los canales del sodio sensibles al voltaje también bloquean la electrogénesis de la actividad de disparo del neuroma anormal (Matzner & Devor 1994). Los registros electrofisiológicos de los haces de nervios lesionados o de ganglios de la raíz dorsal mostraron descargas ectópicas que procedían del neuroma y de los ganglios de la raíz dorsal; estas descargas estaban atenuadas de forma dependiente de la dosis por la lidocaína intravenosa (lignocaína; Omana-Zapata et al 1997). Se concluyó que la acumulación de canales del sodio localizados en el lugar de la lesión del nervio y en los ganglios de la raíz dorsal desempeña un papel importante en la génesis del dolor neuropático (Omana-Zapata et al 1997).

Dos subtipos de canales del sodio, $Na_v1.3$ y $Na_v1.8$, se han propuesto como de particular importancia para el dolor neuropático. La regulación al alza de $Na_v1.3$ en el nervio periférico lesionado se cree que favorece la descarga ectópica en el nervio lesionado, y puede ser importante para el dolor espontáneo asociado con la lesión. La hiperactividad continua de la entrada aferente puede inducir un estado de sensibilización de las neuronas raquídeas a la entrada aferente. Una papel crítico del $Na_v1.8$ en el dolor neuropático se postula a partir de la observación de que la destrucción de este subtipo de canal en los ganglios de la raíz dorsal era suficiente tanto para prevenir como para revertir el dolor inducido por la lesión del nervio en ratas tras la LNR L5-L6 (Lai et al 2002, Porreca et al 1999). El principal sitio de acción del antisentido al $Na_v1.8$ parecen ser las neuronas del ganglio de la raíz dorsal adyacente no lesionada de L4, que muestran un aumento significativo en la proteína del canal de Na_v 1.8 y su corriente mediada a lo largo del nervio ciático (Gold et al 2003). Por lo tanto, la actividad de $Na_v1.8$ a lo largo de los axones no lesionados puede ser necesaria para la expresión del dolor neuropático en la rata lesionada (Gold et al 2003, Lai et al 2000, 2002, Porreca et al 1999). Una redistribución del $Na_v1.8$ a lo largo del nervio ciático lesionado se ha observado también en el modelo CCI de dolor neuropático (Novakovi et al 1998), y la inmunorreactividad del $Na_v1.8$ es evidente en los tejidos de los nervios periféricos de los pacientes con dolor neuropático crónico (Coward et al 2000).

Fibras aferentes que median en la hiperalgesia y en la hipersensibilidad táctil

Numerosas evidencias sugieren que las fibras mielinizadas de gran diámetro, que habitualmente transmiten estímulos táctiles no nocivos, intervienen en las sensaciones de hiperalgesia mecánica y de alodinia en la situación de lesión del nervio. Los estudios clínicos que emplearon diferentes bloqueos del nervio mediante isquemia localizada o aplicación de anestésicos locales mostraron que los aferentes mielinizados primarios Aβ median en la hiperalgesia mecánica (Campbell et al 1988). El bloqueo diferencial inducido por la compresión del nervio radial en pacientes con lesión del nervio o expuestos al dolor quimiogénico experimental (capsaicina) demostró que el dolor inducido por el tacto suave estaba mediado a través de fibras Aβ, mientras que el dolor térmico estaba mediado a través de las fibras no mielinizadas C (Koltzenburg et al 1992, 1994). Esta interpretación se apoya en los datos de estudios en animales.

La morfina intratecal revertía la hipersensibilidad térmica inducida por la lesión del nervio, pero no la hipersensibilidad táctil (Bian et al 1995, Lee et al 1995). El tratamiento sistémico con resiniferatoxina, una neurotoxina selectiva de las fibras C, evitaba de forma irreversible la hipersensibilidad térmica inducida por la lesión del nervio, sin alterar la hiperrespuesta táctil (Ossipov et al 1999). La alodinia mecánica provocada por los filamentos de Von Frey se bloqueaba por la morfina o por la pregabalina sistémica, mientras que la alodinia en respuesta al tacto suave estaba bloqueada sólo por pregabalina en los animales con LNR (Field et al 1999). Basados en estos estudios, se sugirió que la alodinia dinámica estaba mediada por fibras Aβ (Field et al 1999). Estas observaciones también son compatibles con la posibilidad de que la hipersensibilidad térmica inducida por la lesión del nervio esté mediada a través de fibras nociceptivas C, que expresan receptores opioides, mientras que la hipersensibilidad táctil puede estar mediada por fibras A de gran diámetro, que no es probable que expresen receptores opioides (Zhang et al 1998).

La preponderancia de las fibras espontáneamente activas tras la lesión del nervio periférico son las fibras Aβ y Aδ (> 80%), y las fibras C constituyen una pequeña proporción (0-30%) de la población activa (Kajander & Bennett 1992). Por esto, tanto las fibras mielinizadas de gran diámetro Aβ como las fibras C no mielinizadas pueden alterar sus características de disparo tras la lesión del nervio periférico, y ambos tipos de fibras pueden desempeñar, por tanto, un papel crítico, pero diferente, en la manifestación del dolor neuropático.

Sensibilización del asta posterior

Una interpretación importante en lo que respecta a las entradas aferentes en la médula espinal es que éstas hacen que al asta dorsal se sensibilice a las entradas aferentes, llevando así a un estado de sensibilización raquídea. La sensibilización raquídea está relacionada con el fenómeno demostrado de sumación (*wind-up*), en el que los estímulos nocivos aplicados a la piel aumentan también la excitabilidad de las unidades del asta posterior, de forma que las respuestas a posteriores estímulos están exageradas (Chapman et al 1998, Mendell & Walsh 1965, Ren 1994, Ziegler et al 1999).

La estimulación repetitiva de las fibras C produce unos reflejos de flexión prolongados en ratas (Herrero et al 2000, Wall & Woolf 1986). Las descargas aferentes espontáneas persistentes tras la lesión del nervio periférico se cree que también producen un estado de sensibilización similar, lo que lleva a un aumento del dolor (Herrero et al 2000, Seltzer et al 1991, Wall & Woolf 1996). Por otra parte, en los modelos experimentales de animales de lesión del nervio, las descargas espontáneas que se observan en el nervio periférico lesionado se asocian predominantemente con las fibras Aβ, que no producen fenómeno de sumación, lo que sugiere que deben producirse otros mecanismos en el asta posterior para facilitar la sensibilización espinal tras la lesión del nervio (Chapman et al 1998, Suzuki et al 2000). Las ratas muestran un aumento de actividad espontánea de las unidades del asta posterior de la médula tras la lesión nerviosa (Chapman et al 1998, Suzuki et al 2000). Además, la función estímulo-respuesta de neuronas de amplio rango dinámico (APR) (*wide dynamic range*) en respuesta a estímulos táctiles, pero no térmicos, aplicado dentro del campo receptivo estaba desviado a la izquierda (Pertovaara et al 1997). También hay un aumento significativo del campo receptivo en respuesta a estímulos mecánicos no nocivos, pero probablemente no a estímulos nocivos, lo que puede ser indicativo de sensibilización espinal (Suzuki et al 2000). La sensibilización espinal se refleja también en la inducción de la expresión de Fos en el asta dorsal de la médula en los golpes suaves repetidos de la pata lesionada, con un patrón de distribución que sugiere entradas nocivas (Catheline et al 1999). El mismo estímulo no tiene efecto en animales sanos.

Características morfológicas e histoquímicas del asta medular posterior tras la lesión del nervio

Formación de terminaciones. Una hipótesis que ha recibido una atención considerable era que, debido a que el procesamiento sensorial de los estímulos táctiles leves suele estar mediado por fibras Aβ de gran diámetro, las terminaciones colaterales de estos aferentes tras la lesión podrían formar sinapsis aberrantes con neuronas de segundo orden del tracto espinotalámico, dando lugar a alodinia táctil (Woolf et al 1992). La hipótesis era insatisfactoria porque las terminaciones neuronales no se correlacionaban temporalmente con el desarrollo o el mantenimiento del dolor neuropático tras la lesión del nervio. Además, posteriormente se observó que el marcador inmunohistológico que se pensaba que marcaba específicamente las fibras Aβ también marcaba las fibras C tras la lesión (Shehab et al 2003). Los estudios sugerían que las terminaciones axonales inducidas por la lesión del nervio en la lámina II de la médula espinal es mínima (Bao et al 2002).

Pérdida de interneuronas inhibitorias. La observación de neuronas oscuras tras la lesión del nervio periférico se interpretó como evidencia de muerte celular, y se sugirió que la desinhibición por la pérdida de interneuronas espinales inhibitorias, como las que expresan GABA, podía estar detrás de la sensibilización espinal (Hama et al 1994). Las primeras evidencias en apoyo de esta hipótesis incluyen una disminución del número de neuronas inmunorreactivas para GABA o contenido espinal de GABA (Castro-Lopes et al 1993), la reversión de las situaciones de comportamiento doloroso por la administración espinal de GABA en las 2 semanas siguientes a la lesión del nervio periférico, o la implantación espinal de células que expresan GABA (Eaton et al 1999), una pérdida de transmisión GABAérgica, una reducción en la descarboxilasa del ácido glutámico que sintetiza GABA, y la evidencia de apoptosis en la médula espinal (Moore et al 2002). Esta interpretación se ha cuestionado recientemente por un análisis estereológico detallado y cuantitativo del asta posterior de las ratas con lesiones del nervio (Polgar et al 2003). No había diferencias en las proporciones de neuronas que mostraban inmunorreactividad para la glicina o el GABA cuando se comparaban los lados ipsolaterales y contralaterales a la lesión del nervio, y las proporciones no eran diferentes de las que se observaban en las ratas ficticiamente operadas o en las ratas vírgenes. Además, no había cambios en la inmunotinción para GABA o para glicina en el neurópilo de las láminas I-III del asta posterior tras la LCC (Polgar et al 2003). La desinhibición de la médula espinal también se propuso que podía producirse como respuesta a la inhibición de la isoforma α3 del receptor de la glicina (Harvey et al 2004).

Los estudios recientes establecieron que el receptor de la glicina α3 se encontraba sólo en las láminas superficiales del asta dorsal de la médula, y coincide con la distribución de las terminales centrales de los nociceptores aferentes primarios (Harvey et al 2004). Los ratones genéticamente alterados que no expresan el receptor de la glicina α3 no desarrollaban signos de comportamiento de sensibilización espinal en respuesta a la inflamación periférica (Harvey et al 2004). Además, la prostaglandina E_2 atenuaba las corrientes inhibitorias postsinápticas mediadas por el receptor de la glicina α3, y esta atenuación estaba abolida en los ratones *knockout* para el receptor de la glicina α3 (Harvey et al 2004). Se observó que la prostaglandina E_2 produce una fosforilación mediada por la proteína cinasa A del receptor de la glicina α3, lo que, a su vez, atenúa la inhibición postsináptica mediada por la glicina (Harvey et al 2004).

La desinhibición de las neuronas del asta posterior de la médula puede asociarse también con una pérdida de exportador del cloruro potásico postsináptico KCC2 (Coull et al 2003). Las ratas con lesión del nervio periférico mostraron un colapso del gradiente aniónico, junto con una excitabilidad aumentada en las neuronas postsinápticas (Coull et al 2003). Además, una reducción en el KCC2 iba acompañada de una reducción en las corrientes postsinápticas inhibitorias mediadas por GABA (Coull et al 2003). La administración espinal de un bloqueante selectivo del KCC2 o la destrucción del KCC2 con estrategias antisentido, producía un cuadro electrofisiológico similar al que se produce tras la lesión del nervio, junto con el establecimiento de respuestas de comportamiento indicativas de dolor neuropático (Coull et al 2003).

Transportador de glutamato. Varías líneas de evidencia otorgan un papel a la excesiva activación de los receptores de glutamato, especialmente a los receptores NMDA y AMPA-cinasa, como un mecanismo de dolor neuropático. La extensión de la activación del receptor de los aminoácidos excitatorios está estrechamente controlada por el transportador de glutamato, que controla los niveles extracelulares de glutamato y aspartato (Sung et al 2003). Según esto, una reducción en la actividad transportadora de glutamato lleva a una hiperactivación de los receptores de los aminoácidos excitatorios, que puede producir cambios neuroplásticos relacionados con la neuropatía y la excitotoxicidad (Sung et al 2003). Se ha observado que los transportadores espinales de glutamato están inicialmente regulados al alza tras la lesión del nervio, seguidos de una regulación a la baja (Sung et al 2003) que puede dar lugar a una hiperexcitabilidad del asta dorsal posterior a través del exceso de la actividad de aminoácidos excitatorios. Se ha sugerido que la regulación al alza inicial de los transportadores de glutamato puede representar una función neuroprotectora compensatoria, aunque incompleta.

Regulación al alza de la dinorfina espinal. Los aumentos ipsolaterales significativos en la inmunorreactividad de tipo dinorfina en las láminas I-II y V-VII del asta posterior se producen en los 5 días siguientes a la lesión del nervio periférico; los niveles alcanzan un pico alrededor de los 10 días poslesión, y permanecen elevados durante por lo menos 20 días (Malan et al 2000). Estos aumentos en la dinorfina espinal se extienden rostral y caudalmente más allá de las zonas de entrada de los nervios raquídeos lesionados (Malan et al 2000). La lesión del nervio induce aumentos similares en la dinorfina espinal en ratones (Gardell et al 2004). Es importante destacar que una cepa de ratones (129S6) que no desarrollan signos de comportamiento de dolor neuropático no muestran unos niveles elevados de dinorfina espinal tras la LNR (Gardell et al 2004). La dinorfina espinal elevada es, por tanto, un marcador neuroquímico fiable asociado con la lesión del nervio periférico.

La inyección espinal de dinorfina A produce unas hiperestesias táctiles de larga duración que no se bloquean por naloxona (Vanderah et al 1996). Además, los fragmentos *des*-tirosil de la dinorfina A, que tienen escasa afinidad por los receptores opioides, producen unos efectos similares a los de la dinorfina A, lo que sugiere que las acciones pronociceptivas de la dinorfina espinal están expresadas mediante un mecanismo no opioide. La dinorfina puede favorecer la nocicepción al aumentar la liberación de transmisores excitatorios desde los nervios terminales. Los estudios que emplean la microdiálisis in vivo del líquido cefalorraquídeo mostraban que la administración de NMDA, dinorfina $A_{(1\text{-}17)}$ o dinorfina $A_{(2\text{-}17)}$ en la médula espinal lumbar producía una liberación de larga duración de la prostaglandina E_2, glutamato y aspartato (Koetzner et al 2004). La dinorfina puede, por tanto, favorecer la sensibilización espinal mediante el aumento de liberación de prostaglandina E_2, que posteriormente puede aumentar la liberación de transmisores excitatorios desde los terminales aferentes primarios (Koetzner et al 2004). La dinorfina puede inducir directamente la liberación de aminoácidos excitatorios, lo que a su vez favorece una mayor liberación de transmisores desde los terminales aferentes primarios y la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal nociceptoras de segundo orden.

Se ha demostrado que la liberación estimulada por capsaicina de CGRP estaba potenciada por la dinorfina en cortes de médula espinal in vitro (Gardell et al 2003). De forma similar, la dinorfina facilitaba la liberación de sustancia P provocada por capsaicina desde los cortes del tallo cerebral, un efecto bloqueado por MK-801 pero no por los antago-

nistas opioides (Arcaya et al 1999). El tejido espinal de ratas con lesión del nervio demostró un aumento de liberación de CGRP inducido por capsaicina que se normalizaba por antisuero frente a dinorfina $A_{(1-17)}$ (Gardell et al 2003). Esto último sugería que la regulación al alza y, presumiblemente, la liberación aumentada de la dinorfina espinal endógena es esencial en la neurotransmisión aferente primaria aparentemente aumentada tras la lesión del nervio.

Existen considerables evidencias de que la dinorfina espinal endógena actúa para mantener el dolor neuropático crónico. La inyección espinal de antisuero frente a la dinorfina $A_{(1-17)}$ bloqueaba las hiperestesias táctiles y térmicas en ratas o en ratones con lesión del nervio (Gardell et al 2004, Wagner & Deleo 1996). La eficacia de la morfina espinal en las ratas con lesión del nervio se restablecía con la administración de antisuero frente a dinorfina $A_{(1-17)}$ (Bian et al 1999). En la cepa de ratones transgénicos que tiene una mutación nula de la prodinorfina, la lesión del nervio precipita sólo una hiperalgesia inicial transitoria y alodinia (Gardell et al 2004). La pérdida de las situaciones de dolor anormal persistente en ausencia de dinorfina endógena justifica aún más un papel causal de la dinorfina espinal en el mantenimiento del dolor neuropático, mientras que la fase precoz de la hiperalgesia y la alodinia tras la lesión del nervio es dependiente de la dinorfina espinal. Esto último es compatible con el retraso del inicio en la regulación al alza de la dinorfina espinal, observada tras la lesión del nervio. Por último, las manipulaciones farmacológicas y quirúrgicas que bloquean la regulación al alza de la dinorfina espinal también previenen el dolor neuropático experimental y el aumento de liberación provocada de transmisores excitatorios desde la médula espinal.

Proyecciones ascendentes: el papel de la entrada de la fibra larga

Como se comentó anteriormente, existen numerosas evidencias que indican que la hiperestesia táctil está mediada, probablemente, a través de fibras Aβ mielinizadas de gran diámetro. Estas fibras envían colaterales al asta dorsal, pero también ascienden directamente en las columnas dorsales para hacer sinapsis en los núcleos del tallo cerebral, incluyendo el núcleo gracilis, que recibe entradas desde los aferentes de las piernas. La estimulación eléctrica del nervio ciático en la fuerza de las fibras aferentes Aβ induce la expresión de *c-fos* en el núcleo gracilis tras la lesión del nervio (Shortland & Molander 1998). Las lesiones de las columnas dorsales no bloquean los comportamientos nociceptivos cutáneos en las ratas (Palacek et al 2002) o el dolor cutáneo en los pacientes (Hirshberg et al 1996). Sin embargo, la interrupción de la columna dorsal ipsolateral (pero no contralateral) a la lesión del nervio espinal producía una ablación completa de la hiperestesia táctil (Sun et al 2001). Además, la microinyección de lidocaína en el núcleo gracilis ispilateral, pero no en el contralateral, al nervio periférico bloqueaba las hiperestesias táctiles, pero no las térmicas (Ossipov et al 2002, Sun et al 2001).

Papel del neuropéptido Y en la vía de la columna dorsal

Las hiperestesias táctiles mediadas a través de las columnas dorsales pueden estar relacionadas con la nueva aparición del neuropéptido Y en los ganglios de la raíz posterior. Esta posibilidad es especialmente sorprendente, porque el neuropéptido Y no se encuentra en los ganglios normales de la raíz dorsal. La inmunorreactividad para el neuropéptido Y se detectaba en neuronas de todos los tamaños de los ganglios de la raíz dorsal y en las terminales aferentes primarias dentro de las láminas III-V del asta posterior, tras la sección del nervio ciático, y no existía en las ratas operadas ficticiamente o en las ratas vírgenes (Wakisaka et al 1991). Tanto la inmunorreactividad para el neuropéptido Y como el ARNm para el neuropéptido Y se detectaban, fundamentalmente, en las neuronas de tamaño medio y grande de los ganglios de la raíz dorsal ipsolaterales a la sección del nervio ciático (Zhang et al 1993). Nuevas apariciones similares del neuropéptido Y o del ARNm del neuropéptido Y se detectaron en los ganglios de la raíz dorsal ipsolaterales, no contralaterales, y en las terminales de las fibras Aβ tras la lesión del nervio (Wakisaka et al 1992). La inmunorreactividad para el neuropéptido Y no se observaba en las láminas externas (I-II) del asta posterior, y se detectaba en menos del 2% de las neuronas de diámetro medio de los ganglios de las raíces posteriores dorsales (Wakisaka et al 1992). La lesión del nervio raquídeo L5-L6 producía una expresión nueva similar de inmunorreactividad para el neuropéptido Y en las neuronas de tamaño medio y grande de los ganglios de la raíz dorsal en el asta posterior de la médula, y también un acúmulo en los nervios raquídeos proximales a la ligadura (Ossipov et al 2002). Tomado todo junto, estos datos indican que la lesión del nervio da lugar a una síntesis preferente de neuropéptido Y en los mecanorreceptores de bajo umbral muy comprometidos de Aβ y de algunos aferentes sensitivos Aδ, pero no en las fibras nociceptivas C (Wakisaka et al 1992).

Las regiones diana de las fibras de gran diámetro, el núcleo gracilis y el núcleo cuneatus, no contienen habitualmente neuropéptidos (Zhang et al 1993). Sin embargo, tras una lesión del nervio periférico, hay una regulación al alza de la inmunorreactividad del neuropéptido Y en el núcleo gracilis ipsolateral pero no contralateral (Ossipov et al 2002, Zhang et al 1993). La regulación al alza del neuropéptido Y en el núcleo gracilis y en el asta posterior procede de los ganglios de la raíz posterior, porque la inmunorreactividad está bloqueada por la rizotomía, y la expresión de neuropéptido Y en el núcleo gracilis también estaba bloqueada por lesiones ipsolaterales, pero no contralaterales, a las columnas dorsales (Ossipov et al 2002). Esto último bloqueaba también las hiperestesias táctiles pero no las térmicas. La microinyección de lidocaína, el antisuero frente al neuropéptido Y, los antagonitas del receptor del neuropéptido Y no selectivos, o el antagonista del receptor Y_1 BIBO 3304 en el núcleo gracilis ipsolateral del LNR bloqueaban la hiperestesias táctiles, pero no las térmicas (Ossipov et al 2002). Por el contrario, la microinyección del neuropéptido Y en el núcleo gracilis producía hiperestesias táctiles, pero no térmicas (Ossipov et al 2002). Estas observaciones indican que las hiperestesias táctiles tras la lesión del nervio están ligadas a las entradas de los aferentes Aβ al núcleo gracilis, y que estas hiperestesias pueden estar mediadas a través de la nueva expresión del neuropéptido Y disponible para la liberación en el núcleo gracilis. También sugieren una maduración diferencial de las hiperestesias táctiles y térmicas, debida a la lesión del nervio, por lo menos a nivel bulbar.

Modulación descendente desde el tronco cerebral: facilitación descendente

La médula ventromedial rostral (MVR) es bien reconocida como un transmisor importante en la modulación de las entradas nociceptivas a nivel de la médula espinal. Junto con su largamente reconocida función como una fuente importante de los controles inhibitorios bulboespinales, se cree que la MVR facilita también la entrada de las señales de dolor (para revisiones, véase Fields 2002, Heinricher et al 2003). Existen considerables evidencias que indican que las influencias facilitadoras descendentes desde la MVR contribuyen a los estados de dolor crónico, y pueden estar detrás del desarrollo de las hiperestesias táctiles y térmicas (Fields 2002, Heinricher et al 2003, Porreca et al 2002). Tanto la inhibición como la facilitación de los reflejos nociceptivos espinales del comportamiento se han producido mediante estimulación eléctrica o química de la MVR (Urban & Gebhart 1999). De forma similar, la estimulación de la MVR puede aumentar o inhibir las respuestas de las neuronas ARD y de las neuronas espinales específicas de los nociceptores en respuesta a estímulos nocivos (Urban & Gebhart 1999). Es importante destacar que las entradas nociceptivas activan las neuronas facilitadoras del dolor de la MVR, lo cual favorece una mayor nocicepción, manteniendo el estado de dolor crónico (Gebhart 2004, Porreca et al 2002).

Se han identificado y clasificado poblaciones fisiológicamente distintas de neuronas de la MVR, como células en on, off y neutras (Fields & Basbaum 1999, Heinricher et al 1989). Las células off están tónicamente activas y hacen una pausa al disparar inmediatamente antes de la retirada de los animales de los estímulos nocivos térmicos, mientras que las células on aceleran el disparo inmediatamente antes de que se produzcan los reflejos nociceptivos. La actividad de las células off se correlaciona con la inhibición de la entrada nociceptiva y la respuesta nocidefensiva, y estas neuronas pueden ser el origen de la inhibición descendente de las entradas nociceptivas (Field & Basbaum 1999, Heinricher et al 1989). Por el contrario, las características de respuesta de las células on sugieren que estas neuronas son el origen de la facilitación descendente de la nocicepción (Field & Basbaum 1999, Heinricher et al 1989). Según esto, las manipulaciones que facilitan las respuestas a los estímulos nociceptivos aumentan también la actividad de la célula on (Field & Basbaum 1999). En la actualidad, está generalmente aceptado que el bucle espino-bulbo-espinal puede ser importante para el desarrollo y el mantenimiento de los comportamientos de dolor exagerado producidos por estímulos periféricos nocivos (p. ej., hiperalgesia) o no nocivos (p. ej., alodinia) (Heinricher et al 2003, Porreca et al 2002).

La activación de los mecanismos facilitadores descendentes desde la MVR es crítica para el mantenimiento de los estados de dolor neuropático comportamental (Heinricher et al 2003, Ossipov et al 2001, Porreca et al 2002). Las respuestas hiperestésicas a los estímulos fríos o táctiles, pero no al calor nocivo, en animales con ligadura del nervio estaban abolidos por la sección o la hemisección ipsolateral de la médula espinal (Kauppila et al 1998). De la misma forma, el dolor neuropático tras el corte del nervio ciático estaba bloqueado por la sección medular (Kauppila et al 1997, Kauppila et al 1998). Los signos de comportamiento del dolor neuropático están bloqueados por la inyección de lidocaína en la MVR (Burgess et al 2002a, Kovelowski et al 2000, Pertovaara et al 1996). En las ratas vírgenes, la microinyección de colecistocinina en la MVR, donde se cree que activa las células (Heinricher & Neubert 2004), producía una hiperalgesia térmica y una alodinia táctil reversible (Kovelowski et al 2000). Es importante destacar que la microinyección del antagonista del CCK2 L 365260 en la MVR producía una reversión de la hiperalgesia térmica establecida y de la alodinia táctil en ratas con LNR L5-L6 (Kovelowski et al 2000). Además, las lesiones quirúrgicas del funículo dorsolateral ipsolateral, el principal conducto de proyecciones espinopetales de la MVR, también abolía los signos del comportamiento del dolor neuropático (Burgess et al 2002a).

Las evidencias electrofisiológicas sugieren que es posible que la población de las neuronas de la MVR que expresan el receptor opioide μ representen células que puedan romper la facilitación descendente (Heinricher & Neubert 2004, Heinricher et al 1992). Se intentó una lesión selectiva de esta población de neuronas de la MVR usando el inhibidor de ribosomas saporina, que se ha visto que se une de forma covalente al potente agonista selectivo del receptor opioide μ dermorfina (Burgess et al 2002a, Porreca et al 2001). La saporina-dermorfina retiene una afinidad de unión similar para los receptores opioides μ (Porreca et al 2002). Por tanto, la microinyección de este conjugado de toxina en la MVR produce una unión de la saporina-dermorfina a los receptores opioides μ en la MVR, y, probablemente, induce la internalización del complejo de la toxina en las células a través de un mecanismo de internalización del receptor.

La citotoxicidad inducida por el complejo de la saporina está completada en 4 semanas (Burgess et al 2002a, Porreca et al 2001). La microinyección de saporina-dermorfina en la MVR previa a la LNR evitaba el desarrollo de dolor neuropático, mientras que la inyección en la MVR del conjugado en las ratas con LNR restablecía progresivamente los umbrales sensitivos a los niveles observados en los animales control (Burgess et al 2002a, Porreca et al 2001). También es importante destacar en este punto que tanto las lesiones dorsolaterales del funículo como la microinyección de saporina-dermorfina en la MVR antes de la lesión del nervio también bloqueaban la regulación al alza de la dinorfina espinal, lo que sugiere que la plasticidad en el asta posterior puede ser secundaria a los cambios en la MVR (Burgess et al 2002a, Porreca et al 2001, 2002). Este concepto está apoyado por la observación de que en ratas con lesiones dorsolaterales del funículo o con microinyecciones de saporina-dermorfina en la MVR hechas antes de la lesión del nervio se muestran hiperestesias táctiles y térmicas en los 2 días siguientes a la LNR, pero estos signos se resuelven espontáneamente en los 7-10 días siguientes, lo que se corresponde con el período de tiempo de regulación al alza de la dinorfina espinal en los animales con lesiones del nervio (Burgess et al 2002b). Además, la microinyección de lidocaína (lignocaína) en la MVR llevada a cabo en los 3 días siguientes a la LNR no bloqueaba las hiperestesias táctiles o térmicas, mientras que las mismas inyecciones hechas 6, 9 o 12 días después de la LNR estaban completamente activas (Burgess et al 2002a). Por último, los ratones con deleciones del gen codificador de la prodinorfina muestran hiperestesias de comportamiento táctiles y térmicas en los 2 días siguientes a la LNR, pero estos signos revierten completamente en los 6 días posteriores a la cirugía (Wang et al 2001). Por el contrario, la camada salvaje mostraba comportamientos de dolor neuropático a lo largo de todo el período de observación de 12 días (Wang et al 2001).

Estos estudios proporcionan experiencias de que es probable que la lesión del nervio periférico se manifieste por lo menos en dos fases. La fase inicial es conducida por las descargas ectópicas espontáneas aumentadas, que finalmente llevan a cambios neuroplásticos en las zonas supraespinales. La consecuencia final de estos cambios es la activación de las influencias facilitadoras sobre la entrada nociceptiva, lo que perpetúa las disestesias asociadas con el dolor crónico, y que puede estar mediada, en parte, a través del contenido aumentado de dinorfina espinal.

Integración en el asta dorsal para mantener el dolor neuropático

Las observaciones descritas implican que el mantenimiento del dolor neuropático depende de los cambios neuroplásticos que incluyen cambios en la actividad y la función de los nervios periféricos, la activación de la facilitación del dolor descendente desde el tronco del encéfalo, y de la plasticidad espinal, incluyendo la regulación al alza de la dinorfina. Colectivamente, estas observaciones sugieren la posibilidad de integración de mecanismos en el asta de la médula espinal. Las evidencias experimentales apoyan esta visión.

La liberación estimulada de neuropéptidos de las preparaciones de la médula espinal o de los cultivos de los ganglios de la raíz dorsal se ha convertido en un arma útil para la valoración de la función de las neuronas peptidérgicas, y puede emplearse para calcular la sensibilidad aumentada a las entradas nocivas (Chen et al 1996). Además, debido a que el potencial receptor transitorio vaniloide V1 (TRPV1) en la médula espinal está restringido a los terminales de los nociceptores primarios aferentes, la liberación provocada por capsaicina de la sustancia P o de CGRP es un abordaje conveniente y utilizado con frecuencia para examinar el aumento de la actividad neuronal en el dolor inflamatorio y neuropático (Chen et al 1996). El tejido obtenido de ratas con LNR muestra un aumento significativo en la liberación provocada por capsaicina de CGRP (Gardell et al 2003). Es importante destacar que la liberación provocada por CGRP no estaba presente 2 días después de la LNR, pero sí lo estaba 10 días después de la LNR, lo que se corresponde con la franja de tiempo sugerida para la regulación al alza de la dinorfina espinal (Gardell et al 2003). Además, la adición de antisuero al medio de perfusión bloqueaba la liberación aumentada, pero no la basal, de CGRP (Gardell et al 2003). Las lesiones de las células que expresan los receptores opioides μ en el BVR, o las lesiones ipsolaterales del funículo dorsolateral, que son las mismas manipulaciones que bloquean la regulación al alza de la dinorfina

espinal y el comportamiento del dolor neuropático tras la lesión del nervio, también bloquean la liberación aumentada de CGRP tras la LNR (Gardell et al 2003). Tomado todo en conjunto, estas observaciones proporcionan evidencias de que los estados de dolor neuropático están mantenidos, por lo menos en parte, por un aumento de la sensibilidad de las neuronas aferentes primarias a los estímulos nocivos, debido a la plasticidad espinal que incluye la regulación al alza de la dinorfina. La hiperactivación persistente de las neuronas del asta dorsal incluso puede producir cambios neuroplásticos supraespinales que dan lugar a la activación de las entradas facilitadoras descendentes en el asta posterior para mantener aumentado el tono excitatorio.

Los estudios recientes han comenzado a valorar la contribución de las proyecciones ascendentes para el mantenimiento del estado de dolor neuropático. La administración espinal de la sustancia P conjugada con saporina (Sp-SAP), producía una reducción marcada en las neuronas que expresan el receptor NK_1 en las astas posteriores de la médula espinal (Nichols et al 1999, Suzuki et al 2002b). Aunque las neuronas que expresan NK_1 representan una parte pequeña de la población neuronal de la lámina I, representan alrededor del 77% de las células que responden a la nocicepción que proyectan supraespinalmente (Cheunsuang & Morris 2000, Nichols et al 1999, Suzuki et al 2002b). La destrucción selectiva (aunque parcial) de las neuronas que expresan NK1 con SP-SAP abolía los signos de comportamiento de hiperestesias táctiles o térmicas en ratas con lesión del nervio periférico o con inflamación de la pata trasera (Nichols et al 1999). Los resultados de este estudio parece que contradicen las observaciones de que la hemisección de la médula espinal contralateral a la lesión del nervio no abolía los signos de comportamiento de dolor neuropático (Bian et al 1998). Sin embargo, la hemisección es una lesión quirúrgica grosera que puede producir cambios neurológicos en sí misma, y además, estos estudios se llevaron a cabo en los 2 días siguientes a la sección, mientras que los estudios SP-SAP se llevaban a cabo durante un período prolongado desde la administración de la toxina y que es probable que representen un estado neuroplástico diferente del sistema nervioso.

Las respuestas de las neuronas ARD de las láminas más profundas han sido registradas (Suzuki et al 2002b). La ablación de las neuronas que expresan NK_1 de las láminas I y III por la administración espinal de SP-SAP resultó en una pérdida de sensibilización de las neuronas ARD. La supresión en respuesta a la estimulación repetitiva de las fibras C también estaba abolida, y había una disminución en la codificación de las respuestas de las neuronas ARD al tacto graduado o al calor (Suzuki et al 2002b). La administración espinal de antagonista del receptor $5\text{-}HT_3$ ondansetrón, que bloquea la actividad del sistema facilitador del dolor serotoninérgico descendente desde el BVR, imita el efecto de la SP-SAP, con la única excepción de abolir la supresión (Suzuki et al 2002b). Además, La SP-SAP producía una reducción de la expresión de Fos en las láminas más profundas, pero no en las superficiales, de la médula espinal, en respuesta a la inyección de formalina, implicando el papel de una facilitación descendente en las neuronas de las capas más profundas (Suzuki et al 2002b). Se ha sugerido que las entradas nociceptivas ascendentes persistentes a través de las neuronas de la lámina I que expresan neurocinina-1 producen la activación de los sistemas facilitadores del dolor descendente que se expresa electrofisiológicamente como una actividad aumentada de las neuronas ARD de las láminas más profundas, y comportamentalmente como hiperestesias táctiles y térmicas (Suzuki et al 2002b). Esta interpretación es compatible con la visión de que las neuronas de la lámina I con receptores NK_1 forman un sistema endógeno para la valoración de la gravedad del dolor y la extensión de la lámina tisular (Cheunsuang & Morris 2000). Conjuntamente, estos hallazgos sugieren la integración de las vías ascendentes con la activación de los sistemas facilitadores del dolor descendente y fibras aferentes para mantener el estado neuropático.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Los modelos animales de estado neuropático han permitido el desarrollo y el examen de las hipótesis mecanísticas de la patología. Mientras estos modelos han sido instrumentos en hacer avanzar nuestro conocimiento, siguen existiendo limitaciones significativas en nuestra capacidad de explorar las características del dolor neuropático, incluyendo especialmente la valoración del dolor espontáneo y sus mecanismos. Es probable que se desarrollen nuevos modelos que puedan explicar este punto. Además, la mayor parte de los modelos se han estudiado y han llegado a conclusiones en momentos relativamente precoces tras la inducción de la situación neuropática. En muy probable que las patologías clínicas neuropáticas pueden evolucionar a lo largo del tiempo, y nuestros modelos animales pueden adaptarse para explorar los mecanismos relacionados con el tiempo del dolor neuropático experimental. Por último, los modelos de la quimioterapia antitumoral probablemente tengan cada vez una significación mayor, ya que pueden ofrecer una visión de los mecanismos y permitir el desarrollo de abordajes en los que se puedan emplear estrategias de prevención de la neuropatía.

Bibliografía

Ahlgren S C, Levine J D 1994 Protein kinase C inhibitors decrease hyperalgesia and C-fiber hyperexcitability in the streptozotocin-diabetic rat. Journal of Neurophysiology 72:684–692

Aley K O, Reichling D B, Levine J D 1996 Vincristine hyperalgesia in the rat: a model of painful vincristine neuropathy in humans. Neuroscience 73:259–265

Ali Z, Ringkamp M, Hartke T V et al 1999 Uninjured C-fiber nociceptors develop spontaneous activity and alpha-adrenergic sensitivity following L6 spinal nerve ligation in monkey. Journal of Neurophysiology 81:455–466

[Anonymous] 1995 NIH Guide 24:15

Arcaya J L, Cano G, Gomez G et al 1999 Dynorphin A increases substance P release from trigeminal primary afferent C-fibers. European Journal of Pharmacology 366:27–34

Authier N, Coudore F, Eschalier A et al 1999 Pain related behaviour during vincristine-induced neuropathy in rats. NeuroReport 10:965–968

Authier N, Gillet J P, Fialip J et al 2000 Description of a short-term Taxol-induced nociceptive neuropathy in rats. Brain Research 887:239–249

Bao L, Wang H F, Cai H J et al 2002 Peripheral axotomy induces only very limited sprouting of coarse myelinated afferents into inner lamina II of rat spinal cord. European Journal of Neuroscience 16:175–185

Bennett G J 1993 An animal model of neuropathic pain: a review. Muscle and Nerve 16:1040–1048

Bennett G J, Xie Y K 1988 A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 33:87–107

Bian D, Nichols M L, Ossipov M H et al 1995 Characterization of the antiallodynic efficacy of morphine in a model of neuropathic pain in rats. NeuroReport 6:1981–1984

Bian D, Ossipov M H, Zhong C et al 1998 Tactile allodynia, but not thermal hyperalgesia, of the hind limbs is blocked by spinal transection in rats with nerve injury. Neuroscience Letters 241:79–82

Bian D, Ossipov M H, Ibrahim M et al 1999 Loss of antiallodynic and antinociceptive spinal/supraspinal morphine synergy in nerve-injured rats: restoration by MK-801 or dynorphin antiserum. Brain Research 831:55–63

Blumenkopf B, Lipman J J 1991 Studies in autotomy: its pathophysiology and usefulness as a model of chronic pain. Pain 45:203–209

Broom D C, Samad T A, Kohno T et al 2004 Cyclooxygenase 2 expression in the spared nerve injury model of neuropathic pain. Neuroscience 124:891–900

Burgess S E, Gardell L R, Ossipov M H et al 2002a Time-dependent descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains, but does not initiate, neuropathic pain. Journal of Neuroscience 2:5129–5136

Burgess S E, Gardell L R, Xie Y et al 2002b Dermorphin–saporin targets descending facilitation in the rostral ventromedial medulla (RVM) to block CCK-induced abnormal pain. In: Program no. 351.11. Society for Neuroscience, Washington

Campbell J N, Raja S N, Meyer R A et al 1988 Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. Pain 32:89–94

Casey E B, Jellife A M, Le Quesne P M et al 1973 Vincristine neuropathy. Clinical and electrophysiological observations. Brain 96:69–86

Castro-Lopes J M, Tavares I, Coimbra A 1993 GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy. Brain Research 620:287–291

Catheline G, Le Guen S, Honore P et al 1999 Are there long-term changes in the basal or evoked Fos expression in the dorsal horn of the spinal cord of the mononeuropathic rat? Pain 80:347–357

Chabal C, Jacobson L, Russell L C et al 1989 Pain responses to perineuromal injection of normal saline, gallamine, and lidocaine in humans. Pain 36:321–325

Chaplan S R, Sorkin L S 1997 Agonizing over pain terminology. Pain Forum 6:81–87
Chaplan S R, Bach F W, Pogrel J W et al 1994 Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. Journal of Neuroscience Methods 53:55–63
Chaplan S R, Bach F W, Shafer S L, Yaksh T L 1995 Prolonged alleviation of tactile allodynia by intravenous lidocaine in neuropathic rats. Anesthesiology 83:775–85
Chaplan S R, Malmberg AB, Yaksh T L 1997 Efficacy of spinal NMDA receptor antagonism in formalin hyperalgesia and nerve injury evoked allodynia in the rat. Journal of Pharmacological Experiment and Therapy 280:829–838
Chapman V, Suzuki R, Dickenson A H 1998 Electrophysiological characterization of spinal neuronal response properties in anaesthetized rats after ligation of spinal nerves L5–L6. Journal of Physiology 507:881–894
Chen Y, Devor M 1998 Ectopic mechanosensitivity in injured sensory axons arises from the site of spontaneous electrogenesis. European Journal of Pain 2:165–178
Chen X, Levine J D 2001 Hyper-responsivity in a subset of C-fiber nociceptors in a model of painful diabetic neuropathy in the rat. Neuroscience 102:185–192
Chen J J, Barber L A, Dymshitz J et al 1996 Peptidase inhibitors improve recovery of substance P and calcitonin gene-related peptide release from rat spinal cord slices. Peptides 17:31–37
Cheunsuang O, Morris R 2000 Spinal lamina I neurons that express neurokinin 1 receptors: morphological analysis. Neuroscience 97:335–245
Cliffer K D, Siuciak J A, Carson S R et al 1998 Physiological characterization of Taxol-induced large-fiber sensory neuropathy in the rat. Annals of Neurology 43:46–55
Coderre T J, Melzack R 1987 Cutaneous hyperalgesia: contributions of the peripheral and central nervous systems to the increase in pain sensitivity after injury. Brain Research 404:95–106
Coggeshall R E, Dougherty P M, Pover C M et al 1993 Is large myelinated fiber loss associated with hyperalgesia in a model of experimental peripheral neuropathy in the rat? Pain 52:233–242
Coull J A, Boudreau D, Bachand K et al 2003 Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. Nature 424:938–942
Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J 1993 Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. Pain 53:81–88
Courteix C, Bardin M, Chantelauze C et al 1994 Study of the sensitivity of the diabetes-induced pain model in rats to a range of analgesics. Pain 57:153–60
Coward K, Plumpton C, Facer P et al 2000 Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. Pain 85:41–50
De Vry J, Kuhl E, Franken-Kunkel P, Eckel G 2004 Pharmacological characterization of the chronic constriction injury model of neuropathic pain. European Journal of Pharmacology 491:137–148
Decosterd I, Woolf C J 2000 Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. Pain 87:149–158
Devor M 1991 Sensory basis of autotomy in rats [editorial]. Pain 45:109–110 (See comments)
Devor M, Govrin-Lippmann R 1979 Selective regeneration of sensory fibers following nerve crush injury. Experimental Neurology 65:243–254
Devor M, Wall P D 1976 Type of sensory nerve fibre sprouting to form a neuroma. Nature 262:705–708
Dina O A, Chen X, Reichling D et al 2001 Role of protein kinase Cepsilon and protein kinase A in a model of paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in the rat. Neuroscience 108:507–515
Dogrul A, Gul H, Yildiz O et al 2004 Cannabinoids blocks tactile allodynia in diabetic mice without attenuation of its antinociceptivve effect. Neuroscience Letters 368:82–86
Eaton M J, Plunkett J A, Martinez M A et al 1999 Transplants of neuronal cells bioengineered to synthesize GABA alleviate chronic neuropathic pain. Cell Transplantation 8:87–101
Ellington H C, Cotter M A, Cameron N E et al 2002 The effect of cannabinoids on capsaicin-evoked calcitonin gene–related peptide (CGRP) release from the isolated paw skin of diabetic and non-diabetic rats. Neuropharmacology 42:966–975
Erichsen H K, Blackburn-Munro G 2002 Pharmacological characterisation of the spared nerve injury model of neuropathic pain. Pain 98:151–161
Erichsen H K, Hao J X, Xu X J, Blackburn-Munro G 2003 A comparison of the antinociceptive effects of voltage-activated Na(+) channel blockers in two rat models of neuropathic pain. European Journal of Pharmacology 458:275–282
Field M J, McCleary S, Hughes J et al 1999 Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. Pain 80:391–398
Fields H L 2000 Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. Progress in Brain Research 122:245–253
Fields H L, Basbaum A I 1999 Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain, 4th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 309–329
Flatters S J, Bennett G J 2004 Ethosuximide reverses paclitaxel- and vincristine-induced painful peripheral neuropathy. Pain 109:150–161
Fox A, Kesingland A, Gentry C et al 2001 The role of central and peripheral Cannabinoid receptors in the antihyperalgesic activity of cannabinoids in model of neuropathic pain. Pain 92:91–100
Fried K, Govrin-Lippmann R, Rosenthal F et al 1991 Ultrastructure of afferent axon endings in a neuroma. Journal of Neurocytology 20:682–701
Gardell L R, Vanderah T W, Gardell S E et al 2003 Enhanced evoked excitatory transmitter release in experimental neuropathy requires descending facilitation. Journal of Neuroscience 23:8370–8379
Gardell L R, Ibrahim M, Wang R et al 2004 Mouse strains that lack spinal dynorphin upregulation after peripheral nerve injury do not develop neuropathic pain. Neuroscience 123:43–52
Gebhart G F 2004 Descending modulation of pain. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 7:729–737
Gold M S, Weinreich D, Kim C S et al 2003 Redistribution of $Na_v1.8$ in uninjured axons enables neuropathic pain. Journal of Neuroscience 23:158–166
Hama A T, Sagen J, Pappas G D 1994 Morphological characterization of dorsal horn spinal neurons in rats with unilateral constriction nerve injury: a preliminary study. Neurological Research 16:297–304
Harvey R J, Depner U B, Wassle H et al 2004 GlyR alpha3: an essential target for spinal PGE_2-mediated inflammatory pain sensitization. Science 304:884–887
Heinricher M M, Neubert M J 2004 Neural basis for the hyperalgesic action of cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla. Journal of Neurophysiology 92:1982–1989
Heinricher M M, Barbaro N M, Fields H L 1989 Putative nociceptive modulating neurons in the rostral ventromedial medulla of the rat: firing of on- and off-cells is related to nociceptive responsiveness. Somatosensory and Motor Research 6:427–439
Heinricher M M, Morgan M M, Fields H L 1992 Direct and indirect actions of morphine on medullary neurons that modulate nociception. Neuroscience 48:533–543
Heinricher M M, Pertovaara A, Ossipov M H 2003 Descending modulation after injury. In: Dostrovsky D O, Carr D B, Koltzenburg M (eds) Proceedings of the 10th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle, p 251–260
Herrero J F, Laird J M A, Lopez-Garcia J A 2000 Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? Progress in Neurobiology 61:169–203
Herzberg U, Sagen J 2001 Peripheral nerve exposure to HIV viral envelope protein gp120 induces neuropathic pain and spinal gliosis. Journal of Neuroimmunology 116:29–39
Himes R H, Kersey R N, Heller-Bettinger I et al 1976 Action of the vinca alkaloids vincristine, vinblastine, and desacetyl vinblastine amide on microtubules in vitro. Cancer Research 36:3798–3802
Hirshberg R M, Al-Chaer E D, Lawand N B et al 1996 Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? Pain 67:291–305
Horowitz S H 1993 Diabetic neuropathy. Clinical Orthopaedics 296:78–85
Hunter J C, Gogas K R, Hedley L R et al 1997 The effect of novel anti-epileptic drugs in rat experimental models of acute and chronic pain. European Journal of Pharmacology 324:153–160
Ibrahim M M, Deng H, Zvonok A 2003 Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: Pain inhibition by receptors not present in the CNS. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 100:10529–33
Jasmin L, Kohan L, Franssen M et al 1998 The cold plate as a test of nociceptive behaviors: description and application to the study of chronic neuropathic and inflammatory pain models. Pain 75:367–382
Kajander K C, Bennett G J 1992 Onset of a painful peripheral neuropathy in rat: a partial and differential deafferentation and spontaneous discharge in A beta and A delta primary afferent neurons. Journal of Neurophysiology 68:734–744
Katsilambros N, Rahman Y A, Hinz M et al 1970 Action of streptozotocin on insulin and glucagon responses of rat islets. Hormone and Metabolic Research 2:268–270
Kauppila T 1997 Spinalization increases the mechanical stimulation-induced withdrawal reflex threshold after a sciatic cut in the rat. Brain Research 770:310–312
Kauppila T, Pertovaara A 1991 Effects of different sensory and behavioral manipulations on autotomy caused by a sciatic lesion in rats. Experimental Neurology 111:128–130
Kauppila T, Kontinen V K, Pertovaara A 1998 Influence of spinalization on spinal withdrawal reflex responses varies depending on the submodality of the test stimulus and the experimental pathophysiological condition in the rat. Brain Research 797:234–242
Khan G M, Chen S R, Pan H L 2002 Role of primary afferent nerves in allodynia caused by diabetic neuropathy in rats. Neuroscience 114:291–299
Kilpatrick T J, Phan S, Reardon K et al 2001 Leukaemia inhibitory factor abrogates paclitaxel-induced axonal atrophy in the Wistar rat. Brain Research 911:163–167
Kim S H, Chung J M 1992 An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 50:355–363
Kim K J, Yoon Y W, Chung J M 1997 Comparison of three rodent neuropathic pain models. Experimental Brain Research 113:200–206
Kirk E J 1974 Impulses in dorsal spinal nerve rootlets in cats and rabbits arising from dorsal root ganglia isolated from the periphery. Journal of Comparative Neurology 155:165–175
Koetzner L, Hua X Y, Lai J et al 2004 Nonopioid actions of intrathecal dynorphin evoke spinal excitatory amino acid and prostaglandin E2 release mediated by cyclooxygenase-1 and -2. Journal of Neuroscience 24:1451–1458
Koltzenburg M, Lundberg L E, Torebjork H E 1992 Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. Pain 51:207–219
Koltzenburg M, Torebjork H E, Wahren L K 1994 Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. Brain 117:579–591
Kovelowski C J, Ossipov M H, Sun H et al 2000 Supraspinal cholecystokinin may drive tonic descending facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat. Pain 87:265–273
Kruger L 1992 The non-sensory basis of autotomy in rats: a reply to the editorial by Devor and the article by Blumenkopf and Lipman. Pain 49:153–156
Lai J, Hunter J C, Ossipov M H et al 2000 Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons. Methods in Enzymology 314:201–213
Lai J, Gold M S, Kim C S et al 2002 Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. Pain 95:143–152
Lashbrook J M, Ossipov M H, Hunter J C 1999 Synergistic antiallodynic effects of spinal morphine with ketorolac and selective COX1- and COX2-inhibitors in nerve-injured raats. Pain 82:65–72
Lee S H, Kayser V, Desmeules J, Guilbaud G 1994 Differential action of morphine and various opioid agonists on thermal allodynia and hyperlgesia in mooneuropathic rats. Pain 57:233–240
Lee Y W, Chaplan S R, Yaksh T L 1995 Systemic and supraspinal, but not spinal, opiates suppress allodynia in a rat neuropathic pain model. Neuroscience Letters 199:111–114

Levy R, Leiphart J, Dills C 1994 Analgesic action of acute and chronic intraspinally administered opiate and alpha 2-adrenergic agonists in chronic neuropathic pain. Stereotact Funct Neurosurg 62:279–289
Li Y, Dorsi M J, Meyer R A et al 2000 Mechanical hyperalgesia after an L5 spinal nerve lesion in the rat is not dependent on input from injured nerve fibers. Pain 85:493–502
Loeser J D, Ward A A Jr, White L E Jr 1968 Chronic deafferentation of human spinal cord neurons. Journal of Neurosurgery 29:48–50
Lombard M C, Nashold B S Jr, Albe-Fessard D et al 1979 Deafferentation hypersensitivity in the rat after dorsal rhizotomy: a possible animal model of chronic pain. Pain 6:163–174
Luo L, Wiesenfeld-Hallin Z 1995 Effects of intrathecal local anesthetics on spinal excitability and on the development of autotomy. Pain 63:173–179
Malan T P, Ossipov M H, Gardell L R et al 2000 Extraterritorial neuropathic pain correlates with multisegmental elevation of spinal dynorphin in nerve-injured rats. Pain 86:185–194
Malcangio M, Tomlinson D R 1998 A pharmacologic analysis of mechanical hyperalgesia in streptozotocin/diabetic rats. Pain 76:151–7
Mao J, Price D D, Hayes R L et al 1993 Intrathecal treatment with dextrorphan or ketamine potently reduces pain-related behaviors in aa rat model of peripheral mononeuropathy. Brain Research 605:164–168
Mao J, Price D D, Mayer D J 1995 Experimental mononeuropathy reduces the antinociceptive effects of morphine: implications for common intracellular mechanisms involved in morphine tolerance and neuropathic pain. Pain 61:353–64
Matthews E A, Dickenson A H 2002 A combination of gabapentin and morphine mediates enhanced inhibitory effects on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. Anesthesiology 96:633–640
Matzner O, Devor M 1994 Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na^+ channels. Journal of Neurophysiology 72:349–359
Mendell L M, Walsh J H 1965 Responses of dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. Nature 206:97–99
Michaelis M, Liu X, Janig W 2000 Axotomized and intact muscle afferents but no skin afferents develop ongoing discharges of dorsal root ganglion origin after peripheral nerve lesion. Journal of Neuroscience 20:2742–2748
Milligan E D, Mehmert K K, Hinde J L et al 2000 Thermal hyperalgesia and mechanical allodynia produced by intrathecal administration of the human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) envelope glycoprotein, gp120. Brain Research 861:105–116
Moore K A, Kohno T, Karchewski L A et al 2002 Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. Journal of Neuroscience 22:6724–6731
Mosconi T, Kruger L 1996 Fixed-diameter polyethylene cuffs applied to the rat sciatic nerve induce a painful neuropathy: ultrastructural morphometric analysis of axonal alterations. Pain 64:37–57
Munger B L, Bennett G J, Kajander K C 1992 An experimental painful peripheral neuropathy due to nerve constriction. I. Axonal pathology in the sciatic nerve. Experimental Neurology 118:204–214
Nichols M L, Allen B J, Rogers S D et al 1999 Transmission of chronic nociception by spinal neurons expressing the substance P receptor. Science 286:1558–1561
Novakovic S D, Tzoumaka E, McGivern J G et al 1998 Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions. Journal of Neuroscience 18:2174–2187
Nozaki-Taguchi N, Chaplan S R, Higuera E S et al 2001 Vincristine-induced allodynia in the rat. Pain 93:69–76
Omana-Zapata I, Khabbaz M A, Hunter J C et al 1997 Tetrodotoxin inhibits neuropathic ectopic activity in neuromas, dorsal root ganglia and dorsal horn neurons. Pain 72:41–49
Ossipov M H, Bian D, Malan T P Jr et al 1999 Lack of involvement of capsaicin-sensitive primary afferents in nerve-ligation injury induced tactile allodynia in rats. Pain 79:127–133
Ossipov M H, Lai J, Malan T P Jr et al 2001 Tonic descending facilitation as a mechanism of neuropathic pain. In: Hansson P T, Fields H L, Hill R G et al (eds) Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. IASP Press, Seattle, p 107–124
Ossipov M H, Zhang E T, Carvajal C et al 2002 Selective mediation of nerve injury-induced tactile hypersensitivity by neuropeptide Y. Journal of Neuroscience 22:9858–9867
Palecek J, Paleckova V, Willis W D 2002 The roles of pathways in the spinal cord lateral and dorsal funiculi in signaling nociceptive somatic and visceral stimuli in rats. Pain 96:297–307
Pan H L, Eisenach J C, Chen S R 1999 Gabapentin suppresser ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats. Journal of Pharmacological Experiment and Therapy 288:1026–30
Pertovaara A, Wei H, Hamalainen M M 1996 Lidocaine in the rostroventromedial medulla and the periaqueductal gray attenuates allodynia in neuropathic rats. Neuroscience Letters 218:127–130
Pertovaara A, Kontinen V K, Kalso E A 1997 Chronic spinal nerve ligation induces changes in response characteristics of nociceptive spinal dorsal horn neurons and in their descending regulation originating in the periaqueductal gray in the rat. Experimental Neurology 147:428–436
Polgar E, Hughes D I, Riddell J S et al 2003 Selective loss of spinal GABAergic or glycinergic neurons is not necessary for development of thermal hyperalgesia in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. Pain 104:229–239
Polomano R C, Mannes A J, Clark U S et al 2001 A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. Pain 94:293–304
Porreca F, Lai J, Bian D et al 1999 A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SNS and NaN/SNS2, in rat models of chronic pain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96:7640–7644
Porreca F, Ossipov M H, Lai J et al 2000 Blockade of diabetic, chemotherapeutic, and NGF-induced pain by antisense knockdown of PN3/SNS, a TTX-resistant sodium channel. In: Devor M, Rowbotham M C, Wiesenfeld-Hallin Z (eds) Proceedings of the 9th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle
Porreca F, Burgess S E, Gardell L R et al 2001 Inhibition of neuropathic pain by selective ablation of brainstem medullary cells expressing the mu-opioid receptor. Journal of Neuroscience 21:5281–5288
Porreca F, Ossipov M H, Gebhart G F 2002 Chronic pain and medullary descending facilitation. Trends in Neurosciences 25:319–325
Puke M J, Wiesenfeld-Hallin Z 1993 The differential effects of morphine and the alpha 2-adrenoceptor agonists clonidine and dexmedetomidine on the prevention and treatment of experimental neuropathic pain. Anesth Analg 77:104–109
Ren K 1994 Wind-up and the NMDA receptor: from animal studies to humans. Pain 59:157–158
Rodin B E, Kruger L 1984 Deafferentation in animals as a model for the study of pain: an alternative hypothesis. Brain Research 319:213–228
Roytta M, Raine C S 1986 Taxol-induced neuropathy: chronic effects of local injection. Journal of Neurocytology 15:483–496
Saade N E, Atweh S F, Jabbur S J et al 1990 Effects of lesions in the anterolateral columns and dorsolateral funiculi on self-mutilation behavior in rats. Pain 42:313–321
Sahenk Z, Brady S T, Mendell J R 1987 Studies on the pathogenesis of vincristine-induced neuropathy. Muscle and Nerve 10:80–84
Seltzer Z, Shir Y 1988 Lack of sensitization of primary afferent receptors by prostaglandins in a rat model of causalgic chronic pains. Agents Actions 25:252–254
Seltzer Z, Shir Y 1991 Sympathetically-maintained causalgiform disorders in a model for neuropathic pain: a review. Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology 2:17–61
Seltzer Z, Rappaport Z H, Zagzag D 1985 A chronically implanted delivery system of drugs to a nerve-end neuroma: effects on a behavioural chronic pain model. Journal of Neuroscience Methods 13:223–229
Seltzer Z, Dubner R, Shir Y 1990 A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. Pain 43:205–218
Seltzer Z, Beilin B Z, Ginzburg R et al 1991 The role of injury discharge in the induction of neuropathic pain behavior in rats. Pain 46:327–336
Sheen K, Chung J M 1993 Signs of neuropathic pain depend on signals from injured nerve fibers in a rat model. Brain Research 610:62–68
Shehab S A, Spike R C, Todd A J 2003 Evidence against cholera toxin B subunit as a reliable tracer for sprouting of primary afferents following peripheral nerve injury. Brain Research 964:218–227
Shir Y, Seltzer Z 1990 A-fibers mediate mechanical hyperesthesia and allodynia and C-fibers mediate thermal hyperalgesia in a new model of causalgiform pain disorders in rats. Neuroscience Letters 115:62–67
Shortland P, Molander C 1998 The time-course of a beta-evoked c-fos expression in neurons of the dorsal horn and gracile nucleus after peripheral nerve injury. Brain Research 810:288–293
Sorkin L S, Xiao W H, Wagner R et al 1997 Tumour necrosis factor-alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. Neuroscience 81:255–262
Sun H, Ren K, Zhong C M et al 2001 Nerve injury-induced tactile allodynia is mediated via ascending spinal dorsal column projections. Pain 90:105–111
Sung B, Na H S, Kim Y I et al 1998 Supraspinal involvement in the production of mechanical allodynia by spinal nerve injury in rats. Neuroscience Letters 246:117–119
Sung B, Lim G, Mao J 2003 Altered expression and uptake activity of spinal glutamate transporters after nerve injury contribute to the pathogenesis of neuropathic pain in rats. Journal of Neuroscience 23:2899–2910
Suzuki R, Chapman V, Dickenson A H 1999 The effectiveness of spinal and systemic morphine on rat dorsal horn neuronal responses in the spinal nerve ligation model of neuropathic pain. Pain 80:215–228
Suzuki R, Kontinen V K, Matthews E et al 2000 Enlargement of the receptive field size to low intensity mechanical stimulation in the rat spinal nerve ligation model of neuropathy. Experimental Neurology 163:408–413
Suzuki Y, Sato J, Kawanishi M et al 2002a Lowered response threshold and increased responsiveness to mechanical stimulation of cutaneous nociceptive fibers in streptozotocin-diabetic rat skin in vitro—correlates of mechanical allodynia and hyperalgesia observed in the early stage of diabetes. Neuroscience Research 43:171–178
Suzuki R, Morcuende S, Webber M et al 2002b Superficial NK1-expressing neurons control spinal excitability through activation of descending pathways. Nature Neuroscience 5:1319–1326
Tal M, Eliav E 1996 Abnormal discharge originates at the site of nerve injury in experimental constriction neuropathy (CCI) in the rat. Pain 64:511–518
Tanner K D, Levine J D, Topp K S 1998 Microtubule disorientation and axonal swelling in unmyelinated sensory axons during vincristine-induced painful neuropathy in rat. Journal of Comparative Neurology 395:481–492
Tanner K D, Reichling D B, Gear R W et al 2003 Altered temporal pattern of evoked afferent activity in a rat model of vincristine-induced painful peripheral neuropathy. Neuroscience 118:809–817
Topp K S, Tanner K D, Levine J D 2000 Damage to the cytoskeleton of large diameter sensory neurons and myelinated axons in vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. Journal of Comparative Neurology 424:563–576
Urban M O, Gebhart G F 1999 Supraspinal contributions to hyperalgesia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96:7687–7692
Vanderah T W, Laughlin T, Lashbrook J M et al 1996 Single intrathecal injections of dynorphin A or des-Tyr-dynorphins produce long-lasting allodynia in rats: blockade by MK-801 but not naloxone. Pain 68:275–281
Wagner R, Deleo J A 1996 Pre-emptive dynorphin and *N*-methyl-D-aspartate glutamate receptor antagonism alters spinal immunocytochemistry but not allodynia following complete peripheral nerve injury. Neuroscience 72:527–534
Wakisaka S, Kajander K C, Bennett G J 1991 Increased neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in rat

sensory neurons following peripheral axotomy. Neuroscience Letters 124:200–203
Wakisaka S, Kajander K C, Bennett G J 1992 Effects of peripheral nerve injuries and tissue inflammation on the levels of neuropeptide Y-like immunoreactivity in rat primary afferent neurons. Brain Research 598:349–352
Wall P D, Gutnick M 1974a Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. Nature 248:740–743
Wall P D, Gutnick M 1974b Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. Experimental Neurology 43:580–593
Wall P D, Woolf C J 1986 The brief and the prolonged facilitatory effects of unmyelinated afferent input on the rat spinal cord are independently influenced by peripheral nerve section. Neuroscience 17:1199–1205
Wall P D, Scadding J W, Tomkiewicz M M 1979 The production and prevention of experimental anesthesia dolorosa. Pain 6:175–182
Wang Z, Gardell L R, Ossipov M H et al 2001 Pronociceptive actions of dynorphin maintain chronic neuropathic pain. Journal of Neuroscience 21:1779–1786
Woolf C J, Shortland P, Coggeshall R E 1992 Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. Nature 355:75–78
Wu G, Ringkamp M, Hartke T V et al 2001 Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after injury to neighboring nerve fibers. Journal of Neuroscience 21:RC140
Wu G, Ringkamp M, Murinson B B et al 2002 Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. Journal of Neuroscience 22:7746–7753
Yamamoto T, Mizuguchi T 1991 The effects of oral morphine and buprenorphine on autotomy following brachial nerve sections in rat. Pain 47:353–358
Yamamoto T, Sakashita Y 1999 Differential effects of intrathecally administered morphine and its interaction with cholecystokinin-B antagonist on termal hyperalgesia following two models of experimental mononeuropathy in the rat. Anesthesiology 90:1382–1391
Yoon Y W, Na H S, Chung J M 1996 Contributions of injured and intact afferents to neuropathic pain in an experimental rat model. Pain 64:27–36
Yu W, Kauppila T, Hultenby K et al 2000 Photochemically-induced ischemic injury of the rat sciatic nerve: a light- and electron microscopic study. Journal of the Peripheral Nervous System 5:209–217
Zeltser R, Seltzer Z, Eisen A et al 1991 Suppression of neuropathic pain behavior in rats by a non-psychotropic synthetic cannabinoid with NMDA receptor-blocking properties. Pain 47:95–103
Zhang X, Meister B, Elde R et al 1993 Large calibre primary afferent neurons projecting to the gracile nucleus express neuropeptide Y after sciatic nerve lesions: an immunohistochemical and in situ hybridization study in rats. European Journal of Neuroscience 5:1510–1519
Zhang X, Bao L, Shi T J et al 1998 Down-regulation of mu-opioid receptors in rat and monkey dorsal root ganglion neurons and spinal cord after peripheral axotomy. Neuroscience 82:223–240
Ziegler E A, Magerl W, Meyer R A et al 1999 Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. Brain 122:2245–2257

CAPÍTULO 60

Consecuencias centrales de la lesión del nervio periférico

Tomas Hökfelt, Xu Zhang, Xiaojun Xu y Zsuzsanna Wiesenfeld-Hallin

Resumen

La lesión del nervio periférico de varios tipos, por ejemplo, la sección completa del nervio o las constricciones laxas del nervio (modelo de Bennett), dan lugar a cambios en la expresión de un gran número de moléculas en los cuerpos celulares de las neuronas progenitoras en los ganglios sensitivos de la raíz dorsal (GRD), como se ha explicado elegantemente en los recientes análisis de expresión mundial. Estas moléculas incluyen neuropéptidos, receptores acoplados de la proteína G siete-transmembrana, canales iónicos, enzimas y otros tipos de moléculas. Las lesiones de los nervios periféricos se asocian con frecuencia con dolor neuropático, y es una tarea importante encontrar en qué medida son estos cambios pronociceptivos o antinociceptivos. En términos generales, se cree que la regulación a la baja de determinadas moléculas tiene como objetivo atenuar la transmisión excitatoria (p. ej., dolor) en el asta posterior, mientras que las moléculas reguladas al alza pueden tener efectos tróficos y facilitar la superviencia y la regeneración, y quizá también modular la transmisión del dolor. Se ha postulado que la lesión del nervio produce la formación de terminaciones de aferencias primarias de gran diámetro desde la profundidad del asta poterior en las láminas I y II, y que esto puede estar detrás del dolor neuropático. Existen ahora evidencias de que este fenómeno también se puede explicar, no por la formación de las terminaciones sino por un cambio fenotípico del nervio inducido por la lesión. Por tanto, el marcador usado para valorar la formación de las terminaciones, la subunidad de la toxina B de cólera (CTB), suele captarse habitualmente sólo por los axones de gran diámetro. Sin embargo, tras la lesión del nervio, las fibras C y Aδ adquieren también la capacidad de unirse y de transportar esta molécula, lo cual explica el denso marcaje de la CTB en las láminas I y II tras la lesión nerviosa.

En contraposición con la situación tras del dolor neuropático, prácticamente ninguno de los cambios observados en los GRD se puede ver tras el dolor inflamatorio, y en lugar de ellos se produce una regulación al alza de, por ejemplo, los péptidos opioides en las neuronas locales del asta posterior de la médula espinal. Esto sugiere la existencia de dos sistemas de defensa separados, para el dolor neuropático y para el dolor inflamatorio. También existen cambios plásticos en las neuronas del asta posterior, como la expansión y creación de campos receptores nuevos. La lesión del nervio periférico puede producir una actividad continua, posdescargas y, en algunos casos, hipersensibilidad. Este aumento global de la conducción excitatoria pueden combinarse con un control inhibitorio alterado en el asta posterior. Se espera que un mejor conocimiento del significado de estos cambios llevará a nuevas estrategias para el tratamiento del dolor neuropático.

INTRODUCCIÓN

En el primer *Texbook of Pain*, editado por Patrick Wall y Ronald Melzack y publicado en 1984, los aspectos básicos de la relación entre la lesión del nervio periférico y el dolor fueron discutidos por Marshall Devor (Devor 1984), así como en varios capítulos de orientación clínica, incluyendo uno de John Scadding sobre las neuropatías periféricas (Scadding 1984). El capítulo de Devor trataba de la lesión del nervio, y se centraba en la fisiopatología y en la anatomía del nervio lesionado, en particular en los procesos que llevaban a la producción de descargas de impulso anormal y de dolor. A mediados de la década de 1970, Wall & Gutnick (1974) describieron descargas espontáneas masivas en las raíces de L4 y de L5 tras la producción de un neuroma experimental, mediante la lesión periférica del nervio ciático. Govrin-Lippmann y Devor (1978) y Scadding (1981) describieron el curso temporal, mostrando una ausencia de descargas durante los primeros días, seguida de una gran actividad espontánea durante semanas. Se propuso que la lesión del nervio o el neuroma llevaban al establecimiento de impulsos anormales generados ectópicamente y a la amplificación de descargas de impulsos, y que esto contribuía al dolor neuropático crónico.

En ese momento, poco se sabía sobre los cambios químicos espectaculares e importantes que se producían en los GRD tras la lesión del nervio periférico, presumiblemente contribuyendo a los cambios en los fenómenos eléctricos controlados por Wall, Devor y colaboradores, así como por otros investigadores. En este capítulo, nos centraremos en estos cambios químicos inducidos en las neuronas de los GRD por la lesión del nervio, incluyendo cambios en los mensajeros intracelulares y en sus receptores, enzimas, canales iónicos y otras moléculas. Discutiremos también el tema de las terminaciones nerviosas inducidas por la lesión del nervio de las aferencias primarias del asta posterior.

Gran parte de los trabajos iniciales se llevaron a cabo en ratas tras la sección completa del nervio ciático, el modelo introducido por Wall y colaboradores, y que resultó en fuertes y reproducibles efectos. Posteriormente, se introdujeron otros modelos de dolor «funcional» (véanse Capítulos 10 y 59). Nahin y colaboradores fueron los primeros en mostrar los cambios en la expresión de los péptidos en los GRD en el modelo de constricción crónica del nervio (cuatro ligaduras sueltas) desarrollado por Bennet y Xie; estos cambios eran similares a los que se observan tras la sección completa del nervio (Nahin et al 1994). El propósito y las consecuencias de estos cambios todavía no se comprenden, pero pueden contribuir a la supervivencia y a la regeneración de la neurona dañada, y también a la generación y/o la atenuación del dolor. Está claro, sin embargo, que estos cambios no están confinados a las neuronas sino que afectan también a las células satélite y a otras células no neuronales en el GRD. Se extienden hasta la médula espinal como efectos transgangliónicos, que se discutirán en relación con las consecuencias tanto funcionales como anatómicas. Sin embargo, no trataremos de los acontecimientos que se producen en los centros superiores. Es previsible que una mayor comprensión de estos procedimientos pueda llevar a un mejor conocimiento del dolor crónico y, finalmente, a nuevas estrategias de tratamiento para el mismo.

EXPRESIÓN GÉNICA EN LOS GANGLIOS DE LA RAÍZ DORSAL TRAS LA LESIÓN DEL NERVIO

Hace 50 años, Fred Lembeck, en Graz, sugirió que la sustancia P, un péptido de 11 aminoácidos, podría ser un transmisor en las neuronas sensitivas. La presencia de éste y de otros péptidos –por ejemplo, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la somatosta-

tina y el péptido activador de la adenilatociclasa hipofisaria–, en subpoblaciones de ratas con GRD normales y de otras especies, podría ser posteriormente demostrado.

La evidencia precoz de que la lesión del nervio podría influir en la expresión de las moléculas mensajeras en los GRD fue presentada por Jessell, Otsuka y colaboradores, quienes mostraron que la sección periférica del nervio ciático causa una disminución en los niveles de la sustancia P en el asta posterior. Se pudo demostrar más tarde que esta disminución, de hecho, representa una regulación a la baja de la síntesis de la sustancia P en los GRD (Nielsch et al 1987). La evidencia de una regulación *al alza* del mensajero inducido por la lesión del nervio en las neuronas del GRD se obtuvo por primera vez para el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) por Shehab & Atkinson (1986). Posteriormente, se vio que una gran cantidad de moléculas –incluyendo varios neuropéptidos como la sustancia P, CGRP, neuropéptido Y (NPY), galanina y el péptido activador de la de adenilatociclasa pituitaria (Fig. 60.1A,B); enzimas como la sintetasa del óxido nítrico; y receptores para los péptidos y transmisores clásicos sintetizados en las neuronas del GRD– están regulados por la axotomía (véase Hökfelt et al 1994, Zigmond et al 1996). Esto también se observa en varios modelos de dolor neuropático, es decir, sin una verdadera sección.

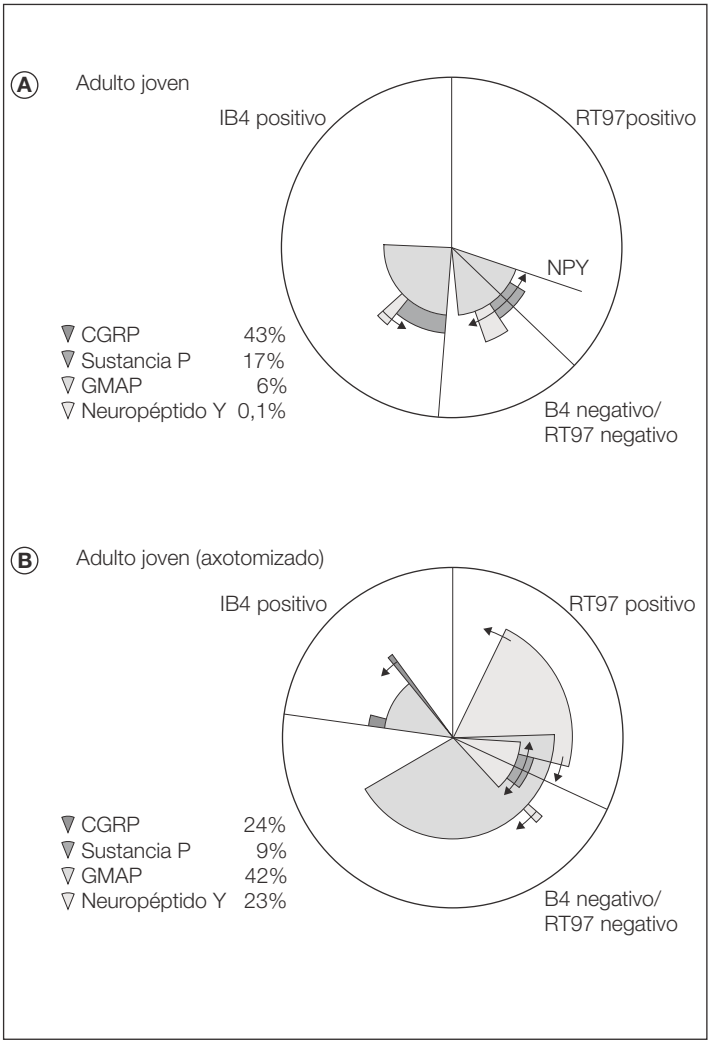
Es importante destacar que en los modelos inflamatorios la sustancia P y el CGRP en el GRD están regulados al alza, pero no se han registrado efectos sobre la galanina, el VIP o el NPY. En su lugar, la inflamación activa opioides y otros péptidos en el asta posterior (véase Dubner & Ruda 1992).

Las neuronas del GRD tratadas hasta aquí, a menudo se denominan población *péptido positiva* por su expresión de varios polipéptidos. Representan entre el 35 y el 40% de todas las neuronas del GRD, tienen axones con una delgada mielinización, y está asumido que están implicadas en la nocicepción.

Las neuronas del GRD no peptídicas representan una segunda clase. Comprenden entre el 20 y el 30% de las neuronas del GRD, y se caracterizan por varios marcadores, como la fosfatasa ácida no lisosómica resistente al flúor; el purinorreceptor $P2X_3$; el receptor vanilloide 1 (VR1, ahora llamado TRPV1); y los componentes del factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), especialmente RET y ARNm. Se unen a la lecitina *Griffonia simplicifolia* de la isolecitina B4 (IB4). Algunos de estos marcadores, como el TRPV1 y el $P2X_3$, están regulados al alza tras la lesión del nervio periférico; otros están regulados a la baja. Además, estas neuronas son pequeñas con axones no mielinizados, y se asume que representan nociceptores.

El 30-40% de las neuronas restantes de los GRD son de tamaño grande o mediano. Estas neuronas tienen axones de conducción rápida, de rango Aα-β, y reciben el impulso de entrada de los mecanorreceptores periféricos.

Para una explicación exhaustiva de los tipos de neuronas, de sus receptores, y de los canales iónicos expresados en el GRD (y ejemplos de su regulación), remitimos a nuestros lectores a una revisión de McMahon & Priestley (2004).



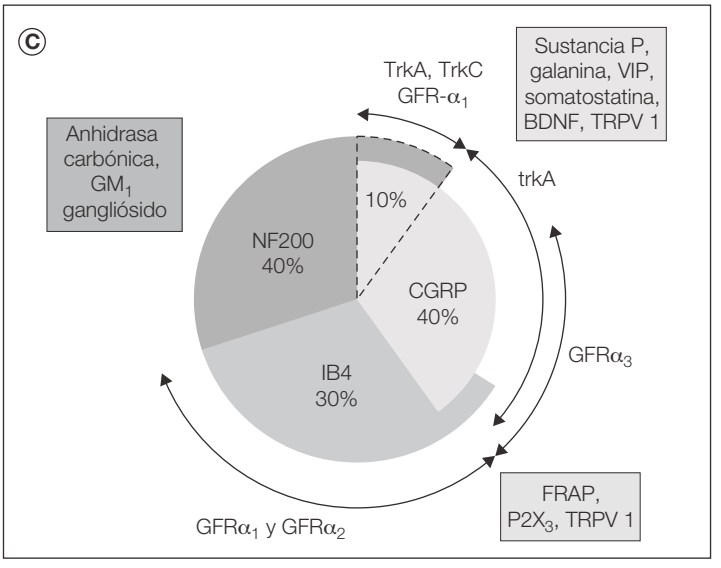


Fig. 60.1 Representaciones gráficas en sectores que resumen el patrón de expresión de varios neuropéptidos, sintetasa del óxido nítrico y proteína asociada con el crecimiento 43 (GAP-43), en subpoblaciones de neuronas de los ganglios de la raíz dorsal en ratas adultas jóvenes no lesionadas (**A**) y axotomizadas (**B**). Las flechas en A y B indican la extensión de la variabilidad. Las principales poblaciones neuroquímicas de las neuronas de los ganglios dorsales (**C**), definidos por marcadores de grandes neuronas mielinizadas (RT97) y axones no mielinizados o débilmente mielinizados, predominantemente nociceptores, que comprenden dos poblaciones –isolectina B4 (IB4) positivas y péptido relacionado con la calcitonina (CGRP) positivas– y su relación con varios receptores de factores de crecimiento. BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; FRAP, fosfatasa ácida resistente al flúor; GMAP, péptido de galanina asociado al mensajero; GRFα, receptor del factor neurotrófico derivado de la glía α; NF200, neurofilamento 200; $P2X_3$, purinorreceptor $2X_3$; Trk, receptor de la tirosincinasa; TRPV 1, receptor vaniloide del potencial del receptor transitorio 1; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo (A y B de Bergman et al 1999, y C de Priestley et al 2000, con permiso de Elsevier Science B.V. [A, B] y National Research Council Canada, Research Press [C].

ALGUNOS ASPECTOS METODOLÓGICOS

La mayor parte de los estudios de lesiones nerviosas se basan en la sección completa del nervio ciático de la rata a nivel medio del muslo y, en general, se calculan los porcentajes de los perfiles de neuronas del GRD que expresan una molécula particular (inmunohistoquímica) o una transcripción (hibridación *in situ*). Es importante tener en cuenta que esta lesión afectará sólo a alrededor del 70-80% de las neuronas del GRD de L5 que se proyectan en el nervio ciático, porque las restantes se ramificarán centrales a la sección (Devor et al 1985). Además, un asunto importante es qué extensión de lesión nerviosa produce una pérdida celular, lo cual no se ha monitorizado en la mayor parte de los estudios. Más recientemente, se han aplicado técnicas estereológicas que muestran que en la rata no se produce una pérdida significativa de neuronas hasta a las 4 semanas de la lesión a nivel de la parte media del muslo (Tandrup et al 2000, pero véase McKay et al 2002), mientras que una lesión de los nervios espinales (cerca de los cuerpos celulares) produce una pérdida neuronal progresiva (Vestergaard et al 1997). En el ratón, la axotomía a nivel de la parte media del muslo produce el 24% de pérdidas tras 7 días, y el 50% de pérdidas tras 28 días (Shi et al 2001), posiblemente debido a la corta distancia entre la lesión y los cuerpos celulares en este pequeño animal.

ESTUDIOS DE EXPRESIÓN GLOBAL DE GENES

La expresión global de genes se ha analizado con técnicas de *array* controlando los genes expresados en los GRD tras la lesión del nervio periférico, en comparación con los expresados en los ganglios no lesionados (Costigan et al 2002, Wang et al 2002, Xiao et al 2002). En estos análisis han mostrado cambios importantes muchos tipos diferentes de genes (Tabla 60.1).

Costigan y colaboradores encontraron cambios en 178 o 240 genes (dependiendo del punto de corte) tras la axotomía (Costigan et al 2002). Wang y colaboradores mostraron más del doble de regulación al alza en 102 genes, y en 46, más del doble de regulación a la baja, en un modelo de dolor neuropático con ligadura del nervio espinal (Wang et al 2002). Como se muestra en la Figura 60.2, alrededor del 2,3 al 2,8% de los genes han sido regulados a la baja o al alza, respectivamente, si se consideran genes con una regulación mayor de 1,5 veces con una $p < 0,05$. Los genes se han clasificado como se indica en la Figura 60.2, y se encuentran cambios bidireccionales en todas las clases, salvo en los genes de regulación de la traducción, donde no se observaba una regulación a la baja. En muchos casos, alrededor del mismo número de genes van en cada sentido, aunque domina una

Tabla 60.1 Cambios en la ratio del *array* del ADNc para los genes muy regulados en los GRD tras la axotomía periférica

	Número de días tras axotomía periférica			
	2	7	14	28
Neuropéptidos				
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina	↓	↓	↓	–
Sustancia P	–	↓	↓	–
Colecistocinina	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Galanina	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Neuropéptido Y	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Receptores				
Adrenorreceptor α_{2B}	↓	↓	↓	↓
Receptor del glutamato metabotrópico 4	↓	↓	↓	↓
Receptor opioide μ	↓	↓	↓	↓
Neuropéptido YY_1	↓	↓	–	–
$GABA_A$ α_5	–	–	↑	↑
Receptor de la acetilcolina nicotínica subtipo α_7	–	↑	↑	↑
Adrenorreceptor α_{2A}	↑	↑	↑	↑
Purinorreceptor $P2Y_1$	↑	↑	↑	↑
Benzodiacepina (periférica)	↑	↑	↑	↑
Neuropéptido Y Y_2	↑	↑	↑	↑
Neuropéptido Y Y_5	↑	↑	↑	↑
CCK_B	↑	↑	↑	↑
Canales				
Canales del Na^+ (específico de neuronas sensitivas)	↓	↓	↓	↓
Canal 11 del K^+ (rectificación interna)	–	↓	↓	↓
Canal del K^+ subunidad RCK4	↓	↓	↓	↓
Canales del Na^+ subunidad β_2	–	↑	↑	↑
Canal del Na^+ III	↑	↑	↑	↑
Subunidad de Ca^{2+} L-tipo/subunidad α_2/δ_1	↑	↑↑↑	↑↑	–
Enzimas				
Sintetasa del óxido nítrico	↑	↑	↑↑	↑↑
Fosfatasa de tirosina	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Tirosincinasa	–	↑	↑	↑
Transmisión sináptica				
Membrana proteína-1 asociada a vesícula	↓	↓	↓	↓
Sinaptotagmina IV	↑	↑	↑	↑
Proteínas asociadas al crecimiento				
Factor de crecimiento de fibroblastos básicos	↑	↑	↑	↑↑
GAP-43	↑	↑	↑↑	↑
VGF (proteína inducible del factor de crecimiento del nervio)	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Citoesqueleto o movilidad celular				
Neurofilamento (de alto o bajo peso molecular)	↓	↓	↓	↓
β-actina (citoplásmica)	–	–	↓	↓
LIM dominio CLP36	↑↑↑	↑↑	↑	–
Tubulina β	↑	↑	↑	↑
Metabolismo				
ATPasa	↓	↓	↓	↓
Proteasa de serina	↓	↓	↓	↓
Apolipoproteína D	↑	↑	↑	↑
Acil-CoA oxidasa	–	↑	↑	↑
Otros				
CDK 109	↓↓	↓	↓	↓
Proteasa del mastocito	↓	↓	↓	↓
Lisozima	↑	↑	↑	↑
Shock por calor 27 – kDa	↑↑	↑	–	–
Histocompatibilidad mayor de clase II				
Complejo de la cadena α RTLD	–	↑	↑	↑
Glicipan	↑	↑	↑↑	↑
Lipocortina I	↑	↑	↑	–
Lipocortina II	↑	↑	↑↑	↑
Telomerasa comp 1	↑	↑	↑	↑

↑↑↑ > 10-veces; ↑↑, 5-10 veces; ↑, 2-5 veces; –, 0,5-2 veces; ↓, 0,2-0,5 veces; ↓↓, < 0,2 veces.
(De Xiao et al 2002, con permiso del Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America.)

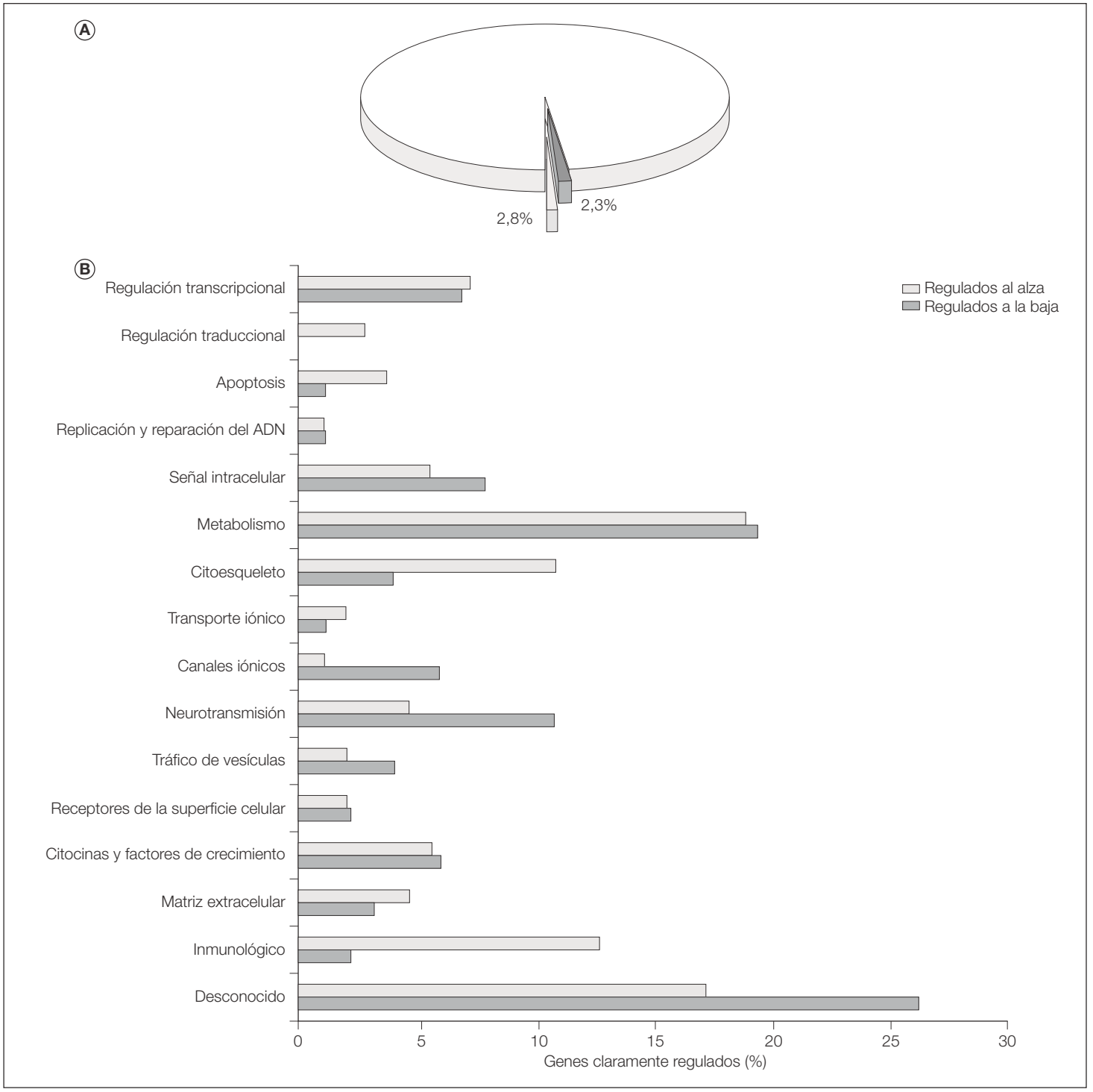


Fig. 60.2.•Los genes regulados arriba 1,5 veces ($p < 0,05$) se han clasificado en clases funcionales, y el porcentaje de genes regulados al alza y a la baja se muestra para cada una de las clases funcionales. (De Costigan et al 2002, con permiso de Biomed Central.)

regulación al alza en las categorías de apoptosis, citoesqueleto y genes inmunológicamente relacionados. La regulación a la baja prevalece en los grupos de canales iónicos, neurotransmisión, tráfico de vesículas y genes desconocidos.

El grupo de Xiao examinó 7.523 genes y *tags* de secuencia expresada tras axotomía, de los cuales 122 y 51, respectivamente, mostraban cambios importantes (Xiao et al 2002, Tabla 60.1). De una forma similar a la del estudio de Costigan (Costigan et al 2002), se identificaron varias familias, aunque con títulos algo distintos y distribuidas en 10 clases (Tabla 60.1).

Xiao y colaboradores usaron un cambio doble en la señal de intensidad como línea de punto de corte. Los 122 genes identificados y los 51 *tags* de secuencia expresada representaban el 2,3% de los genes totalmente examinados. Entre ellos, la gran mayoría (86%) no se habían identificado previamente en los GRD tras la lesión del nervio (Xiao et al 2002). De ahí que los estudios de *array* no sólo han proporcionado evidencia de los genes reguladores sino que también han mostrado la presencia de un número de genes hasta ahora no identificados en los GRD. Es interesante destacar que los cambios son de larga duración y a menudo a lo largo de todo el período estudiado (28 días) (Tabla 60.1).

Se sabe por otros estudios que estos cambios en la expresión pueden durar períodos largos si la regeneración se previene de forma eficaz. Si no es así, la regeneración tardará alrededor de un mes en la rata, tras una sección completa de la parte media del muslo, y la mayor parte de los cambios se normalizarán. La significación de algunos de estos resultados ha sido discutida por Xiao y colaboradores (Xiao et al 2002 y sus referencias) y se resume aquí.

De forma esperada, los neuropéptidos pertenecían al grupo de compuestos que mostraban unos cambios más espectaculares, especialmente en lo que respecta a la regulación al alza (Tabla 60.1). Una razón es que los neuropéptidos, en contraposición con las enzimas y otras proteínas, se liberan desde las neuronas, y tienen que ser sustituidos por la síntesis ribosómica en el cuerpo de la célula. Esto se refleja en distintos cambios en los niveles de péptido y, especialmente, en los niveles de ARNm, y puede registrarse convenientemente en las células individuales por hibridación *in situ* o inmunohistoquímica. Por el contrario, la mayor parte de las otras moléculas mensajero (p. ej., la acetilcolina y la noradrenalina) se sintetizan por enzimas en todas partes de las neuronas, y las moléculas transportadoras eficientes permiten la recaptación y el reciclaje del transmisor. La regulación a la baja de los péptidos excitatorios (sustancia P y CGRP) atenuará la transmisión, y algunos péptidos regulados al alza (VIP, galanina y NPY) pueden afectar también a la transmisión, pero, además, pueden mejorar la supervivencia y la regeneración (véase, por ejemplo, Wynick & Bacon 2002).

Los compuestos importantes para la supervivencia –como la proteína del shock por calor 27 y la proteína del dominio LIM CLP36– están transitoriamente regulados al alza. Además, el factor de transcripción jun D y el factor de iniciación eucariota 4E, un factor de iniciación de traducción, estaban regulados al alza. Es interesante destacar que dos factores de crecimiento importantes, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el GDNF, estaban aumentados menos del doble. Sin embargo, el factor de crecimiento básico de fibroblastos están muy regulados al alza.

En lo que respecta a la transmisión sináptica, la mayor parte de las moléculas estaban reguladas a la baja, y sólo la sinaptotagmina IV mostraba un aumento. No obstante, la sinaptotagmina IV puede formar heterooligómeros con la sinaptotagmina I, y esto da lugar a un acoplamiento del calcio menos eficaz. Por eso, en general, los cambios en las proteínas de las vesículas sinápticas tienden a trabajar en la atenuación de la transmisión en el asta posterior.

La expresión de los receptores para las moléculas de los mensajeros cambia a menudo. Por ejemplo, varios de los receptores de los neuropéptidos –como el receptor de la colecistocinina B (CCK_B) y los receptores del NPY Y_2 e Y_5, así como el subtipo de receptor de la acetilcolínica nicotínica (α_7), un purinorreceptor ($P2Y_1$), el receptor adrenérgico α_{2A}, y el receptor de la benzodiacepina del nervio periférico– estaban regulados al alza, mientras que otros estaban regulados a la baja. Claramente, el significado funcional de estas regulaciones complejas será un puzzle difícil de comprender.

FACTORES DE CRECIMIENTO CLÁSICOS

Los factores de crecimiento clásicos desempeñan un papel principal en el desarrollo, la fisiología y la fisiopatología de los GRD y de los mecanismos sensoriales. A menudo, derivan de una diana y, por tanto, se localizan en células no neuronales, mientras que los receptores de las tirosincinasas (Trk) (TrkA, TrkB y TRkC) a menudo están presentes en las neuronas. Se han dedicado muchos estudios al análisis de estos factores de crecimiento en las células no neuronales (incluyendo células satélite y células de Schwann) y sus receptores, bajo circunstancias normales y tras una lesión, pero este tema no se tratará aquí (pero véase Del Fiacco & Priestley 2001). Sin embargo, sí se tratará del BDNF y de su reacción ante la lesión y la inflamación del nervio, porque está localizado neuronalmente. Sin embargo, se ha sugerido en pocos estudios que el GDNF y el factor de crecimiento nervioso, NGF, tengan una localización neuronal.

En circunstancias normales, el BDNF está expresado naturalmente en entre el 11 y el 38% de las neuronas del GRD, principalmente en las neuronas pequeñas TrKA positivas (Cho et al 1997, Kashiba & Senba 1999, Mannion et al 1999, Michael et al 1999, Wetmore & Olson 1995, Zhou & Rush 1996). La axotomía del nervio periférico alejada del cuerpo celular induce una regulación al alza del ARNm del BDNF, principalmente en las neuronas de diámetro medio y grande que expresan TrkA y TrkC; es decir, las neuronas insensibles a NGF (Cho et al 1998, Furkuova et al 2001, Kashiba & Senba 1999, Michael et al 1999). El NPY está regulado al alza en las mismas neuronas (Kashiba & Senba 1999, Michael et al 1999). La expresión de BDNF en la mayor parte de las células TrkA, sin embargo, no había cambiado (Michael et al 1997).

Por el contrario, la ligadura del nervio espinal aumenta la expresión de BDNF, principalmente en las neuronas de tamaño pequeño (Fukuoka et al 2001), lo que muestra una clara regulación diferencial que depende del tipo de lesión del nervio. La inflamación del tejido periférico aumenta el ARNm del BDNF en las neuronas del GRD (Cho et al 1997), mientras que la capsaicina produce una importante regulación a la baja (Kashiba & Senba). Es interesante destacar que el BDNF está empaquetado en vesículas grandes de núcleo de gran densidad (las mismas vesículas que almacenan neuropéptidos), y luego se transporta al asta posterior de la médula espinal (Michael et al 1999), lo que sugiere que se puede liberar y controlar la excitabilidad de la médula espinal, actuando de una forma similar a un neurotransmisor (véase Thompsen et al 1999). En la Figura 60.1C se ha resumido la relación de varios receptores de los factores de crecimiento y de otras moléculas con algunos de los marcadores importantes de las neuronas del GRD (CGRP, IB4 y neurofilamento 200).

DIFERENCIAS DE ESPECIES

La mayor parte de los estudios sobre el efecto de la lesión del nervio en la expresión de varias moléculas en los GRD se ha hecho en ratas, pero cada vez se están analizando más ratones, lo que ha demostrado que no existen diferencias cualitativas obvias. Sin embargo, en otras especies se han encontrado diferencias (véase Hökfelt et al 1997). En la cobaya, la regulación al alza de la galanina está mucho más restringida que en la rata y en el ratón, mientras que la regulación del NPY es similar. Además, en los gatos, la regulación al alza de la galanina es muy modesta. Por el contrario, la regulación al alza de la galanina es intensa en los monos (*Macaca mulatta*), mientras que la expresión del NPY es escasamente detectable. Recientemente, los ganglios humanos han sido analizados, y la galanina se expresa entre el 10 y el 15% de los perfiles de las neuronas del GRD frente a alrededor del 40-50% de las neuronas CGRP positivas (Landry et al 2003), proporción que es parecida a la que se encuentra en el mono. Por tanto, el mecanismo galaninérgico puede existir a nivel espinal en los humanos, al igual que en ciertos roedores y en los monos.

PAPEL DE LOS CANALES DEL SODIO DEPENDIENTES DEL VOLTAJE

Los canales del sodio dependientes del voltaje en las neuronas del GRD desempeñan un papel crucial en el dolor crónico. Se han localizado muchos subtipos de canales del sodio en las neuronas de los GRD (véase McMahon & Priestley 2004). Según su sensibilidad a la tetrodotoxina (TTX), estos canales del sodio se clasifican como subtipos sensibles a TTX o resistentes a TTX. Tanto los experimentos electrofisiológicos como las pruebas de comportamiento del dolor muestran que los

subtipos sensibles a TTX de los canales del sodio desempeñan importantes papeles en la generación de descargas ectópicas en las neuronas sensitivas lesionadas y en el manejo de comportamientos alodínicos en modelos animales de dolor neuropático (Liu et al 2001, Lyu 2000). Además, tras la lesión del nervio periférico, la expresión de los canales del sodio sensibles a TTX $Na_v1.3$ y Na_v2 está regulada al alza en las neuronas sensitivas primarias, mientras que $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ y $Na_v1.9$ están reguladas a la baja (Baker & Wood 2001, Kim et al 2002, Lai et al 2003, Xiao et al 2002). Estos hallazgos sugieren que los canales del sodio sensibles al TTX, especialmente $Na_v1.3$ y algunos otros canales del sodio, son potencialmente importantes en la generación y en el mantenimiento del dolor neuropático.

MECANISMOS SUBYACENTES A LOS CAMBIOS FENOTÍPICOS INDUCIDOS POR LA LESIÓN

Los mecanismos subyacentes de la regulación al alza y a la baja de varias moléculas en los ganglios sensoriales sólo se conocen de forma incompleta. En varios casos, los factores neurotróficos clásicos desempeñan un papel (véase McMahon & Priestley 2004, Priestley et al 2002). No parece que exista un denominador común, y se ha visto que varias moléculas tienen sus propias vías reguladoras. Estos problemas se han analizado *in vivo* en los GRD para la sustancia P, la galanina y CGRP, mientras que el conocimiento del VIP y del NPY procede, fundamentalmente, de trabajos *in vitro* y de trabajos con líneas celulares. En el caso de la espectacular regulación a la baja de dos péptidos excitatorios, la sustancia P y el CGRP, sin embargo, sí se ha identificado un mecanismo claro. Pronto se vio que el NGF era esencial para la expresión de estos dos péptidos, y la regulación a la baja inducida por la axotomía se podía revertir con la administración de NGF exógeno (véase Del Fiacco & Priestley 2001). La sección del nervio interrumpe el transporte centrípeto del NGF periférico derivado de la diana al cuerpo celular; incluso si la lesión aumenta la producción del NGF en las células de Schwann y en los fibroblastos que rodean la zona de la lesión, esto no se puede compensar por la pérdida del NGF producido en la piel (véase Del Fiacco & Priestley 2001).

Hay algunas evidencias sobre los mecanismos subyacentes a la regulación inducida por la axotomía de la galanina. La regulación al alza de la galanina está muy afectada en los ratones que carecen del gen del factor inhibidor de la leucemia (LIF) (Rao et al 1993). El LIF se produce en las neuronas del GRD durante el desarrollo, y está regulado al alza en las células de Schwann tras la lesión del nervio (Murphy et al 1993). Además, el NGF puede desempeñar un papel al tener una acción antagonista en la inducción del LIF. La inhibición inducida por la lesión del nervio del transporte del NGF a los cuerpos celulares puede liberar la síntesis de LIF y, por tanto, aumenta la producción de galanina. Además, la citocina interleucina-6 (IL-6) puede participar, porque los niveles transcritos de IL-6 aumentan en las neuronas del GRD y en las células de Schwann tras la lesión del nervio, y porque la regulación al alza de la galanina está alterada en los ratones IL-6 KO (Murphy et al 1999). Por ello, se sugirió que el efecto del LIF sobre la síntesis de la galanina está mediada a través de la IL-6 (Murphy et al 1999).

En el caso del VIP, el foco ha sido el factor neurotrófico ciliar, al igual que el LIF, un miembro de la familia de las citocinas neuropoyéticas (véase Pitts et al 2001 y las referencias de dicho trabajo). El factor neurotrófico ciliar y el factor-β de crecimiento de transformación de los fibroblastos inducen la transcripción del VIP mediante un elemento de respuesta de citocina de 180 pares de bases en el promotor del VIP. Estas moléculas actúan sinérgicamente mientras que el factor neurotrófico ciliar induce un transductor de señal y un activador de los complejos de transcripción y de los complejos que contienen Smad.

En lo que respecta al gen NPY, tanto el NGF como el BDNF estimulan al promotor del NPY (Minth-Worby 1994, Wernersson et al 1998, Williams et al 1998, y sus referencias). Los estudios *in vivo* sugieren que los miembros de la familia del factor de crecimiento de los fibroblastos pueden atenuar la regulación al alza del NPY en las neuronas grandes del GRD, de acuerdo con la presencia de estos factores de crecimiento y de sus receptores en las neuronas del GRD y en las células asociadas (Grothe et al 2001, Oellig et al 1995).

Recientemente, el foco de atención se ha dirigido al GDNF y moléculas relacionadas, demostrando que no sólo revierten total o parcialmente muchos de los cambios morfológicos inducidos por la lesión del nervio y de los cambios neuroquímicos previamente descritos sino que también bloquean el estado de dolor neuropático asociado (Gardell et al 2003, Wang et al 2003). Estos hallazgos abren nuevos caminos para la comprensión de los mecanismos subyacentes al dolor neuropático y para el tratamiento del mismo.

PAPEL DEL CUERPO DE LAS NEURONAS DEL GRD

Nuestra visión del papel del cuerpo de las neuronas del GRD se está expandiendo en la actualidad. Como discutió Devor (1984) en la primera edición de este libro de texto, se suponía que esta parte de la neurona no estaba implicada en la generación ni en el procesamiento de la señal sino que debería ser responsable de las demandas metabólicas de las neuronas. Sin embargo, las neuronas del GRD podían descargar espontáneamente debido a un alto nivel de excitabilidad, y esto estaba aumentado por la lesión del nervio periférico (véase Devor et al 1984). Además, los somas de los GRD no están inervadas; es decir, no tienen terminaciones nerviosas que hagan sinapsis sobre ellas, en contraposición con las neuronas de los gangliones y muchas otras neuronas, pero se han descrito evidencias de excitación cruzada mediada químicamente en los GRD de las ratas (Amir & Devor 1996).

Existen también evidencias tanto inmunohistoquímicas como electrofisiológicas de receptores de péptidos funcionales en las membranas del cuerpo de los GRD. Por ejemplo, el NPY (Abdulla & Smith 1999), la sustancia P (Abdulla et al 2001) y la galanina (Kerekes et al 2003) modulan claramente la excitabilidad de la membrana tras la aplicación de una micropipeta, lo que proporciona otra evidencia de un papel más activo para el cuerpo del GRD. Además, la demostración de que los neuropéptidos se pueden liberar desde el cuerpo de los GRD (Huang & Neher 1996), y desde el cuerpo neuronal y las dendritas en general (véase Ludwig & Pittman 2003, Morris et al 1993), indica claramente la posibilidad de que las moléculas de señal se puedan liberar intraganglionarmente y controlar la excitabilidad de la membrana y la actividad neuronal, quizás en especial tras la lesión del nervio, cuando los niveles de algunos péptidos están muy aumentados. Kerekes y colaboradores registraron los efectos sobre la actividad eléctrica desde las neuronas del GRD agudamente disociadas con galanina a una concentración tan baja como de 10^{-14} M (Kerekes et al 2003). Parece razonable asumir que dichas concentraciones de los péptidos se pueden lograr alrededor de los cuerpos celulares, cuando descargan espontáneamente tras la lesión del nervio.

CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LA EXPRESIÓN GÉNICA ALTERADA EN LOS GRD

La significación de los importantes cambios en la expresión génica sólo se comprende de una forma muy incompleta, y a ello contribuye que muchos de estos cambios han sido identificados muy recientemente. Sin embargo, además de la visión global ya presentada (bajo los estudios de expresión génica global), nos gustaría extendernos sobre el significado de algunos cambios profundos en la expresión de los neuropéptidos, en especial de la galanina y el NPY, por las importantes evidencias que se han recogido en los últimos 15 años.

Debido a que los péptidos atraviesan la barrera hematoencefálica, sólo en una extensión limitada, y debido, por lo menos en lo que res-

pecta a la galanina, a que no se han desarrollado agonistas o antagonistas no peptídicos, este tipo de moléculas se tienen que administrar intratecalmente, una ruta originalmente descrita por Yaksh y Rudy. Woolf & Wiesenfeld-Hallin (1986) usaron posteriormente este método intratecal en unión con el modelo del reflejo flexor (nociceptivo) introducido por Wall y Woolf para los estudios del CGRP. El papel del CGRP y de la sustancia P como mensajeros excitatorios está generalmente aceptada, al igual que la idea de que su regulación a la baja en los GRD tras la lesión del nervio atenúa la transmisión en el asta posterior.

La galanina, en circunstancias normales, se detecta sólo en unas pocas neuronas del GRD, especialmente en las pequeñas. Tras la axotomía, básicamente hasta el 50% de las neuronas pequeñas expresan el péptido, pero también algunas medianas y grandes, que normalmente producen CGRP (Villar et al 1989).

Inicialmente, se observó que la aplicación intratecal de galanina producía un efecto bifásico en el reflejo flexor, con facilitación a bajas concentraciones y depresión a altas concentraciones, mientras que los efectos inhibitorios estaban aumentados tras la sección del nervio ciático, lo que sugería efectos tanto pronociceptivos como antinociceptivos. Mientras tanto, se habían identificado tres receptores de la galanina (GalR1 a R3, véase Branchek et al 2000), y está claro que GalR1 y GalR2 tienen una expresión importante en los GRD, y que GalR1, además, está presente en las interneuronas del asta dorsal superficial (véase O´Donnell et al 2003). Los trabajos iniciales sugerían que la regulación al alza de la galanina podría servir para inhibir el aumento de la descarga nociceptiva tras la lesión del nervio, y estudios recientes usando un modelo de sección parcial del nervio o ratones genéticamente modificados, han corroborado esta idea (véase Liu & Hökfelt 2002, Wiesenfeld-Hallin & Xu 2001). Una conclusión razonable por el momento, basada en grandes series de estudios en el nuestro y en otros laboratorios, parece ser que el efecto pronociceptivo de la galanina está mediado a través de los receptores de Gal R2 localizados en las aferencias primarias, mientras que el efecto antinociceptivo está ejercido a través del receptor del GalR1 en las interneuronas del asta dorsal.

En lo que respecta al NPY, la situación parece aún más complicada. El NPY se puede detectar normalmente sólo en las neuronas sencillas del GRD; está regulado al alza por la lesión del nervio en alrededor del 25% de las neuronas del GRD, casi exclusivamente en las neuronas grandes (Wakisaka et al 1991); y está presente en numerosas neuronas del asta dorsal local. La inyección intratecal del NPY en las ratas normales muestra una acción nociceptiva (Hua et al 1991), pero se han registrado respuestas bifásicas en el modelo del reflejo flexor (Xu et al 1999), y White (1997) mostró un efecto pronociceptivo del NPY. En los ratones con una deleción genética del receptor Y_1 del NPY, el umbral del dolor está muy reducido (Naveilhan et al 2001), lo que sugiere un papel antinociceptivo tónico para este receptor (el que, sin embargo, está delecionado en el animal completo). Además, los receptores del NPY muestran una regulación compleja tras la axotomía; el receptor Y_1, normalmente presente en las neuronas pequeñas del GRD, está marcadamente regulado a la baja, y el receptor Y_2 está muy regulado al alza en las neuronas grandes (Zhang et al 1997). Los receptores Y_1 también están presentes en las neuronas del asta posterior dorsal. De ahí que el NPY regulado al alza en las neuronas grandes del GRD podría estar implicado en el control del umbral del dolor mediante la actuación, por lo menos, en tres sitios:

- Autorreceptores Y_2 somáticos, regulados al alza, en las neuronas grandes de los GRD.
- Receptores Y_1 en las neuronas del asta posterior, y quizás
- Receptores Y_2 en las aferencias presinápticas primarias.

DOLOR EN EL CÁNCER

El dolor es frecuente en el cáncer, y quizá es la complicación más grave en lo que respecta a la calidad de vida. Y, al igual que en el dolor neuropático, las alternativas de tratamiento actuales (p. ej., para el dolor óseo) no son eficaces. Sin embargo, comparativamente se sabe poco sobre la relación del dolor en el cáncer y el sistema nervioso. Se puede suponer que un tumor que produce erosión también lesiona los nervios, induciendo dolor oncológico de tipo neuropático. Sin embargo, estudios en modelos murinos muestran que el cáncer óseo parece representar un estado de dolor neuroquímico único, distinto de los perfiles existentes tanto en el dolor inflamatorio como en el neuropático (Honore et al 2000). Es interesante destacar que los cambios fenotípicos marcados descritos previamente en el dolor inflamatorio y neuropático no se observan en el dolor óseo. Por ejemplo, no existen cambios aparentes en la sustancia P ni en el CGRP (regulados al alza en el dolor inflamatorio y regulados a la baja en el dolor neuropático), y hay una regulación a la baja de la galanina y del NPY (regulado al alza en el dolor neuropático) (Honore et al 2000).

PARADIGMA DE LA FORMACIÓN DE TERMINACIONES

En nuestros intentos de comprender el dolor neuropático, una importante hipótesis ha sido la denominada teoría de las terminaciones, desarrollada por Woolf y colaboradores (véase Woolf & Salter 2000). En resumen, se proponía que la sección del nervio periférico induce la formación de fibras aferentes primarias, grandes, mielinizadas y no nociceptivas, desde las capas más profundas de las láminas I y II de la médula espinal; es decir, donde las aferencias nociceptivas terminan normalmente. De ahí que la lesión del nervio pueda inducir no sólo importantes alteraciones químicas en las neuronas del GRD como ya se ha descrito sino también, de hecho, profundos cambios anatómicos.

Es bien conocido (Capítulo 4) que las neuronas pequeñas y grandes del GRD, respectivamente, dan lugar a fibras C que terminan en las láminas I y II, y a fibras A que terminan en las láminas III y IV. Un tercer grupo, las aferencias Aδ nociceptivas finas y mielinizadas, terminan en las láminas I y V. Se ha visto que dos marcadores neuronales retrógrados y transganglionares, la subunidad TCB y la peroxidasa del rábano conjugada al CTNB, que se unen a los glucoconjugados de la membrana de la célula (especialmente al monoganglósido GM_1), normalmente son captados en su mayoría por las grandes neuronas y por las fibras A marcadas en el asta dorsal profunda (Robertson & Grant 1985). Sin embargo, tras la lesión del nervio hay un gran aumento en las aferencias marcadas con TCB de las láminas I y II, lo que se ha interpretado como la formación de aferencias Aβ desde las láminas más profundas, y se ha sugerido que se trata de una base anatómica para el desarrollo del dolor neuropático (véase Woolf & Salter 2000).

Sin embargo, Tong y colaboradores mostraron que la lesión del nervio periférico, aparentemente, causa un cambio fenotípico en las neuronas pequeñas del GRD, lo que da lugar a una marcada expansión de la capacidad de las neuronas del GRD para tomar y transportar TCB (Tong et al 1999), de forma que se marcan no sólo las neuronas grandes sino también las neuronas pequeñas, presumiblemente debido a la regulación al alza del GM_1. Estos hallazgos se han visto ahora confirmados de varias formas (Bao et al 2002, Hughes et al 2003, Santha & Jancso 2003, Shebab et al 2003). Por ejemplo, el grupo de Bao inyectó TCB en el nervio periférico antes de la lesión del nervio (marcando prelesión) y, como era de esperar, esto dio lugar a un marcaje, fundamentalmente, de las neuronas grandes del GRD y de las aferencias Aβ (Bao et al 2002). Dos semanas después, tras la lesión del nervio periférico, la distribución de las aferencias marcadas con TCB en el asta posterior era similar a la que se observaba tras la inyección de TCB en el

nervio intacto (Fig. 60.3A). Hughes y colaboradores llevaron a cabo un marcaje intraaxonal, y no pudieron mostrar ninguna formación de terminaciones aferentes Aβ en las láminas I y II, de 7-10 semanas después de la lesión del nervio (Hughes et al 2003). Sin embargo, se puede producir una formación limitada de terminaciones, porque un pequeño número de aferencias Aβ puede entrar en la lámina interna II tras la lesión del nervio (Bao et al 2002). Si estos datos se toman juntos, estos hallazgos sugieren que las fibras marcadas con TCB en las láminas I y II tras la axotomía representan fundamentalmente, fibras C, lo que cuestiona seriamente el papel de las terminaciones anatómicas como una base importante del dolor neuropático.

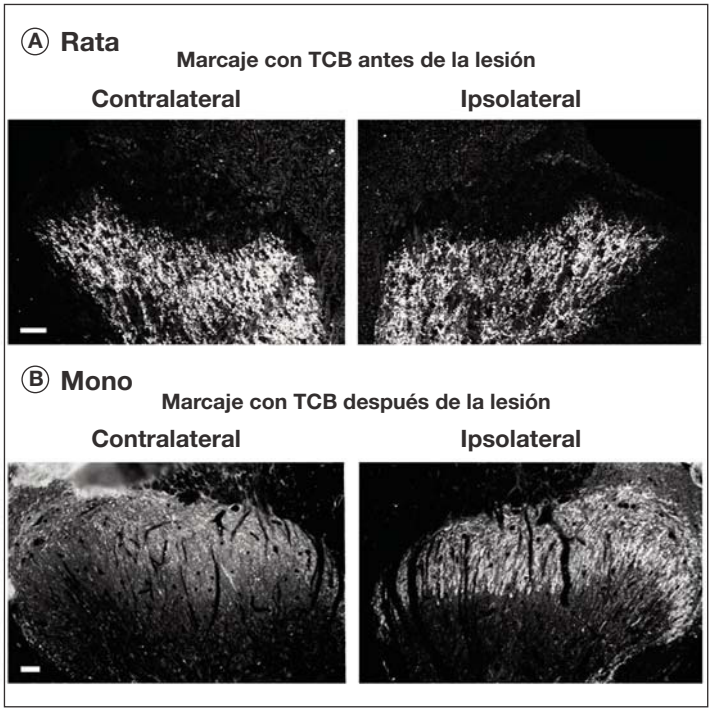


Fig. 60.3•A Catorce días tras sección unilateral del nervio ciático, las fibras A marcadas con toxina B del cólera (TCB) 4 días antes de la lesión del nervio están distribuidas en las láminas III y IV del asta posterior ipsolateral de la médula espinal de la rata, lo que es similar a lo que se observa en el asta posterior contralateral. **B** En la médula espinal del mono, las aferencias marcadas con TCB están distribuidas en las láminas contralaterales I y II. Tras la lesión del nervio, el número de aferencias marcadas está aumentado en el asta posterior superficial del lado ipsolateral. Barras: 50 μm.

Se debería tener en cuenta que, tras la lesión del nervio periférico, las neuronas en las láminas I y II pueden activarse mediante la estimulación eléctrica selectiva de las fibras A, usando tanto el protooncogén *c-fos* como un marcador funcional (Shortland & Molander 1998), como la electrofisiología (Kohama et al 2000). Sin embargo, los mecanismos estructurales y moleculares de esta reorganización funcional todavía están pendientes de aclararse.

En marcado contraste con la rata, en el mono normal (*M. mulatta*) el TCB marca tanto las neuronas pequeñas como las grandes del GRD, y las aferencias marcadas por TCB están presentes en las láminas I y II de la médula espinal. Tras la lesión del nervio periférico, más del 70% de las neuronas del GRD (a partir del 11%), incluyendo tanto las neuronas pequeñas como las grandes, están marcadas por TCB, y el número de aferencias marcadas con TCB está aumentado en las láminas I y II de la médula espinal de los monos, con un aumento limitado en la lámina III (Fig. 60.4B). Estos hallazgos sugieren claras diferencias anatómicas en lo que respecta a la terminación de las aferencias primarias en la médula espinal dorsal entre la rata y el mono, por lo menos en *M. mulatta*. Por tanto, para comprender los mecanismos subyacentes a la alodinia, especialmente en los humanos, son necesarios más estudios sobre la red anatómica y neuroquímica de la médula espinal y sobre su plasticidad en respuesta a la lesión del nervio periférico.

ASPECTOS FUNCIONALES DE LA PLASTICIDAD DE LA MÉDULA ESPINAL TRAS LA LESIÓN DEL NERVIO PERIFÉRICO

La lesión o la enfermedad que afecta a los nervios periféricos induce cambios directos complejos o cambios secundarios en la médula espinal, llegando finalmente a nivel de la corteza cerebral, donde se reorganiza el mapa somatosensitivo relacionado con el territorio periférico del nervio afectado. Aquí, nos centraremos en los cambios fisiológicos en la médula espinal, incluyendo las terminales de las aferencias sensitivas, en respuesta a la lesión del nervio periférico, pero también trataremos brevemente de la pérdida celular y de las respuestas de la glía. La lesión periférica lleva, fisiológicamente, a un desacoplamiento directo de la entrada de algunas aferencias en las neuronas del asta posterior, pero también a cambios en las propiedades de las terminales aferentes, la eficacia sináptica y la caracterización de la respuesta de las neuronas del asta posterior, y a la modulación inhibidora. El resultado es una compleja plasticidad más allá de la simple reducción de la entrada sináptica, y esta plasticidad puede participar en el desarrollo del dolor neuropático.

Alteración en el campo receptivo de las neuronas del asta posterior

En los animales sanos, la superficie de la piel de la pata posterior está mapeada somatotópicamente en el asta posterior de la médula espinal lumbar. Las neuronas en la región medial del asta posterior lumbar tienen sus campos receptivos en la región del primer dedo-pie, mientras que las de la región lateral se corresponden a la pierna superior e inferior (véase Devor 1988). Inmediatamente después de la sección total de los principales nervios que inervan la pezuña posterior, como los nervios ciático y safeno, hay un período de pérdida de entrada para las neuronas en el asta posterior medial (véase Devor 1988). Sin embargo, a los pocos días en las ratas, y a las pocas semanas en los gatos, muchas neuronas en al asta posterior medial comienzan a responder a los estímulos cutáneos aplicados en la parte superior de la pierna, el muslo y el periné (véase Devor 1988). También se ha encontrado una plasticidad similar entre las neuronas que reciben entrada desde el nervio ciático, frente a las que lo hacen desde el nervio safeno (véase Devor 1988).

Además de la sección completa del nervio, se han desarrollado modelos animales de lesión parcial del nervio y del dolor neuropático. Aunque los primeros estudios usando el modelo de constricción crónica del nervio no revelaron alteraciones mayores en las características de los campos receptivos de las neuronas del asta posterior (Laird & Bennett 1993), algunos estudios más recientes en modelos de lesión parcial del nervio han puesto de manifiesto una expansión de los campos receptivos de las neuronas del asta posterior (Suzuki et al 2000, Takaishi et al 1996). Esos crecimientos son, a menudo, moderados, y dependen del tiempo y de la modalidad (Suzuki et al 2000, Takaishi et al 1996).

Hay evidencias de que dicha plasticidad en la organización de un campo receptivo no es consecuencia de los cambios periféricos, como son la formación de terminaciones aferentes o el entrecruzamiento entre las aferencias que inervan las dos regiones, sino más bien de los cambios centrales que se producen en la médula espinal (véase Devor et al 1988), con por lo menos dos posibles mecanismos subyacentes. Uno de ellos es el crecimiento de nuevos axones o dendritas a lo largo de fronteras somatotópicas previas. Otro escenario más probable es un aumento de la efectividad de las sinapsis preexistentes, las llamadas

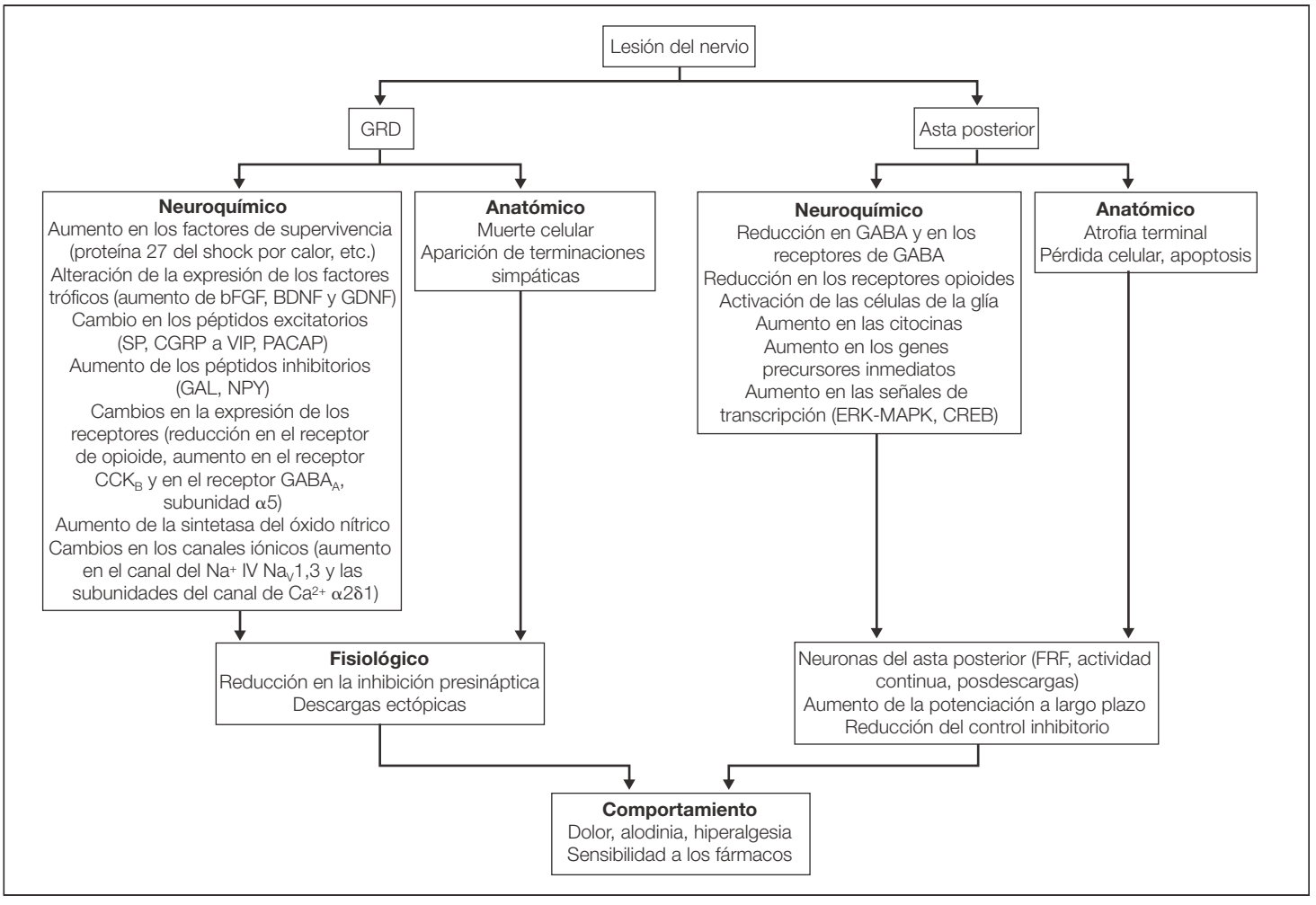


Fig. 60.4 Cambios que se producen en los ganglios de la raíz posterior y en el asta posterior, en respuesta a la lesión de un nervio periférico, y sus consecuencias funcionales. La lesión del nervio periférico induce complejos cambios anatómicos, neuroquímicos y funcionales en los ganglios de la raíz posterior y en el asta posterior. Algunos de estos cambios pueden representar mecanismos de supervivencia y de regeneración, otros pueden ser respuestas adaptativas como consecuencia de la pérdida de la inervación periférica o de la entrada aferente, y algunos pueden ser mecanismos defensivos contra la excesiva estimulación nociceptiva. Juntos, dichos cambios plásticos son importantes no sólo para el desarrollo del síndrome del dolor en los pacientes con lesiones en el nervio sino también en la respuesta de dicho dolor a los tratamientos. BFGF, factor de crecimiento de los fibroblastos; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; CREB, proteína del elemento de unión de respuesta al AMP cíclico; ERK, cinasa regulada por la señal extracelular; GAL, galanina, GDNF, factor neurotrófico derivado de la línea celular de la glía; MAPK, proteincinasa activada por mitógeno; NPY, neuropéptido Y; PACAP, péptido activador del adenilato ciclasa hipofisaria; SP, sustancia P.

sinapsis débiles o silenciosas, que se han demostrado en las neuronas del asta posterior tanto en estudios anatómicos como electrofisiológicos (véase Devor 1988). De ahí que un aumento de la conducción excitatoria desde, por ejemplo, la estimulación repetitiva de las fibras C o el control inhibitorio reducido de la médula espinal, puedan modificar fácilmente los campos receptores de las neuronas del asta posterior a través de la alteración en la fuerza sináptica (véase Woolf & Salter 2000). Como se discutirá posteriormente, la lesión del nervio periférico induce una cascada de cambios en el asta posterior, lo que lleva a una inhibición reducida y/o a una excitación aumentada.

Características de la respuesta de las neuronas del asta posterior

Actividad espontánea

Se sabe desde hace mucho tiempo que en los humanos, las neuronas del asta posterior desaferenciadas desarrollan una actividad espontánea tras la lesión de la raíz posterior, lo que también se ha observado en el gato o en la rata tras la rizotomía y la lesión del nervio periférico (Dalal et al 1999). De ahí que el porcentaje de neuronas del asta posterior que muestran descargas continuas esté significativamente aumentado en comparación con los animales sanos. La desaferenciación o pérdida de entrada no es, sin embargo, un requisito para la actividad continua tras la axotomía, porque en muchos estudios, especialmente en los que se hacen tras una lesión parcial, parece que no existen diferencias en el nivel de actividad espontánea en neuronas con o sin campo receptivo periférico (Behbehani et al 1994, Chapman et al 1998, Dalal et al 1999, Laird & Bennett 1993, Palecek et al 1992, Pertovaara et al 2001, Takaishi et al 1996, Weng et al 2003). Así, las neuronas del asta posterior *per se* pueden ser el origen de la actividad continua tras la lesión del nervio, pero, además, esto puede ser el resultado de las descargas ectópicas generadas en los neuromas y en los GRD, y también se ha registrado en las ratas con neuropatía diabética experimentalmente inducida, a pesar de la falta de evidencia de una actividad aferente primaria continua aumentada (Pertovaara et al 2001).

Tomados juntos, el aumento de actividad continua en las neuronas del asta posterior, especialmente la que normalmente recibe la entrada nociceptiva, es probable que sea un mecanismo importante en el desarrollo del dolor neuropático. Dicha actividad puede aumentar los com-

portamientos de tipo doloroso espontáneos en los diferentes modelos de dolor, y también puede contribuir al desarrollo de hipersensibilidad cuando se produce en neuronas con un campo receptivo periférico. Es importante destacar que los procedimientos conocidos para aliviar los comportamientos de tipo dolor neuropático en los modelos animales también han mostrado una reducción de la actividad continua (Yakhnitsa et al 1999).

Respuesta de las neuronas del asta posterior a la estimulación térmica y mecánica

En contraposición con la observación de un aumento de la actividad continua en las neuronas del asta posterior tras la desaferenciación periférica, se ha visto que las respuestas de estas neuronas a la estimulación periférica eléctrica, mecánica y térmica son normales en la mayor parte de los estudios. Por tanto, tras la axotomía, el umbral y la magnitud de las respuestas de las fibras A y C de las neuronas del asta posterior ante la estimulación eléctrica del extremo proximal del nervio cortado no se alteraron (Wall et al 1981). Más importante aún, la mayoría de los estudios con modelos de lesión parcial tampoco han sido capaces de mostrar un aumento de la respuesta de las neuronas del asta posterior a la estimulación mecánica y/o por calor, a pesar de la presencia de una hipersensibilidad en el comportamiento de estos animales. Por ejemplo, el umbral y la relación estímulo-respuesta a la estimulación por calor se ha descrito como comparable a la de las neuronas del asta posterior registradas tras una lesión del nervio, frente a la registrada en ratas simuladoras en casi todos los estudios (Chapman et al 1998, Laird & Bennett 1993, Palecek et al 1992, Pertovaara et al 2001, Takaishi et al 1996). La respuesta a la estimulación mecánica es variable, con algunos autores que describen algo de hipersensibilidad (Weng et al 2003, Yakhnista et al 1981), y otros, una sensibilidad reducida (Chapman et al 1998, Laird & Bennett 1992, Takaishi et al 1996).

Tras la lesión parcial del nervio, las respuestas de las neuronas del asta posterior a la estimulación natural se ven muy influidas por la extensión de la lesión del nervio, así como por la afectación relativa de la entrada mielinizada frente a la no mielinizada, lo que puede contribuir a las respuestas neuronales variables. Por todas partes, las respuestas sensitivas menos robustas de las neuronas del asta posterior en las ratas con lesión parcial del nervio sugieren que mecanismos adicionales pueden ser responsables del dolor de tipo alodinia en animales. Estos mecanismos pueden incluir la expansión del campo receptivo para neuronas individuales del asta posterior, así como el reclutamiento de más neuronas resultantes de la activación de las sinapsis previamente inactivas. De acuerdo con ello, Colvin y colaboradores han mostrado que en ratas con una compresión del nervio ciático hay un aumento de las corrientes postsinápticas en el asta posterior, en relación con la entrada de fibras aferentes, medida con los potenciales compuestos de superficie (Colvin et al 1996). Por último, algunos de los cambios en el comportamiento en los animales con lesión parcial del nervio puede deberse a la estimulación directa del lugar del nervio lesionado, lo cual se sabe que desencadena respuestas marcadas en las neuronas del asta posterior tras la lesión del nervio (Laird & Bennett 1993).

Posdescargas

Además de la actividad espontánea, las posdescargas prolongadas representan una consistente característica de la respuesta de la neurona del asta posterior a la estimulación mecánica, tras la lesión parcial del nervio (Laird & Bennett 1993, Palecek et al 1992, Takaishi et al 1996, Yakhnitsa et al 1999). Esto puede ser importante para la percepción del dolor en estos animales, porque la sumación temporal, y la correlación del comportamiento de dichas posdescargas puede ser la retirada prolongada de la pezuña en los animales neuropáticos tras la estimulación mecánica con una noxa. Dichas posdescargas se pueden deber a la comunicación cruzada de las fibras aferentes en el lugar de la lesión o en el GRD, o bien por un aumento de la excitabilidad neuronal en el asta posterior.

Aumento dependiente de la actividad (sensibilización central) en la excitabilidad espinal en los animales con lesiones de los nervios

El aumento dependiente de actividad en la excitabilidad de la médula espinal puede representar un mecanismo importante subyacente a las situaciones de dolor anormal tras la lesión tisular, y pueden compartir mecanismos similares con la formación de la memoria (véase Ji et al 2003). En los primeros estudios, la sensibilización central tras la activación repetitiva de las fibras C estaba inalterada o reducida en ratas, tras la axotomía en la preparación del reflejo flexor (Wall & Woolf 1986). De ahí que la sumación de neuronas del asta posterior tras la estimulación de las fibras C estaba inalterada, y no había una sumación inducida por fibras Aβ en ratas tras la ligadura del nervio espinal (Chapman et al 1998). Sin embargo, más recientemente el grupo de Weng describió que en ratas con neuropatía inducida por vincristina, la sumación se produce a una estimulación de menor frecuencia que en los animales sanos (Weng et al 2003).

Miletic & Miletic (2000) mostraron que la estimulación tetánica de la fibras A del nervio ciático a baja frecuencia desencadena una depresión de larga duración de los potenciales de campo del asta posterior, y esto estaba marcadamente reducido en las ratas con ligadura del nervio, en comparación con las ratas normales. Además, cuando se estimulan a alta frecuencia, la estimulación tetánica de las fibras A generaba un aumento prolongado en la excitabilidad espinal en las ratas con lesiones nerviosas, en contraposición con las ratas sanas, en las que una corta facilitación iba seguida de una depresión. Estos resultados demostraban la plasticidad espinal tras la lesión parcial del nervio, lo que lleva a un cambio global en la respuesta de la estimulación tetánica de las fibras A de la depresión a la excitación, lo que puede ser consecuencia tanto de los mecanismos inhibitorios espinales reducidos como de un aumento de la conducción excitatoria.

La activación del receptor NMDA es uno de los mecanismos principales en la sensibilización central, y su papel en el dolor neuropático está confirmado por un gran número de estudios preclínicos que muestran que los antagonistas del receptor de NMDA son eficaces para aliviar el dolor neuropático experimental (véase Woolf & Salter 2000). Tras la lesión por compresión crónica, el contenido de glutamato, aspartato, así como de calcio intracelular, está aumentado en los cortes del asta posterior (Kawamata & Omote 1996), posiblemente en relación con las alteraciones en los transportadores del glutamato espinal (Sung et al 2003). Además, la ligadura del nervio espinal produce una facilitación de las corrientes inducidas por NMDA y del tránsito del calcio en las neuronas de la sustancia gelatinosa de la rata (Isaev et al 2000). Esto se puede deber a los acontecimientos postsinápticos intracelulares posteriores a la activación del receptor del NMDA, como la activación de la proteincinasa C, porque la lesión del nervio periférico no parece alterar el nivel de receptores del NMDA ni la expresión de las subunidades del receptor del NMDA en el asta posterior (Mao et al 1995). Además, el aumento de la corriente excitatoria en la médula espinal puede afectar también a la activación de los receptores del AMPA y a los receptores del glutamato metabotrópico. Por último, se ha sugerido un papel de los neuropéptidos como el VIP y el péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria, cuya síntesis está aumentada en las neuronas sensitivas tras la axotomía (Wiesenfeld-Hallin et al 1990, véase Dickinson & Fleetwood-Walker 1999), los cuales parecen coger el papel excitatorio de la sustancia P en las ratas normales a través de la mediación de la facilitación inducida por la estimulación de la fibra C del reflejo flexor nociceptivo (Wiesenfeld-Hallin et al 1990).

Disminución del mecanismo inhibitorio en la médula espinal

La transmisión de la información sensitiva desde la periferia al sistema nervioso central suele estar sujeta a control presináptico o postsináptico mantenido por la actividad de las aferencias sensitivas, las interneuronas del asta posterior y las vías descendentes. Wall y colaboradores mostraron una reducción marcada inducida por la axotomía en la magnitud del potencial de la raíz posterior, una medida de la inhibición presináptica (Devor 1988), posteriormente confirmada en otros estudios, incluyendo modelos de lesión parcial del nervio (Laird & Bennett 1992). Además, la inhibición postsináptica de las neuronas del asta posterior ejercida por la entrada de las aferencias A, también se veía reducida tras la axotomía (Devor 1988). Dicha reducción de la inhibición presináptica y postsináptica en la entrada de los estímulos en la médula espinal se vio más tarde que iba paralela a una disminución en el contenido del importante neurotransmisor inhibitorio GABA (Castro-Lopes et al 1993), así como de los receptores de GABA (Castro-Lopes et al 1995). Trabajos más recientes han demostrado también que la lesión parcial del nervio (compresión crónica y lesión del nervio respetado), pero no la sección del nervio, inducían una pérdida selectiva de la inhibición mediada por GABA en las neuronas superficiales del asta posterior dando lugar a una liberación reducida de GABA (Moore et al 2002).

Los péptidos opioides endógenos y sus receptores representan otro sistema inhibitorio espinal importante en la nocicepción. Los opioides son muy eficaces en el tratamiento del dolor nociceptivo e inflamatorio, pero su efecto sobre el dolor neuropático es un tema de controversia (Arner & Meyerson 1988). Esto se puede deber a la pérdida inducida por la lesión de los receptores de opioides μ y δ en las terminales aferentes de y/o en las interneuronas del asta posterior (Besse et al 1992). Además, la antinocicepción opioide está sujeta a la modulación de varios sistemas antiopioides, incluyendo la activación de los receptores de NMDA (Mao et al 1995) y de péptidos como la colecistocinina (véase Wiesenfeld-Hallin & Xu 2001) y la dinofina (Gardell et al 2004). Es interesante destacar que hay evidencia del acoplamiento entre la inserción dependiente de la actividad de los receptores opioides δ y la liberación de neuropéptidos pronociceptivos (Bao et al 2003), y de que la dinorfina sea un mediador del dolor neuropático (Gardell et al 2004 y sus referencias).

Pérdida celular inducida por la lesión del nervio en el asta posterior

Más recientemente, la atención se ha centrado en la posibilidad de que la lesión del nervio periférico pueda producir, de hecho, una pérdida celular en el asta posterior, y que esto pueda contribuir al dolor neuropático. El grupo de Sugimoto describió inicialmente neuronas con signos de degeneración en el asta posterior lumbar, en ambos lados, tras la compresión unilateral del nervio ciático, con un mayor aumento ipsolateral (Sugimoto et al 1990). Sin embargo, tras la sección del nervio ciático, no había evidencia de neuronas oscuras (en degeneración). Más tarde, Azkue y colaboradores, usando la técnica TUNEL (*terminal deoxynucleotidyl transferase nick end labelling*), demostraron una fragmentación nuclear en las neuronas en las capas superficiales y en el cuello del asta posterior, probablemente reflejando la muerte celular apoptótica (Azkue et al 1998). Eso se vio 7 días después, pero no 3 o 14 días después, de la sección del nervio ciático, y se podía evitar con el antagonista del receptor del NMDA (MK-801), lo que sugiere la implicación de un mecanismo glutamatérgico, quizás una liberación excesiva de glutamato. Coggeshall y colaboradores, usando la estimulación con parámetros que activan de forma selectiva las fibras Aβ, proporcionaron evidencias de que las aferencias mielinizadas (fibras A), usando glutamato como transmisor, son las responsables de la muerte celular en el asta posterior (Coggeshall et al 2001). No se observó esto tras la sección del nervio ciático por sí solo, pero la activación de las fibras A en un nervio ciático previamente seccionado producía la muerte celular.

El tipo de neurona que sufre la muerte celular no se ha identificado, pero las neuronas GABA representan una gran población de neuronas del asta posterior, y la lesión neuropática induce una disminución en el contenido de GABA en el asta posterior (Castro-Lopes et al 1993). Además, la lesión parcial del nervio disminuye los niveles en el asta posterior de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico, que sintetiza GABA e induce la apoptosis neuronal (Moore et al 2002).

Cambios en la glía espinal tras la lesión del nervio periférico

Un papel de la activación de las células de la glía espinal en el proceso de dolor crónico ha sido propuesto en los últimos años (Jin et al 2003, Svensson et al 2003, Watkins et al 2001). El número de glía en la médula espinal está aumentado tras la lesión del nervio periférico. Las lesiones del nervio periférico, especialmente las que tienen un componente inflamatorio, activan la glía en la médula espinal dorsal, y los agentes que interrumpen la activación de la glía reducen los comportamientos asociados con el dolor (Watkins et al 2001). La acción de la glía probablemente afecta a la liberación de citocinas proinflamatorias, porque los fármacos que bloquean la acción de las citocinas (Watkins et al 2001), el ATP (Tsuda et al 2003) y la activación de la proteincinasa activada por el mitógeno p38 (Jin et al 2003, Svensson et al 2003) disminuyen el dolor.

CONCLUSIONES

Muchos de los cambios que se producen en la médula espinal en respuesta a la lesión del nervio periférico, y los recientes análisis de expresión global, han ampliado el número de genes implicados. Por tanto, incluso si en este capítulo hemos tratado de varias moléculas, nos hemos dejado muchas otras. Algunos de los cambios pueden desempeñar un papel en la generación y en el mantenimiento del dolor neuropático (Fig. 60.4), pero también pueden tener efectos antinociceptivos. Tomado todo junto, el conocimiento exacto del papel de las moléculas reguladas por la lesión del nervio, y el de los mecanismos responsables de su regulación, pueden ofrecer no sólo una comprensión del dolor neuropático sino también sugerir nuevas estrategias para el tratamiento de este tipo de dolor. Sin embargo, el gran número de genes regulados por la lesión hace todavía más difícil definir los mecanismos subyacentes a este tipo de dolor.

Los patrones claramente diferenciados de regulación vistos tras la inflamación periférica (regulación al alza del péptido opioide o de otros péptidos en las neuronas del asta posterior; véase Dubner & Ruda 1992) frente a la lesión del nervio (regulación de moléculas en las neuronas del GRD) sugieren la existencia de sistema de defensas diferentes para estos dos tipos de dolor, asociados con las neuronas del asta posterior y con las neuronas del GRD, respectivamente (véase Hökfelt et al 1997).

En la médula espinal, las terminales de las aferencias sensitivas sufren una plasticidad que refleja los cambios que se producen en sus cuerpos celulares en el GRD. Los cambios plásticos en las neuronas del asta posterior incluyen campos receptivos nuevos o expandidos, con actividad continua, posdescargas y, en algunos casos, hipersensibilidad. La conducción excitatoria global en el asta posterior puede estar aumentada, y existe una fuerte evidencia de que el control inhibitorio de la médula espinal está afectado tras la lesión del nervio.

La eficacia única de la morfina en el tratamiento del dolor inflamatorio ha llevado a la pregunta de si hay una única molécula que, de la misma manera, pueda abolir el dolor neuropático. El hecho de que las

neuronas produzcan y liberen múltiples mensajeros (Hökfelt 1991) –una única aferencia primaria del dolor, puede, por ejemplo, liberar glutamato, ATP, óxido nítrico, sustancia P, CGRP y galanina– provoca diversos antagonistas para bloquear la transmisión. De hecho, se ha visto que los antagonistas NK_1 no son capaces de antagonizar el dolor en los humanos (véase Rupniak & Krame 1999). Esto ha llevado a la idea de eliminar todas las proyecciones de las neuronas del asta dorsal posterior con la ayuda de un conjugado de toxina unido a sustancia P, que se internaliza a través del receptor NK_1 (Mantyh et al 1997). Sin embargo, del dolor neuropático inducido por la lesión se puede revertir con oligonucleótidos sin sentido contra el canal del sodio $Na_v1,8$ TTX resistente (Lai et al 2002). En los estudios recientes de ratas tratadas con dolor neuropático inducido por ligadura del nervio espinal con la administración sistemática de GDNF y artemina, un miembro de la familia de GDNF (Gardell et al 2003, Wang et al 2003), no sólo observaron la desaparición del dolor sino también por lo menos una normalización parcial de un número de características morfológicas y neuroquímicas, incluyendo cambios en los neuropéptidos y en el canal del sodio $Na_v1,8$.

Más allá del diseño convencional de agonistas y antagonistas exógenos que actúan (la mayor parte de ellos) en los receptores acoplados a la proteína G de transmembrana siete, los factores de transcripción y otras moléculas pueden ser diseñados como dianas para activar sistemas antinociceptivos endógenos. Por ejemplo, la inhibición de la enzima encefalinasa, que inactiva los péptidos opioides metionina y leucina-encefalina, representa un abordaje (Roques & Noble 1995). Además, Cheng y colaboradores eliminaron genéticamente el modulador antagonista del elemento regulador (DREAM), que suprime tónicamente el péptido opioide dinorfina, y de esta forma crearon un ratón con un umbral aumentado para el dolor en una variedad de modelo de dolor debido al aumento de los niveles de dinofinas espinales (Cheng et al 2002). Este estudio demuestra el poder de la movilización de los ligandos de los receptores endógenos para contrarrestar el dolor, y señala las futuras direcciones de investigación.

Agradecimientos

Este trabajo está apoyado por el Swedish Research Council, la Marianne and Marcus Wallenberg Foundation, la Knut and Alice Wallanberg Foundation, una beca neurocientífica sin restricciones de Bristol-Myers Squibb, la National Science Foundation China y 973 Progam China. Agradecemos al profesor Gunnar Grant, Department of Neuroscience, Karolinska Institute, Estocolmo, Suecia, por sus valiosos comentarios sobre este manuscrito. Agradecemos a los doctores Bergman, McMahon, Priestley y Woolf su generoso permiso para reproducir las figuras de sus trabajos.

Bibliografía

Abdulla F A, Smith P A 1999 Nerve injury increases an excitatory action of neuropeptide Y and Y_2-agonists on dorsal root ganglion neurons. Neuroscience 89(1):43–60

Abdulla F A, Stebbing M J, Smith P A 2001 Effects of substance P on excitability and ionic currents of normal and axotomized rat dorsal root ganglion neurons. European Journal of Neuroscience 13(3):545–552

Amir R, Devor M 1996 Chemically mediated cross-excitation in rat dorsal root ganglia. Journal of Neuroscience 16(15):4733–4741

Arnér L D, Meyerson B A 1988 Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. Pain 33:11–23

Azkue J J, Zimmermann M, Hsieh T F et al 1998 Peripheral nerve insult induces NMDA receptor-mediated, delayed degeneration in spinal neurons. European Journal of Neuroscience 10(6):2204–2206

Baker M D, Wood J N 2001 Involvement of Na^+ channels in pain pathways. Trends in Pharmacological Sciences 22(1):27–31

Bao L, Wang H F, Cai H J et al 2002 Peripheral axotomy induces only very limited sprouting of coarse myelinated afferents into inner lamina II of rat spinal cord. European Journal of Neuroscience 16(2):175–185

Bao L, Jin S X, Zhang C et al 2003 Activation of delta opioid receptors induces receptor insertion and neuropeptide secretion. Neuron 37(1):121–133

Behbehani M M, Dollberg-Stolik O 1994 Partial sciatic nerve ligation results in an enlargement of the receptive field and enhancement of the response of dorsal horn neurons to noxious stimulation by an adenosine agonist. Pain 58(3):421–428

Bergman E, Johnson H, Zhang X et al 1996 Neuropeptides and neurotrophin receptor mRNAs in primary sensory neurons of aged rats. Journal of Comparative Neurology 375(2):303–319

Bergman E, Carlsson K, Liljeborg A et al 1999 Neuropeptides, nitric oxide synthase and GAP-43 in B4-binding and RT97 immunoreactive primary sensory neurons: normal distribution pattern and changes after peripheral nerve transection and aging. Brian Research 832(1–2):63–83

Besse D, Lombard M C, Perrot S et al 1992 Regulation of opioid binding sites in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord following loose ligation of the sciatic nerve: comparison with sciatic nerve section and lumbar dorsal rhizotomy. Neuroscience 50(4):921–933

Branchek T A, Smith K E, Gerald C et al 2000 Galanin receptor subtypes. Trends in Pharmacological Sciences 21:109–116

Castro-Lopes J M, Tavares I, Coimbra A 1993 GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy. Brain Research 620(2):287–291

Castro-Lopes J M, Malcangio M, Pan B H et al 1995 Complex changes of $GABA_A$ and $GABA_B$ receptor binding in the spinal cord dorsal horn following peripheral inflammation or neurectomy. Brain Research 679(2):289–297

Chapman V, Suzuki R, Dickenson A H 1998 Electrophysiological characterization of spinal neuronal response properties in anaesthetized rats after ligation of spinal nerves L5–L6. Journal of Physiology 507(part 3):881–894

Cheng H-Y M, Pitcher G M, Laviolette S R et al 2002 DREAM is a critical transcriptional repressor for pain modulation. Cell 108:31–43

Cho H J, Kim S Y, Park M J et al 1997 Expression of mRNA for brain-derived neurotrophic factor in the dorsal root ganglion following peripheral inflammation. Brain Research 749(2):358–362

Cho H J, Kim J K, Park H C et al 1998 Changes in brain-derived neurotrophic factor immunoreactivity in rat dorsal root ganglia, spinal cord, and gracile nuclei following cut or crush injuries. Experimental Neurology 154(1):224–230

Coggeshall R E, Lekan H A, White F A et al 2001 A-fiber sensory input induces neuronal cell death in the dorsal horn of the adult rat spinal cord. Journal of Comparative Neurology 435(3):276–282

Colvin L A, Mark M A, Duggan A W 1996 Bilaterally enhanced dorsal horn postsynaptic currents in a rat model of peripheral mononeuropathy. Neuroscience Letters 207(1):29–32

Costigan M, Befort K, Karchewski L et al 2002 Replicate high-density rat genome oligonucleotide microarrays reveal hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. BMC Neuroscience 3(1):16

Dalal A, Tata M, Allegre G et al 1999 Spontaneous activity of rat dorsal horn cells in spinal segments of sciatic projection following transection of sciatic nerve or of corresponding dorsal roots. Neuroscience 94(1):217–228

Del Fiacco M, Priestley J V 2001 Neurotrophins and adult somatosensory neurons. In: Mocchetti I (ed) Neurobiology of the neurotrophins. FP Graham Publishing, p 205–236

Devor M 1984 The pathophysiology and anatomy of damaged nerve. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 49–64

Devor M 1988 Central changes mediating neuropathic pain. In: Dubner R, Gebhart G F, Bond M R (eds) Vth World Congress on Pain. Elsevier, Amsterdam, p 114–127

Devor M, Govrin-Lippmann R, Frank I et al 1985 Proliferation of primary sensory neurons in adult rat dorsal root ganglion and the kinetics of retrograde cell loss after sciatic nerve section. Somatosensory Research 3(2):139–167

Dickinson T, Fleetwood-Walker S M 1999 VIP and PACAP: very important in pain? Trends in Pharmacological Sciences 20(8):324–329

Dubner R, Ruda M A 1992 Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. Trends in Neuroscience 15(3):96–103

Fukuoka T, Kondo E, Dai Y 2001 Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. Journal of Neuroscience 21(13):4891–4900

Gardell L R, Wang R, Ehrenfels C et al 2003 Multiple actions of systemic artemin in experimental neuropathy. Nature Medicine 9(11):1383–1389

Gardell L R, Ibrahim M, Wang R et al 2004 Mouse strains that lack spinal dynorphin upregulation after peripheral nerve injury do not develop neuropathic pain. Neuroscience 123(1):43–52

Govrin-Lippmann R, Devor M 1978 Ongoing activity in severed nerves. Source and variation with time. Brain Research 159:406–410

Grothe C, Meisinger C, Claus P 2001 In vivo expression and localization of the fibroblast growth factor system in the intact and lesioned rat peripheral nerve and spinal ganglia. Journal of Comparative Neurology 434(3):342–357

Hökfelt T 1991 Neuropeptides in perspective: the last ten years. Neuron 7:867–879

Hökfelt T, Zhang X, Wiesenfeld-Hallin Z 1994 Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications. Trends in Neurosciences 17:22–30

Hökfelt T, Zhang X, Xu Z-Q et al 1997 Cellular and synaptic mechanisms in transition of pain from acute

to chronic. In: Jensen T S, Turner J A, Wiesenfeld-Hallin Z (eds) Proceedings of the 8th World Congress in Pain. Progress in pain research and management. IASP Press, Seattle, p 133–153
Honore P, Rogers S D, Schwei M J et al 2000 Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. Neuroscience 98(3):585–598
Hua X Y, Boublik J H, Spicer M A et al 1991 The antinociceptive effects of spinally administered neuropeptide Y in the rat: systematic studies on structure–activity relationship. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 258(1):243–248
Huang L-Y M, Neher E 1996 Ca^{2+}-dependent exocytosis in the somata of dorsal root ganglion neurons. Neuron 17:135–145
Hughes D I, Scott D T, Todd A J et al 2003 Lack of evidence for sprouting of Aβ afferents into the superficial laminas of the spinal cord dorsal horn after nerve section. Journal of Neuroscience 23(29):9491–9499
Isaev D, Gerber G, Park S K et al 2000 Facilitation of NMDA-induced currents and Ca^{2+} transients in the rat substantia gelatinosa neurons after ligation of L5–L6 spinal nerves. NeuroReport 11(18):4055–4061
Ji R R, Kohno T, Moore K A et al 2003 Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? Trends in Neurosciences 26(12):696–705
Jin S X, Zhuang Z Y, Woolf C J et al 2003 p38 mitogen-activated protein kinase is activated after a spinal nerve ligation in spinal cord microglia and dorsal root ganglion neurons and contributes to the generation of neuropathic pain. Journal of Neuroscience 23(10):4017–4022
Kashiba H, Senba E 1999 Up- and down-regulation of BDNF mRNA in distinct subgroups of rat sensory neurons after axotomy. NeuroReport 10(17):3561–3565
Kawamata M, Omote K 1996 Involvement of increased excitatory amino acids and intracellular Ca^{2+} concentration in the spinal dorsal horn in an animal model of neuropathic pain. Pain 68(1):85–96
Kerekes N, Mennicken F, O'Donnell D et al 2003 Galanin increases membrane excitability and enhances Ca^{2+} currents in adult, acutely dissociated dorsal root ganglion neurons. European Journal of Neuroscience 18(11):2957–2966
Kim C H, Oh Y, Chung J M et al 2002 Changes in three subtypes of tetrodotoxin sensitive sodium channel expression in the axotomized dorsal root ganglion in the rat. Neuroscience Letters 323(2):125–128
Kohama I, Ishikawa K, Kocsis J D 2000 Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by Aβ afferents. Journal of Neuroscience 20(4):1538–1549
Lai J, Gold M S, Kim C S et al 2002 Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, $Na_V1.8$. Pain 95(1–2):143–52
Lai J, Hunter J C, Porreca F 2003 The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. Current Opinion in Neurobiology 13(3):291–297
Laird J M, Bennett G J 1992 Dorsal root potentials and afferent input to the spinal cord in rats with an experimental peripheral neuropathy. Brain Research 584(1–2):181–190
Laird J M, Bennett G J 1993 An electrophysiological study of dorsal horn neurons in the spinal cord of rats with an experimental peripheral neuropathy. Journal of Neurophysiology 69(6):2072–2085
Landry M, Aman K, Dostrovsky J et al 2003 Galanin expression in adult human dorsal root ganglion neurons: initial observations. Neuroscience 117:795–809
Liu H X, Hökfelt T 2002 The participation of galanin in pain processing at the spinal level. Trends in Pharmacological Sciences 23(10):468–474
Liu X, Zhou J L, Chung K et al 2001 Ion channels associated with the ectopic discharges generated after segmental spinal nerve injury in the rat. Brain Research 900(1):119–127
Ludwig M, Pittman Q J 2003 Talking back: dendritic neurotransmitter release. Trends in Neurosciences 26(5):255–261
Lyu Y S, Park S K, Chung K et al 2000 Low dose of tetrodotoxin reduces neuropathic pain behaviors in an animal model. Brain Research 871(1):98–103
McKay Hart A, Brännstrom T, Wiberg M et al 2002 Primary sensory neurons and satellite cells after peripheral axotomy in the adult rat: timecourse of cell death and elimination. Experimental Brain Research 142(3):308–318
McMahon S B, Priestley J V 2004 Nociceptor plasticity. In: Hunt S P, Koltzenburg M (eds) The neurobiology of pain. Oxford University Press, Oxford
Mannion R J, Costigan M, Decosterd I et al 1999 Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96(16):9385–9390
Mantyh P W, Rogers S D, Honore P et al 1997 Inhibition of hyperalgesia by ablation of lamina I spinal neurons expressing the substance P receptor. Science 278(5336):275–279
Mao J, Price D D, Mayer D J 1995 Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. Pain 62(3):259–274
Michael G J, Averill S, Nitkunan A et al 1997 Nerve growth factor treatment increases brain-derived neurotrophic factor selectively in TrkA-expressing dorsal root ganglion cells and in their central terminations within the spinal cord. Journal of Neuroscience 17(21):8476–8490
Michael G J, Averill S, Shortland P J et al 1999 Axotomy results in major changes in BDNF expression by dorsal root ganglion cells: BDNF expression in large trkB and trkC cells, in pericellular baskets, and in projections to deep dorsal horn and dorsal column nuclei. European Journal of Neuroscience 11(10):3539–3551
Miletic G, Miletic V 2000 Long-term changes in sciatic-evoked A-fiber dorsal horn field potentials accompany loose ligation of the sciatic nerve in rats. Pain 84(2–3):353–359
Minth-Worby C A 1994 Transcriptional regulation of the human neuropeptide Y gene by nerve growth factor. Journal of Biological Chemistry 269(22):15460–15468
Moore K A, Kohno T, Karchewski L A et al 2002 Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. Journal of Neuroscience 22(15):6724–6731
Morris J F, Pow D V, Sokol H W 1993 Dendritic release of peptides from magnocellular neurons in normal rats, Brattleboro rats and mice with hereditary nephrogenic diabetes insipidus. In: Gross P, Richter D, Robertson G L (eds) Vasopressin. John Libbey Eurotext, Paris, p 171–182
Murphy M, Reid K, Brown M A et al 1993 Involvement of leukemia inhibitory factor and nerve growth factor in the development of dorsal root ganglion neurons. Development 117:1173–1182
Murphy P G, Ramer M S, Borthwick L et al 1999 Endogenous interleukin-6 contributes to hypersensitivity to cutaneous stimuli and changes in neuropeptides associated with chronic nerve constriction in mice. European Journal of Neuroscience 11:2243–2253
Nahin RL, Marino De León KR et al 1994 Primary sensory neurons exhibit altered gene expression in a rat model of neuropathic pain. Pain 58:95–108
Naveilhan P, Hassani H, Lucas G et al 2001 Reduced antinociception and plasma extravasation in mice lacking a neuropeptide Y receptor. Nature 409(6819):513–517
Nielsch V, Bisby M A, Keen P 1987 Effect of cutting or crushing the rat sciatic nerve on synthesis of substance P by isolated L5 dorsal root ganglia. Neuropeptides 10:137–145
O'Donnell D, Mennicken F, Hoffert C et al 2003 Localization of galanin receptor subtypes in the rat CNS. In: Quirion R, Björklund A, Hökfelt T (eds) Handbook of chemical neuroanatomy. Peptide receptors, part II. Amsterdam, Elsevier, p 195–244
Oellig C, Pirvola U, Taylor L et al 1995 Acidic FGF and FGF receptors are specifically expressed in neurons of developing and adult rat dorsal root ganglia. European Journal of Neuroscience 7(5):863–874
Palecek J, Paleckova V, Dougherty P M et al 1992 Responses of spinothalamic tract cells to mechanical and thermal stimulation of skin in rats with experimental peripheral neuropathy. Journal of Neurophysiology 67(6):1562–1573
Pertovaara A, Wei H, Kalmari J et al 2001 Pain behavior and response properties of spinal dorsal horn neurons following experimental diabetic neuropathy in the rat: modulation by nitecapone, a COMT inhibitor with antioxidant properties. Experimental Neurology 167(2):425–434
Pitts R L, Wang S, Jones E A et al 2001 Transforming growth factor-beta and ciliary neurotrophic factor synergistically induce vasoactive intestinal peptide gene expression through the cooperation of Smad, STAT, and AP-1 sites. Journal of Biological Chemistry 276(23):19966–19973
Priestley J V, Michael G J, Averill S et al 2002 Regulation of nociceptive neurons by nerve growth factor and glial cell line derived neurotrophic factor. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 80(5):495–505
Rao M S, Sun Y, Escary J L et al 1993 Leukemia inhibitory factor mediates an injury response but not a target-directed developmental transmitter switch in sympathetic neurons. Neuron 11:1175–1185
Robertson B, Grant G 1985 A comparison between wheat germ agglutinin- and choleragenoid-horseradish peroxidase as anterogradely transported markers in central branches of primary sensory neurones in the rat with some observations in the cat. Neuroscience 14(3):895–905
Roques B P, Noble F 1995 Dual inhibitors of enkephalin-degrading enzymes (neutral endopeptidase 24.11 and aminopeptidase N) as potential new medications in the management of pain and opioid addiction. NIDA Research Monograph 147:104–145
Rupniak N M, Kramer M S 1999 Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of substance P receptor (NK_1) antagonists. Trends in Pharmacological Sciences 20(12):485–490
Santha P, Jancso G 2003 Transganglionic transport of choleragenoid by capsaicin-sensitive C-fibre afferents to the substantia gelatinosa of the spinal dorsal horn after peripheral nerve section. Neuroscience 116(3):621–627
Scadding J W 1981 Development of ongoing activity, mechanosensitivity, and adrenaline sensitivity in severed peripheral nerve axons. Experimental Neurology 73(2):345–364
Scadding J W 1984 Peripheral neuropathies. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain. Churchill Livingston, Edinburgh, p 413–425
Shehab S A, Atkinson M E 1986 Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) increases in the spinal cord after peripheral axotomy of the sciatic nerve originate from primary afferent neurons. Brain Research 372:37–44
Shehab S A, Spike R C, Todd A J 2003 Evidence against cholera toxin B subunit as a reliable tracer for sprouting of primary afferents following peripheral nerve injury. Brain Research 964(2):218–227
Shi T J, Tandrup T, Bergman E et al 2001 Effect of peripheral nerve injury on dorsal root ganglion neurons in the C57 BL/6J mouse: marked changes both in cell numbers and neuropeptide expression. Neuroscience 105(1):249–263
Shortland P, Molander C 1998 The time-course of Aβ-evoked c-fos expression in neurons of the dorsal horn and gracile nucleus after peripheral nerve injury. Brain Research 810(1–2):288–293
Sugimoto T, Bennett G J, Kajander K C 1990 Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of a chronic constriction injury, transection, and strychnine. Pain 42(2):205–213
Sung B, Lim G, Mao J 2003 Altered expression and uptake activity of spinal glutamate transporters after nerve injury contribute to the pathogenesis of neuropathic pain in rats. Journal of Neuroscience 23(7):2899–2910
Suzuki R, Kontinen V K, Matthews E et al 2000 Enlargement of the receptive field size to low intensity mechanical stimulation in the rat spinal nerve ligation model of neuropathy. Experimental Neurology 163(2):408–413
Svensson C I, Marsala M, Westerlund A et al 2003 Activation of p38 mitogen-activated protein kinase in spinal microglia is a critical link in inflammation-induced spinal pain processing. Journal of Neurochemistry 86(6):1534–1544
Takaishi K, Eisele J H Jr, Carstens E 1996 Behavioral and electrophysiological assessment of hyperalgesia

and changes in dorsal horn responses following partial sciatic nerve ligation in rats. Pain 66(2–3):297–306
Tandrup T, Woolf C J, Coggeshall R E 2000 Delayed loss of small dorsal root ganglion cells after transection of the rat sciatic nerve. Journal of Comparative Neurology 422(2):172–180
Thompson S W, Bennett D L, Kerr B J et al 1999 Brain-derived neurotrophic factor is an endogenous modulator of nociceptive responses in the spinal cord. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96(14):7714–7718
Tong Y G, Wang H F, Ju G et al 1999 Increased uptake and transport of cholera toxin B-subunit in dorsal root ganglion neurons after peripheral axotomy: possible implications for sensory sprouting. Journal of Comparative Neurology 404(2):143–158
Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S et al 2003 $P2X_4$ receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. Nature 424(6950):778–783
Vestergaard S, Tandrup T, Jakobsen J 1997 Effect of permanent axotomy on number and volume of dorsal root ganglion cell bodies. Journal of Comparative Neurology 388(2):307–312
Villar M J, Cortés R, Theodorsson E et al 1989 Neuropeptide expression in rat dorsal root ganglion cells and spinal cord after peripheral nerve injury with special reference to galanin. Neuroscience 33:587–604
Wakisaka S, Kajander K C, Bennett G J 1991 Increased neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in rat sensory neurons following peripheral axotomy. Neuroscience Letters 124(2):200–203
Wall P D, Gutnick M 1974 Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. Experimental Neurology 43:580–593
Wall P D, Woolf C J 1986 The brief and the prolonged facilitatory effects of unmyelinated afferent input on the rat spinal cord are independently influenced by peripheral nerve section. Neuroscience 17(4):1199–205
Wall P D, Fitzgerald M, Gibson S J 1981 The response of rat spinal cord cells to unmyelinated afferents after peripheral nerve section and after changes in substance P levels. Neuroscience 6(11):2205–2215
Wang H, Sun H, Della Penna K et al 2002 Chronic neuropathic pain is accompanied by global changes in gene expression and shares pathobiology with neurodegenerative diseases. Neuroscience 114(3):529–546
Wang R, Guo W, Ossipov M H et al 2003 Glial cell line-derived neurotrophic factor normalizes neurochemical changes in injured dorsal root ganglion neurons and prevents the expression of experimental neuropathic pain. Neuroscience 121(3):815–824
Watkins L R, Milligan E D, Maier S F 2001 Glial activation: a driving force for pathological pain. Trends in Neurosciences 24(8):450–455
Weng H R, Cordella J V, Dougherty P M 2003 Changes in sensory processing in the spinal dorsal horn accompany vincristine-induced hyperalgesia and allodynia. Pain 103(1–2):131–138
Wernersson J, Johansson I, Larsson U et al 1998 Activated transcription of the human neuropeptide Y gene in differentiating SH-SY5Y neuroblastoma cells is dependent on transcription factors AP-1, AP-2α, and NGFI. Journal of Neurochemistry 70(5):1887–1897
Wetmore C, Olson L 1995 Neuronal and nonneuronal expression of neurotrophins and their receptors in sensory and sympathetic ganglia suggest new intercellular trophic interactions. Journal of Comparative Neurology 353(1):143–159
White D M 1997 Intrathecal neuropeptide Y exacerbates nerve injury-induced mechanical hyperalgesia. Brain Research 750(1–2):141–146
Wiesenfeld-Hallin Z, Xu X J 2001 Neuropeptides in neuropathic and inflammatory pain with special emphasis on cholecystokinin and galanin. European Journal of Pharmacology 429(1–3):49–59
Wiesenfeld-Hallin Z, Xu X J, Håkanson R et al 1990 Plasticity of the peptidergic mediation of spinal reflex facilitation after peripheral nerve section in the rat. Neuroscience Letters 116(3):293–298
Williams A G, Hargreaves A C, Gunn-Moore F J et al 1998 Stimulation of neuropeptide Y gene expression by brain-derived neurotrophic factor requires both the phospholipase Cγ and Shc binding sites on its receptor, TrkB. Biochemical Journal 333(part 3):505–509
Woolf C J, Salter M W 2000 Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science 288(5472):1765–1769
Woolf C J, Wiesenfeld-Hallin Z 1986 Substance P and calcitonin gene-related peptide synergistically modulate the gain of the nociceptive flexor withdrawal reflex in the rat. Neuroscience Letters 66:226–230
Wynick D, Bacon A 2002 Targeted disruption of galanin: new insights from knock-out studies. Neuropeptides 36(2–3):132–144
Xiao H S, Huang Q H, Zhang F X et al 2002 Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 99(12):8360–8365
Xu I S, Hao J X, Xu X J 1999 The effect of intrathecal selective agonists of Y_1 and Y_2 neuropeptide Y receptors on the flexor reflex in normal and axotomized rats. Brain Research 833(2):251–257
Yakhnitsa V, Linderoth B, Meyerson B A 1999 Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy. Pain 79(2–3):223–233
Zhang X, Shi T, Holmberg K et al 1997 Expression and regulation of the neuropeptide Y Y_2 receptor in sensory and autonomic ganglia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 94(2):729–734
Zhou X F, Rush R A 1996 Endogenous brain-derived neurotrophic factor is anterogradely transported in primary sensory neurons. Neuroscience 74(4):945–953
Zigmond R E, Hyatt-Sachs H, Mohney R P et al 1996 Changes in neuropeptide phenotype after axotomy of adult peripheral neurons and the role of leukemia inhibitor factor. Perspectives in Developmental Neurobiology 4:75–90

CAPÍTULO 61

Miembro fantasma

Lone Nikolajsen y Troels Staehelin Jensen

Resumen

El fenómeno del miembro fantasma es experimentado por casi todas las personas que sufren una amputación. La mayoría de pacientes sienten que la extremidad que falta está todavía ahí, y algunos pueden tener sensaciones vívidas respecto a la forma, longitud, postura y movimiento del miembro. Estas sensaciones fantasma no dolorosas raramente constituyen un problema clínico. Entre el 60 y el 80% de los amputados presentan también sensaciones dolorosas en relación con la extremidad carente. El dolor en el miembro fantasma suele ser intermitente, y en la mayoría de pacientes la frecuencia e intensidad de las crisis dolorosas disminuye con el tiempo. Sin embargo, en el 5-10% persiste un dolor importante. Igual número de pacientes desarrolla dolor crónico localizado en el muñón. Los mecanismos subyacentes del dolor en amputados no se conocen totalmente, pero existen factores tanto en el sistema nervioso central como en el periférico que desempeñan un papel en la génesis del dolor. El dolor previo a la amputación aumenta el riesgo de dolor en el miembro fantasma, pero probablemente no sea útil prevenir el dolor en el miembro fantasma mediante un bloqueo epidural previo a la intervención. El dolor posterior a la amputación puede ser difícil de tratar, y se dispone de escasas evidencias a partir de ensayos aleatorizados que guíen a los clínicos en el tratamiento. Hasta que no se disponga de más datos clínicos, las guías y esquemas terapéuticos empleados para otras enfermedades con dolor neuropático son, quizá, la mejor aproximación. En general, el tratamiento debe ser conservador. La medicación incluye los antidepresivos tricíclicos, los bloqueantes del canal del sodio y, en ocasiones, los opioides. Las restantes medicaciones deben ensayarse en centros especializados. Se deben probar los tratamientos tipo, por ejemplo, de la terapia física o la estimulación eléctrica transcutánea del nervio. La ventaja de estas técnicas radica en su ausencia de efectos secundarios y complicaciones, y en el hecho de que se puede repetir cuantas veces se requiera.

INTRODUCCIÓN

El fenómeno del miembro fantasma se conoce, probablemente, desde la antigüedad, pero las primeras descripciones médicas no se publicaron hasta el siglo XVI. Autores como Ambroise Paré, René Descartes, Aaron Lemos y Charles Bell describían de una forma similar las características clínicas de los miembros fantasma, pero diferían en cuanto a la explicación del fenómeno. Históricamente, se reconoce a Silas Weir Mitchell (1829-1914) como la persona que acuñó el término *miembro fantasma.* Más que ningún otro, Mitchell atrajo la atención de la comunidad médica sobre los miembros fantasma. En su *Injuries of nerves and their consecuences* (1872), presentó los resultados de los estudios clínicos sobre amputados y enfoques fisiológicos, experimentales y terapéuticos del miembro fantasma (para una revisión histórica, véase Finger & Hustwit 2003).

En la época actual, las guerras y las explosiones de minas en todo el mundo producen casos desgraciados de amputaciones traumáticas en personas por lo demás sanas. Durante la reciente guerra civil en Sierra Leona, los bandos en conflicto se valieron de las amputaciones, sobre todo de brazos, como una medida de terror (Lacoux et al 2002). En los países occidentales, la principal causa de amputación es la enfermedad vascular periférica. El número de amputaciones por razones médicas puede aumentar en el futuro debido al considerable aumento de la población que se prevé que desarrolle diabetes. La amputación se sucede de sensaciones fantasma, dolorosas o no, en casi todos los pacientes. En algunos, la extremidad carente se convierte en origen de un dolor importante, y aunque se ha investigado mucho al respecto, no se dispone de mayores avances en el tratamiento del dolor fantasma. Los fenómenos fantasma pueden sucederse tras la amputación de otras partes del cuerpo distintas de las extremidades, pero el presente capítulo se centrará en las características clínicas, mecanismos y tratamiento así como las posibles medidas preventivas, del dolor fantasma tras la amputación de una extremidad.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Es útil distinguir entre varios elementos que conforman el complejo del miembro fantasma.

- Dolor fantasma: sensaciones dolorosas referidas a la extremidad carente.
- Sensaciones fantasma: cualquier sensación procedente de la extremidad carente, salvo dolor.
- Dolor del muñón: dolor referido al muñón de la amputación.
- Contracciones del muñón: movimientos espontáneos del muñón, que varían desde pequeñas sacudidas hasta contracciones evidentes (muñón «inquieto»).

Estos elementos se solapan, y en un mismo individuo coexisten a menudo el dolor fantasma, las sensaciones fantasma y el dolor del muñón.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Dolor fantasma

Incidencia

La incidencia del dolor fantasma presenta grandes discrepancias en la literatura médica. Los estudios iniciales muestran estadísticas en torno al 2-4% (Ewalt et al 1947, Henderson & Smyth, 1948), pero en estudios más recientes se acepta que el 60-80% de pacientes experimentan un dolor fantasma tras la amputación (Carlen et al 1978, Ehde et al 2000, Finch et al 1980, Houghton et al 1994, Jensen et al 1983, Kooijman et al 2000, Krane & Heller 1995, Montoya et al 1997, Nikolajsen et al 1997b, Parkes 1973, Pohjolainen 1991, Sherman & Sherman 1983, Wall et al 1985, Wartan et al 1997, Wilkins et al 1998; véase Tabla 61.1 para más detalles). Esta variabilidad puede explicarse por diferentes motivos, incluyendo los métodos de estimación del dolor. Los estudios basados en los registros médicos del dolor y el requerimiento de analgésicos probablemente subestiman su incidencia (Sherman & Sherman 1983).

Tabla 61.1• Incidencia referida del dolor fantasma

Autores	Año	Número de amputados	Amputados con dolor fantasma (%)
Ewalt et al	1947	2.284	2
Henderson & Smyth	1948	300	4
Parkes	1973	46	61
Carlen et al	1978	73	67
Finch et al	1980	133	54
Jensen et al	1983	58	72
Sherman & Sherman	1983	764	85
Wall et al	1985	25	88
Pohjolainen	1991	124	59
Houghton et al	1994	176	78
Krane & Heller	1995	24	83
Wartan et al	1997	526	55
Montoya et al	1997	32	50
Nikolajsen et al	1997b	56	75
Wilkins et al	1998	33	49
Ehde et al	2000	255	72
Kooijman et al	2000	72	51
Lacoux et al	2002	40	33

En un estudio retrospectivo reciente sobre los métodos anestésicos y analgésicos empleados en 349 amputaciones importantes de extremidad inferior, Campbell et al encontraron que únicamente en el 18% de casos se registraba por escrito la experiencia de dolor fantasma, a pesar de que al 37% de los mismos se les prescribió carbamacepina (Campbell et al 2000).

El dolor fantasma se presenta con la misma frecuencia en hombres y mujeres. Asimismo, su incidencia no se ve influenciada por la edad en adultos, sexo, lado o nivel de amputación, y causa de la misma (población general frente a causas traumáticas) (Houghton et al 1994, Jensen et al 1983, Montoya et al 1997, Sherman & Sherman 1985). El dolor fantasma es menos frecuente en niños jóvenes y en amputaciones congénitas (Melzack et al 1997). En un estudio de 60 niños y adolescentes amputados que referían extrañar una extremidad debido a déficit congénitos (n = 27), traumatismos o cirugía (n = 33), la incidencia de dolor fantasma fue del 3,7% en el grupo de los déficit congénitos y del 48,5% en el grupo de etiología quirúrgica (Wilkins et al 1998).

Inicio y duración

Los estudios prospectivos de personas a las que se les ha practicado una amputación debido principalmente a una enfermedad vascular periférica muestran que el inicio del dolor fantasma suele situarse en la primera semana posterior a la amputación (Jensen et al 1983, Nikolajsen et al 1997b). Sin embargo, determinados informes clínicos sugieren que el inicio del mismo puede retrasarse meses o incluso años. Rajbhandari et al describieron el caso de un hombre de 58 años que sufrió una amputación por debajo de la rodilla a la edad de 13 años (Rajbhandari et al 1999). Ocho meses antes del diagnóstico de diabetes, este paciente empezó a referir un dolor neuropático característico de la diabetes en la pierna fantasma, seguido de una sintomatología similar en la extremidad indemne. En un estudio retrospectivo de personas que padecían ya sea de una agenesia congénita de una extremidad o bien habían sufrido una amputación a una edad anterior a los 6 años, Melzack et al encontraron que el tiempo medio en el inicio del dolor fantasma era de 9 años en el grupo de las amputaciones congénitas, y 2,3 años en el grupo de los individuos con amputaciones a una edad temprana (Melzack et al 1997).

Los pacientes que desarrollan un dolor fantasma precoz e importante, tienen una mayor probabilidad de padecer un dolor de evolución prolongada, mientras que los que están libres de sintomatología dolorosa al principio tienen menos probabilidad de desarrollar un dolor significativo. Sin embargo, no es posible determinar exactamente el tiempo de evolución del dolor fantasma, pues no existen estudios prospectivos con un tiempo de seguimiento prolongado (varios años). Los estudios prospectivos existentes tienen un período de seguimiento máximo de 2 años, y sugieren que el dolor fantasma disminuye con el tiempo (Jensen et al 1985, Nikolajsen et al 1997b, Parkes 1973). En una encuesta retrospectiva de 526 veteranos, el dolor fantasma había desaparecido en el 16%, disminuido de manera importante en el 37%, mantenido las mismas características en el 44%, y aumentado en intensidad en el 3% de los encuestados que referían dolor fantasma (Wartan et al 1997).

Intensidad, frecuencia, localización y características

Aunque el dolor fantasma se presenta en el 60-80% de los amputados, el número de pacientes con dolor importante es sustancialmente menor, y se sitúa en torno al 5-10%. En un estudio prospectivo realizado principalmente en amputados por causa vascular, la intensidad media del dolor en una escala visual analógica (0-100) fue de 22 (con un rango de 3-82) en los 6 meses posteriores a la amputación (Nikolajsen et al 1997b). Houghton et al interrogaron retrospectivamente a 176 amputados, y les pidieron que especificaran en una escala visual analógica (0-10) qué grado de dolor fantasma tenían tras la intervención a los 6 meses y a los 1, 2 y 5 años posteriores a la amputación; la media de las puntuaciones fue de 4, 3, 3, 2 y 1, respectivamente (Houghton et al 1994). En una encuesta a 526 veteranos con un tiempo medio de 50 años desde el momento de la amputación, los pacientes con dolor fantasma clasificaron la intensidad del dolor en 5,6 dentro de una escala de 0 a 10 (0, ausencia de dolor; 10, dolor insoportable) (Wartan et al 1997).

El dolor fantasma suele ser intermitente; solamente unos pocos pacientes manifiestan dolor constante (Whyte & Niven 2001). Las crisis episódicas de dolor se han descrito habitualmente como diarias o bien con intervalos de días o semanas. El grupo de Kooijman estudió 99 amputados de extremidades superiores. Entre los pacientes con dolor fantasma, el 24% tenía dolor unas cuantas veces por semana, y el resto presentaba dolor con una menor frecuencia (Kooijman et al 2000). En una encuesta a 255 amputados de miembros inferiores, Ehde et al encontraron que la duración de las crisis de dolor era de pocos minutos en el 52% de casos, de varios minutos a una hora en el 26% de los pacientes, e incluso superior en el resto de los pacientes (Ehde et al 2000).

El dolor fantasma se localiza, ante todo, en las partes distales de la extremidad carente. En los amputados de las extremidades superiores, el dolor suele percibirse en los dedos y palma de la mano, y en los amputados de las extremidades inferiores la sensación dolorosa se percibe a nivel de los dedos de los pies, pie o tobillo (Jensen et al 1985, Katz & Melzack 1990, Nikolajsen et al 1997b). La razón de esta clara y vívida experiencia fantasma en las partes distales de la extremidad no está aclarada. Quizá influye la mayor representación cortical de la mano y el pie frente a la menor representación de las partes más proximales de la extremidad.

El carácter del dolor fantasma se describe como punzante, en pinchazos y quemante. Otros términos empleados son: en puñalada, pinchante, en alfileres y agujas, hormigueo, vibrante, calambres y opresión. Algunos pacientes refieren descripciones vívidas del estilo «como si un martillo golpeara mi pantorrilla» u «hormigas andando por dentro de mi pie» (Ehde et al 2000, Montoya et al 1997, Nikolajsen et al 1997b, Wartan et al 1997, Wilkins et al 1998).

El siguiente caso clínico ilustra algunas de las características clínicas del dolor fantasma. A un hombre de 48 años de edad se le realizó una escapulectomía derecha por un condrosarcoma grado 1 a la edad de 33 años (en 1987). Debido a una recurrencia tumoral, en el 2000 se le practicó una amputación del brazo derecho (amputación intertoracoescapular) y un injerto cutáneo. Tras la amputación presentaba dolor importante continuo localizado en la mano y dedos fantasma. El brazo fantasma se localiza con las manos y los dedos extendidos delante del tórax, y a veces con una percepción de movimientos voluntarios e involuntarios dolorosos de la mano (Fig. 61.1). El dolor aparecía y desaparecía, y durante los episodios de dolor intenso el miembro fantasma se movía de forma involuntaria hacia la espalda. Se ensayaron tratamientos con antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos, gabapentina y opioides, pero el paciente no refirió un efecto analgésico, y aparecieron efectos secundarios importantes. A la exploración física se objetivó la amputación del brazo derecho, un injerto cutáneo pálido en la parte derecha del tórax y cuello así como alteraciones sensoriales en el área amputada. El paciente tenía zonas gatillo tanto por debajo como por encima del miembro amputado, zonas que refería como susceptibles de dolor fantasma. Por lo demás, la exploración neurológica era normal.

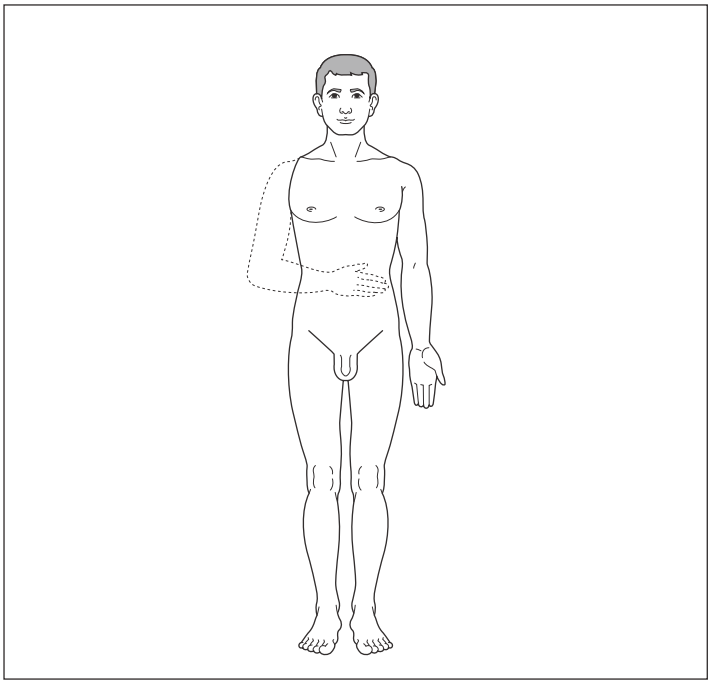


Fig. 61.1•Paciente con dolor fantasma importante tras una amputación intertoracoescapular por cáncer. El brazo fantasma se localiza delante del pecho. De vez en cuando, se perciben los dedos y la mano como si tuvieran movimientos voluntarios e involuntarios.

Dolor previo a la amputación y dolor fantasma

Algunos estudios retrospectivos, pero no todos (Houghton et al 1994, Krane & Heller 1995, Wall et al 1985), han señalado el dolor previo a la amputación como un factor de riesgo para el desarrollo de dolor fantasma. La hipótesis se basa en que el dolor preoperatorio puede sensibilizar el sistema nervioso, explicando así la razón de que algunas personas son más susceptibles que otras para desarrollar dolor crónico. Por ejemplo, Houghton et al encontraron una relación significativa entre el dolor previo a la amputación y el dolor fantasma en los primeros 2 años posteriores a la misma en el caso de amputados por causas vasculares; pero en los amputados traumáticos el dolor fantasma sólo se relacionaba con el dolor previo a la intervención en el momento inmediato postoperatorio (Houghton et al 1994). La relación entre el dolor previo a la amputación y el dolor fantasma se ha confirmado mediante estudios prospectivos (Jensen et al 1985, Nikolajsen et al 1997b). En el estudio del equipo de Nikolajsen, se encontró una relación entre el dolor preoperatorio y el dolor fantasma entre la primera semana y los 3 meses posteriores a la amputación, pero no una vez superado este período. No obstante, algunos pacientes con dolor preoperatorio importante nunca desarrollaron dolor fantasma, mientras que otros con un dolor preoperatorio leve desarrollaron un dolor fantasma grave (Nikolajsen et al 1997b).

Lo cierto es que la asociación entre dolor preoperatorio y dolor fantasma no es sencilla, y lo corrobora el hecho de que los pacientes amputados por causas traumáticas, algunos de los cuales nunca han experimentado dolor antes de la amputación, desarrollan dolor fantasma con una intensidad similar a los pacientes con un dolor previo a la intervención de larga evolución y a los que se les practicó la amputación por razones médicas. Asimismo, Lacoux et al examinaron a 40 amputados de la extremidad superior que habían sufrido amputaciones tras lesiones por machete, hacha o disparo durante la guerra civil en Sierra Leona. Alrededor de la mitad de los amputados (56%) habían perdido sus extremidades en el mismo momento de la lesión (primaria), mientras que en el resto se produjo de forma subsecuente a las lesiones, practicándose una amputación (secundaria) en un hospital a los 10 días, por término medio, de haberse producido la lesión. Es razonable pensar que el último grupo es el que más dolor experimentó en estos dos tiempos. Sin embargo, no se observó una correlación entre el desarrollo de dolor fantasma ni si aconteció de forma primaria o secundaria (Lacoux et al 2002).

Otra posibilidad contempla si el grado de dolor que se experimentó antes de la amputación puede perdurar posteriormente como dolor fantasma. Se han descrito casos llamativos en los que el dolor fantasma puede simular un dolor previo a la amputación, refiriéndose a la localización y características (Hill et al 1996, Katz & Melzack 1990, Nikolajsen et al 1997b). En un estudio retrospectivo realizado por Katz & Melzack (1990), se interrogó a 68 amputados sobre el dolor previo a la amputación y el dolor fantasma en un período posterior a dicha intervención comprendido entre los 20 días y los 46 años. El 57% de los que experimentaron dolor previo a la amputación alegaron que su dolor fantasma se parecía al dolor que habían sufrido antes de la amputación. El número de pacientes con descripciones similares acerca del dolor previo a la amputación y el dolor fantasma fue mucho menor en los dos estudios prospectivos que se realizaron (Jensen et al 1985, Nikolajsen et al 1997b).

En un estudio más reciente del equipo de Nikolajsen, se registró el carácter y la localización del dolor antes y en determinados intervalos de tiempo posteriores a la amputación. Aunque el 42% de los pacientes alegaron que su dolor fantasma era similar al dolor experimentado antes de la amputación, la semejanza real al comparar las descripciones antes y después de la amputación no fue mayor en los pacientes que alegaban una similitud frente a los que no encontraban ninguna semejanza entre ambos dolores: preamputación y dolor fantasma (Nikolajsen et al 1997b). Así pues, el recuerdo retrospectivo sobre el dolor debe evaluarse cuidadosamente. Es probable que el dolor experimentado preoperatoriamente pueda perdurar en forma de dolor fantasma en algunos pacientes, pero no es el caso de la mayoría de ellos.

Factores psicológicos e impacto en la vida diaria

La amputación de una extremidad es una experiencia traumática para la mayoría de pacientes, y muchos amputados muestran una variedad de síntomas psicológicos, como depresión, ansiedad, autocompasión y aislamiento. Sin embargo, no hay evidencias de que el dolor fantasma cause alteraciones psicológicas (Katz & Melzack 1990, Sherman et al 1987). Al igual que en otros trastornos por dolor crónico, el dolor fantasma puede desencadenarse y exacerbarse por factores psicosociales (Arena et al 1990). Las estrategias para afrontar situaciones problemáticas son importantes en relación con la experiencia del dolor fantasma (Hill et al 1995); en un estudio del equipo de Jensen se observó la existencia de múltiples factores psicosociales distintos, que desempeñaban un importante papel en la adaptación al dolor fantasma (Jensen et al 2002).

Otros autores han estudiado la discapacidad secundaria al dolor y su rehabilitación (Ehde et al 2000, Ide et al 2002, Pezzin et al 2000). El impacto sobre el entorno laboral es especialmente destacado en las personas que, debido a la amputación, se convierten en disminuidos físicos a edades jóvenes. Schoppen et al estudiaron la situación laboral de las personas con amputaciones de las extremidades inferiores en los Países Bajos, y encontraron que los amputados que tardaron mucho tiempo en incorporarse al trabajo tras la amputación tenían dificultades para encontrar un trabajo adecuado y menores oportunidades para promocionarse (Schoppen et al 2001).

Otros factores

El dolor fantasma puede modularse por otros factores internos y externos, como la atención, angustia, tos, micción y manipulación del muñón. Se ha sugerido que el uso de una prótesis funcionalmente activa reduce el dolor fantasma, en contraposición al empleo de prótesis estéticas (Lotze et al 1999, Weiss et al 1999).

Se ha alegado que el dolor fantasma puede ser provocado por una anestesia medular en las amputaciones de miembros inferiores (Mackenzie 1983). Sin embargo, Tessler & Kleiman (1994) investigaron de forma prospectiva 23 anestesias medulares en 17 pacientes, y sólo un paciente desarrolló dolor fantasma, con resolución espontánea en 10 minutos.

Hay evidencia creciente de que la disposición genética individual para desarrollar dolor neuropático puede ser importante. Por ejemplo, Seltzer y colaboradores sugirieron varios genes candidatos en el cromosoma 15 que podrían estar involucrados en la autonomía que sigue la neurectomía periférica en roedores, un modelo animal de dolor fantasma (Seltzer et al 2001). Un componente hereditario no siempre es característico del dolor de la extremidad fantasma. Schott describió un caso interesante, en el que cinco miembros de una familia sufrían amputaciones traumáticas de sus extremidades. El desarrollo de dolor de la extremidad fantasma era impredecible a pesar de ser familiares de primer grado (Schott 1986).

Sensaciones fantasma

Las sensaciones fantasma son más frecuentes que el dolor fantasma, y las experimentan casi la totalidad de los amputados (Carlen et al 1978, Ehde et al 2000, Jensen et al 1984, Kooijman et al 2000, Montoya et al 1997). Los dos fenómenos están estrechamente correlacionados. En un estudio del equipo de Kooijman, presentaron dolor fantasma 36 de los 37 amputados de extremidad superior con sensaciones fantasma, mientras que sólo uno entre los 17 sin sensaciones fantasma (Kooijman et al 2000). Al igual que el dolor fantasma, las sensaciones no dolorosas suelen aparecer en los primeros días posteriores a la amputación (Carlen et al 1978, Jensen et al 1984). El amputado suele despertarse de la anestesia con una sensación de que el miembro amputado todavía está presente. Inmediatamente tras la amputación, el miembro fantasma tiene un tamaño, forma y volumen similares al de la extremidad amputada. Con el paso del tiempo, el miembro fantasma pierde intensidad y sólo permanecen las partes distales de la extremidad. Por ejemplo, los amputados de la extremidad superior pueden sentir la mano y los dedos, y los de la extremidad inferior, el pie y los dedos del pie.

La posición habitual del miembro fantasma en el caso de los amputados de la extremidad superior es la de una mano con el puño apretado, mientras que el miembro fantasma en los amputados de la extremidad inferior adopta una postura con los dedos de los pies flexionados (Wilkins et al 1998). En algunos casos, las sensaciones fantasma son muy vívidas, e incluyen sensaciones posturales y de movimiento; en cambio, en otros, solamente se intuye el miembro fantasma. El telescopaje (retraimiento del miembro fantasma) es referido, aproximadamente, por un tercio de los pacientes. El miembro fantasma se aproxima gradualmente al muñón amputado y, finalmente, se une al mismo. A veces, incluso puede experimentarse a nivel de la extremidad residual (Fig. 61.2). Se ha postulado que el dolor fantasma previene o retrasa el telescopaje del miembro fantasma, pero Montoya et al no encontraron semejante relación: refirieron el fenómeno del telescopaje en 12 pacientes sobre un total de 16 que presentaban dolor fantasma y en 5 de un grupo de 10 pacientes que no referían dolor (Montoya et al 1997).

En un estudio prospectivo sobre 58 amputados, la incidencia de las sensaciones de miembro fantasma fue del 84, 90 y 71% a los

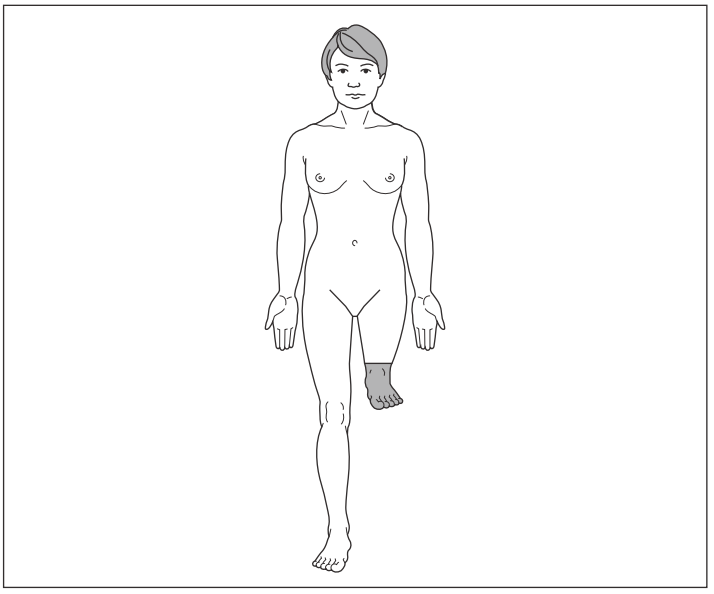


Fig. 61.2• Telescopaje: contracción progresiva del miembro fantasma. En la amputación de la extremidad inferior, el pie fantasma, finalmente, se localiza a nivel del muñón.

8 días, 6 meses y 2 años posteriores a la amputación, respectivamente. Mientras la incidencia de las sensaciones fantasma no disminuía durante el tiempo de seguimiento, tanto la duración como la frecuencia del fenómeno del miembro fantasma decrecían de forma significativa (Jensen et al 1984). En un estudio más reciente, se preguntó a los amputados sobre la frecuencia de las sensaciones fantasma tras un tiempo medio posterior a la amputación de 19 años. El 22% había experimentado sensaciones fantasma siempre, otro 11% tenía sensaciones fantasma diarias, y el resto habían tenido sensaciones fantasma a intervalos semanales, mensuales o incluso anuales (Kooijman et al 2000). Las sensaciones fantasma son menos frecuentes en los casos de amputaciones congénitas y en los pacientes a los que se les realiza una amputación antes de los 6 años de edad (Melzack et al 1997).

Dolor en el muñón

El dolor en el muñón consiste en el dolor localizado a este nivel, mientras que el dolor fantasma y las sensaciones fantasma se refieren a la extremidad amputada. El dolor en el muñón es frecuente en el período postamputación inmediato (Jensen et al 1983, Parkes 1973). En un estudio prospectivo en el que se incluyó a amputados de la extremidad inferior, 54 pacientes presentaron unánimemente dolor en el muñón en la primera semana posterior a la amputación, con una intensidad media de 15,5 en una escala visual analógica entre 0 y 100 (Nikolajsen et al 1997b).

El dolor en el muñón, no obstante, puede persistir más allá de la fase de recuperación posquirúrgica. En una encuesta realizada a 78 amputados traumáticos, Pezzin et al encontraron que el 14,1% padecían un dolor intenso y constante en la zona del muñón (Pezzin et al 2000). Otros autores han encontrado resultados similares en pacientes a los que se les practicó una amputación por motivos diversos, incluyendo los médicos (Ehde et al 2000, Kooijman et al 2000, Pohjolainen 1991). La incidencia de dolor crónico en el muñón probablemente sea mayor en las zonas de guerra (Husum et al 2002, Lacoux et al 2002).

El dolor en el muñón se describe como opresivo, vibratorio, quemante, constreñido o punzante (Jensen et al 1985). Algunos pacientes tienen movimientos espontáneos del muñón, que oscilan entre unas ligeras y casi inapreciables sacudidas hasta contracciones importantes.

El dolor en el muñón y el dolor fantasma tienen una fuerte correlación. El grupo de Carlen observó que el dolor fantasma disminuía al resolver los trastornos del muñón terminal (Carlen et al 1987). En una encuesta a 648 amputados Sherman & Sherman (1983) observaron que el 61% de los amputados con dolor fantasma presentaban dolor en el muñón y sólo el 39% de los que no referían dolor fantasma. Se han obtenido resultados similares en otros tres estudios prospectivos (Carlen et al 1978, Jensen et al 1985, Nikolajsen et al 1997b) y en encuestas más recientes (Kooijman et al 2000). Otros estudios clínicos han demostrado que la temperatura y la actividad muscular del muñón están relacionadas con el dolor fantasma (Katz 1992, Sherman & Glenda 1987, Sherman et al 1992). Nikolajsen et al, estudiaron a 35 amputados y encontraron que unos umbrales bajos para los estímulos mecánicos (algometría de presión) en la zona del muñón se asociaban con dolor fantasma y en el muñón en la primera semana posterior a la amputación (Nikolajsen et al 2000).

La asociación entre el dolor en el muñón y el dolor fantasma es consistente, como lo demuestran los estudios experimentales sobre amputados. Nyström & Hagbarth (1981) observaron una actividad anormal en las fibras de los nervios peroneo y mediano de dos amputados con dolor continuo en su pie y mano fantasma, respectivamente. La percusión de los neuromas en estos dos pacientes producía un incremento de las descargas de las fibras nerviosas y un aumento de su dolor fantasma.

La exploración sensorial cuidadosa de los muñones amputados puede mostrar zonas con alteraciones sensoriales, como hipoestesia, hiperalgesia o alodinia (Nikolajsen et al 1998). Sin embargo, no está claro si existe alguna correlación entre el dolor fantasma y la extensión, así como con el grado de las alteraciones sensoriales en el muñón.

MECANISMOS DEL DOLOR FANTASMA

Los mecanismos subyacentes del dolor fantasma no se han aclarado todavía, pero las investigaciones clínicas y sobre modelos animales han contribuido a la comprensión del dolor fantasma tras una amputación. No existen evidencias de la participación del sistema nervioso central y periférico en el dolor fantasma, como se destaca brevemente en este apartado. La comprensión de los mecanismos subyacentes del dolor fantasma contribuirá, con toda probabilidad, al desarrollo de nuevos tratamientos, por otra parte más racionales. En la Figura 62.3 se muestra un modelo propuesto del desarrollo de dolor fantasma.

Factores periféricos

El dolor fantasma es significativamente más frecuente en los pacientes amputados con un dolor en el muñón de larga evolución que en los individuos sin un dolor persistente. Tras la sección del nervio, se produce de forma universal la formación de neuromas. Dichos neuromas muestran una actividad patológica espontánea y provocada tras la estimulación mecánica o química (para una revisión del tema, véase Devor & Seltzer 1999). El incremento de la actividad espontánea y provocada de localización ectópica procedente de la periferia se asume como una consecuencia del aumento y nueva expresión de los canales de sodio (Novakovic et al 1998).

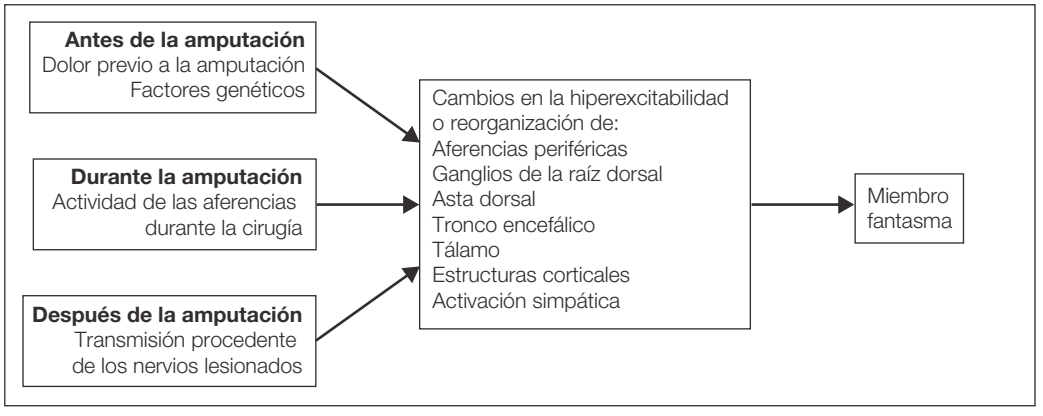


Fig. 61.3•Modelo propuesto del desarrollo de dolor en el miembro fantasma.

La percusión del muñón o de los neuromas surgidos en el muñón induce la aparición de dolor fantasma y en el muñón. En un estudio microneurográfico clásico realizado en dos amputados, Nyström & Hagbarth (1981) demostraron que los golpecitos sobre los neuromas se asociaban con un aumento de la actividad en las aferencias de las fibras C y con un aumento de la sensación de dolor fantasma. De acuerdo con estos hallazgos, un estudio más reciente mostró una correlación inversa entre la intensidad del dolor fantasma y el umbral del dolor por presión del muñón en fases precoces posteriores a la amputación (Nikolajen et al 2000).

La anestesia local del muñón puede reducir o abolir el dolor fantasma de forma temporal. Chabal et al demostraron que modulando las señales periféricas con la anestesia local de los neuromas del muñón con lidocaína, se reducía el dolor del muñón desencadenado por los golpecitos (Chabal et al 1989). Por el contrario, la inyección perineuromal de un bloqueante de los canales del calcio, la galamina, producía una exacerbación clara del dolor. Estos hallazgos eran compatibles con la idea de que la anómala captación por parte de los nociceptores periféricos es un importante mecanismo productor de dolor. En las células de los ganglios de la raíz dorsal (GRD), los cambios se suceden tras la sección completa del nervio. Los cuerpos celulares de los GRD muestran una similar actividad patológica espontánea y una sensibilidad aumentada a la estimulación mecánica y neuroquímica (Kajander et al 1992). En el estudio de Nyström & Hagbart (1981), la anestesia local de los neuromas abolió las descargas de las aferencias inducidas por los golpecitos así como la exacerbación del dolor fantasma tras los mismos, pero no se modificó el dolor espontáneo ni la actividad espontánea registrada. Esto concuerda con la idea de que la generación de la actividad se produce en las células de los GRD. Las células de los GRD muestran cambios importantes en la expresión de los canales del sodio, con una alteración en el patrón de expresión de diferentes canales (Waxman 1999). Coward et al han confirmado estos hallazgos en diversos trastornos por dolor en humanos (Coward et al 2000).

El sistema nervioso simpático también desempeña un importante papel en la generación y, sobre todo, en el mantenimiento del dolor fantasma. A partir de estudios en animales, es bien conocido que la aplicación de noradrenalina o la activación de las fibras simpáticas posganglionares excita y sensibiliza las fibras nerviosas lesionadas, sin afectar a las fibras indemnes (Koltzenburg & McMahon 1991). Los bloqueos simpaticolíticos pueden abolir el dolor neuropático, y en los pacientes que consiguieron un alivio tras un bloqueo simpaticolítico, el dolor puede reproducirse al minuto de inyectar noradrenalina en la piel (Torebjork et al 1995). Se ha visto que al cabo de mucho tiempo de la amputación, la inyección de noradrenalina alrededor del neuroma del muñón ha resultado ser extremadamente dolorosa (Chabal et al 1992). La sensibilidad a las catecolaminas también puede evidenciarse a nivel mismo de la piel mostrando una extremidad más fría en el lado amputado, y se ha sugerido que la intensidad del dolor fantasma está inversamente relacionada con la temperatura cutánea del muñón (Sherman & Glenda 1987). El acoplamiento sensorial del sistema simpático a nivel del DRG también puede contribuir al aumento de la respuesta dolorosa, seguido de cambios en la actividad simpática (Devor & Seltzer 1999).

Plasticidad medular

La sensibilización de las neuronas espinales es una respuesta fisiológica normal en un sistema nervioso indemne. Tras la lesión nerviosa, se produce un aumento de la excitabilidad general de las neuronas de la médula espinal, en las que las fibras C y las aferencias Aδ contactan con las segundas neuronas transmisoras del dolor. La sensibilización de las neuronas del asta dorsal está mediada por la liberación de glutamato y neurocininas. Esta sensibilización puede manifestarse en el transcurso de varios días, y comprende el descenso de los umbrales, el incremento persitente de las descargas neuronales con dolor prolongado tras la estimulación y la extensión de las zonas receptivas periféricas (para más detalles, véase el Capítulo 5).

Algunos amputados muestran una sensibilidad anormal a la presión o bien a la estimulación repetida del muñón con una hebra de Von Frey, que a menudo es capaz de producir crisis de dolor fantasma. La farmacología de la sensibilización medular involucra un incremento de la actividad en los sistemas controlados por el receptor NMDA, y así los antagonistas del receptor NMDA pueden reducir muchas manifestaciones de la sensibilización central (Eide 2000). En los seres humanos, la provocación de dolor fantasma o en el muñón al realizarse una estimulación repetida en el muñón puede reducirse con el empleo de un antagonista del NMDA, la ketamina (Nikolajsen et al 1996). También se puede dar otro tipo de reorganización anatómica que contribuye de esta forma a la sensibilización central. La sustancia P se produce habitualmente en las fibras aferentes pequeñas, pero tras una lesión nerviosa esta sustancia P puede expresarse en las fibras largas Aβ; este cambio fenotípico de las fibras largas Aβ en fibras nerviosas similares a las nociceptivas puede ser una de las razones que expliquen la razón de que los estímulos no nocivos se perciban como dolorosos (Hökfelt et al 1997). Recientemente, se ha observado que, tras una denervación periférica o amputación, los pacientes pueden desarrollar áreas referidas a los dermatomas situados por encima y por debajo de las regiones lesionadas. La estimulación en estas zonas genera un dolor fantasma referido en la extremidad amputada o anestesiada. El patrón de localización funcional y anatómico de este fenómeno no está aclarado, pero en estudios psicofísicos recientes sobre este fenómeno se ha sugerido que puede representar una sensibilización central del tronco encefálico inferior y de la parte proximal de la médula espinal (observaciones no publicadas). Por ejemplo, en los amputados de la extremidad inferior o en avulsiones de plexo se ha observado que los puntos gatillo por encima de las partes del cuerpo desaferenciadas que generaban dolores fantasma se encontraban en los núcleos no desaferenciados y en los dermatomas faciales correspondientes al dermatoma de C3 y se extendían hacia el dermatoma del núcleo trigémino, que es la proyección facial del segmento C3 de la médula espinal. Estas observaciones, por supuesto, no excluyen la posibilidad que la reorganización se produzca a un nivel más superior, por ejemplo, en el córtex, debido a que la información somatosensorial procedente de las estructuras medulares y del tronco del encéfalo convergen en zonas más proximales.

Reorganización cerebral

La percepción del miembro fantasma, con complejas propiedades perceptivas y las modificaciones secundarias a una variedad de estímulos internos (p. ej., atención, distracción o estrés), muestra que la imagen fantasma es un producto del cerebro. Los estudios electrofisiológicos han documentado la existencia de neuronas específicas nociceptivas y una variedad de neuronas dinámicas en el córtex cerebral. Tras la amputación de una extremidad y la desaferenciación en monos adultos, se produce una reorganización del córtex somatosensorial primario; aunque estos cambios se atribuyan sólo al córtex, también es posible que se produzcan, por lo menos en parte, como consecuencia de alteraciones a nivel del tálamo, y quizás incluso del tronco encefálico o de la médula espinal.

Tras una rizotomía dorsal, se evidencia una disminución del umbral para provocar actividad en el tálamo y el córtex, y los monos adultos muestran una reorganización cortical en la que la boca y el mentón ocupan zonas de corteza correspondientes a la representación de los brazos y dedos que han perdido su normal transmisión aferente (Florence & Kaas 1995, Pons et al 1991).

En los seres humanos, se ha observado una reorganización similar empleando técnicas de resonancia magnética funcional y magnetoencefalografía. Curiosamente, esta reorganización cerebral se producía en un número limitado de pacientes, observándose únicamente en los que presentaban un dolor fantasma y una relación lineal entre el dolor y el grado de reorganización (Birbaumer et al 1997, Flor et al 1995, 1998, Grüsser et al 2001). A otros niveles subcorticales, también se observan cambios. Empleando técnicas de registro neuronal y estimulación, se observó que las neuronas talámicas que habitualmente no responden a la estimulación, empezaban a responder y a mostrar una ampliación de los mapas somatotrópicos en el caso de los amputados (Davis et al 1998, Dostrovsky 1999).

Resumen de los mecanismos

Los hallazgos aquí descritos indican que en la generación de los dolores fantasma están implicados una serie de mecanismos entre los que se incluyen elementos del sistema nervioso periférico, médula espinal, tronco del encéfalo, tálamo y córtex cerebral. Es probable que los eventos iniciales se produzcan a nivel periférico, iniciándose una cascada de acontecimientos en dirección central o involucrando, finalmente, a las estructuras del córtex cerebral. Estos últimos pueden ser los responsables de las sensaciones vívidas y complejas que caracterizan a algunas sensaciones fantasma.

TRATAMIENTO

El dolor fantasma es, a menudo, difícil de tratar, y a pesar de las numerosas investigaciones en este campo, hay pocas evidencias derivadas de ensayos aleatorizados que orienten a los clínicos sobre el tratamiento que se debe seguir. La mayoría de los estudios que tratan sobre el dolor fantasma adolecen de errores metodológicos básicos: las muestras son pequeñas, la aleatorización así como el enmascaramiento son inadecuados o bien ausentes, los controles son deficientes, y los tiempos de seguimiento son cortos. Halberg et al realizaron una búsqueda sistemática en la literatura médica (Medline 1966-1999) para determinar el correcto tratamiento del dolor fantasma. Los autores encontraron 186 artículos, pero tras excluir las cartas, revisiones, ensayos clínicos descriptivos sin intervención, notificaciones de casos clínicos y ensayos con errores metodológicos básicos, quedaron únicamente 12 artículos para el estudio (Halbert et al 2002). Desde entonces, se han publicado pocos estudios bien diseñados (Bone et al 2002, Huse et al 2001, Maier et al 2003, Nikolajsen et al 2000, Wu et al 2002).

Hasta que no se disponga de más datos clínicos, las pautas de tratamiento utilizadas en los trastornos que cursan con dolor neuropático son las que se aproximan más. En general, el tratamiento es conservador. La cirugía del sistema nervioso central y periférico siempre conlleva una posterior desaferenciación y de ese modo, se aumenta el riesgo de un incremento del dolor persistente. En el Cuadro 61.1 se muestran las recomendaciones para el tratamiento del dolor tras la amputación.

Cuadro 61.1•Recomendaciones para el tratamiento del dolor postamputación (sin basarse en las evidencias)[a]

Dolor postoperatorio precoz

Dolor en el muñón
- Analgésicos convencionales (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos y opioides) que pueden combinarse con un bloqueo analgésico epidural

Dolor en el muñón y dolor fantasma
- En caso de signos claros de dolor neuropático (paroxismos o sensibilidad anómala en el muñón), pueden intentarse dosis pequeñas de antidepresivos tricíclicos y antiepilépticos

Dolor crónico

Dolor en el muñón
- Cirugía local del muñón: si presenta una patología del muñón evidente, se debe revisar el mismo; debe evitarse la cirugía en los casos de dolor mantenido por el sistema simpático
- Tratamiento local médico: se puede ensayar la lidocaína tópica o la capsaicina en pacientes con dolor en el muñón, una vez descartados síntomas de patología a dicho nivel

Dolor fantasma y dolor en el muñón (tratamiento médico, en orden de preferencia)
1. Gabapentina 1.200-2.400 mg/día. Empezar con dosis de 300 mg, con incrementos diarios de 300 mg/día, hasta que tenga efecto; dosis máxima de 3.600 mg/día
2. Antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina, nortriptilina) en dosis de 100-125 mg/día. Empezar con dosis de 25 mg/día, con incrementos semanales de 25 mg. Controlar el electrocardiograma antes del inicio. Monitorización de niveles plasmáticos con dosis superiores a 100 mg/día. Si se persigue la sedación, es preferible la amitriptilina
3. En casos de dolor de características predominantemente paroxísticas, lancinantes e irradiado:
   a.•Oxicarbazepina 600-900 mg/día. Empezar con dosis de 300 mg, con incrementos diarios de 300 mg
   b.•Carbamazepina 450 mg/día. Empezar con dosis de 150 mg, con incrementos diarios de 150 mg. Monitorización de los niveles plasmáticos tras 10 días con dosis máxima
   c.•Lamotrigina 100-200 mg/día. Empezar con dosis de 25 mg/día, titulación lenta con incrementos de 25 mg/14 días (para evitar la aparición de exantema)
4. Opioides (preparaciones de acción prolongada o sostenida) o tramadol
5. Fracaso de los fármacos citados: valorar la derivación a una clínica del dolor
6. En el dolor central: realizar la prueba de la lidocaína o de la ketamina. Prueba de la lidocaína positiva: reconsiderar los antiepilépticos. Prueba de la ketamina positiva: valorar la memantina o la amantidina

[a]*Consejo práctico: es importante distinguir entre el dolor postoperatorio precoz y el dolor crónico (dolor persistente más de 3-4 semanas) y el dolor en el muñón o fantasma.*

Tratamiento médico

En un gran número de ensayos aleatorizados y controlados se ha visto el efecto beneficioso de los antidepresivos tricíclios y de los bloqueantes de los canales del sodio sobre los diferentes trastornos de dolor neuropático (Sindrup & Jensen 1999). No se dispone de datos controlados sobre el dolor fantasma, pero se acepta que estos fármacos son efectivos, al menos en algunos pacientes. Un reciente estudio examina el efecto de los antidepresivos tricíclicos en el dolor fantasma (Robinson et al 2004). Se aleatorizó al 39% de los pacientes en un grupo de amitriptilina y otro de placebo durante un período de duración del ensayo de 6 semanas. Se incrementó la dosis de amitriptilina hasta alcanzar la dosis máxima tolerada por el paciente o bien los 125 mg/día. Por desgracia, este estudio no mostró que la amitriptilina tuviera ningún efecto sobre la intensidad del dolor o las mediciones indirectas de su éxito, como la calidad de vida.

Bone et al estudiaron el efecto de la gabapentina en un estudio cruzado bien diseñado que incluía a 19 pacientes con dolor fantasma (Bone et al 2002). Las dosis de gabapentina se titulaban a incre-

mentos de 300 mg hasta la dosis máxima de 2.400 mg diarios. Tras 6 semanas de tratamiento, la gabapentina resultó ser mejor que el placebo en la reducción del dolor fantasma. Rusy et al obtuvieron un efecto similar en un estudio abierto (Rusy et al 2001).

El fracaso para proporcionar un alivio del dolor de forma evidente no se debe considerar hasta que no se hayan introducido los opioides. Éstos pueden utilizarse con seguridad, con un riesgo limitado de dependencia y durante varios años (Dellemijn 1999). En un estudio aleatorizado, cruzado y a doble ciego con placebo, se administró a 31 amputados una infusión de lidocaína, morfina o difenhidramina, en 40 minutos (Wu et al 2002). En comparación con el placebo, la morfina reducía tanto el dolor del muñón como el fantasma, mientras que la lidocaína disminuía sólo el dolor del muñón. En otro estudio cruzado controlado con placebo que incluía a 12 pacientes, el grupo de Huse encontró una reducción significativa del dolor fantasma durante el tratamiento con morfina por vía oral (Huse et al 2001). Casos referidos sugieren que la metadona es capaz de disminuir el dolor fantasma (Bergmans et al 2002).

Se ha analizado el efecto de los antagonistas del receptor de NMDA en diferentes estudios. En un trabajo a doble ciego, con un control de placebo, la ketamina por vía intravenosa redujo el dolor, la hiperalgesia y el dolor en ráfagas en 11 amputados con dolores en el muñón y fantasma (Nikolajsen et al 1996). En otros dos ensayos se ha estudiado el efecto de la memantina, un antagonista del receptor de NMDA disponible en presentación oral. En ambos estudios, se administró memantina a doble ciego, con un grupo control de placebo y cruzado, a pacientes con dolor en el muñón y fantasma. La memantina en dosis de 20 o 30 mg/día, respectivamente, no mostró ningún efecto sobre el dolor espontáneo, la alodinia y la hiperalgesia (Maier et al 2003, Nikolajsen et al 2000). Se ha sugerido que el dextrometorfano, otro antagonista del receptor de NMDA, es efectivo a raíz de un estudio que incluía a 10 pacientes con dolor fantasma (Abraham et al 2003).

La calcitonina reduce significativamente el dolor fantasma cuando se utiliza de forma intravenosa en la fase postoperatoria precoz (Jaeger & Maier 1992). Un gran número de diferentes tratamientos, por ejemplo, los betabloqueantes (Ahmad 1979, Marlsand et al 1982), la mexiletina, un análogo oral de la lidocaína (Davis 1993), la aplicación tópica de capsaicina (Rayner et al 1989), los opioides intratecales (Jacobsen et al 1990, Omote et al 1995), varios bloqueos anestésicos (Lierz et al 1998, Wassef 1997) y la inyección de toxina botulínica (Kern et al 2003) se han propuesto como efectivos en el dolor fantasma, pero ninguno de ellos ha demostrado serlo en ensayos adecuadamente controlados y con una muestra suficiente de pacientes.

Otros tratamientos

La terapia física engloba el masaje, la manipulación y la movilización pasiva, y previene los cambios tróficos y la congestión vascular del muñón. Otros tratamientos como la estimulación eléctrica transcutánea del nervio, la acupuntura, los ultrasonidos y la hipnosis, pueden en algunos casos producir un efecto beneficioso en el dolor del muñón y en el dolor fantasma. Por lo menos tres estudios han analizado el efecto de la estimulación eléctrica transcutánea nerviosa, pero los resultados no son consistentes (Finsen et al 1988, Katz & Melzack 1991, Lundeberg 1985). Un estudio mostró el efecto del Farabloc, un calcetín tejido de metal que se colocaba sobre el muñón (Conine et al 1993). Ramachandran & Rogers-Ramachandran (2000) empleaban técnicas de retroalimentación visual con un espejo para eliminar los espasmos dolorosos del miembro fantasma. Flor et al demostraron que el entrenamiento en la discriminación sensorial obtenida al aplicar los estímulos en el muñón reducía el dolor en cinco amputados del miembro superior (Flor et al 2001). La ventaja de la mayor parte de las técnicas citadas es su ausencia de efectos secundarios y complicaciones, así como su fácil repetición. Sin embargo, la mayoría de estos estudios tratan observaciones no controladas.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía de la amputación de los neuromas y la amputación más extensa tuvo anteriormente un papel importante en el tratamiento del dolor en el muñón y dolor fantasma. Actualmente, la revisión del muñón se realiza, con toda probabilidad, sólo en casos de patología evidente en el muñón, y en los muñones que han cicatrizado correctamente, casi nunca existe una indicación de extensión proximal de la amputación debido al dolor. Los resultados de otras técnicas invasivas, como por ejemplo, las lesiones en la zona de entrada de las raíces dorsales (Prestor 2001), la simpatectomía y la cordotomía, suelen tener resultados desfavorables, y la mayoría se han abandonado. La cirugía proporciona un alivio del dolor a corto plazo pues a menudo éste reaparece.

PREVENCIÓN

La idea de una acción analgésica anticipada en el dolor postamputación se sugirió a raíz de las siguientes observaciones:

- El dolor fantasma se reproducía, en algunos casos, de igual forma que el dolor experimentado antes de la amputación.
- Los amputados con dolor fantasma padecían, con mayor frecuencia que los pacientes sin dolor fantasma, un dolor intenso y de larga evolución antes de la amputación.

Estas observaciones llevaron a pensar en la teoría de que el dolor de la preamputación dejaba una impronta memorizada en las estructuras del sistema nervioso central, y que dicha impronta sería la responsable del dolor persistente tras la amputación. Inspirándose en esto, el grupo de Bach llevó a cabo el primer estudio sobre la prevención del dolor fantasma (Bach et al 1988). Se distribuyeron en función del año de nacimiento 25 pacientes en un grupo que recibía tratamiento con bloqueo analgésico, y otro con analgésicos convencionales en las 72 horas previas a la amputación. Todos los pacientes recibían analgesia epidural durante la amputación, y ambos grupos utilizaron analgésicos convencionales para tratar el dolor postoperatorio. No se contempló el enmascaramiento. Tras 6 meses, la incidencia de dolor fantasma fue menor entre los pacientes que habían recibido el bloqueo epidural preoperatorio.

Los hallazgos de Bach et al fueron apoyados por un aumento en el grueso de los trabajos sobre animales y otros contextos clínicos, mostrando el efecto del tratamiento anticipado del dolor en el posterior desarrollo del dolor (Woolf & Chong 1993). Desde entonces, se han realizado pocos ensayos para evaluar el impacto a corto y largo plazo de la anestesia regional (epidural y bloqueos nerviosos) en el dolor fantasma. Alguno de estos estudios, pero no todos, han confirmado que la anestesia regional puede ser efectiva para reducir el dolor postamputación. Por desgracia, alguno de estos ensayos son de una calidad metodológica muy pobre.

Jahangiri et al evaluaron el efecto de la infusión perioperatoria epidural de diamorfina, bupivacaína y clonidina en el muñón postamputado y en el dolor fantasma (Jahangiri et al 1994). Trece pacientes recibieron tratamiento epidural en las 5-48 horas previas a la intervención y durante por lo menos 3 días postoperatoriamente. Un grupo control de 11 pacientes recibieron analgesia opioide a demanda. Todos los pacientes recibieron anestesia general durante la amputación. La incidencia de dolor fantasma importante fue

Tabla 61.2• Resumen de los estudios sobre la prevención del dolor fantasma (A, B, C se refieren a los diferentes brazos de tratamiento en cada estudio)

Referencia	Aleatorización	Enmascaramiento	Número de pacientes	Intervención	Efecto
Analgesia epidural					
Bach et al 1988	+	?	25	A (*n* = 11): bupivacaína epidural y morfina en las 72 horas previas a la amputación B (*n* = 14): analgesia sistémica	+
Jahangiri et al 1994	–	–	24	A (*n* = 13): bupivacaína epidural, clonidina y diamorfina en las 24-48 horas antes de la amputación, prolongándose hasta las 72 horas tras la amputación B (*n* = 11): analgesia sistémica	+
Schug et al 1995	–	–	23	A (*n* = 8): bupivacaína epidural y morfina en las 24 horas antes, durante y tras la amputación B (*n* = 7): bupivacaína epidural y morfina durante y tras la amputación C (*n* = 8): analgesia sistémica	+
Katsuly Liapis et al 1996	+	?	45	A (*n* = 15): bupivacaína epidural y morfina en las 72 horas previas, durante y tras la amputación B (*n* = 12): bupivacaína epidural y morfina tras la amputación C (*n* = 18): analgesia sistémica	+
Nikolajsen et al 1997a	+	+	60	A (*n* = 29): bupivacaína epidural y morfina 18 horas antes, durante y tras la amputación B (*n* = 31): analgesia sistémica antes de la amputación, bupivacaína epidural y morfina tras la amputación	–
Analgesia epidural y perineural					
Lambert et al 2001	+	–	30	A (*n* = 14): bupivacaína epidural y diamorfina 24 horas antes, durante y 72 horas posteriores a la amputación B (*n* = 16): bloqueo de la vaina nerviosa con bupivacaína durante 72 horas posteriores a la amputación	–
Analgesia perineural					
Fischer and Meller 1991	–	–	11	A (*n* = 11): bloqueo de la vaina nerviosa con bupivacaína tras 72 horas de la amputación	+
Elizaga et al 1994	–	–	21	A (*n* = 9): bloqueo de la vaina nerviosa con bupivacaína por lo menos 72 horas tras la amputación B (*n* = 12): analgesia sistémica	–
Pinzur et al 1996	+	?	21	A (*n* = 11): bloqueo de la vaina nerviosa con bupivacaína durante 72 horas posteriores a la amputación B (*n* = 10): bloqueo de la vaina nerviosa con suero salino durante 72 horas posteriores a la amputación	–

menor en el grupo que recibió epidural a los 7 días, 6 meses y año posteriores a la amputación. El estudio no estaba aleatorizado ni enmascarado.

Schug y colaboradores presentaron, en una carta, los resultados de un estudio en los que 23 pacientes recibían una analgesia epidural antes, durante y después de la amputación (n = 8), analgesia epidural intraoperatoria y postoperatoria (n = 7) o anestesia general más analgesia sistémica (n = 8) (Schug et al 1995). Al cabo de un año, la incidencia de dolor fantasma era significativamente menor entre los pacientes que recibieron analgesia epidural pre, intra y postoperatoriamente, en relación con los pacientes que recibieron anestesia general más analgesia sistémica. Katsuly-Liapis et al presentaron, en un formato abstracto, un estudio en el que se distribuía a 45 pacientes en tres grupos (Katsuly Liapis et al 1996). Un grupo (n = 15) recibía bupivacaína y morfina epidural en los 3 días previos a la amputación, manteniéndose la infusión durante las 72 horas posteriores a la intervención; otro grupo (n = 12) recibió analgésicos convencionales antes de la amputación y analgesia epidural posteriormente a la amputación; y el tercer grupo (n = 18) recibió analgésicos convencionales antes y después de la amputación. Tras 6 meses, la incidencia de dolor fantasma era significativamente menor en el grupo que recibió tratamiento analgésico epidural en los 3 días previos a la amputación, en comparación con los dos grupos que no lo recibieron. Los resultados de estos dos ensayos no se han publicado nunca en artículos médicos.

El grupo de Nikolajsen realizó un estudio aleatorizado, a doble ciego y con un grupo control de placebo en el que 60 pacientes con una amputación de extremidad inferior programada se asignaron de

forma aleatorizada a uno de estos dos grupos: un grupo con bloqueo que recibía bupivacaína y morfina epidural antes y durante la amputación (29 pacientes), y un grupo control que recibía por vía epidural suero salino o bien morfina oral o intramuscular (31 pacientes) (Nikolajsen et al 1997a). Ambos grupos recibían anestesia general en la amputación, y todos los pacientes recibieron analgesia epidural para el tratamiento del dolor postoperatorio. Se interrogó a los pacientes acerca del dolor preamputación el día antes de la misma, y sobre el dolor en el muñón y dolor fantasma tras 1 semana y a los 3, 6 y 12 meses. La duración media del bloqueo epidural preoperatorio (en el grupo de bloqueo) fue de 18 horas. Tras una semana, el porcentaje de pacientes con dolor fantasma era del 51,9% en el grupo de bloqueo, y del 55,6% en el grupo control. Posteriormente, los porcentajes fueron (bloqueo/control): a los 3 meses, 82,4/50%; a los 6 meses, 81,3/55%, y a los 12 meses, 75/68,8%. La intensidad del dolor en el muñón y el dolor fantasma, así como el consumo de opioides, fue similar en ambos grupos y en las cuatro entrevistas realizadas tras la intervención.

Otros autores han examinado el efecto del bloqueo perineural o intraneural en el dolor fantasma. Fischer & Meller (1991) introdujeron un catéter en una vaina nerviosa transeccionada en el momento de la amputación, e infundieron bupivacaína durante 72 horas en 11 pacientes. Ninguno de ellos desarrolló dolor fantasma en los 12 meses de seguimiento. En un estudio retrospectivo, Elizaga et al no obtuvieron un beneficio con este tratamiento (Elizaga et al 1994). Pinzur et al aleatorizaron de forma prospectiva a 21 pacientes con una infusión continua postoperatoria, bien de suero salino o de bupivacaína, pero fracasaron al no encontrar ninguna diferencia entre ambos grupos en relación a la incidencia de dolor fantasma en los 3 y 6 meses posteriores (Pinzur et al 1996).

En un reciente estudio, el grupo de Lambert comparó dos técnicas de analgesia regional; 30 pacientes fueron aleatorizados para recibir por vía epidural, ya sea bupivacaína o diamorfina, empezando en las 24 horas previas de la amputación y continuando en los 3 días postoperatorios, o bien un catéter perineural intraoperatorio para la administración intraoperatoria y postoperatoria de bupivacaína (Lambert et al 2001). Todos los pacientes recibían anestesia general durante la amputación. El tratamiento epidural pre, peri y postoperatorio para prevenir el dolor fantasma no fue superior al tratamiento perineural intra y postoperatorio, y su incidencia fue similar en ambos grupos tras 3 días, 6 y 12 meses.

Los estudios mencionados anteriormente se enumeran en la Tabla 61.2.

El objetivo del tratamiento anticipado es evitar la sensibilización medular mediante el bloqueo previo a la cascada de respuestas intraneuronales que acontecen tras la lesión del nervio periférico. Un abordaje previo completo, probablemente no es posible realizarlo en pacientes con amputaciones programadas. Muchos sufren un dolor isquémico durante meses o años y, probablemente, asocien una hiperexcitabilidad neuronal previa. No se puede olvidar que el bloqueo epidural preoperatorio durante un tiempo prolongado (quizá semanas) previene el desarrollo del dolor fantasma. Sin embargo, esto es poco práctico. A menudo, la decisión de amputar no se toma hasta el día anterior o incluso en el mismo día de la cirugía.

Para concluir, el bloqueo epidural es efectivo en el tratamiento de dolor isquémico preoperatorio y en el dolor del muñón postoperatorio. Hasta el momento, no se dispone de estudios de una mínima calidad metodológica que demuestren que el bloqueo epidural preoperatorio tiene un efecto beneficioso en la prevención del dolor fantasma. No debe olvidarse que otro tipo de abordajes pueden ser efectivos. Por ejemplo, Dertwinkel et al sugirieron, en un estudio abierto con controles históricos, que la ketamina administrada a nivel intraoperatorio y en las 72 horas posteriores a la amputación reducía el dolor fantasma (Dertwinkel et al 2002).

CONCLUSIÓN

El miembro fantasma y el dolor fantasma, especialmente tras una amputación de extremidad, constituyen un fenómeno intrigante que, en una minoría de amputados se presenta con una intensidad insoportable, alterando su rutina diaria. Los mecanismos subyacentes del dolor fantasma y del miembro fantasma son múltiples, pero el punto inicial posiblemente sea de origen periférico, seguido de una cascada de acontecimientos que, en última instancia, afecten a los centros superiores del cerebro con una reorganización. El tratamiento debe tener en cuenta los cambios en la neuroplasticidad. El hipotético papel de las medidas preventivas para el desarrollo y mantenimiento del dolor fantasma no están todavía aclarados.

Bibliografía

Abraham R B, Marouani N, Weinbroum A A 2003 Dextromethorphan mitigates phantom pain in cancer amputees. Annals of Surgical Oncology 10(3):268–274

Ahmad S 1979 Phantom limb pain and propranolol. British Medical Journal 1(6160):415

Arena J G, Sherman R A, Bruno G M et al 1990 The relationship between situational stress and phantom limb pain: cross-lagged correlational data from six month pain logs. Journal of Psychosomatic Research 34(1):71–77

Bach S, Noreng M F, Tjéllden N U 1988 Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation after preoperative lumbar epidural blockade. Pain 33:297–301

Bergmans L, Snijdelaar D G, Katz J et al 2002 Methadone for phantom limb pain. Clinical Journal of Pain 18:203–205

Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P et al 1997 Effects of regional anesthesia on phantom limb are mirrored in changes in cortical reorganization in upper limb amputees. Journal of Neuroscience 17:5503–5508

Bone M, Critchley P, Buggy D J 2002 Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Regional Anesthesia and Pain Medicine 27(5):481–486

Campbell W B, Marriott S, Eve R et al 2000 Anaesthesia and analgesia for major lower limb amputation. Cardiovascular Surgery 8(7):572–575

Carlen P L, Wall P D, Nadvorna H et al 1978 Phantom limbs and related phenomena in recent traumatic amputations. Neurology 28:211–217

Chabal C, Jacobson L, Russell L C et al 1989 Pain responses to perineuromal injection of normal saline, gallamine, and lidocaine in humans. Pain 36:321–325

Chabal C, Jacobson L, Russell L C et al 1992 Pain response to perineuronal injection of normal saline, epinephrine, and lidocaine in humans. Pain 49(1):9–12

Conine T A, Herschler C, Alexander S T et al 1993 The efficacy of Farabloc in the treatment of phantom limb pain. Canadian Journal of Rehabilitation 6:155–161

Coward K, Plumpton C, Facer P et al 2000 Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. Pain 85:41–50

Davis K D, Kiss Z H, Luo L 1998 Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. Nature 391(6665):385–387

Davis R W 1993 Successful treatment for phantom pain. Orthopedics 16:691–695

Dellemijn P 1999 Are opioids effective in relieving neuropathic pain? Pain 80:453–462

Dertwinkel R, Heinrichs C, Senne I et al 2002 Prevention of severe phantom limb pain by perioperative administration of ketamine—an observational study. Acute Pain 4:9–13

Devor M, Seltzer Z 1999 Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain, 4th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 129–164

Dostrovsky J O 1999 Immediate and long-term plasticity in human somatosensory thalamus and its involvement in phantom limbs. Pain Suppl 6:37–43

Ehde D M, Czerniecki J M, Smith D G et al 2000 Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 81:1039–1044

Eide P K 2000 Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. European Journal of Pain 4(1):5–15

Elizaga A M, Smith D G, Sharar S R et al 1994 Continuous regional analgesia by intraneural block: effect on postoperative opioid requirements and phantom limb pain following amputation. Journal of Rehabilitation Research and Development 31:179–187

Ewalt J R, Randall G C, Morris H 1947 The phantom limb. Psychosomatic Medicine 9:118–123

Finch D R A, MacDougal M, Tibbs D J et al 1980 Amputation for vascular disease: the experience of a

peripheral vascular unit. British Journal of Surgery 67:233–237
Finger S, Hustwit M P 2003 Five early accounts of phantom limb in context: Paré, Descartes, Lemos, Bell, and Mitchell. Neurosurgery 52:675–686
Finsen V, Persen L, Lovlien M et al 1988 Transcutaneous electrical nerve stimulation after major amputation. Journal of Bone and Joint Surgery: British Volume. 7081:109–112
Fischer A, Meller Y 1991 Continuous postoperative regional analgesia by nerve sheath block for amputation surgery—a pilot study. Anesthesia and Analgesia 72:300–303
Flor H, Elbert T, Knecht S 1995 Phantom limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. Nature 375:482–484
Flor H, Elbert T, Mühlnickel W 1998 Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. Experimental Brain Research 119:205–212
Flor H, Denke C, Schaefer M et al 2001 Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. Lancet 357:1763–1764
Florence S L, Kaas J H 1995 Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. Journal of Neuroscience 15:8083–8095
Grüsser S M, Winter C, Mühlnickel W et al 2001 The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. Neuroscience 102(2):263–272
Halbert J, Crotty M, Cameron I D 2002 Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: a systematic review. Clinicial Journal of Pain 18:84–92
Henderson W R, Smyth G E 1948 Phantom limbs. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 11:88–112
Hill A, Niven C A, Knussen C 1995 The role of coping in adjustment to phantom limb pain. Pain 62:79–86
Hill A, Niven C A, Knussen C 1996 Pain memories in phantom limbs: a case story. Pain 66:381–384
Hökfelt T, Zhang X, Xu Z-Q et al 1997 Phenotypic regulation in dorsal root ganglion neurons after nerve injury: focus on peptides and their receptors. In: Borsook D (ed) Molecular neurobiology of pain. Progress in pain research and management, vol 9. IASP Press, Seattle, p 115–143
Houghton A D, Nicholls G, Houghton A L et al 1994 Phantom pain: natural history and association with rehabilitation. Annals of the Royal College of Surgeons of England 76:22–25
Huse E, Larbig W, Flor H et al 2001 The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. Pain 90:47–55
Husum H, Resell K, Vorren G et al 2002 Chronic pain in land mine accident survivors in Cambodia and Kurdistan. Social Science and Medicine 55:1813–1816
Ide M, Obayashi T, Toyonaga T 2002 Association of pain with employment status and satisfaction among amputees in Japan. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 83(10):1394–1398
Jacobsen L, Chabal C, Brody M C 1990 A comparison of the effects of intrathecal fentanyl and lidocaine on established postamputation stump pain. Pain 40:137–141
Jaeger H, Maier C 1992 Calcitonin in phantom limb pain: a double-blind study. Pain 48:21–27
Jahangiri M, Jayatunga A P, Bradley J W P et al 1994 Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. Annals of the Royal College of Surgeons of England 76:324–326
Jensen T S, Krebs B, Nielsen J et al 1983 Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. Pain 17:243–256
Jensen T S, Krebs B, Nielsen J et al 1984 Non-painful phantom limb phenomena in amputees: incidence, clinical characteristics and temporal course. Acta Neurologica Scandinavica 70:407–414
Jensen T S, Krebs B, Nielsen J et al 1985 Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to preamputation limb pain. Pain 21:267–278
Jensen M P, Ehde D M, Hoffman A J et al 2002 Cognitions, coping and social environment predict adjustment to phantom pain. Pain 95:133–142
Kajander K C, Wakisaka S, Bennett G J 1992 Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. Neuroscience Letters 138:225–228
Katsuly Liapis I, Georgakis P, Tierry C 1996 Preemptive extradural analgesia reduces the incidence of phantom pain in lower limb amputees. British Journal of Anaesthesia 76:125
Katz J 1992 Psychophysical correlates of phantom limb experience. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 50:811–821
Katz J, Melzack R 1990 Pain 'memories' in phantom limbs: review and clinical observations. Pain 43:319–336
Katz J, Melzack R 1991 Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces phantom limb pain. Journal of Pain and Symptom Management 6(2):73–83
Kern U, Martin C, Scheicher S et al 2003 Botulinum-Toxin-A in der Behandlung von Phantomschmerzen. Schmerz 17:117–124
Koltzenburg M, McMahon S B 1991 The enigmatic role for the sympathetic nervous system in chronic pain. Trends in Pharmacological Sciences 12:399–402
Kooijman C M, Dijkstra P U, Geertzen J H B et al 2000 Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. Pain 87:33–41
Krane E J, Heller L B 1995 The prevalence of phantom sensation and pain in pediatric amputees. Journal of Pain and Symptom Management 10:21–29
Lacoux P A, Crombie I K, Macrae W A 2002 Pain in traumatic upper limp amputees in Sierra Leone. Pain 99:309–312
Lambert A W, Dashfield A K, Cosgrove C et al 2001 Randomised prospective study comparing preoperative epidural and intraoperative perineural analgesia for the prevention of postoperative stump and phantom pain following major amputation. Regional Anesthesia and Pain Medicine 26:316–321
Lierz P, Schroegendorfer K, Choi S et al 1998 Continuous blockade of both brachial plexus with ropivacaine in phantom pain: a case report. Pain 78:135–137
Lotze M, Grodd W, Birbaumer N et al 1999 Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? Nature Neuroscience 2(6):501–502
Lundeberg T 1985 Relief of pain from nine phantom limbs by peripheral stimulation. Journal of Neurology 232:79–82
Mackenzie N 1983 Phantom limb pain during spinal anaesthesia. Anaesthesia 38:886–887
Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N et al 2003 Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain—results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. Pain 103:277–283
Marsland A R, Weekes J W N, Atkinson R L et al 1982 Phantom limb pain: a case for beta blockers? Pain 12:295–297
Melzack R, Israel R, Lacroix R et al 1997 Phantom limbs in people with congenital limb deficiency or amputation in early childhood. Brain 120:1603–1620
Montoya P, Larbig W, Grulke N 1997 Relationship of phantom limb pain to other phantom limb phenomena in upper extremity amputees. Pain 72:87–93
Nikolajsen L, Hansen C L, Nielsen J et al 1996 The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. Pain 67:69–77
Nikolajsen L, Ilkjær S, Krøner K et al 1997a Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. Lancet 350:1353–1357
Nikolajsen L, Ilkjær S, Krøner K et al 1997b The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. Pain 72:393–405
Nikolajsen L, Ilkjær S, Jensen T S 1998 Effect of preoperative epidural bupivacaine and morphine on stump sensations in lower limb amputees. British Journal of Anaesthesia 81:348–354
Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen A G D et al 2000a Memantine (a *N*-methyl D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain following amputation or surgery: a randomised, double-blind, cross-over study. Anesthesia and Analgesia 91:960–966
Nikolajsen L, Ilkjær S, Jensen T S 2000b Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: a prospective study. European Journal of Pain 4:327–334
Novakovic S D, Tzoumaka E, McGivern J G et al 1998 Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic pain conditions. Journal of Neuroscience 18:2174–2187
Nyström B, Hagbarth K E 1981 Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. Neuroscience Letters 27:211–216
Omote K, Ohmori H, Kawamata M et al 1995 Intrathecal buprenorphine in the treatment of phantom limb pain. Anesthesia and Analgesia 80:1030–1032
Parkes C M 1973 Factors determining the persistence of phantom pain in the amputee. Journal of Psychosomatic Research 17:97–108
Pezzin L E, Dillingham T R, Mackenzie E J 2000 Rehabilitation and the long-term outcomes of persons with trauma-related amputations. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 81:292–300
Pinzur M S, Garla P G N, Pluth T et al 1996 Continuous postoperative infusion of a regional anaesthetic after an amputation of the lower extremity. Journal of Bone and Joint Surgery 78:1501–1505
Pohjolainen T 1991 A clinical evaluation of stumps in lower limb amputees. Prosthetics and Orthotics International 15:178–184
Pons T P, Garraghty P E, Ommaya A K et al 1991 Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. Science 252(5014):1857–1860
Prestor B 2001 Microsurgical junctional DREZ coagulation for treatment of deafferentiation pain syndromes. Surgical Neurology 56:259–265
Rajbhandari S M, Jarett J A, Griffiths P D et al 1999 Diabetic neuropathic pain in a leg amputated 44 years previously. Pain 83:627–629
Ramachandran V S, Rogers-Ramachandran D 2000 Phantom limbs and neural plasticity. Archives of Neurology 57:317–320
Rayner H C, Atkins R C, Westerman R A 1989 Relief of local stump pain by capsaicin cream. Lancet 2:1276–1277
Robinson L R, Czerniecki J M, Ehde D M et al 2004 Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 85:1–6
Rusy L M, Troshynski T J, Weisman S J 2001 Gabapentin in phantom limb pain management in children and young adults: report of seven cases. Journal of Pain and Symptom Management 21(1):78–82
Schoppen T, Boonstra A, Groothoff J W et al 2002 Employment status, job characteristics, and work-related health experience of people with a lower limb amputation in the Netherlands. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 82:239–245
Schott G D 1986 Pain and its absence in an unfortunate family of amputees. Pain 25:229–231
Schug S A, Burell R, Payne J et al 1995 Preemptive epidural anaesthesia may prevent phantom limb pain. Regional Anesthesia 20:256
Seltzer Z, Wu T, Max M B et al 2001 Mapping a gene for neuropathic pain-related behavior following peripheral neurectomy in the mouse. Pain 93(2):101–106
Sherman R A, Glenda G M 1987 Concurrent variation of burning phantom limb and stump pain with near surface blood flow in the stump. Orthopedics 10:1395–1402
Sherman R, Sherman C 1983 Prevalence and characteristics of chronic phantom limb pain among American veterans: results of a trial survey. American Journal of Physical Medicine 62:227–238
Sherman R A, Sherman C J 1985 A comparison of phantom sensations among amputees whose amputations were of civilian and military origins. Pain 21:91–97
Sherman R A, Sherman C J, Bruno G M 1987 Psychological factors influencing chronic phantom limb pain: an analysis of the literature. Pain 28:285–295
Sherman R A, Vernice G D, Evans C B 1992 Temporal relationship between changes in phantom limb pain intensity and changes in surface electromyogram of

the residual limb. International Journal of Psychophysiology 13:71–77
Sindrup S H, Jensen T S 1999 Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 83:389–400
Tessler M J, Kleiman S J 1994 Spinal anaesthesia for patients with previous lower limb amputations. Anaesthesia 49:439–441
Torebjork E, Wahren L, Wallin G et al 1995 Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. Pain 63(1):11–20
Wall R, Novotny-Joseph P, Macnamara T E 1985 Does preamputation pain influence phantom limb pain in cancer patients? Southern Medical Journal 78:34–36
Wartan S W, Hamann W, Wedley J R et al 1997 Phantom pain and sensation among British veteran amputees. British Journal of Anaesthesia 78:652–659
Wassef M R 1997 Phantom pain with probable reflex sympathetic dystrophy. Efficacy of fentanyl infiltration of the stellate ganglion. Regional Anesthesia 22:287–290
Waxman S G 1999 The molecular pathophysiology of pain: abnormal expression of sodium channel genes and its contributions to hyperexcitability of primary sensory neurons. Pain Suppl 6:133–140
Weiss T, Miltner W H, Adler T et al 1999 Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. Neuroscience Letters 272:131–134
Whyte A S, Niven C A 2001 Variation in phantom limb pain: result of a diary study. Journal of Pain and Symptom Management 22(5):947–953
Wilkins K L, McGrath P J, Finley G A et al 1998 Phantom limb sensations and phantom limb pain in child and adolescent amputees. Pain 78(1):7–12
Woolf C J, Chong M S 1993 Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesthesia Analgesia 77:362–379
Wu C L, Tella P, Staats P S et al 2002 Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain. Anesthesiology 96:841–848

CAPÍTULO 62

Neuropatías periféricas dolorosas

John W. Scadding y Martin Koltzenburg

Resumen

Clínicamente, la mayoría de las enfermedades que afectan al sistema nervioso periférico no causan dolor crónico sino, más bien, síntomas y signos neurológicos negativos. Las enfermedades que lesionan el sistema nervioso, paradójicamente no cursan con dolor, puesto que la alteración de las fibras nerviosas que transportan la información nociceptiva del sistema nervioso central o periférico hace que se disminuya la sensibilidad al dolor. Las neuropatías sensitivas son un grupo heterógeneo de enfermedades que suelen presentarse de forma independiente al estímulo, con dolor continuo e hiperalgesia tras estímulos. Como en muchos otros dolores crónicos, existe una comorbilidad importante, como alteración del sueño, depresión y ansiedad. El dolor neuropático no es una enfermedad en sentido estricto sino el síntoma de una patología subyacente, y eso hace que deba diagnosticarse tras una cuidadosa exploración neurológica y las pruebas diagnósticas apropiadas. Los resultados de los estudios realizados con pacientes afectados de neuropatías sensitivas crónicas coinciden en señalar la importancia de las alteraciones en el fenotipo de las aferencias nociceptivas primarias. La clasificación actual divide las neuropatías sensitivas en: polineuropatías simétricas y mononeuropatías u oligoneuropatías asimétricas.

En los estudios clinicopatólogicos sobre las neuropatías sensitivas, se emplean biopsias de piel o de nervio para mostrar la existencia de fibras desmielinizadas, independientemente de la afectación de las fibras gruesas de mielina. Las investigaciones psicofísicas y microneurográficas muestran que en las neuropatías sensitivas existe un incremento de la excitabilidad de los nociceptores. El incremento de la actividad y sensibilización de los nociceptores conduce a un aumento del dolor y, probablemente, a algunas formas de hiperalgesia. Además, los nociceptores con una alteración funcional –sobre todo los nociceptores silentes mecánicos– inducen y mantienen cambios funcionales en el sistema nervioso central, englobados en el término *sensibilización central*; estos cambios tienen una gran influencia sobre la sintomatología de ciertos tipos de hiperalgesia, incluyendo el dolor desencadenado por el tacto o la hiperalgesia al estímulo del alfilerazo. El descubrimiento de múltiples síntomas sensitivos y la diversidad de procesos neurobiológicos subyacentes ha permitido establecer una definición basada en el mecanismo de acción de los síntomas y signos neurológicos, complementaria a la clasificación clásica de las neuropatías sensitivas. La información obtenida de los estudios clínicos con pacientes sobre dolor neuropático ha demostrado ser muy útil en comparación con los basados en modelos animales, puesto que se han encontrado importantes mecanismos de producción del dolor en las neuropatías periféricas. Para tratar adecuadamente y de forma específica las neuropatías sensitivas, debe conocerse tanto su diagnóstico diferencial como sus bases neurobiológicas.

INTRODUCCIÓN

Los nervios periféricos pueden verse afectados de diferentes formas por una gran variedad de enfermedades. Se afectan predominantemente las fibras motoras, autonómicas o sensitivas, pero, en gran parte de las neuropatías, se alteran todas las partes del sistema nervioso periférico, dando lugar a diversos patrones de déficit sensitivomotor y de disfunción autónoma. Las neuropatías que afectan a las neuronas motoras o sensitivas suelen ir acompañadas de signos positivos, como fasciculaciones o parestesias de intensidad leve, que pasan desapercibidas al lado de los déficit sensitivos y motores. Este hecho reafirma el que, clínicamente, la mayoría de lesiones del sistema nervioso periférico no cursen con dolor crónico. Sin embargo, existen neuropatías que se caracterizan por dolor y parestesias importantes, y éste es el principal motivo de consulta, más que el déficit neurológico. En este tipo de neuropatías, el dolor persistente, así como los estímulos desencadenantes, pueden ser los síntomas de presentación y tener un curso más importante y prolongado. Las enfermedades que actúan sobre el sistema nervioso, de forma paradójica, no producen dolor, puesto que la alteración de las fibras nerviosas que transmiten los estímulos nociceptivos desde el sistema nervioso periférico o central causa una disminución de la sensibilidad dolorosa (hipoalgesia o analgesia). Así, la presencia de dolor tras una lesión nerviosa implica cambios cualitativos en los mecanismos neurobiológicos de transmisión del dolor. De hecho, es una incógnita que las lesiones de las vías periférica y central que habitualmente transmiten el dolor, sean las responsables del dolor neuropático y no las producidas sobre vías no implicadas con los estímulos nociceptivos. Este capítulo trata sobre dichas neuropatías, en las que se incluyen muchos tipos de polineuropatías y mononeuropatías.

DOLOR EN LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Definición del dolor neuropático

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define al dolor neuropático como el «dolor que se origina o se produce por una lesión primaria o alteración del sistema nervioso» (Merskey & Bogduk 1994). Desde una perspectiva histórica, es interesante recordar que los términos *neuralgia* y *dolor neuropático* fueron acuñados para describir el dolor originado en el nervio periférico, y que sólo recientemente se ha ampliado al dolor causado por lesiones del sistema nervioso central; asimismo, una última corriente (muy discutida) emplea estos términos para definir un subtipo de «alteración» del sistema nervioso (Scadding 2004). Así, y debido al solapamiento de sus síntomas de presentación, el síndrome de dolor regional complejo tipo I suele englobarse bajo el término de dolor neuropático. El síndrome de dolor regional complejo (también conocido como distrofia simpático refleja) es un trastorno heterogéneo que, a menudo, se presenta sin lesión nerviosa demostrable; así pues, su inclusión como causa etiológica de dolor neuropático no es del todo adecuada. La utilización imprecisa y de forma generalizada del término «trastorno neuropático» para muchas enfermedades sensitivas ha motivado crecientes críticas a la definición actual de la IASP. Una definición más restrictiva de dolor neuropático podría ser la siguiente: se trata de dolor que normalmente se origina como consecuencia directa de una enfermedad o lesión del sistema somatosensorial.

La presencia de importantes comorbilidades que tienen un impacto significativo en pacientes con dolor neuropático es un hecho frecuente en la práctica clínica. Los factores psicológicos, como los cambios de humor, ansiedad y alteraciones en el ritmo del sueño se asocian significativamente con las neuropatías sensitivas, y pueden causar el aislamiento social y una disminución del rendimiento laboral (Meyer-Rosberg et al 2001). Alrededor del 60% de los pacientes refiere alteraciones del sueño. En un tercio de los pacientes existe una depresión de moderada a grave, y en un 25%, ansiedad (Fig. 62.1). Entre los pacientes remitidos hoy día al neurólogo por dolor, hay una alta prevalencia de depresión; el dolor es más persistente en los pacientes con depresión, y la depresión es más persistente en los pacientes en los que coexiste con dolor (Williams et al 2004).

Las enfermedades del sistema nervioso somatosensorial producen una serie de consecuencias secundarias al dolor, como deformidades óseas, artropatía y cambios musculoesqueléticos. Además, muchas manifestaciones de las enfermedades del sistema nervioso central, como la distonía o la espasticidad, se suman al malestar existente. En estos casos, el dolor es de tipo nociceptivo. Los pacientes con lesión medular pueden presentar una combinación de dolor secundario a la mielopatía y a la espasticidad. Por último, una enfermedad causante de neuropatía es capaz, en el caso de la diabetes mellitus, de provocar numerosos dolores de origen no neuropático. A nivel individual, puede ser difícil discernir el papel relativo que desempeñan estos factores secundarios sobre el conjunto de la enfermedad. Por tanto, es necesario realizar una exploración clínica cuidadosa de todos los pacientes con dolor y neuropatía; el dolor puede no ser de origen neuropático y, con frecuencia, requerirá un tratamiento distinto.

Clasificación del dolor neuropático

Hay distintas clasificaciones para el dolor neuropático periférico. El patrón de distribución anatómica de los nervios afectados es útil para realizar el diagnóstico diferencial con otras posibles causas subyacentes. Así, en la clínica es habitual agrupar las neuropatías sensitivas en: polineuropatías simétricas (enfermedades que afectan a varios nervios simultáneamente –con una distribución característica en guante y calcetín–), neuropatías asimétricas con una distribución única o múltiple y procesos con afectación de los plexos braquial o lumbosacro. Las neuropatías que suelen cursar con dolor se enumeran en el Cuadro 62.1.

La variedad de patologías capaces de producir dolor neuropático es sorprendente, y es difícil aislar un común denominador del dolor en ciertas enfermedades, como la neuropatía diabética o la postraumática. Por tanto, y debido a que se considera que el dolor neuropático está constituido por diversos síntomas dolorosos (Koltzenburg 1996, Woolf et al 1998), se utiliza un abordaje diagnóstico del dolor de tipo sindrómico que complementa a la clasificación etiológica. Este tipo de abordaje sindrómico no es incompatible con el hecho de que la forma de presentación de una neuropatía puede ser distinta, y que algunas predisponen a un conjunto de determinados síntomas dolorosos (p. ej., dolor desencadenado por el tacto en la neuralgia postherpética). Este abordaje contempla los siguientes principios:

- La distinción clínica de los síntomas dolorosos, como los estímulos independientes del dolor presentado y que pueden ser producidos por mecanismos neurológicos si no idénticos, similares, (incluso si la neuropatía subyacente es diferente). Por ejemplo, los receptores nociceptivos con actividad tras una lesión axonal

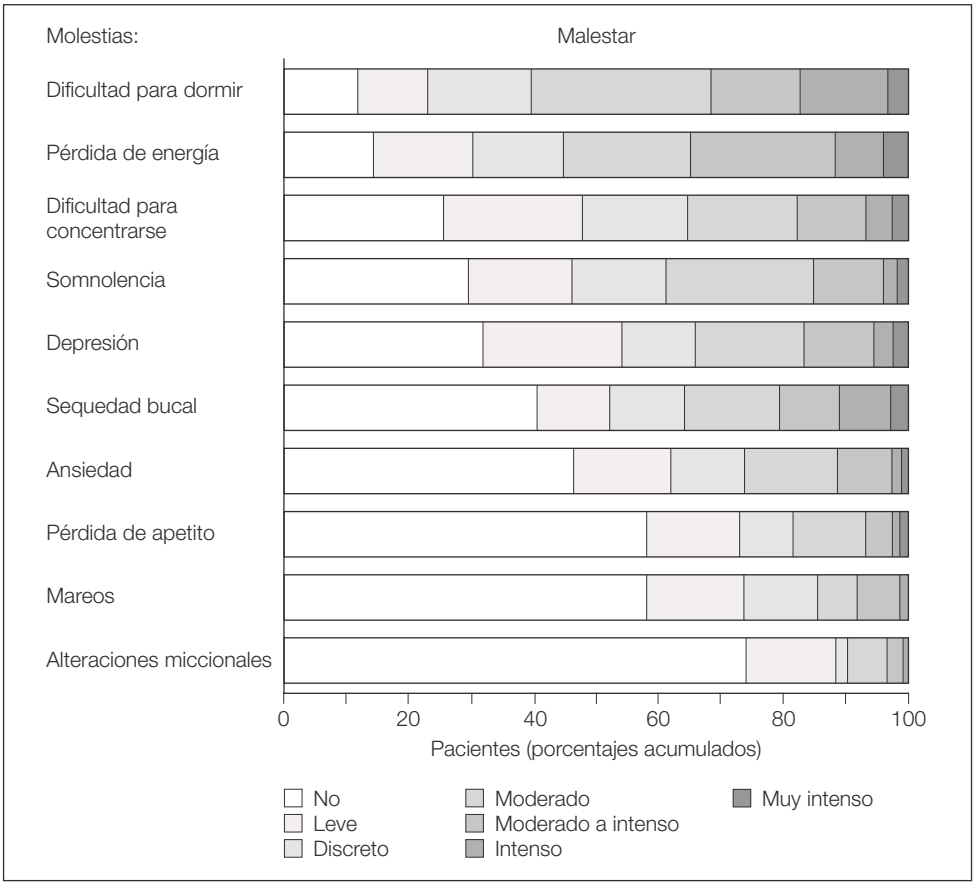


Fig 62.1•Grado de intensidad de los síntomas referidos por los pacientes relacionados con dolor o con los efectos secundarios del tratamiento recibido en los 7 días previos. Se clasifica en categorías crecientes de malestar (desde el 1, en el que no existe malestar, hasta el 7, que traduce un malestar importante). El 80% de los pacientes referían algún grado de malestar. (Tomado de Meyer-Rosberg et al 2001. Copyright 2001 International Association for the Study of Pain.)

Cuadro 62.1 Neuropatías que suelen asociar dolor

Mononeuritis traumáticas
- Dolor del muñón amputado, transección (parcial o completa)
- Causalgia
- Neuropatías por atrapamiento
- Mastectomía
- Neuralgia de Morton
- Neuroma (postraumático o posquirúrgico)
- Cicatrices dolorosas
- Tras una toracotomía

Otras mononeuritis y mononeuritis múltiples
- Borreliosis
- Enfermedades del tejido conjuntivo (vasculitis)
- Mononeuropatía diabética
- Amiotrofia diabética
- Herpes simple
- Herpes zóster y neuralgia postherpética
- Invasión maligna del plexo
- Neuralgia amiotrófica
- Tumores de los nervios periféricos
- Plexopatía por radioterapia
- Neuritis del plexo (idiopática o hereditaria)
- Neuralgia del trigémino o del glosofaríngeo
- Síndromes de compresión vascular

Polineuropatías

Metabólicas o nutricionales
- Alcohólica
- Amiloidea
- Beri-beri
- Síndrome del pie escaldado
- Neuropatía epidémica de Cuba
- Diabética
- Intoxicación por etanol
- Pelagra
- Síndrome de Strachan (neuropatía jamaicana)
- Neuropatía de Tanzania

Fármacos
- Antirretrovíricos
- Cisplatino
- Disulfiram
- Etambutol
- Isoniazida
- Nitrofurantoína
- Talidomida
- Tiouracilo
- Vincristina

Tóxicos
- Acrilamida
- Arsénico
- Clioquinol
- Dinitrofenol
- Óxido de etileno
- Pentaclorofenol
- Talio

Hereditaria
- Neuropatía amiloidea
- Enfermedad de Fabry
- Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipos 5 y 2B
- Neuropatía hereditaria sensitiva y autonómica (NHSA) tipos 1 y 1B

Malignas
- Carcinomatosis (paraneoplásica)
- Mieloma

Infecciosas o postinfecciosas, inmunitarias
- Polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré)
- Borreliosis
- VIH

Otras polineuropatías
- Eritermalgia (también llamada eritromelalgia)
- Neuropatía idiopática de fibras pequeñas
- Pie de las trincheras (lesión por frío)

pueden mediar en el dolor con independencia de la causa o del factor precipitante de la lesión neuropática.
- En un mismo paciente, suele haber más de un mecanismo productor de dolor. No es infrecuente observar que los pacientes diferencian claramente la intensidad del dolor desencadenado por estímulos, de la presentada por un dolor independiente de estímulos; probablemente, esto se debe a diversos cambios neurológicos.
- Ciertos síntomas, como la hipersensibilidad mecánica, se explican por distintos mecanismos neurológicos que pueden coexistir en un mismo paciente.

El abordaje sindrómico de las neuropatías sensitivas es útil para individualizar los mecanismos neurológicos subyacentes, y esto puede aprovecharse para desarrollar nuevos fármacos analgésicos que incidan de forma selectiva sobre estos mecanismos. Sin embargo, no es recomendable un abordaje únicamente descriptivo del dolor neuropático sin la realización de una estricta exploración neurológica, diagnóstico diferencial y los estudios adecuados.

Epidemiología del dolor neuropático en la neuropatía periférica

Se ha tratado de averiguar la prevalencia de las neuropatías por medio de diversos estudios, pero éstos no suelen reflejar la frecuencia del dolor. En ellos, las dificultades en torno a la definición del dolor neuropático se agravan por las encuestas epidemiológicas. Además, los resultados de las encuestas epidemiológicas dependen de los recursos (cuestionarios, exploración clínica y resultados de tests específicos) empleados para establecer un diagnóstico. Las neuropatías son uno de los trastornos neurológicos más frecuentes, con una prevalencia del 2,4% en la población general, que aumenta hasta el 8% con la edad (Martyn & Hughes 1998). Sólo existen unos cuantos trabajos en los que se ha investigado la epidemiología de las neuropatías sensitivas. La prevalencia de dolor neuropático en la población general se estima que es, como máximo, del 5% (Daousi et al 2004).

Un hecho que añade más confusión es que, incluso en el marco de una entidad etiológica determinada, como la polineuropatía diabética, sólo una minoría de pacientes desarrolla dolor neuropático crónico. Así, la prevalencia de la polineuropatía periférica crónica sensitiva es sólo del 10-20% en los pacientes con diabetes mellitus (Daousi et al 2004). Además, no está claro porqué los síntomas observados en un grupo de pacientes con una entidad etiológica clara pueden ser tan diversos. De hecho, uno de los retos en este campo es comprender los factores que determinan la razón de que personas con enfermedades aparentemente idénticas desarrollan sintomatología dolorosa, y qué determina el alcance de presentación de la misma.

Gama de la sintomatología sensitiva en las neuropatías periféricas

No hay ningún síntoma o signo patognomónico de dolor neuropático. En los dolores neuropáticos periféricos, es útil distinguir entre lesiones completas e incompletas. Los síntomas pueden dividirse en espontáneos (independientes de estímulo) y los que se desencadenan tras ciertas maniobras (secundarios a estímulos), como el contacto con la piel, la presión sobre los nervios afectados o los cambios en la temperatura. El término *síndrome de desaferenciación* suele emplearse para las enfermedades en las que se produce una desconexión completa y extensa de los nervios periféricos con su diana, como ocurre en las amputaciones o en las lesiones de los plexos nerviosos. En estas situaciones, el dolor se produce de forma independiente al estímulo. Por el contrario, cuando se mantiene un contacto, aunque sea de forma parcial, con la periferia del nervio o con los márgenes de la zona donde se localiza la desaferenciación, el dolor suele ser independiente del estímulo, pero con cierta capacidad de desencadenarse tras los estímulos.

Los pacientes con neuropatías emplean diversos términos para describir sus síntomas sensitivos. Debido a que algunos síntomas de dolor neuropático no aparecen en circunstancias normales, los pacientes utilizan en ocasiones descripciones extrañas y profusas. El síntoma que con mayor frecuencia se refiere es el de un dolor profundo en las extremidades y un dolor superficial de tipo urente, punzante o pruriginoso. Los términos recogidos en el cuestionario del dolor de McGill, y que suelen emplear preferentemente los pacientes con dolor neuropático, son: «descargas eléctricas», «quemazón», «hormigueos», «picores» y «pinchazos», mientras que los afectados por un dolor de origen no neuropático lo describen como «sordo», «intenso» y «extenuante» (Boureau et al 1990). Los pacientes también refieren dolores paroxísticos, lancinantes y, a veces, irradiados a una extremidad entera. Los síntomas de hipersensibilidad al tacto, como el dolor desencadenado por el roce, son más frecuentes en los cuadros de dolor neuropático en comparación con los de origen no neuropático (Bennett 2001, Rasmussen et al 2004). Además, en investigaciones sobre pacientes afectados de distintas neuropatías, se ha observado la existencia de varios tipos de disfunción sensorial. En la Tabla 62.1 se muestran los síntomas y signos habituales a enfermedades con dolor neuropático, como las polineuropatías álgicas y la neuralgia postherpética, aunque puede haber diferencias importantes al comparar estas dos patologías con la neuropatía del pie de las trincheras o el síndrome de dolor regional complejo. No obstante, no se puede establecer el diagnóstico de dolor neuropático en función de la sintomatología referida por el paciente, y debe confirmarse con una exploración clínica y pruebas diagnósticas. En un trabajo sobre un grupo de pacientes que fueron remitidos al servicio de neurología de un hospital de tercer nivel con la sospecha diagnóstica de dolor neuropático se concluyó que el dolor continuo superficial y el dolor desencadenado por un cepillo (y no la hiperalgesia al frío ni a los pinchazos) eran los referidos con mayor frecuencia por los pacientes con un diagnóstico definitivo y probable de dolor neuropático, en comparación con los pacientes con baja probabilidad de dolor neuropático (Rasmussen et al 2004). A continuación, se describen distintas neuropatías, así como la manifestación sensitiva más característica de cada entidad; se debe tener en cuenta que, en una misma entidad clínica o grupo etiológico, los síntomas pueden variar considerablemente en cada paciente.

Tipos de fibras que se afectan en las neuropatías periféricas

La relación entre los síntomas sensitivos y los cambios morfológicos y electrofisiológicos de los nervios periféricos ha suscitado gran interés durante muchos años, especialmente tras la aparición de la biopsia de nervio y el desarrollo de las técnicas de electrofisiología clínica (Dyck & Thomas 2005). En conjunto, los estudios realizados en seres humanos se resumen en varios principios:

Tabla 62.1 • Síntomas y signos del dolor neuropático y del dolor agudo producido de forma experimental por quimiógenos[a]

	Dolor periférico neuropático				Neuralgia postherpética	Pie de las trincheras	Síndrome regional complejo de dolor	Inyección de capsaicina
Dolor continuo	100%	100%	Ausente	100%	83%			
Dolor desencadenado por el cepillado	36%	60%	Ausente	60%	58%			
Hiperalgesia a los pinchazos	38%	37%	Ausente	Presente	83%			
Hiperalgesia estática	35%	52%	Ausente	Presente	80%			
Hiperalgesia articular	Ausente	Ausente	Ausente	90%	Ausente			
Hiperalgesia al calor	29%	29%	5%	30%	90%			
Hiperalgesia al frío	46%	21%	50%	30%	Ausente			
Edema	Discreto	Discreta	Precoz	50%	Ausente			
Cambios tróficos	Presente	Cicatrices	Discreto	90%	Ausente			
Participación del sistema simpático			Discreto	Discreta	Discreto	90% (precoz)	Discreta	

[a]*Datos de Liu et al (1998) y Pappagallo et al (2000), y datos no publicados de Peters y Numikko (a partir de un grupo de pacientes con dolor periférico neuropático de tipo mixto), Jorum (del pie de las trincheras), y Baron (del síndrome de dolor regional complejo).*

- Las neuropatías que presentan cambios rápidos degenerativos son las que con más probabilidad desarrollan una sintomatología sensitiva. En algunas neuropatías agudas, los cambios inflamatorios pueden afectar a neuronas sensitivas, con independencia de si están lesionadas o no (Dick et al 1976, Thomas 1974).
- La coexistencia de cambios degenerativos o regenerativos parece ser un factor importante (Brown et al 1976).
- La isquemia de los nervios puede exacerbar las parestesias y el dolor secundario a lesión periférica y, en algunos casos, puede producir una isquemia grave como en la vasculitis; ésta es la explicación de por qué las neuropatías pueden ser, en ocasiones, muy dolorosas (Collins & Periquet 2004).
- En las mononeuropatías o en determinadas polineuropatías, el dolor puede desencadenarse tras la excitación de los *nervi nervorum* (Asbury & Fields 1984).

Las neuropatías que afectan a las fibras pequeñas, con o sin afectación de las fibras gruesas, suelen cursar con dolor. Muchos estudios coinciden en afirmar que el daño axonal de una parte de las fibras nociceptivas en un nervio periférico es el factor causal aislado más importante en el dolor neuropático.

- Hay varias neuropatías indoloras en las que están ampliamente respetadas las neuronas sensoriales de pequeño diámetro, lo que apoya en gran medida esta afirmación. Entre estas neuropatías, se encuentra la mayoría de las variantes de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 (también conocida como neuropatía hereditaria sensitivomotora), en la que la desmielinización de los axones largos de mielina es la característica patológica predominante, o bien las neuropatías atáxicas, como la ataxia de Friedreich, en la que se observa con frecuencia una pérdida de los cuerpos neuronales y axones de las fibras largas de mielina.
- La ausencia global de nociceptores, como ocurre en la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (también conocida como neuropatía hereditaria sensitiva tipo 4), tampoco cursa con dolor, y esto coincide con la idea de que la pérdida importante de axones de pequeño diámetro observada en las neuropatías adquiridas es, a menudo, indolora.
- El dolor neuropático clásico aparece sólo, y de forma característica, cuando se afectan las fibras de un nervio sensitivo. Así, la lesión selectiva axonal o desmielinizante de las fibras motoras, al igual que la enfermedad de la motoneurona o en la neuropatía motora multifocal, suele ser indolora.
- Las lesiones de las fibras simpáticas amielínicas, como en el déficit puro autonómico o síndrome de Ross (anhidrosis segmentaria), tampoco son dolorosas.
- Por último, la cuantificación de las fibras amielínicas en las biopsias de nervio sural o la determinación de la densidad de las fibras nerviosas epidérmicas en las biopsias de piel muestran un daño importante de las fibras amielínicas en la mayoría de las neuropatías dolorosas (Griffin et al 2001).

Hallazgos fisiopatológicos en los pacientes con dolor neuropático

Aunque se admite que los cambios cualitativos en el sistema nervioso central son cruciales para el desarrollo de los síntomas sensitivos en las neuropatías periféricas, se han abierto varias líneas de investigación independientes que coinciden en afirmar que los cambios en la excitabilidad de las aferencias primarias nociceptivas son el factor aislado más importante en la producción y mantenimiento del dolor crónico neuropático en los seres humanos. Estos estudios experimentales sobre las neuropatías sensitivas realizados con pacientes concuerdan por completo con los exámenes neuropatológicos mencionados anteriormente, que implicaban a las fibras aferentes primarias de pequeño diámetro como los últimos responsables del dolor neuropático periférico.

- A menudo, el dolor es abolido o, por lo menos, disminuye de forma significativa tras el bloqueo con anestésico local de los nervios periféricos (Arnér et al 1990, Fields et al 1997) o del dermatomo afectado (Gracely et al 1992, Rowbotham et al 1995), lo cual sugiere que la actividad neurológica se origina en el nervio o incluso que es posible que surga de los receptores terminales, participando así en la sintomatología dolorosa.
- El dolor independiente de estímulos y algunas formas de percepciones dolorosas inducidas por un estímulo persisten durante el bloqueo selectivo de las fibras nerviosas, a pesar de que este bloqueo impide la transmisión nerviosa procedente de las fibras aferentes mielínicas no nociceptivas (Campbell et al 1988, Ochoa & Yarnitsky 1993, Ochs et al 1989).
- Los experimentos psicofisiológicos muestran que el grado de dolor presentado se correlaciona con los niveles de actividad del nociceptor (Gracely et al 1992, Koltzenburg et al 1994).

Los resultados obtenidos a partir de las investigaciones microneurográficas suelen respaldar la idea de una alteración en la sensibilidad de las neuronas sensoriales primarias de los pacientes con lesiones nerviosas sensitivas, al demostrarse una actividad anómala y una reducción del umbral de las aferencias en la piel (Burchiel & Baumann 2004, Cline et al 1989, Nordin et al 1984, Ochoa et al 1982, Ochs et al 1989). Se ha registrado una actividad aberrante en zonas ectópicas de las fibras mielínicas mecanosensoriales en las lesiones traumáticas nerviosas, las neuropatías por atrapamiento y las radiculopatías (Fig. 62.2). En un estudio realizado por Nyström & Hagbarth (1981) se demostró que la excitación ectópica podía producirse en múltiples localizaciones de las neuronas sensoriales lesionadas. La actividad desarrollada, así como la sensibilidad a estímulos mecánicos, se registró proximalmente al neuroma del nervio en un paciente amputado con dolor de miembro fantasma. Tras el bloqueo anestésico local del nervio situado distalmente al punto de registro, se abolieron los impulsos provocados por la estimulación mecánica del neuroma, pero seguía registrándose un nivel de actividad residual originada a partir de los ganglios de la raíz dorsal (Fig. 62.3).

Hasta el momento, hay pocos trabajos que hayan estudiado las propiedades de los nociceptores en pacientes con dolor crónico, y muchos de los pacientes estudiados también presentaban una sintomatología cutánea importante que contribuía a una función anómala de los nociceptores. Uno de los casos descritos mostró un descenso y prolongación del umbral tras descargas sobre los nociceptores amielínicos y su correlación con respuestas exageradas al dolor en la valoración psicofísica (Cline et al 1898). En otro trabajo, se estudiaron pacientes con eritermalgia (o eritrotermalgia), una enfermedad caracterizada por dolor, enrojecimiento y calor de las extremidades (Ørstavik et al 2003). La forma hereditaria autosómica dominante de esta enfermedad (Online Mendelian Inheritance in Man 133020) es la primera patología descrita acerca de la alteración de un canal iónico del nervio periférico, y está causada por dos mutaciones mis-sense (mutaciones de cambio de sentido) independientes, T2573A y T2543C del gen *SCN9A*, que produce cambios en los aminoácidos L858H y I848T de la subunidad alfa del canal de sodio $Na_v1.7$ (Yang et al 2004), que se expresa ampliamente en las neuronas sensoriales y simpaticosensoriales. En un modelo de expresión heteróloga, las mutaciones producen un cambio hiperpolarizador para la activación, una desactivación lenta y un incremento de la amplitud en la respuesta a la despolarización (Cummins et al 2004; Fig. 62.4). Los estudios microneurográficos

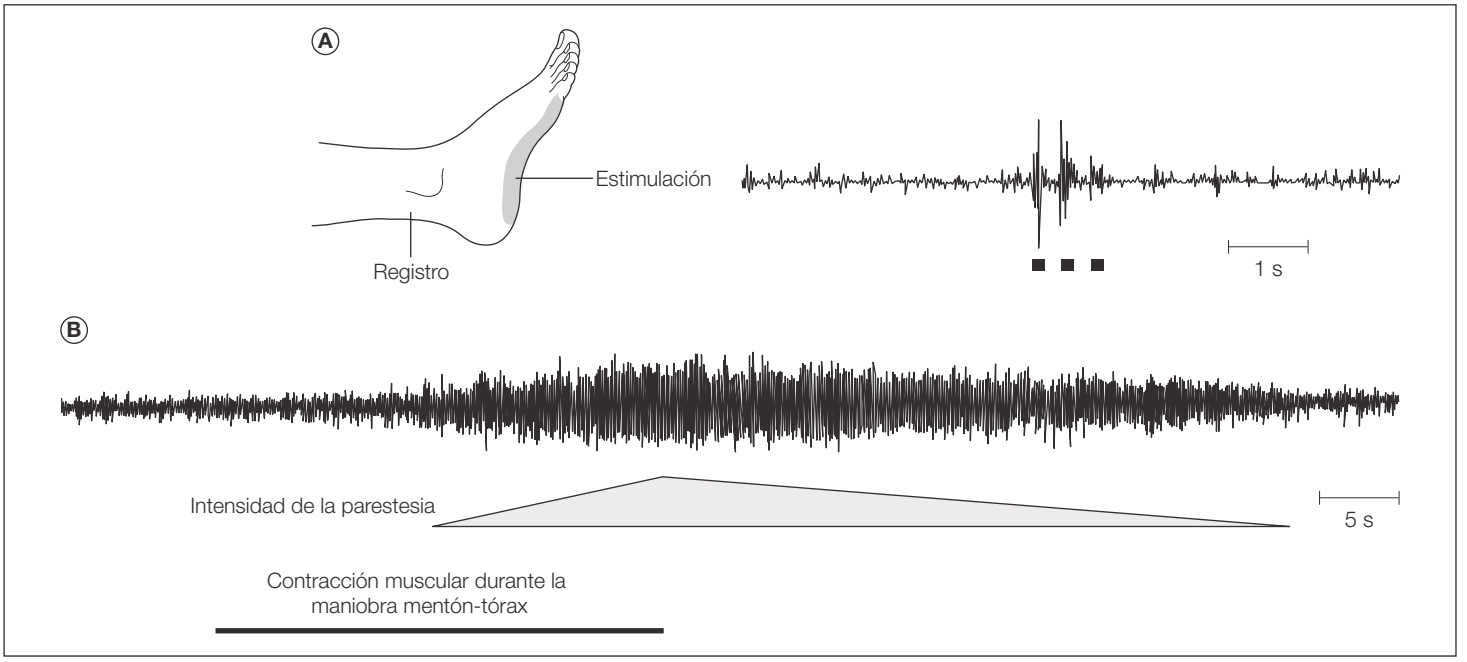


Fig. 62.2•Registro microneurográfico de unidades múltiples del nervio sural en un paciente con compresión de la raíz S1 por una hernia discal. **A** Excitación de las unidades mecánicas y sensitivas del área receptora por estimulación táctil (barras). **B** Contracción muscular y parestesias tras la maniobra mentón-tórax, y descarga ectópica de las fibras aferentes de la raíz comprimida. (Tomado de Nordin et al 1984. Copyright 1984 Elsevier Ltd.)

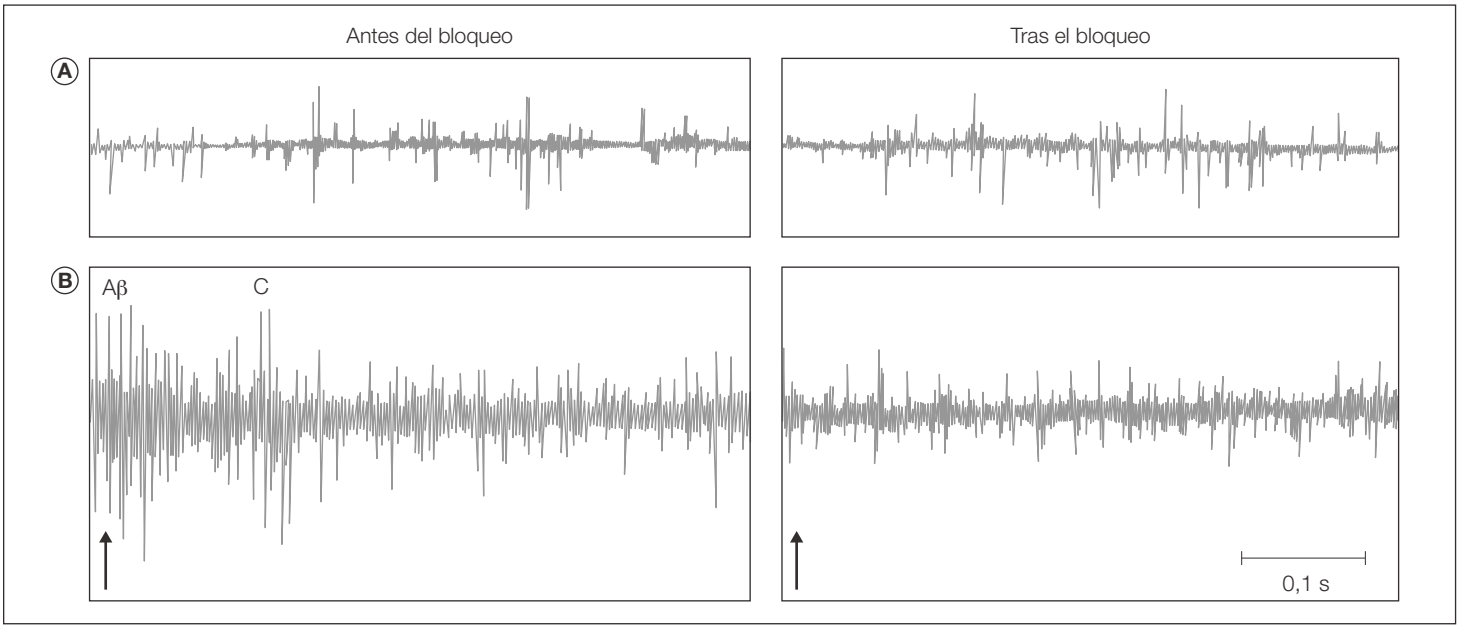


Fig. 62.3•Registro microneurográfico de unidades múltiples de un haz cutáneo del nervio mediano a nivel de la muñeca, en un paciente con una amputación de mano y dolor del miembro fantasma, referido en manos y dedos, acentuado por golpecitos sobre el neuroma del muñón. **A** En los barridos simples se muestra una actividad espontánea del impulso (izquierda), indepediente del bloqueo anestésico local del neuroma (derecha). El dolor sostenido en el miembro fantasma tampoco se veía influenciado por el bloqueo. **B** Respuestas neurales superpuestas desencadenadas por los golpecitos (flechas). Las unidades con fibras de latencia Aβ- y C- se excitaban tras los golpes sobre el neuroma doloroso. Esta respuesta (flecha) se abolió tras realizar un bloqueo anestésico local (derecha), y también desapareció el incremento del dolor en el miembro fantasma tras los golpecitos. (Tomado de Nyström & Hagbarth 1981. Copyright 1981 Elsevier Ltd.)

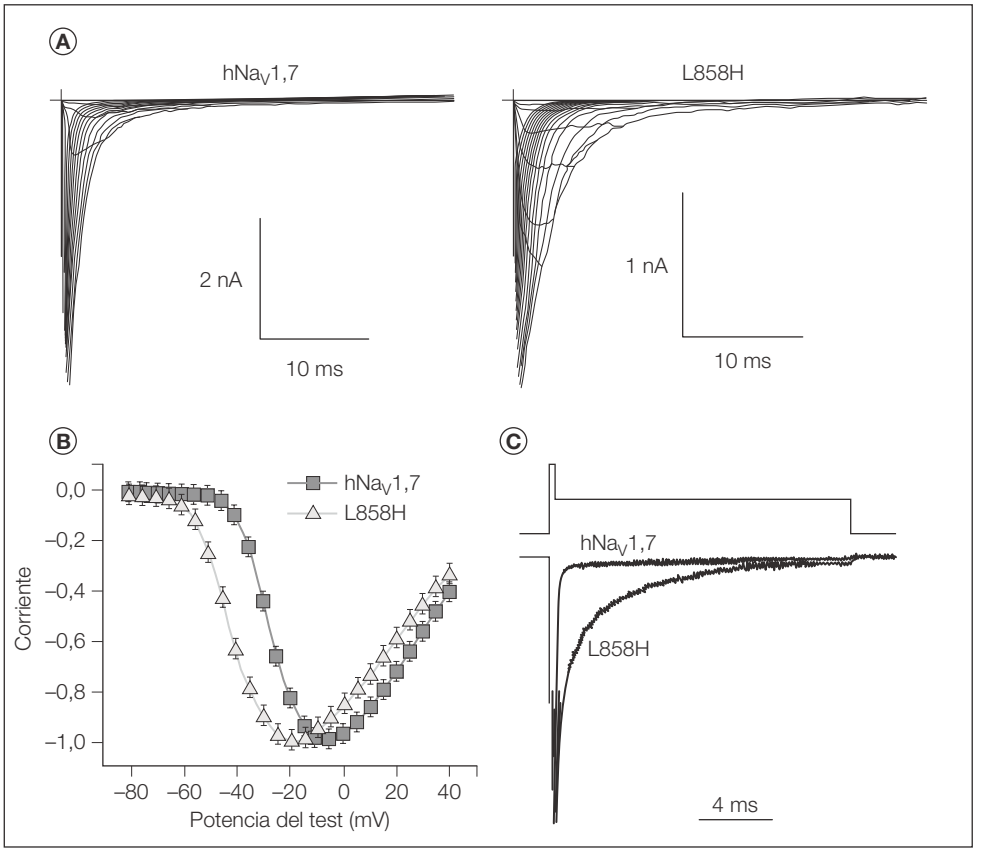


Fig. 62.4•La mutación L858H del $Na_v1,7$ humano, altera las funciones de activación y desactivación. **A** Registro normal de trazados en los registros mediante la técnica de «patch-clamp» en la configuración de «whole cell» de las células HEK293, expresadas tanto en el canal salvaje tipo $hNa_v1,7$ como en el mutante L858H. Se expusieron las células a una corriente de –100 mV, y a pulsos con potenciales entre –80 y 40 mV de unos 50 ms de duración. **B** Relación estandarizada del pico corriente-voltaje en los canales salvajes (cuadrados) y el L858H (triángulos). **C** Representación de los extremos de las corrientes del canal salvaje y del L858H. Las células se sometieron a –100 mV, y se despolarizaron a –20 mV durante 0,5 ms, seguido de una repolarización a –50 mV, obteniéndose los extremos de la corriente. (Adaptación autorizada de Cummins et al 2004. Copyright 2004 de la Society for Neuroscience.)

mostraron un enlentecimiento de la transmisión en las fibras nociceptoras (ausente en las fibras simpáticas amielínicas), como marcador del desarrollo de un trastorno neuropático. Los nociceptores también presentan actividad, hecho que no suele observarse a este nivel, y se demostró una sensibilización de las aferencias silentes mecánicas a estímulos táctiles no dolorosos (Ørstavik et al 2003; Fig. 62.5). Así pues, estos estudios conjuntamente con los experimentos realizados en animales y los psicofisiológicos, sugieren que el grado de la actividad del dolor neuropático independiente de estímulos depende de la transmisión por parte de un nociceptor con una funcionalidad alterada.

Dolores inducidos por un estímulo (hiperalgesias)

En el dolor neuropático son frecuentes los dolores desencadenados por estímulos. La mayoría de los pacientes refieren una hiperalgesia a estímulos mecánicos y, en segundo lugar, una hiperalgesia al calor y al frío. En los trastornos neuropáticos, la distinción entre área primaria y secundaria está menos definida que en los estudios clásicos de lesión tisular, probablemente debido a la porción de tejido inervada por los nervios lesionados y a la zona externa a este territorio de inervación. Los mecanismos de producción difieren en función de la sintomatología (Tabla 62.2).

Hiperalgesia al calor. La hiperalgesia al calor es un signo distintivo de lesión tisular, y en los trastornos neuropáticos sólo se observa ocasionalmente. La hiperalgesia al calor persiste a pesar del bloqueo selectivo de las fibras mielínicas, y en las investigaciones microneurográficas se demuestra una sensibilización crónica de los nociceptores al calor (Cline et al 1989, Torebjörk 1990).

Sensibilización a las catecolaminas. En el dolor continuo, la sensibilización de los nociceptores desempeña un papel predominante, y aunque no se dispone de datos epidemiológicos concluyentes, el número de pacientes con dolor crónico en los que predomina el componente simpático se estima que es bajo. La importancia del sistema nervioso simpático en el origen del dolor ha sido motivo de un extenso y controvertido debate. Esto es debido a que los resultados de los trabajos experimentales afirman que los nociceptores se sensibilizan a las catecolaminas, produciendo así una excitación anómala, ya sea a la noradrenalina o por cualquier catecolamina circulante. Existen dos líneas de investigación que, a raíz de sus resultados obtenidos, sugieren que el dolor crónico, en determinados pacientes, puede ser causado o mantenido por el sistema nervioso simpático. En la primera, el tratamiento simpaticolítico ha demostrado ser capaz de eliminar el dolor y la hiperalgesia (Bonica 1990, Campbell et al 1992, Loh & Nathan 1978). En la segunda, se ha visto que en los pacientes que se sometieron a una terapia simpaticolítica y consiguieron un alivio del dolor, la inyección intradérmica de agonistas de los receptores adrenérgicos pudieron, en determinadas circunstancias, hacer reaparecer el dolor continuo y la hiperalgesia (Davis et al 1991, Torebjörk et al 1995). Además, las inyecciones de catecolaminas en zonas cercanas al neuroma del muñón son capaces de precipitar crisis dolorosas (Chabal et al 1992). Las fibras amielínicas parecen ser las transmisoras del dolor mantenido por el simpático (Torebjörk et al 1995), debido a la aparición de dolor inducido por la noradrenalina en los casos en los que se ha practicado un bloqueo selectivo de las fibras mielínicas.

Hiperalgesia mecánica. La presentación clínica de la hiperalgesia mecánica en las neuropatías es variable, y se han descrito por lo menos tres variantes diferentes en los pacientes con dolor neuropático, conocidas como dolor desencadenado por un cepillo, hiperalgesia a los pinchazos e hiperalgesia a los cambios bruscos de presión (Koltzenburg 1996). Incluso en los pacientes afectados por una etiología concreta, como la neuralgia postherpética, estos síntomas coexisten en diversos grados (Pappagallo et al 2000; Tabla 62.1).

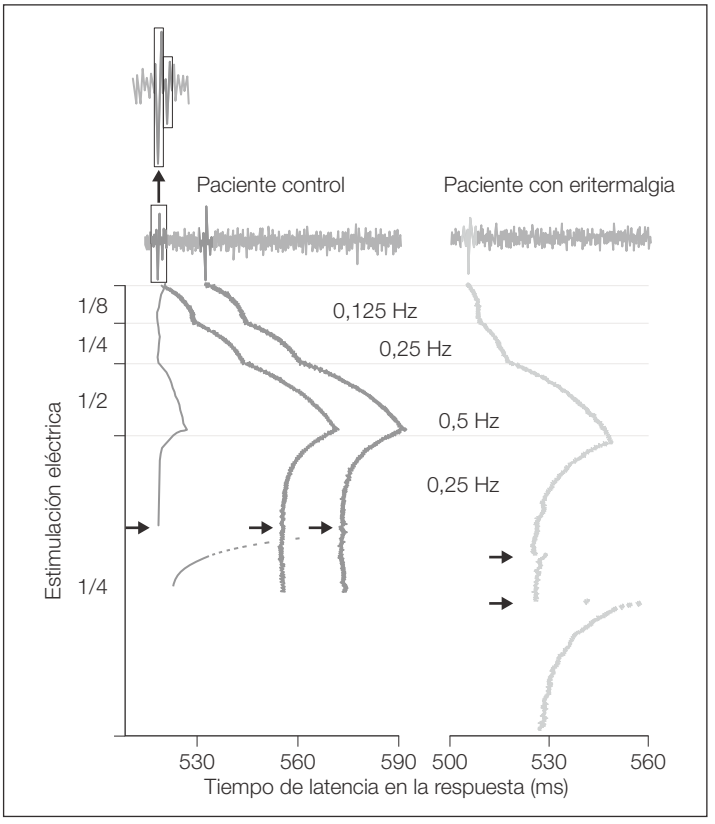


Fig. 62.5• Registros microneurográficos de las fibras C de los nervios peroneos de un voluntario sano (izquierda) y de un paciente afectado de eritermalgia (derecha). El primer trazado muestra la señal normal del nervio. Los registros posteriores muestran una línea descendente en la que cada potencial de acción está representado por una serie de puntos. Cada fila de puntos simboliza el tiempo de latencia, a diferentes frecuencias de estimulación eléctrica de la fibra, de sus territorios sensitivos cutáneos. El registro simultáneo de las tres fibras C aferentes en los sujetos control muestra dos unidades con un incremento del tiempo de latencia dependiente de la actividad tras ser estimuladas con una baja frecuencia; asimismo, se observa que una unidad aumenta su tiempo de latencia al incrementarse la frecuencia de excitación a un impulso por cada 2 segundos. Estas propiedades biofísicas son características de las fibras C nociceptivas silentes mecánicas y de sensibilidad mecánica, respectivamente. La estimulación del área receptora con una hebra de Von Frey de 750 mN (flecha) excita únicamente al nociceptor C mecanosensitivo, como evidencia el gran cambio en la latencia a la estimulación eléctrica. Las aferencias silentes mecánicas no se activan por este estímulo. El panel derecho muestra el registro de las fibras C de un paciente con eritermalgia. La unidad tiene las funciones biofísicas de una fibra C mecánicamente insensible pero que responde reproduciendo la estimulación mecánica (flechas). Esto coincide con la hipótesis de una sensibilización de las fibras aferentes mecánicas insensibles en la eritermalgia. Una explicación alternativa podría ser que, en esta enfermedad, los nociceptores sensoriales mecánicos empiezan a mostrar un patrón diferente de enlentecimiento en la latencia dependiente de actividad. (Tomado de Orstavik et al 2003. Copyright 2003 Oxford University Press.)

Dolor desencadenado por el tacto. Existe un consenso para afirmar que la transmisión del dolor desencadenado por el tacto en las enfermedades neuropáticas se produce a un nivel distinto de la piel, por medio de mecanorreceptores sensitivos con axones largos de mielina que, habitualmente, captan estímulos táctiles no dolorosos (Tabla 62.2). En primer lugar, el bloqueo selectivo de las aferencias largas mielínicas no nociceptivas elimina el dolor desencadenado por un cepillo (Campbell et al 1988, Gracely et al 1992, Koltzenburg et al 1994). En segundo lugar, la estimulación eléctrica de estas aferencias produce disestesias dolorosas (Price et al 1989, Torebjörk 1990). En tercer lugar, las mediciones del tiempo de reacción indican que el dolor desencadenado por un cepillo es transmitido por fibras mielínicas de rápida conductancia (Fruhstorfer & Lindblom 1984). Por último, los estímulos mecánicos producidos por pinchazos de una intensidad tan débil que sólo estimularían a los mecanorreceptores sensitivos son percibidos como dolorosos en una neuralgia (Koltzengurg et al 1994, Price et al 1992). En las neuropatías sensitivas, la sensibilización central favorece la aparición del dolor desencadenado por un cepillo al producirse una excitación continua de los nociceptores (Gracely et al 1992, Koltzenburg et al 1994) involucrando a los receptores NMDA (Eide et al 1994).

Hiperalgesia por pinchazos. Los pacientes afectados por una neuropatía pueden presentar una hiperalgesia a los pinchazos tras la realización de una prueba específica sobre la piel con una hebra rígida de von Frey (Pappagallo et al 2000). Difiere del dolor desencadenado por un cepillo en que tiene un perfil espacial y temporal distinto y en el hecho de que se transmite por nociceptores Aβ, no sensibilizados y silentes al calor (Kilo et al 1994, Koltzenburg et al 1992, LaMotte et al 1991, Ziegler et al 1999). Aunque la excitación de las aferencias amielínicas mecánicas silentes es importante para iniciar este tipo de sensibilización central, no se precisa de la misma para su mantenimiento (Kilo et al 1994, LaMotte et al 1991).

Hiperalgesia a los cambios bruscos de presión. La hiperalgesia a los cambios bruscos de presión también se ha descrito en pacientes con dolor neuropático (Ochoa & Yarnitsky 1993, Ochs et al 1989, Price et al 1992), y los experimentos sobre bloqueos selectivos nerviosos sugieren que, en los seres humanos, este tipo de hiperalgesia está mediada por nociceptores. Otra posible explicación de su origen sería la suma espacial de los estímulos nociceptivos, al producirse la movilización de los nociceptores mecánicos silentes (Schmidt et al 2000) o el incremento de la zona receptora de los nociceptores mecanosensoriales (Schmelz et al 1994).

Hipersensibilidad al frío

La hipersensibilidad al frío es característica, sobre todo, tras lesiones nerviosas traumáticas (Wahren & Torebjörk 1992), pero también puede aparecer en los trastornos polineuropáticos sensitivos (Ochoa & Yarnitsky 1994) y en la neuralgia postherpética (Pappagallo et al 2000). La hipersensibilidad al frío se ha reconocido recientemente como una de las principales secuelas crónicas a nivel sensitivo de la entidad conocida como neuropatía del pie de las trincheras (Jensen et al 2005), que acontece tras lesiones por frío que no llegan a producir congelación de las extremidades (Irwin 1996, Thomas & Holdorff 1993). Otra entidad clínica de intolerancia aguda al frío, es la asociada con la inyección sistémica de un agente quimioterápico empleado en oncología, el oxaliplatino, que presenta parestesias e hipersensibilidad dolorosa que empeora con el frío (Ibrahim et al 2004).

Actualmente, existen tres hipótesis que proponen una explicación sobre el empeoramiento con el frío de las parestesias y la hipersensibilidad dolorosa (Ibrahim et al 2004).

- Desinhibición central. Se explica por el hecho de que la estimulación producida por el frío (por medio de la excitación de las

Tabla 62.2• Mecanismos de dolor (continuo) independientes del estímulo y del dolor inducidos por estímulo (hiperalgesias) en las neuropatías sensitivas[a]

Tipo	Modalidad del estímulo	Aferencias implicadas	Posibles mecanismos
Continuo	Ninguno	Nociceptores (Aδ y fibras C)	Actividad ectópica
Térmico	Calor	Nociceptores (nociceptores C en la piel con folículos pilosos)	Sensibilización de los nociceptores
	Frío	Nociceptores C sensibles al frío	Desinhibición central
		Nociceptores sensibles al frío	¿Sensibilización periférica?
		Receptores sensibles al frío	¿Sensibilización central?
Químico	Noradrenalina, adrenalina	Nociceptores	Sensibilización de los nociceptores por un incremento en la expresión de los α-adrenorreceptores
Mecánico	Roce mínimo	Fibras Aβ	Sensibilización central iniciada y mantenida por la • transmisión de un nociceptor (aferencias primarias silentes mecánicas)
	Pinchazos	Fibras Aδ	Sensibilización central iniciada pero no mantenida por la transmisión de un nociceptor (aferencias primarias silentes mecánicas)
	Presión directa	Nociceptores	Sensibilización de los nociceptores
Signo de tinel	Golpecitos	Axones lesionados, fibras A y C	Sensibilidad mecánica de los axones dañados

[a]*La actividad continua o ectópica en los nociceptores inicia el proceso de la sensibilización central. Existe una posibilidad teórica de que, tras la lesión de un tejido o nervio, las fibras aferentes primarias no nociceptivas (mecanorreceptores Aβ, receptores sensibles al frío) que, en condiciones fisiológicas, tienen una actividad continua, se suman a la intensidad del dolor una vez acontece la sensibilización central.*

aferencias termorreceptoras de la sensibilidad al frío) en condiciones normales suprime los estímulos nocivos a nivel central (Craig 2003); así, la pérdida selectiva o disfunción de una de estas aferencias modifica el umbral de dolor al frío hacia temperaturas más altas (Ochoa & Yarnitsky 1994, Wahren et al 1989, Yarnitsky & Ochoa 1990).

- Sensibilización periférica. Los estudios psicofísicos realizados en voluntarios sugieren que la sensibilización de los nociceptores sensibles al frío puede producir hiperalgesia al frío en voluntarios sanos (Wasner et al 2004), aunque en la actualidad se desconoce cuándo ocurre esto en los pacientes con neuropatía. La sensibilización periférica también parece producirse en la neuropatía periférica inducida por oxiplatino (Lehky et al 2004).
- Sensibilización central. Las mediciones de los tiempos de reacción (Fruhstorfer & Lindblom 1984, Lindblom 1994) y los experimentos realizados sobre bloqueos nerviosos selectivos (Torebjörk et al 1995) sugieren que las aferencias mielínicas delgadas sensitivas para el frío transmiten dolor en algunos pacientes con neuropatía, e involucran a la transmisión del receptor de NMDA (Jorum et al 2003). El cambio cualitativo de transmisión de unas simples sensaciones al frío a dolor secundario al mismo por parte de los receptores del dolor puede ser análogo a los mecanismos que median el dolor desencadenado por un cepillo, transmitido por las fibras mielínicas largas no nociceptivas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

La etiología de ciertas neuropatías suele identificarse rápidamente con la inspección clínica y demostrarse por unas cuantas pruebas sencillas, sin requerir estudios más complejos. Sin embargo, en un bajo porcentaje de neuropatías, a pesar de un estudio exhaustivo, no se encuentra la causa, lo cual requiere una revisión minuciosa de ciertos rasgos clínicos característicos de la patología del nervio periférico y de técnicas diagnósticas complejas (Dick & Thomas 2005, Kimura 2001). Con el breve apartado que se expone a continuación, se intenta transmitir una visión global de los principales procedimientos diagnósticos disponibles en la actualidad, complementarios a la anamnesis y exploración física. Además, en el estudio inicial del paciente con neuropatía suelen incluirse determinadas pruebas, como análisis bioquímicos, examen del líquido cefalorraquídeo y estudios genéticos.

Signos clínicos

Los hallazgos clínicos fundamentales de la neuropatía periférica son debilidad o atrofia de los músculos implicados, hipoestesia, disminución o abolición de los reflejos tendinosos y una alteración de las funciones del sistema autónomo. Con frecuencia, se objetivan en la exploración neurológica de los pacientes con dolor neuropático. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos es específico de enfermedad del nervio periférico, y, por tanto, la exploración neurológica sólo es el paso inicial en el proceso diagnóstico que emplea una serie de estudios específicos. El dolor o la hiperalgesia en ausencia de síntomas o signos neurológicos puede estar causado por una enfermedad del nervio periférico, pero hay que ser prudente al afirmar dicha alteración, hasta que los estudios confirmen el diagnóstico de una afectación nerviosa.

Velocidad de conducción nerviosa, electromiografía y potenciales evocados

Las pruebas de neurofisiología clínica están entre las más importantes para confirmar el diagnóstico de una neuropatía (Kimura 2001). Los estudios sobre la conducción nerviosa, junto con la electromiografía (EMG) son capaces de discernir entre una neuropatía desmielinizante y una axonal, o bien detectar la presencia o ausencia de bloqueos en la conducción. Sin embargo, es importante tener en cuenta las limitaciones de estas técnicas. En la práctica habitual, los

estudios de conducción nerviosa están restringidos a las ramas distales de unos cuantos nervios principales de las extremidades. Los potenciales somatosensoriales evocados o bien los campos magnéticos evocados pueden ser de utilidad en el diagnóstico de las lesiones proximales. El principal inconveniente de estas técnicas es que, en principio, están restringidas a la valoración de las fibras largas mielínicas, que no son las causantes del dolor neuropático. Los potenciales evocados con láser son útiles para examinar la función de las fibras Aδ y C, pero, al igual que todos los estudios de potenciales evocados, es imposible diferenciar entre lesiones periféricas y centrales con este método (Treede et al 2003). El EMG es una técnica sensible para la detección de lesiones axonales, y puede aplicarse prácticamente a todos los músculos esqueléticos, pero únicamente proporciona información referente al sistema motor. Por tanto, los hallazgos patológicos en un estudio neurofisiológico pueden proporcionar una evidencia para una enfermedad nerviosa, mientras que un estudio normal únicamente excluye una lesión del nervio principal, sin excluir por completo una lesión sobre un nervio menor que sí podría ser causante del dolor neuropático.

Biopsias de nervio

Las biopsias de nervio son una herramienta diagnóstica importante para establecer la etiología de una neuropatía. Sin embargo, sus principales limitaciones en la práctica clínica habitual son su carácter invasivo y la escasa accesibilidad restringida a unos cuantos nervios. Las dos principales entidades anatomopatológicas en la neuropatía periférica son la degeneración axonal y la desmielinización segmentaria. La clasificación de las polineuropatías en función de estas entidades es algo artificial, puesto que ambos procesos suelen coexistir en una proporción variable. Los hallazgos de la degeneración axonal, con afectación de las partes distales del axón, del soma o de ambos, así como los detalles de la desmielinización segmentaria, remielinización, formación de bulbos en cebolla, y de las reacciones patológicas de las fibras amielínicas en las diferentes neuropatías, se describen exhaustivamente en otro apartado (Dyck & Thomas 2005). Algunos problemas surgidos durante la observacón morfológica de la biopsia de nervio estándar son: la incapacidad para reconocer los axones desmielinizados de forma segmentaria en el estudio de las secciones transversales por microscopia directa, así como la desmielinización segmentaria de los axones, subestimándose por tanto la cantidad de fibras mielínicas. Un aumento en la densidad de las fibras pequeñas no implica necesariamente una pérdida selectiva de las fibras gruesas, puesto que la regeneración aumenta la proporción de las fibras pequeñas. Correlacionando el diámetro axonal con el grosor de las vainas de mielina por microscopia electrónica, y empleando ciertos criterios para distinguir los brotes axonales de las fibras mielínicas y amielínicas, los problemas anteriormente citados pueden en gran medida resolverse (Ochoa 1970). Desgraciadamente, no todos los estudios sobre muestras de nervio incluyen la observación por microscopía electrónica, y esto excluye básicamente el análisis de las neuronas amielínicas.

Se han realizado muy pocos estudios electrofisiológicos y farmacológicos sobre nervios humanos aislados, y han permanecido fundamentalmente como trabajos de investigación. Lambert & Dick (1993) tomaron biopsias multifasciculares extensas del nervio sural, y compararon los potenciales de acción complejos con los cambios morfológicos en voluntarios sanos y en pacientes afectados por diversas neuropatías. En la ataxia de Friedreich, la reducción importante en el potencial Aβ, con preservación de los potenciales Aδ y C, presentan una buena correlación con la morfología del descenso de las fibras mielínicas gruesas. En cambio, en la amiloidosis hereditaria de forma dominante, la ausencia de los potenciales de fibras C, la espectacular reducción del potencial Aδ y la reducción moderada del potencial Aβ se correlaciona bien con la casi ausencia de fibras C y la reducción de la población de fibras mielínicas pequeñas por microscopia electrónica. De igual forma, existe una buena correlación en dos tipos de neuropatía sensorial hereditaria y en la neuropatía urémica, pero no en la neuropatía crónica inflamatoria recidivante. Esto es debido a la extensa desmielinización y remielinización segmentaria, que conduce a la dispersión de los potenciales de acción de las fibras gruesas. En conjunto, estas observaciones afirman que las estimaciones precisas sobre la cantidad de fibras pueden realizarse a partir de estudios fisiológicos, salvo cuando hay un predominio de la desmielinización segmentaria.

Grafe et al demostraron que en los axones amielínicos del nervio sural en humanos la propagación del potencial de acción de muchas fibras C se efectuaba por corrientes de sodio resistentes a la tetrodotoxina (Fig. 62.6). Además, se encontró una buena correlación entre la expresión de los canales del sodio resistentes a la tetrodotoxina en las fibras nociceptivas que expresaban el receptor transitorio de la capsaicina, y el receptor del potencial vaniloide tipo 1 (TRPV1; Grosskreutz et al 1996).

Resonancia magnética

Para establecer el diagnóstico de una enfermedad del nervio periférico se emplean, habitualmente, estudios de imagen con el objetivo de excluir lesiones focales con efecto masa o compresiones externas, así como para objetivar la atrofia muscular. Recientemente, se ha descrito que la resonancia magnética (RM) es capaz de identificar cambios en los nervios periféricos y alteraciones neurógenas secundarias en el músculo esquelético (Koltzenburg & Bendszus 2004). La prolongación del tiempo de relajación en las secuencias T2 y el realce con gadolinio del músculo denervado se suceden paralelamente al desarrollo de una actividad espontánea anómala en el EMG, que es la característica principal de la lesión axonal (Fig. 62.7). Las lesiones del nervio axonal producen una señal hiperintensa en las secuencias de RM potenciadas en T2 del nervio afectado distalmente al punto de lesión, que se correlaciona bien con la degeneración walleriana y el edema del nervio (Fig. 62.8). A pesar de que los cambios objetivados en la RM no permiten distinguir entre lesiones nerviosas dolorosas e indoloras, ayudan en el diagnóstico diferencial de la enfermedad del nervio periférico.

Examen cuantitativo sensorial

Las pruebas cuantitativas somatosensoriales con thermotest (equipo con un dispositivo «thermode» de contacto y una sonda de Peltier) evalúan la funcionalidad de las distintas clases de fibras aferentes pequeñas mielínicas y amielínicas. Se aplican valores de temperatura ascendente o descendente en la piel por medio de un dispositivo «thermode» de contacto, y se graban los umbrales de detección. Este sistema de gradación es el que se emplea más habitualmente, y el paciente acciona un interruptor cuando percibe una sensación determinada. Está comúnmente aceptado que el umbral para el calor requiere la transmisión a través de las fibras amielínicas, mientras que la detección del frío es transmitida por aferencias mielínicas pequeñas, y, normalmente, se examinan estas dos modalidades. Los pacientes con una funcionalidad normal de las fibras gruesas, demostrada por una exploración clínica y estudios neurofisiológicos, pueden presentar una prueba cuantitativa somatosensorial patológica; esto se explica por una posible disociación de la hipoestesia para el frío y el calor (Verdugo & Ochoa 1992). Las pruebas cuantitativas somatosensoriales con «thermotest» proporcionan una información adicional sobre la hiperalgesia térmica, y se

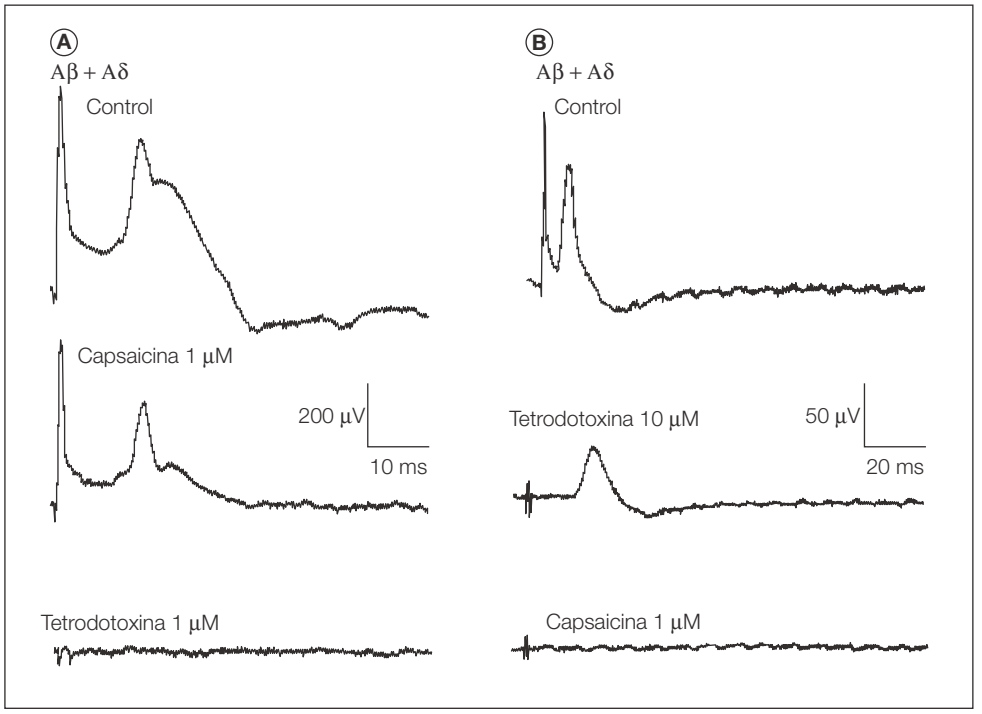


Fig. 62.6•Registros de los potenciales de acción complejos del nervio sural humano *in vitro*. La capsaicina bloquea el pico de sodio resistente a la tetrodotoxina (**A**) tras la aplicación de capsaicina, los potenciales de las fibras A se reducen sólo ligeramente, mientras que persiste un componente resistente a la capsaicina del potencial de las fibras C. Ambos componentes se bloquean por la tetrodotoxina. **B** La tetrodotoxina elimina los potenciales de las fibras A, pero bloquea sólo una parte del potencial de las fibras C. El potencial de las fibras C resistente a la tetrodotoxina es bloqueado por la capsaicina (Reimpresión con autorización de Grosskreutz et al 1996. Copyright 1996 Elsevier Ltd.)

han descrito varios patrones (Fig. 62.9) dentro de diferentes subgrupos de pacientes con neuropatía sensitiva (Koltzenburg et al 1994, Verdugo & Ochoa 1992). Esta prueba psicofísica no especifica el punto, dentro de la vía somatosensorial, en que se origina la hipoestesia o la hiperalgesia. Este problema –la gran variabilidad individual– y la posibilidad evidente de modificaciones por parte de los pacientes cuando están predispuestos a un resultado determinado, limita la utilidad de esta técnica (Zaslansky & Yarnitsky 1998). Por tanto, se considera una herramienta diagnóstica de escaso valor en comparación con otros procedimientos electrodiagnósticos.

Prueba indirecta de la funcionalidad de las fibras amielínicas

Se dispone de múltiples investigaciones que emplean las respuestas efectoras como un signo indirecto en el estudio de la función de las fibras amielínicas. Los estudios sobre el reflejo axonal (señal neurógena) se valen de la inspección visual, la termografía o los registros de láser Doppler en respuesta a estímulos químicos que activan fibras C cutáneas. Independientemente de la cooperación del paciente, el principal inconveniente de esta técnica es que depende de otros factores que afectan a la respuesta efectora (Low 1993). Las pruebas autónomas pueden ser útiles para el estudio de la función de las neuronas simpáticas posganglionares. Esto incluye varias determinaciones de la función sudomotora (incluyendo la prueba de sudor), la respuesta simpática cutánea o las pruebas axonales de reflejos sudomotores (Low 1993). Salvo para el último, es difícil determinar la localización de una lesión secundaria a disfunción autonómica únicamente con los resultados patológicos de la prueba.

Biopsia cutánea

La cuantificación de la densidad de fibras nerviosas epidémicas se ha convertido en una herramienta objetiva, específica y sensible para la investigación de las fibras nerviosas amielínicas en los seres humanos (Griffin et al 2001). Las biopsias cutáneas obtenidas con un «punch» están marcadas con el marcador panneuronal UCHL1, hidrolasa C-terminal de la ubiquitina L-1, también conocido como PGP 9.5 (gen codificante de la proteína 9.5), empleado para identificar las terminales epidérmicas de los nociceptores amielínicos (Fig. 62.10). También es posible visualizar fibras amielínicas mediante la inervación de los vasos sanguíneos y las glándulas sudoríparas. Las biopsias cutáneas pueden realizarse en múltiples sitios, y pueden repetirse en la misma localización, dando un margen para que la inervación epidérmica se organice de nuevo. Este abordaje es, actualmente, la mejor técnica para valorar la progresión de la pérdida de fibras amielínicas en el contexto de una enfermedad, o bien la regeneración y reinervación en el curso del tratamiento. La pérdida de las fibras pequeñas es una importante característica de la neuropatía idiopática de fibras pequeñas (Singer et al 2004), y se produce en los estadios iniciales de la diabetes mellitus, o bien en pacientes con intolerancia a la glucosa (Polydefkis et al 2003).

Muchos pacientes con el síndrome de la pierna inquieta también presentan una neuropatía de fibras pequeñas subyacente. El síndrome de la pierna inquieta se caracteriza por un deseo de mover las extremidades, a menudo asociado con parestesias o disestesias, agitación motora y empeoramiento de los síntomas por la tarde o por la noche. Un subtipo de síndrome de la pierna inquieta se desencadena por disestesias dolorosas asociadas con una pérdida de fibras finas, y tiene un inicio más tardío y una ausencia de antecedentes familiares. Clínicamente, es indistinguible de otros síndromes de la pierna inquieta que se presentan sin dolor, ausencia de pérdida de fibras finas, antecedentes familiares e inicio temprano (Polydefkis et al 2000).

POLINEUROPATÍAS

Ya se ha mencionado que la mayor parte de las neuropatías se presentan con sintomatología sensitiva positiva, y no requieren un mayor estudio. Además, los cambios secundarios, como los producidos en las articulaciones o por lesión tisular, pueden ser una causa de dolor en la neuropatía periférica. A continuación, se tratará de unas cuantas neuropatías clásicamente sensitivas en las que la causa primaria de dolor se supone que está directamente relacionada con la lesión del nervio.

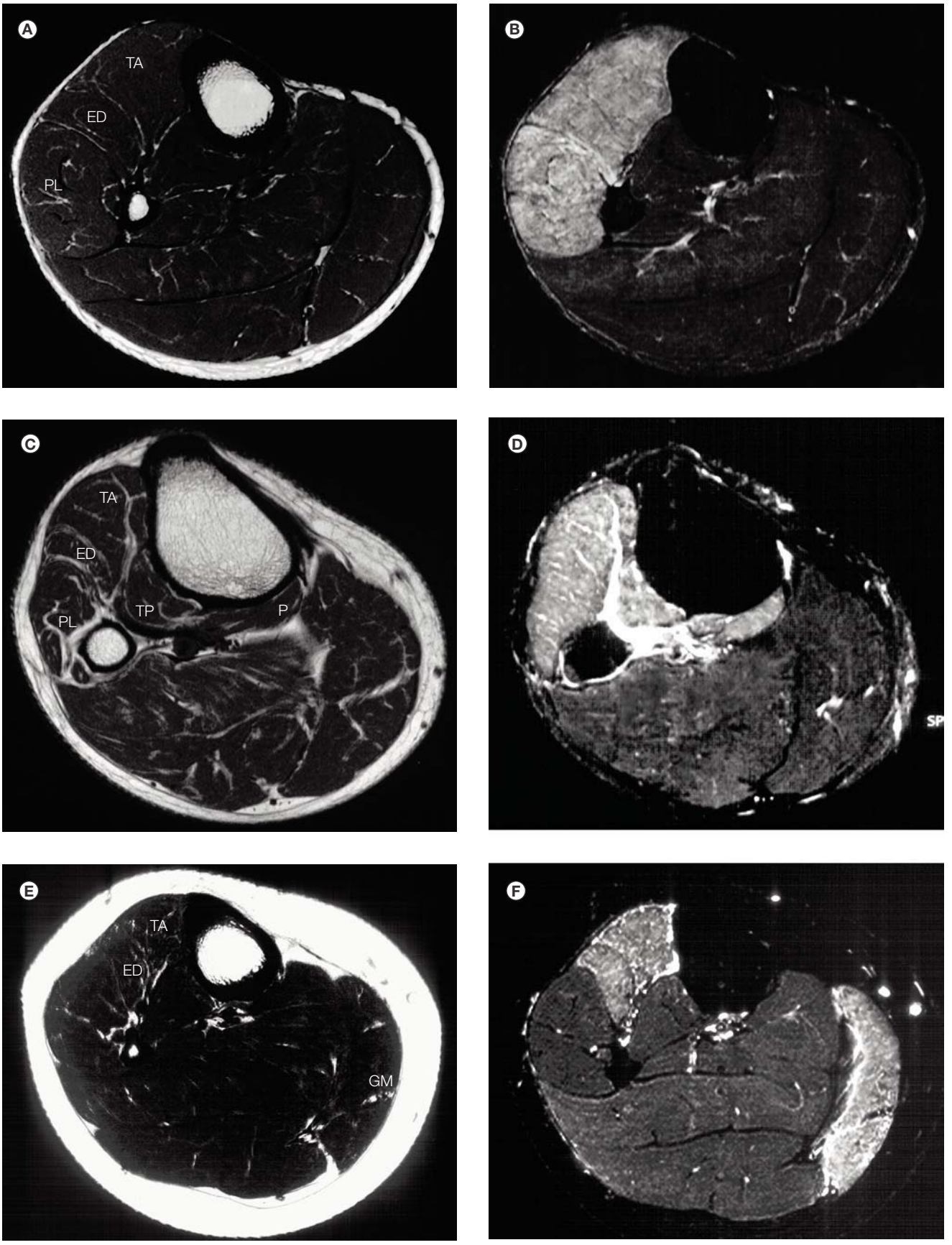


Fig. 62.7• Imágenes axiales potenciadas en T1 (izquierda) con recuperación por inversión turbo (derecha), correspondientes a la zona distal de la pierna en pacientes con diversos tipos de lesión nerviosa. Los músculos con intensidades de señal anómalas en las secuencias de escala de recuperación-inversión turbo (TIRM) se magnifican en las imágenes potenciadas en T1. ED, extensor común de los dedos; GM, gastrocnemio interno; P, poplíteo; PL, peroneo largo; TA, tibial anterior; TP, tibial posterior **A**, **B**: lesión del nervio peroneo común. **C**, **D**: radiculopatía L5. **E**, **F**: lesión parcial del nervio ciático. (Reimpresión de Koltzenburg & Bendszus 2004. Copyright 2004. Lippincott Williams & Wilkins.)

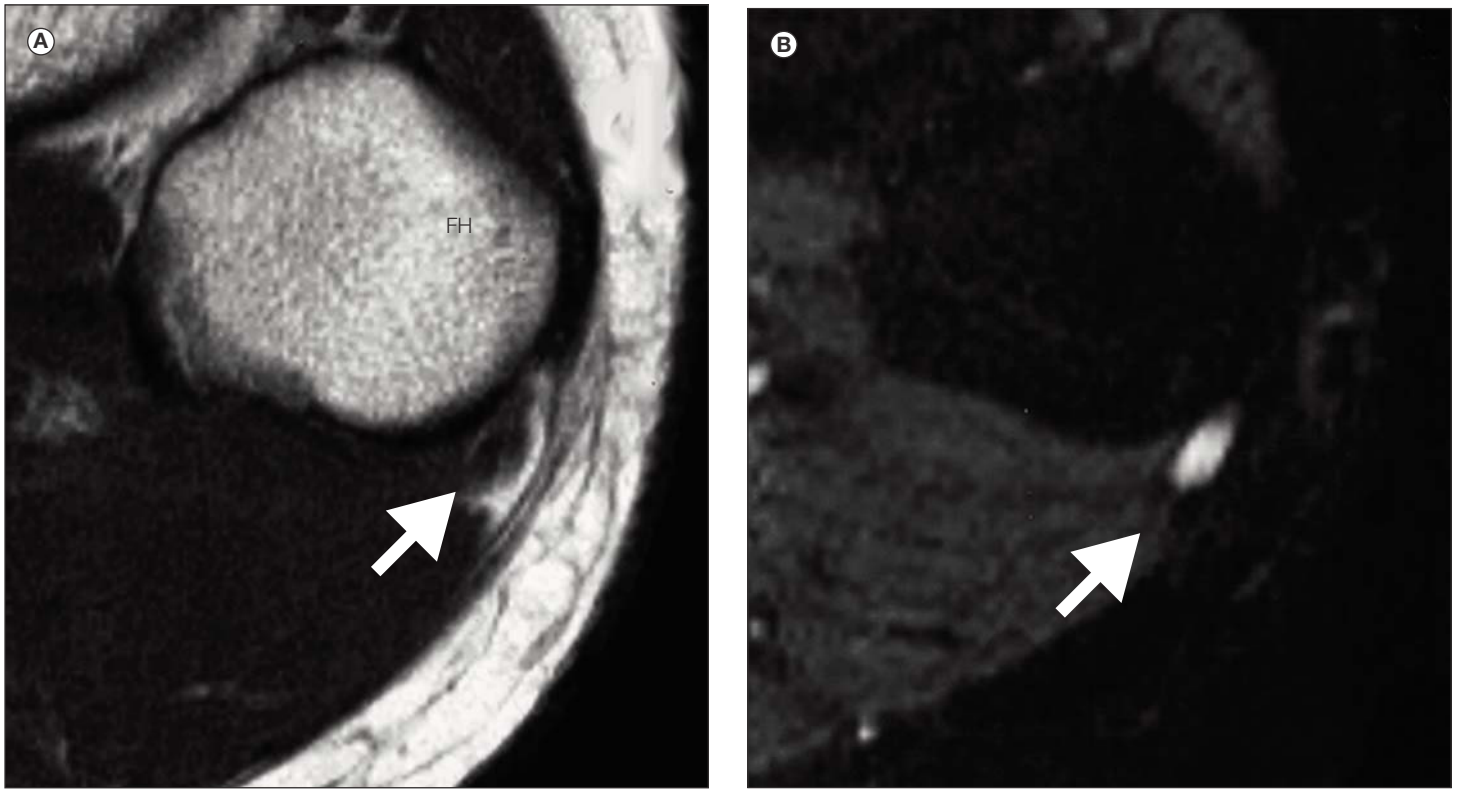


Fig. 62.8•Imagen axial potenciada en T1 (**A**) con sus correspondientes imágenes de recuperación por inversión turbo (**B**) de la zona de la cabeza peroneal, en una lesión del nervio peroneo. La punta de la flecha señala el nervio hiperintenso. FH, cabeza del peroné. (Reimpresión de Koltzenburg & Bendszus 2004. Copyright 2004 Lippincott Williams & Wilkins.)

Clínicamente, es conveniente subdividir las neuropatías en función de que se distribuyan como polineuropatías simétricas o neuropatías asimétricas. El hecho que se pueda diagnosticar la afectación de las fibras gruesas por medio de estudios neurofisiológicos sitúa esta técnica en una posición clave para realizar el diagnóstico diferencial, así como para establecer la causa subyacente. En el Cuadro 62.2 se enumeran las neuropatías relevantes y destacadas en este capítulo, clasificadas en función de la base del dolor y su presentación topográfica, así como del tamaño de la fibra afectada.

Polineuropatías con pérdida selectiva de la sensación dolorosa

Analgesia congénita

Esta enfermedad forma parte de un grupo extremadamente infrecuente y heterogéneo de trastornos hereditarios en los que, desde una edad temprana, se objetiva una evidente insensibilidad al dolor. Es importante distinguir estos trastornos de aquellos en los que el sistema nervioso periférico y central están indemnes, en los que los problemas aparecen por un déficit en el reconocimiento del dolor, una indiferencia o asimbolia dolorosa (Schilder et al 1931), de la insensibilidad al dolor, que puede ser explicada según el modelo de neuropatía periférica. En el grupo anterior, los pacientes son capaces de identificar los estímulos nocivos, y los umbrales sensitivos son normales, pero no reaccionan ni psicológica ni conductualmente de la forma esperada; los nervios periféricos, médula espinal y tálamo son normales en estos pacientes (Baxter & Olszewski 1960).

Las neuropatías hereditarias sensitivas y autonómicas (NHSA) son la principal causa de insensibilidad congénita al dolor (Tabla 62.3). Alguno de estos trastornos parecen estar causados por una transmisión defectuosa del factor de crecimiento nervioso, que está involucrado significativamente en el desarrollo embriológico del sistema nociceptivo periférico. Los pacientes con NHSA tipo 4 (también conocida como insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis) presentan una mutación del gen codificador del receptor de la tirosina cinasa A (trkA), un receptor con una gran afinidad para el factor del crecimiento nervioso. Los pacientes carecen de sensibilidad superficial y profunda para el dolor, y la sensación térmica está gravemente afectada o ausente. Todo ello conduce a lesiones importantes, sobre todo a nivel de las articulaciones, a edades tempranas. Los pacientes carecen de sudor, y presentan episodios de fiebre inexplicada. En más del 90% de casos, existe retraso mental y automutilaciones. Los estudios electrofisiológicos rutinarios suelen ser normales, excepto las respuestas cutáneas simpáticas y la reacción histamínica (Shatzky et al 2000). La NHSA tipo 4 muestra una ausencia de fibras nerviosas epidérmicas y una pérdida importante de fibras nerviosas amielínicas en las biopsias de nervio, con una intensa reducción del tracto de Lissauer en la autopsia (Houlden et al 2004).

La NHSA tipo 4 se diferencia del todavía menos frecuente tipo 5, ya que está presente una pérdida de las fibras finas mielínicas y, en cambio, una pérdida moderada de las fibras amielínicas. Por lo menos algunos de los pacientes con NHSA tipo 5 han resultado ser alélicos con la NHSA tipo 4, y tienen una mutación de la trkA, mientras que otros muestran una mutación de la subunidad β del factor de crecimiento nervioso (Houlden et al 2004). Los pacientes con NHSA tipo 2 muestran una pérdida importante de la funcionalidad de las fibras pequeñas en las extremidades distales que, de forma característica, produce deformidades articulares importantes

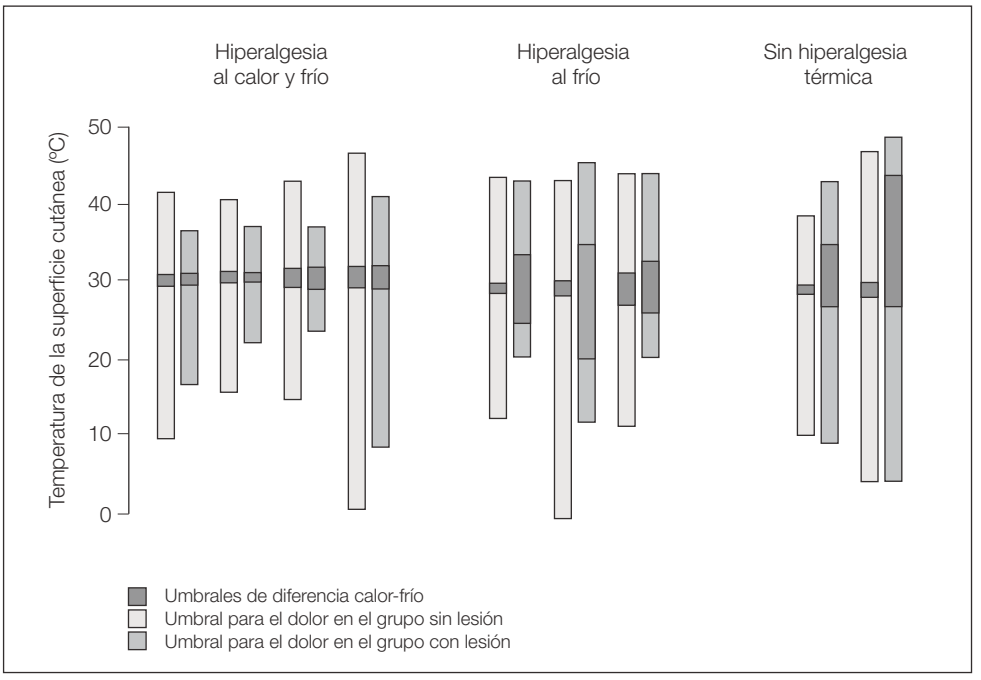


Fig. 62.9• Resultados de la prueba de los umbrales térmicos cuantitativos empleando una sonda Peltier en pacientes con lesión nerviosa dolorosa traumática unilateral. Los extremos de las barras muestran los umbrales del dolor para los estímulos de calor o frío en el grupo sintomático y sin lesión. Las columnas negras ilustran el escalón de las diferencias entre frío y calor. La hiperalgesia al calor se presenta únicamente en sujetos con un escalón frío-calor normal, reflejo de la menor lesión relativa de las fibras C y Aδ. (De Koltzenburg et al 1992.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

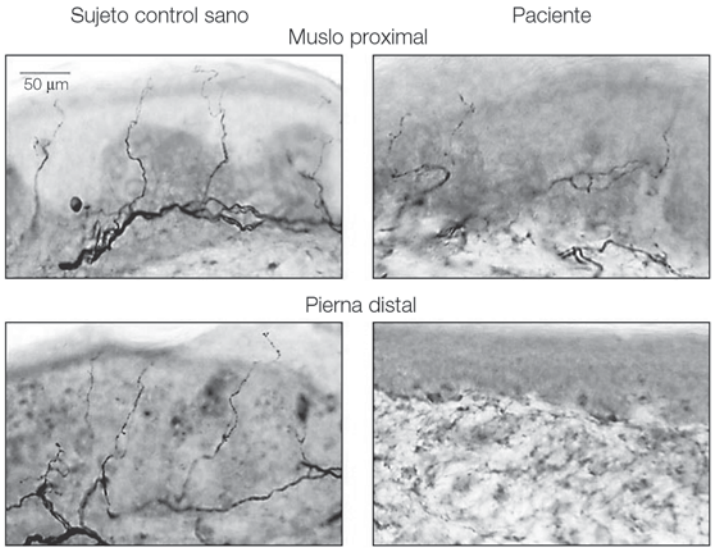


Fig. 62.10• Muestras representativas de la biopsia cutánea de un sujeto control sano y de un paciente con neuropatía diabética de fibras pequeñas. Las fibras de los nervios epidérmicos se visualizan por una tinción inmunohistoquímica de una biopsia obtenida con un *punch* cutáneo y empleando un anticuerpo policlonal frente al marcador panneuronal UCHL-1. (Reimpresión de Polydefkis et al 2000. Copyright 2000 Lippincott Williams & Wilkins.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

(Houlden et al 2004). Debido a la existencia de informes de varios pacientes con analgesia congénita, incluidos los que presentan disfunción congénita autónoma con pérdida total del dolor (Axelrod 2002), que no se clasifican claramente en ninguna de las categorías de NHSA, es probable que haya otros trastornos distintos con insensibilidad congénita al dolor, con una base fisiopatológica y genética que, por el momento, se desconoce.

Enfermedad de Tangier

La enfermedad de Tangier, un déficit familiar de la α-lipoproteína, es un trastorno infrecuente de los lípidos que presenta una neuropatía en, por lo menos, la mitad de los afectados (Dyck & Thomas 2005). Los pacientes pueden presentar una marcada disociación entre la pérdida de la sensibilidad dolorosa y la sensibilidad térmica en la mayor parte del cuerpo. La biopsia del nervio radial muestra que las fibras mielínicas finas se pierden selectivamente, con la práctica ausencia de las fibras amielínicas (Kocen et al 1973).

Polineuropatía sensitiva con predominio de la pérdida de fibras gruesas

Algunas polineuropatías con una pérdida significativa de fibras gruesas cursan con dolor. En muchos casos, como en la neuropatía por isoniazida, no hay una afectación apreciable de las fibras pequeñas. En muchos estudios anatomopatológicos en los que se ha descrito una pérdida selectiva de fibras gruesas, no se ha investigado la funcionalidad de las fibras pequeñas por microscopia electrónica o biopsia cutánea; por tanto, es difícil valorar la proporción relativa de pérdida fibrilar en los subgrupos de fibras mielínicas y amielínicas.

Neuropatía por isoniazida

En la neuropatía por isoniazida, los síntomas iniciales son el entumecimiento y hormigueo de las parestesias, que más adelante van acompañadas de dolor percibido como profundo o urente. Los músculos de la pantorrilla son dolorosos y sensibles a la palpación, y la exacerbación de los síntomas al andar limita la deambulación. El dolor espontáneo y las parestesias pueden ser especialmente intensos por la noche. En la exploración física, se observan signos de neuropatía sensitivomotora, habitualmente limitada a las piernas. La hiperestesia cutánea es un hallazgo frecuente. Ochoa (1970) estudió las biopsias del nervio sural de nueve pacientes, publicados bajo el diagnóstico de degeneración axonal primaria de las fibras mielínicas; en ellos se demostró una degeneración de las fibras amielínicas y la regeneración en ambos tipos de fibras, junto con la degeneración de las fibras de mielina que se habían regenerado. Empleando varios criterios ultraestructurales, se pudo distinguir entre los brotes de las fibras mielínicas, todavía desprovistos de mielina, y las fibras amielínicas. En este estudio, el autor también realizó una valoración exacta del diferente grado de lesión de las fibras de mie-

lina, encontrando que la pérdida de fibras se producía a expensas, preferentemente, de las fibras gruesas.

Neuropatía por pelagra

La neuropatía periférica es una de las muchas manifestaciones neurológicas de la pelagra, enfermedad producida por una deficiencia de niacina (Spillane 1974). Un rasgo predominante de la neuropatía sensitivomotora es el dolor espontáneo en los pies y en la parte distal de las piernas, con sensibilidad a la palpación de los músculos de la pantorrilla e hiperestesia cutánea en los pies. No existen estudios anatomopatológicos recientes de esta neuropatía, ni tampoco estudios ultraestructurales, por lo que se desconoce la magnitud de la pérdida de fibras pequeñas. Las primeras investigaciones con microscopio convencional mostraron una disminución de la densidad de las fibras mielínicas, con pérdida predominante de las fibras largas. En la médula espinal, la degeneración afectaba a zonas extensas, principalmente a nivel de los tractos dorsal y lateral, así como en las columnas posteriores. Los cambios en la médula espinal sugieren que se trata de una axonopatía distal (extendiéndose desde el centro hasta la periferia).

Neuropatía por hipotiroidismo

Pollard et al informaron acerca de los cambios anatomopatológicos en las biopsias de nervio sural de dos pacientes con hipotiroidismo no tratado (Pollard et al 1982). Uno de ellos presentaba una historia prolongada de dolor en los pies, con dificultad progresiva para la deambulación; el otro paciente refería dolor y parestesias en las manos. En ambos, existían signos de neuropatía sensitivomotora. Las biopsias mostraban, principalmente, una degeneración axonal con desmielinización segmentaria ocasional. En ambos pacientes existía un descenso de la densidad fibrilar, con pérdida relativa de fibras largas; sin embargo, las fibras mielínicas en su proceso de regeneración pueden dar la impresión de un predominio discreto de las fibras pequeñas. Las densidades de las fibras amielínicas se incrementan debido a los axones de pequeño diámetro en regeneración. Los estudios electrofisiológicos realizados sobre el nervio sural *in vitro* también encontraron una reducción de las densidades de las

Cuadro 62.2 Clasificación de las polineuropatías en función de la distinta afectación de fibras

Polineuropatías con pérdida selectiva de la sensación dolorosa
- Analgesia congénita con anhidrosis (neuropatía hereditaria sensitiva y autonómica, NHSA, tipos 4 y 5)
- Analgesia congénita con otra alteración sensitiva
- Enfermedad de Tangier (deficiencia familiar de α-lipoproteína)

Polineuropatías sensitivas con predominio de la pérdida de fibras largas
- Neuropatía por isoniazida
- Neuropatía de la pelagra
- Neuropatía del hipotiroidismo

Polineuropatías indoloras con predominio de la pérdida de fibras largas
- Ataxia de Friedreich
- Neuropatía de la insuficiencia renal crónica

Polineuropatías sensitivas con predominio de la pérdida de fibras pequeñas
- Neuropatía diabética
- Neuropatía amiloidea
- Enfermedad de Fabry
- NHSA tipos 1 y 1B
- Neuropatía de pequeñas fibras idiopáticas

Polineuropatías sensitivas con pérdida no selectiva de fibras
- Neuropatía alcohólica
- Neuropatía del mieloma

Tabla 62.3• Neuropatías hereditarias sensitivas y autonómicas

Subtipo clínico	Herencia	OMIM	Locus	Gen
NHSA 1	AD	162400	*9q22.1-22.3*	Serina palmitoiltransferasa, subunidad 1 de la base de cadena larga (SPTLC1)
NHSA 1B	AD	608088	*3p22-24*	–
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth 2B	AD	600822	*3q13-q22*	Proteína pequeña endosomal tardía GPTasa (RAB7)
NHSA 1	AD	–	?	–
NHSA 2	AR	201300	*12p13.33*	HSN2
NHSA 2	AR	–	?	–
NHSA 3	AR	223900	*9q13-q33*	Inhibidor del gen promotor de los polipéptidos ligeros κ en las células B, proteína asociada al complejo cinasa (IKBKAP)
NHSA 4	AR	256800	*1q21-q22*	Receptor de la tirosina cinasa A (trkA)
NHSA 5	AR	–	*1q21-q22*	Receptor de la tirosina cinasa A (trkA)
NHSA 5	AR	608654	*11p13.1*	Factor de crecimiento nervioso, subunidad β (NGFβ)

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; NHSA, neuropatía hereditaria sensitiva y autonómica; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (base de datos en versión electrónica de genes humanos y desórdenes genéticos).

fibras de mielina en dos pacientes con hipotiroidismo, correlacionándose con una reducción de los potenciales Aβ *in vitro* y con unos potenciales de las fibras C cuyos valores eran relativamente normales (Lambert & Dyck 1993).

Polineuropatías indoloras con predominio de la pérdida de fibras gruesas

Al contrario de las polineuropatías descritas, existen dos enfermedades asociadas con una neuropatía en las que se produce una pérdida selectiva de las fibras gruesas sin cursar con síntomas dolorosos: la ataxia de Friedreich y la insuficiencia renal crónica.

Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich, una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva, es una de las ataxias hereditarias más frecuentes producida, en la mayoría de casos, por una expansión repetitiva del trinucleótido GAA en el intrón 1 del gen *FRDA*, resultando en una reducción de los niveles de la proteína frataxina. Esto puede producir un exceso de radicales libres, con la consecuente lesión y muerte celular (Delatycki et al 2000). En esta enfermedad, no es frecuente que refiera dolor y que sólo ocasionalmente sea intenso. El mismo Friedreich lo describe, pero otros autores con una dilatada experiencia en esta patología no consideran el dolor como una característica distintiva (Dyck & Thomas 2005). Es importante destacar que la pérdida selectiva de las fibras mielínicas se produce únicamente en los estadios iniciales de la enfermedad, y que, finalmente, se produce la pérdida de fibras de todos los tamaños (Dyck & Thomas 2005).

Neuropatía de la insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica de cualquier etiología puede asociarse con una neuropatía con pérdida selectiva de las fibras gruesas, pero raramente es dolorosa. El síndrome de la pierna inquieta es un síntoma precoz, y a continuación aparece adormecimiento de partes distales y parestesias, con debilidad distal limitada generalmente a las piernas. La tasa de progresión y una posible extensión de la discapacidad es extremadamente variable, y los síntomas dolorosos son infrecuentes (Thomas et al 1971), aunque algunos estudios lo mencionan (Asbury et al 1963). Se han realizado extensos estudios anatomopatológicos en pacientes a partir de autopsias, que muestran una degeneración axonal en partes distales de los nervios de las extremidades inferiores; en las neuropatías de larga evolución, existen cambios degenerativos en la mielina a nivel cervical dorsal en las columnas, lo cual sugiere una axonopatía distal (Asbury et al 1963). A pesar de existir desmielinización y remielinización en las preparaciones tomadas de fibras, el principal hallazgo anatomopatológico es la degeneración axonal primaria (Thomas et al 1971).

Polineuropatías sensitivas con predominio de la pérdida de fibras pequeñas

Existen varios ejemplos de polineuropatías dolorosas de fibras pequeñas que comprenden algunos casos de polineuropatía diabética, amiloidea, enfermedad de Fabry, algunas neuropatías hereditarias y la neuropatía idiopática de fibras pequeñas.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se asocia con diversos tipos de polineuropatía, el más frecuente de los cuales es la polineuropatía simétrica sensitiva (Dyck & Thomas 1999). El entumecimiento y las parestesias son las molestias referidas más habituales, y las parestesias a veces tienen un carácter urente. Además, algunos pacientes refieren un dolor espontáneo, profundo y constante, así como dolor en descargas. La prevalencia de estos graves síntomas disestésicos es desconocida, pero el dolor es molesto, incluso cuando el grado de los déficit motor y sensitivo es leve (Dyck & Thomas 1999). En la diabetes, una neuropatía sensitiva grave es capaz de producir úlceras perforantes indoloras en el pie; en estos casos, también pueden afectarse las extremidades superiores y asociarse con una neuropatía autónoma. La patogenia y los factores bioquímicos implicados en la neuropatía sensitiva secundaria a diabetes son complejos y controvertidos (Dyck & Thomas 1999). Al igual que en otras neuropatías, el principal obstáculo está en el desconocimiento de si la patología se origina por una degeneración axonal o por una disfunción de las células de Schwann con el resultado final de una desmielinización. Se ha descrito una desmielinización y remielinización segmentaria, con la aparición ocasional de formaciones en bulbo de cebolla. Además, se produce una degeneración de las células ganglionares de la raíz dorsal y una pérdida de las células del asta anterior (Greenbaum et al 1964). El descenso marcado de la velocidad de conducción es característico en la mayoría de los casos de neuropatía diabética, y sugiere que la desmielinización es la patología primaria habitual. Pero, actualmente, se admite que en ocasiones puede acontecer una desmielinización extensa como resultado de un proceso patológico que afecta primariamente a los axones.

Brown et al describen los hallazgos clinicopatológicos en tres pacientes con dolor intenso debido a polineuropatía diabética (Brown et al 1976). Dos de los pacientes presentan dolores punzantes en la piernas. En los tres, había una afectación sensitiva distal, pero los reflejos tendinosos estaban conservados. Las biopsias de nervio mostraban un predominio de la degeneración axonal que afectaba principalmente a las fibras pequeñas mielínicas y amielínicas. También se describen brotes axonales de fibras mielínicas, y su presencia en cantidades considerables es sugestiva de que el dolor en estos pacientes puede ser debido a la generación ectópica del impulso. Los pacientes con polineuropatía diabética sin dolor suelen presentar arreflexia, con una pérdida sensitiva distal que afecta sobre todo a la sensibilidad artrocinética, con una relativa preservación de la sensibilidad posicional y reflejos indemnes, y con frecuencia muestra signos de una neuropatía autónoma acompañante.

Britland et al describieron un estudio morfométrico de biopsias de nervio sural de seis pacientes diabéticos, cuatro con una neuropatía dolorosa activa aguda y dos con una remisión reciente de este tipo de neuropatía (Britland et al 1992). Se observaba una degeneración y regeneración de las fibras mielínicas y amielínicas en todos los nervios; las únicas diferencias apreciables entre los nervios de los pacientes con y sin dolor fueron que, los pacientes con remisión del dolor tenían una alteración menos marcada de la relación entre el calibre del axón y las células de Schwann, una regeneración de las fibras mielínicas más eficaz y una regeneración de las fibras mielínicas más lenta. Sin embargo, estas diferencias se refieren a la gravedad, y los autores apoyan la semejanza de los cambios anatomopatológicos en los dos grupos. En un estudio transversal, la pérdida de la sensación térmica se producía de forma aislada o en combinación con la sensación de pérdida de la sensibilidad vibratoria, pero el patrón inverso, esto es, la pérdida selectiva de la sensibilidad vibratoria no se producía (Guy et al 1985). Estas observaciones indican que, en la polineuropatía diabética las fibras pequeñas se afectan de forma temprana, y más tardíamente las fibras gruesas. Sin embargo, no se han realizado estudios longitudinales. Cuando se compara una cohorte de pacientes con polineuropatía, los síntomas sensitivos

dolorosos son más frecuentes en los pacientes con intoleracia a la glucosa y diabetes (Singleton et al 2001).

Con el desarrollo de las técnicas de biopsia cutánea, se ha demostrado claramente la afectación precoz en la neuropatía diabética de las fibras amielínicas (Polydefkis et al 2003). Diversos estudios han mostrado que existe una pérdida de fibras pequeñas en los pacientes con una diabetes temprana o una intoleracia a la glucosa. Más del 80% de pacientes con una densidad anómala de fibras epidérmicas también tienen un incremento en el umbral de detección para el calor (Shun et al 2004). Además, la capacidad de las fibras C para regenerarse tras la provocación experimental con un tratamiento de capsaicina tópica se reduce en comparación con los sujetos sanos (Polydefkis et al 2004). Aparte de las alteraciones estructurales y fisiológicas, otros dos factores cobran importancia en la neuropatía diabética. La hiperglucemia en los pacientes diabéticos puede ser, por sí misma, un factor importante en las exacerbaciones agudas de dolor (Dyck & Thomas 1999), y también se han implicado cambios en el flujo sanguíneo (Archer et al 1984).

Neuropatía amiloidea

Otro ejemplo de neuropatía dolorosa de fibras pequeñas es la causada por el amiloide, tanto en su forma esporádica como hereditaria (Dyck & Thomas 2005). Los pacientes presentan, de forma característica, una pérdida sensitiva distal que afecta inicialmente a las sensibilidades dolorosa y térmica, a menudo con afectación autónoma. Es habitual que este tipo de polineuropatía sea muy dolorosa, con dolor de carácter profundo, a veces con dolores punzantes superpuestos. A medida que progresa la polineuropatía, se afectan todos los tipos de sensibilidad, se pierden los reflejos y aparece una afectación motora. Los hallazgos fisiológicos y morfológicos muestran una pérdida selectiva de las fibras pequeñas mielínicas y amielínicas (Fig. 62.11) (Thomas & King 1974).

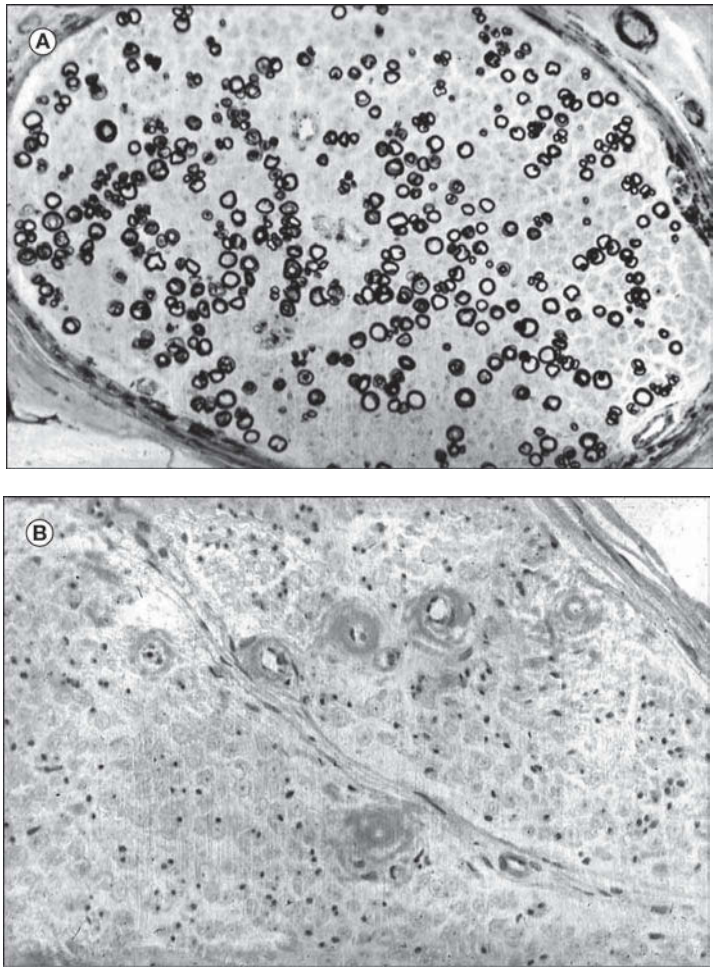


Fig. 62.11• Análisis microscópico de un fascículo del nervio sural en la neuropatía amiloidea. **A** Tinción de Kulchitsky que muestra una relativa preservación de las fibras mielínicas. **B** Tinción de rojo Congo que muestra los característicos depósitos endoneurales de amiloide rojo. (Con autorización de: P K Thomas y R H M King.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry o angioqueratoma difuso, es un trastorno infrecuente de depósito lipídico en el que es habitual una neuropatía periférica dolorosa. La afectación dermatológica consiste en telangectasia con proliferación de la queratina y células epidérmicas; además, pueden afectarse otros tejidos, como el corazón, los riñones y el pulmón (Dyck & Thomas 2005). La enfermedad de Fabry puede producir una insuficiencia renal que, a su vez, empeora la neuropatía existente. En esta enfermedad de herencia recesiva ligada al sexo existe un déficit de la ceramida trihexosidasa. Afecta clásicamente a niños o adultos jóvenes, y se manifiesta con sensibilidad a la palpación en los pies y dolor espontáneo urente en las piernas, que puede llegar a ser muy intenso. Puede ir acompañada de un déficit sensitivomotor leve. El *rash* o eritema aparece muy precozmente, y debe hacer sospechar del diagnóstico de la enfermedad de Fabry en hombres jóvenes. Las mujeres portadoras heterozigotas pueden, a veces, desarrollar los síntomas a edades más avanzadas (Dyck & Thomas 2005). Las células ganglionares de la raíz dorsal están afectadas de forma variable, pero en los nervios periféricos hay una pérdida selectiva de las fibras pequeñas mielínicas y un descenso de los axones amielínicos, en especial en los de gran diámetro. Por microscopia electrónica, el acúmulo lipídico se observa como unas inclusiones concéntricas y laminares conocidas como cuerpos de cebra (Kocen & Thomas 1970). Los pacientes con enfermedad de Fabry presentan unos resultados normales en los estudios de conducción nerviosa y cuantificación de las fibras gruesas por biopsia del nervio sural. Sin embargo, la afectación de las fibras pequeñas cutáneas en estos pacientes se observa como una reducción drástica de las fibras nerviosas epidérmicas en las biopsias cutáneas tomadas del tobillo, con una disminución menos importante a nivel del muslo. La lesión nerviosa en los pacientes con enfermedad de Fabry y función renal preservada involucra únicamente a las fibras mielínicas y amielínicas pequeñas (Scott et al 1999), y esto enmascara el hallazgo de que la lesión de las fibras pequeñas y amielínicas pueda ser la causa fundamental de dolor neuropático.

Sería interesante saber si con el tratamiento enzimático de sustitución con α-galactosidasa A recombinante humana se puede aliviar el dolor y la disfunción de las fibras pequeñas. Existen evidencias de que este tratamiento fue eficaz en algunos pacientes con afectación funcional de los umbrales térmicos (Hilz et al 2004).

Neuropatías sensitivas hereditarias

De los cinco tipos de neuropatías hereditarias sensitivas y autonómicas, el subtipo 1 es el que, de forma característica, cursa con dolor lancinante (Houlden et al 2004). Los pacientes suelen presentar, en la tercera década de la vida, un déficit importante de la sensibilidad distal, historia de lesiones indoloras, ulceración cutánea crónica y una alta incidencia de dolores lancinantes. En estos pacientes, se observa una peculiar combinación de dolor espontá-

neo y lesiones accidentales producidas por la pérdida del mecanismo de protección que confiere la sensibilidad. Esto puede evolucionar hacia deformidades óseas y osteomielitis. Un hallazgo característico de la exploración neurológica es la relativa preservación de la sensibilidad vibratoria, a pesar de la extensa afectación de otras sensibilidades mediadas por las fibras gruesas, como el tacto y la sensibilidad artrocinética. Algunos pacientes presentan debilidad distal, y los estudios electrofisiológicos muestran una afectación sensitiva y motora. En un estudio combinado morfológico y electrofisiológico *in vitro*, la predominante reducción de los potenciales de las fibras Aδ y C se asoció con una pérdida de las fibras amielínicas y de las fibras pequeñas mielínicas, a pesar de que también existía una reducción importante en las fibras mielínicas gruesas (Lambert & Dyck 1993).

Existe una creciente evidencia sobre la heterogeneidad del grupo de neuropatías hereditarias autosómicas dominantes en las que la pérdida sensitiva y el dolor son las principales manifestaciones. La NHSA tipo 1 se produce por una mutación en el gen que codifica la serin palmitoiltransferasa, en la subunidad 1 de la base de cadena larga (*SPTLC1*). Otra neuropatía hereditaria, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2B, comparte varias características con la NHSA tipo 1, incluyendo la aparición de dolor lancinante. Debido a la presencia de cierta afectación motora y degeneración axonal, se clasificó inicialmente como Charcot-Marie-Tooth más que como NHSA, aunque esta distinción es algo arbitraria teniendo en cuenta la afectación motora en algunos pacientes con NHSA. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2B se produce por mutaciones en el gen codificador de la pequeña proteína endosomal tardía *GPT*asa (*RAB7*). Hay varios informes que sugieren que por lo menos otras dos formas de neuropatía hereditaria presentan características clínicas que se superponen a la NHSA tipo 1 o a la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth 2B, pero no las relacionan con ningun locus de *SPTLC1* o *RAB7*. Esto sugiere que hay múltiples causas de degeneración de las neuronas sensitivas. A pesar de que se desconocen los mecanismos precisos del dolor neuropático, los múltiples defectos genéticos sugieren que la degeneración de las neuronas sensitivas, más que el defecto genético *per se*, es el común denominador en estas enfermedades.

Neuropatía idiopática de pequeñas fibras

Tal como se ha mencionado, los estudios realizados con cohortes no seleccionadas de pacientes con neuropatía muestran un alto porcentaje de sujetos con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, por lo que éstas se consideran como las causas más probables de su neuropatía de fibras pequeñas (Polydefkis et al 2003). Una vez descartadas ésta y otras etiologías conocidas de neuropatías de fibras pequeñas, un considerable número de pacientes se clasifican dentro del grupo de neuropatía de fibras pequeñas criptogénica o idiopática. Existen varias neuropatías de fibras pequeñas de forma generalizada y distal, con afectación de las neuronas autónomas y somáticas, especialmente en los casos de neuropatía distal de fibras pequeñas, síndrome de taquicardia postural neuropática y neuropatía autónoma idiopática (Singer et al 2004). Únicamente cursan con dolor cuando existe una afectación de las fibras amielínicas somáticas.

La neuropatía de fibras pequeñas idiopática suele afectar a gente de mayor edad, y es una causa frecuente del llamado «pie urente». Esta neuropatía es habitual en la práctica clínica, y se caracteriza por una sensación urente, disestesias y parestesias en los pies, dolores lancinantes y una ausencia o mínima debilidad muscular distal (Gorson & Ropper 1995). Un estudio detallado de más de 30 pacientes reveló la existencia de alteraciones morfológicas en la inervación epidérmica de la piel en todos ellos, pero de modo sorprendente, la fuerza muscular estaba conservada, como mostraron los estudios sobre la sensibilidad propioceptiva, los reflejos tendinosos y la conducción nerviosa. Existen dos patrones clínicos diferenciados, en función de la historia natural y la distribución espacial de la denervación cutánea. Más del 80% de pacientes padecían dolor neuropático, que en sus fases iniciales se limitaba a los pies y dedos del pie, pero posteriormente progresaba proximalmente y afectaba a piernas y manos; por otro lado, una minoría de pacientes presentaba un inicio brusco de dolor urente generalizado por la piel y con hiperestesia. En estos pacientes, hay una reducción de la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas en la zona cutánea de ambas localizaciones proximal y distal. De los seis pacientes a los que se les practicó una biopsia del nervio sural, cuatro presentaban una pérdida selectiva de pequeños axones mielínicos y amielínicos, y los otros dos, una histología y valores de densidad de fibras normales, a pesar de observar una reducción de la densidad de fibras nerviosas a nivel intraepidérmico en las muestras de biopsia cutánea (Holland et al 1998). Este original estudio subraya que la afectación de las fibras pequeñas y, en menor grado, de las fibras gruesas, es la única manifestación de neuropatía periférica, y cuando acontece, origina dolor.

Polineuropatías indoloras con pérdida no selectiva de fibras

Existen dos polineuropatías indoloras comunes asociadas con una pérdida no selectiva de fibras: la neuropatía alcohólica y la del mieloma. Se tratan a continuación y por separado, dentro del grupo misceláneo de neuropatías indoloras, pues su patogenia ya se ha tratado exhaustivamente, sobre todo en el apartado de la afectación diferencial de las fibras.

Neuropatía alcohólica

La incidencia de neuropatía en el alcoholismo crónico se sitúa en torno al 10%, incluyendo a los pacientes asintomáticos. Junto con la diabetes mellitus, constituye una de las principales etiologías de neuropatía periférica. Entre los pacientes sintomáticos, aproximadamente el 25% refieren dolor y parestesias como síntoma inicial (Dyck & Thomas 2005). El dolor urente y la sensibilidad en pies y piernas son síntomas característicos y raramente se afecta la extremidad superior. La exploración física muestra una neuropatía sensitivomotora, y la aparición de síntomas dolorosos no guarda relación con la gravedad del déficit. En un estudio anatomopatológico, Walsh & McLeod (1970) analizaron biopsias del nervio sural de 11 pacientes clasificados en dos grupos: neuropatía aguda o crónica; también se determinó su dieta. Había una reducción de la densidad de fibras mielínicas en todas las biopsias. Los histogramas del tamaño de las fibras en las cinco biopsias mostraron una reducción del tamaño en todas las fibras en tres muestras, pero en dos de ellas se observó un exceso relativo de las fibras de pequeño diámetro. En las preparaciones de fibras aisladas se observó que se trataba de brotes axonales regenerativos. Los pacientes con neuropatía aguda y una dieta pobre presentaban una degeneración axonal activa, mientras que en los casos de neuropatía crónica y una dieta correcta se constataba una menor degeneración, con actividad regenerativa. Sin embargo, Walsh & McLeod (1970) no correlacionaron estos hallazgos con la sintomatología dolorosa de sus pacientes.

En algunos pacientes, los estadios iniciales de la neuropatía alcohólica no muestran signos clínicos de afectación de las fibras gruesas sensitivas, o bien se observa en un grado muy leve, y la alteración de los umbrales térmicos indican una afectación predomi-

nante de las fibras aferentes amielínicas. Éste constituye otro ejemplo de neuropatía dolorosa con afectación selectiva de las fibras pequeñas.

El tratamiento de la neuropatía alcohólica se basa en el abandono del alcohol y en establecer una correcta dieta. Una dieta deficiente es el principal factor contribuyente para el desarrollo de la neuropatía, y guarda claras similitudes clínicas con las neuropatías producidas por deficiencias vitamínicas concretas; ya se ha tratado la pelagra, y se comentarán otros ejemplos a lo largo del capítulo.

Mieloma

Tanto el mieloma solitario como el múltiple pueden asociarse con neuropatía periférica sensitivomotora (Walsh 1971). La neuropatía es muy variable en cuanto a gravedad y tasa de progresión, y oscila entre una afectación leve, básicamente en forma de neuropatía sensitiva, hasta una tetraplejía completa. El dolor óseo es, con mucho, un síntoma frecuente, pero también puede coexistir el dolor secundario a una neuropatía asociada, observándose hasta en el 60% de los que presentan una neuropatía (Davis & Drachman 1972). En cinco biopsias del nervio sural de pacientes con neuropatía en ausencia de síntomas dolorosos, se encontró una disminución de las fibras de todos los tamaños, y la morfología de las fibras aisladas sugería una degeneración axonal primaria. El recuento de axones amielínicos mostraba una disminución importante en el número, sin regeneración. Sólo se encontró amiloide en los nervios de pacientes con neuropatía por mieloma sin que fuera la causa primaria de la misma. La neuropatía responde bien a la quimioterapia, o a la radioterapia en caso del mieloma solitario, y supone también la remisión de los síntomas dolorosos. Las neuropatías pueden acontecer también en la gammapatía monoclonal, actuando a modo de centinela de una transformación maligna, pero suele tratarse de gammapatías monoclonales de significado incierto. Predominan los síntomas sensitivos, con parestesias, adormecimiento, trastornos del equilibrio y marcha atáxica, pero raramente cursan con dolor (Gorson 1999).

Otras polineuropatías sensitivas

Existen otras polineuropatías no incluidas en las categorías anteriores y que por ser dolorosas se citan a continuación. Se han excluido de las secciones previas, ya sea por carecer de datos morfológicos suficientes del daño o pérdida diferencial de las fibras como por la presencia de una patología desmielinizante primaria que impide una valoración precisa de la pérdida diferencial de fibras.

Polineuropatía inflamatoria aguda

En la polineuropatía inflamatoria aguda del síndrome de Guillain-Barré, el dolor es un síntoma precoz habitual, a menudo precedido de alteración sensitiva o debilidad muscular. Puede presentarse con una distribución distal, o bien como un dolor muscular generalizado o radicular que, a menudo, plantea dificultades diagnósticas. Se ha sugerido que tal dolor puede ser debido a la inflamación local en las raíces nerviosas mediado por los *nervi nervorum* más que un dolor neuropático secundario a una patología de las raíces nerviosas propiamente dicha. Los hallazgos anatomopatológicos de la polineuropatía inflamatoria aguda consisten en una desmielinización, habitualmente con afectación predominante de las raíces, y en la mayoría de pacientes con una recuperación completa. El dolor en la polineuropatía inflamatoria aguda puede ser intenso, pero habitualmente es transitorio. El dolor persistente es más habitual en las formas de distribución distal. El síndrome de Guillain-Barré se considera, clásicamente, una neuropatía de fibras gruesas, pero en más del 50% de casos existen evidencias de una afectación de fibras pequeñas, basadas en la observación de una reducción de la densidad de nervios epidérmicos con degeneración activa patológica de los nervios en la dermis: fragmentación de los plexos nerviosos subepidérmicos y aspecto redondeado de los nervios dérmicos. De igual forma, los pacientes con síndrome de Guillain-Barré presentan unos umbrales térmicos significativamente elevados (Pan et al 2003).

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

La polineuropatía desmielinizante crónica no suele caracterizarse por la presencia de dolor intenso, traduciendo así una afectación predominante de las fibras gruesas. Sin embargo, un estudio prospectivo mostró que el dolor está presente en más del 42% de pacientes, sin esclarecer ni el grado de intensidad del dolor ni su relación con el trastorno neuropático (Gorson et al 1997).

Neuropatías nutricionales

Además de la neuropatía por déficit de niacina y de los factores nutritivos implicados en la patogenia de la neuropatía alcohólica que ya se han citado, se han descrito otras neuropatías dolorosas relacionadas con determinados déficit nutricionales (Dyck & Thomas 2005). En la literatura médica existen informes que describen las características clínicas, pero se carece de estudios bioquímicos o neurohistológicos. Otra dificultad para identificar las diversas etiologías responsables radica en que los déficit nutricionales aislados de una única vitamina raramente ocurren y, en algunos casos, por ejemplo, en la neuropatía alcohólica, se sabe que participa una neurotoxina.

Neuropatía del beri-beri

En el beri-beri, es muy frecuente la aparición de una polineuropatía sensitivomotora dolorosa. Cursa con dolor espontáneo en los pies y, ocasionalmente, en las manos, a menudo con carácter urente. El dolor se localiza, especialmente, en los músculos de la pantorrilla, y a pesar del aumento de los umbrales sensitivos, la estimulación cutánea es capaz de originar parestesias muy molestas. Es probable, aunque no está totalmente demostrado, que la deficiencia de tiamina sea la responsable de este tipo de neuropatía y del trastorno cardíaco asociado, y está documentada la mejoría tras la administración de tiamina (Dyck & Thomas 2005). Los estudios anatomopatológicos sugieren que la neuropatía del beri-beri se trata de una degeneración axonal primaria de tipo distal.

Síndrome de Strachan (neuropatía jamaicana)

En 1897, Strachan describió 510 casos de una neuropatía observada en Jamaica (Strachan 1897). Los pacientes presentaban dolor, parestesias y afectación sensitiva en los pies y en las manos, junto con dolor a nivel proximal alrededor de las cinturas torácica y pélvica, afectación visual, sordera y dermatitis orogenital (en algunos casos, similar a las lesiones de la pelagra). Muchos de estos pacientes presentaban ataxia, aunque no estaba claro si el origen de la misma era central o periférico. Estudios más recientes han demostrado que la neuropatía jamaicana va acompañada de signos de afectación medular (Montgomery et al 1964), y el trastorno periférico puro del tipo que describió Strachan no existe actualmente. No hay evidencias de que los pacientes que describió Strachan tuvieran un déficit nutricional concreto, aunque los factores nutricionales o tóxicos pueden haber sido relevantes en algunos pacientes que se englobaron en este síndrome clínico heterogéneo.

Síndrome del pie urente

El síndrome conocido como del pie urente se emplea a menudo en la actualidad para describir los síntomas dolorosos en las neuropatías de fibras pequeñas. Este término se introdujo por primera vez para describir un síndrome observado en muchos prisioneros de guerra durante la Segunda Guerra Mundial (Cruickshank 1946), y su significado es distinto al actual. Los síntomas consistían en un dolor intenso, persistente y de características urentes, acompañado de parestesias molestas, iniciándose en las plantas de los pies y pudiendo extenderse en dirección proximal hacia las piernas. Los síntomas, a menudo, empeoraban por la noche y se aliviaban con el frío. Los signos objetivos de neuropatía no siempre estaban presentes en estos pacientes. A veces, destacaba una hiperhidrosis en los pies. No se identificó un déficit nutricional aislado, y la mayoría de los pacientes mejoraba al mejorar la dieta incorporando alimentos ricos en vitamina B.

Neuropatía epidémica de Cuba

Entre los años 1991 y 1993, hubo una extensa epidemia de neuropatía dolorosa sensorial, con atrofia óptica bilateral, en la zona occidental de Cuba, con más de 45.000 personas afectadas. Las características clínicas consistían en neuropatía óptica bilateral con escotomas centrocecales, polineuropatía sensitiva asociada en ocasiones a sordera, o bien una combinación de ambas: neuropatía óptica y periférica (Thomas et al 1995). Hay similitudes claras entre la enfermedad epidémica de Cuba y el síndrome de Strachan. Se encontró que el hábito tabáquico, sobre todo de cigarrillos, estaba asociado con un riesgo elevado de neuropatía óptica; el riesgo era menor en los pacientes con una ingesta alta de metionina, vitamina B_{12}, riboflavina y niacina, y una alta concentración plasmática de carotenoides antioxidantes (Cuba Neuropathy Field Investigation Team 1995). En favor de las teorías nutricionales para la neuropatía de Cuba, está el hecho de que el número de nuevos casos empezó a descender tras iniciar el suministro de suplemementos vitamínicos a la población.

Neuropatía de Tanzania

Desde 1988, también se ha observado en la costa de Tanzania un síndrome similar al de la neuropatía de Cuba y el síndrome de Strachan. La neuropatía óptica, con afectación primaria de la retina en algunos pacientes, se asoció con una neuropatía periférica disestésica. Se sospecha, pero todavía no se ha podido demostrar, el origen nutricional de esta enfermedad (Plant & Perry 1990).

Neuropatías infecciosas

Diversas infecciones, así como fármacos antimicrobianos, son capaces de producir neuropatías dolorosas. En ocasiones, como en la neuropatía del VIH, es difícil distinguir el efecto neurotóxico de la propia enfermedad, del causado por el fármaco.

Neuropatía por el VIH y secundaria al HAART

Hay varios tipos de neuropatías que se asocian con frecuencia a la infección por el VIH; a menudo son dolorosas. En una serie extensa de pacientes ambulatorios con sida, el 28% tenían dolor secundario a una neuropatía periférica (Hewitt et al 1997). Con diferencia, la neuropatía dolorosa más habitual es la polineuropatía sensitiva asociada con el sida, en la que existe un dolor neuropático, con hiperalgesia, limitado, normalmente, a los pies y a la parte inferior de las piernas en el 30% de pacientes; también puede ir acompañada de síntomas compatibles con una neuropatía autónoma (Manji 2000). La anatomopatología del nervio en la polineuropatía sensitiva dolorosa comprende una atrofia axonal y un engrosamiento de los capilares del endoneuro. La infección por citomegalovirus produce un dolor característico en forma de una polirradiculopatía lumbosacra rápidamente progresiva, que evoluciona a paraplejía. Las neuropatías de origen nutricional, a menudo dolorosas, también se han descrito en la infección por VIH; la infección por herpes zóster es tan frecuente que la neuralgia postherpética es una entidad bien conocida en los pacientes con sida (Pardo et al 2001). Por último, el tratamiento antirretrovírico de gran actividad (HAART) con ddI (2´,3´-dideoxiinosina), ddC (2´,3´-dideoxicitidina) y d4t (estavudina) pueden conducir al desarrollo de neuropatías dolorosas (Luciano et al 2003). No es posible distinguir, en función de la presentación clínica, si la neuropatía es consecuencia de la enfermedad vírica o del tratamiento antirretrovírico (Pardo et al 2001). En pacientes no tratados, la polineuropatía sensitiva dolorosa es, a menudo, una manifestación de la enfermedad en estadio avanzado, mientras que la neuropatía de origen tóxico está aumentando su prevalencia en los países occidentales, presentándose en pacientes con una afectación inmunológica relativamente discreta.

Varios estudios revelan la existencia de una hipoestesia al calor y al frío en la neuropatía secundaria al VIH, así como la elevación de los umbrales para el dolor al calor (Bouhassira et al 1999, Martin et al 2003), todo ello correlacionándose con una disminución de la densidad de fibras epidérmicas (Polydefkis et al 2002). La densidad de fibras epidérmicas se correlaciona inversamente con el dolor (Polydefkis et al 2002); así pues, la afectación sensitiva en la prueba cuantitativa somatosensorial «thermotest», era mayor en los pacientes con una neuropatía dolorosa (Martin et al 2003); esto sugiere que las fibras amielínicas participen en la génesis del dolor, debido a un grado de afectación más intenso.

Neuroborreliosis

La infección por *Borrelia burgdorferi* puede causar lesiones neuropáticas multifocales, tanto a nivel periférico como central. Esta enfermedad en su forma de presentación de oligoartritis se conoce como enfermedad de Lyme, tras una epidemia en Lyme, Connecticut, en la década de 1970, y se identificó entonces *B. burgdorferi* como el agente infeccioso causal, así como su asociación con diversos trastornos neurológicos. En Europa, la meningopolineuritis linfocítica transmitida por garrapatas o síndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth, se conoce desde 1920 (Halperin 2003).

La fase inicial de la enfermedad, esto es, en el primer mes posterior a la picadura de la garrapata, se caracteriza por fiebre y eritema migratorio. En la segunda fase, el eritema persiste y se asocia con afectación neurológica y cardíaca.

Éstas consisten en meningitis linfocítica, polineuritis de los pares craneales y una polirradiculoneuritis. La radiculitis sensitiva dolorosa de localización torácica está bien descrita; las plexopatías braquial y lumbar así como la neuropatía periférica producen, con frecuencia, dolor neuropático. Estas alteraciones suelen resolverse transcurridos unos 6 meses, sin instauración de un tratamiento específico. La tercera fase de la enfermedad, que se produce entre varios meses o años tras la infección inicial, se caracteriza por artritis, alteraciones en el sistema nervioso central (encefalopatía, ataxia cerebelosa, paraparesia espástica y, en ocasiones, otras lesiones) y una polineuropatía periférica que, a menudo, es dolorosa. En la mayoría de los pacientes, la neuropatía se autolimita tras varios meses de tratamiento antibiótico.

El tratamiento antibiótico parenteral está indicado en los estadios iniciales de la enfermedad. Las indicaciones para iniciar el tratamiento con corticoides no están claras, pues no está demostrado un papel concreto en la polirradiculoneuropatía dolorosa.

Eritermalgia (eritromelalgia)

La eritermalgia (también conocida como eritromelalgia) es una enfermedad infrecuente caracterizada por la aparición de dolor y enrojecimiento y calor en las extremidades. La mayoría de pacientes padecen una forma adquirida de la enfermedad que, a veces, se asocia con la policitemia vera, mientras que un pequeño porcentaje padece una forma hereditaria de la enfermedad, producida por una mutación del *SCN9A*, el gen codificador del canal de sodio $Na_v1.7$ (Yang et al 2004). Los síntomas característicos se agravan con el calor, y así, los pacientes refieren alivio al aplicar frío en la extremidad. Muchos de ellos refieren dolor durante las crisis provocadas por un aumento de la temperatura ambiental, actividad física, alcohol o durante el sueño. En más del 80% se afectan los pies, y aproximadamente en el 25%, las manos (Davis et al 2000). Existen evidencias de que la mayoría de los pacientes tiene una neuropatía de fibras pequeñas como causa responsable del dolor (Davis et al 2003, Ørstavik et al 2003).

Pie de las trincheras (neuropatía secundaria al frío)

Las lesiones por frío sin congelación (pie de las trincheras) se caracterizan por necrosis tisular y lesión del nervio periférico. A menudo, se producen tras una inmersión prolongada de las extremidades en agua fría o nieve. Se describen en mendigos, montañeros y soldados. Jorum (en una comunicación personal) estudió cadetes de la Marina que desarrollaron una neuropatía por pie de las trincheras tras un viaje en barco al descubierto por el Atlántico en la costa Norte de Noruega durante el invierno. Encontró signos compatibles con una neuropatía de fibras pequeñas y una hiperalgesia selectiva al frío (Tabla 62.1), posiblemente en relación con una sensibilización crónica de los nociceptores sensitivos al frío.

Neuropatías tóxicas por metales y otras sustancias

Aunque muchos metales pesados y otros tóxicos producen a menudo neuropatías periféricas, la mayoría no tienen características dolorosas. De las que cursan con dolor, la más frecuente es la producida por arsénico (Cuadro 62.1).

Neuropatías tóxicas secundarias a fármacos

Existen muchos fármacos potencialmente productores de neuropatías periféricas, pero el dolor no es un rasgo destacado en estos cuadros. Las neuropatías clásicamente dolorosas son las producidas por isoniazida y antirretrovíricos, descritos anteriormente. En el Cuadro 62.1 se citan otras causas menos frecuentes.

Neuropatías carcinomatosas (paraneoplásicas)

En los pacientes con cáncer son bastante frecuentes las neuropatías sensitivomotoras de intensidad moderada, especialmente las que se asocian con una pérdida importante de la masa corporal. Las neuropatías paraneoplásicas verdaderas son infrecuentes. De las diversas neuropatías paraneoplásicas descritas (Grisold & Drlicek 1999), la más frecuente –la neuropatía sensitiva subaguda– es la que suele cursar con dolor (Posner 1995).

De forma característica, los pacientes presentan dolor urente y parestesias, a menudo asimétricas inicialmente, y más intensas en las extremidades superiores; en todas las variantes hay una pérdida de la sensibilidad. El tumor subyacente suele ser, alrededor del 90% de casos, de células pequeñas pulmonares, y con menor frecuencia, otros tumores como el linfoma o los tumores de mama, gástrico, esofágico, prostático y uterino.

A pesar de observarse una fuerte asociación entre las neuropatías paraneoplásicas y ciertos autoanticuerpos, es desconocido el papel que éstos desempeñan en la patogenia.

Axonopatías distales centrales y periféricas

Actualmente, se sabe que ciertas patologías pueden tener un efecto diferencial sobre los axones periféricos y centrales. Hay varias referencias sobre el proceso de *dying back* o axonopatía distal, y es probable que sea un patrón común en las neuropatías periféricas en las que la degeneración axonal es la patología primaria. El fenómeno de la axonopatía distal se observó en numerosas neuropatías experimentales, por ejemplo las produdidas por fosfato de triortocresilo y acrilamida (LoPachin et al 2003).

En los seres humanos, la información anatómica concerniente a los procesos centrales de las neuronas sensoriales primarias es bastante más difícil de objetivar que para los axones periféricos, pero hay evidencia fisiológica de que los procesos centrales pueden verse selectivamente afectados en algunas enfermedades, por ejemplo, en la neuropatía mieloóptica subaguda (NMOS) causada por la intoxicación por clioquinol en Japón, y en la paraplejía espástica hereditaria (Thomas 1982). Un patrón más habitual de axonopatía distal es, probablemente, el que afecta a ambos axones central y distal, pero se produce una recuperación diferenciada de la función en los axones periféricos y centrales, como probablemente sea el caso de la NMOS, en la que hay una mala resolución de los síntomas dolorosos tras la retirada de la toxina, y de igual forma en los pacientes con deficiencia de vitamina E, en los que se producen cambios electrofisiológicos diferenciales selectivos. En las neuropatías distintas de la NMOS, la implicación de la distinta vulnerabilidad y recuperación en relación con el dolor no está aclarada.

MONONEUROPATÍAS Y MONONEUROPATÍAS MÚLTIPLES

Las observaciones clínicas y anatomopatológicas de las mononeuropatías han llamado la atención sobre varios mecanismos subyacentes potencialmente importantes, sobre la producción de síntomas dolorosos y que también tendrían su relevancia en la producción de dolor en algunas polineuropatías. La transección del nervio con la formación del neuroma y otros tipos de traumatismos nerviosos se tratan en otro capítulo del libro, pero a continuación se expondrán brevemente las neuropatías por atrapamiento.

Neuralgia postherpética

Definición y descripción

La neuralgia postherpética es una de las alteraciones más frecuentes en las clínicas del dolor. No hay una definición comúnmente aceptada de la neuralgia postherpética. Un hecho que pasa a menudo desapercibido es que la intensidad de la neuralgia postherpética tiende a disminuir con el tiempo, y puede dejar de causar molestias

tras muchos meses o incluso años más tarde. No hay, en general, cambios cualitativos entre el dolor del herpes agudo y el de la neuralgia postherpética. Además, no hay un punto distintivo en la historia natural de la enfermedad tras la curación y cese del exantema, sino un descenso gradual del dolor. Así, las distintas fases de la enfermedad tienen una duración un tanto arbitraria. A partir de los 3 meses posteriores a la curación de la erupción herpética aguda, el dolor presentado se considera como un cuadro de neuralgia postherpética (Watson et al 1988), y la mayoría de los estudios sobre fármacos antivirales toman como referencia este momento (Dworkin et al 1997).

El sitio más común del herpes zóster y neuralgia postherpética son los dermatomas medio torácicos y la rama oftálmica del nervio trigémino, pero puede aparecer en cualquier dermatoma. Las mujeres se afectan más que los hombres en una proporción de 3:2 (Watson et al 1988).

Es raro que la erupción del herpes zóster sea completamente indolora en las personas de media edad o en las personas mayores. Se ha descrito dolor previo a la erupción hasta de 3 semanas de duración, aunque es poco frecuente el dolor de más de 2 días de evolución antes del eritema. La neuralgia herpética aguda suele ser intensa (Fig. 62.12). No tiene unas características distintivas con la neuralgia aguda, y se solapa con la neuralgia postherpética, sin apreciarse cambios cualitativos diferenciadores. El dolor suele ser de dos tipos: un dolor continuo descrito como urente, muy vivo, intenso o desgarrante, o bien dolores paroxísticos superpuestos, de tipo punzante o similar a descargas eléctricas. Ambos dolores, continuo y paroxístico, pueden sucederse a lo largo de todo el dermatomo afectado, pero habitualmente se concentran en una parte del dermatoma, sobre todo tras un período de tiempo superior a los 6 meses.

El dolor va acompañado, a menudo, de una sensibilidad desagradable de la piel, que es más intensa en la zona correspondiente al dermatomo. Las cicatrices mismas tienden a ser hipoestésicas, pero en otras localizaciones hay hiperestesia y diversas formas de dolor inducido por estímulos (Watson et al 1988). Los estímulos mecánicos suelen exacerbar el dolor continuo subyacente, y la mayoría de pacientes pueden distinguir entre el dolor inducido por estímulos por la calidad del dolor intenso continuo independiente de los estímulos. Estas sensaciones provocadas constituyen la parte más incómoda de la neuralgia postherpética, según muchos pacientes. Se describen por lo menos tres tipos de hiperalgesia mecánica: el dolor desencadenado por el tacto, la hiperalgesia a los pinchazos y la hiperalgesia por presión. Mientras que los dolores desencadenados por el tacto son los más prevalentes, se pueden encontrar estos tipos de hipersensibilidad en varios grados en ciertos pacientes (Pappagallo et al 2000). En este grupo de pacientes, el dolor suele producirse por el contacto de la ropa y la tensión de la piel durante el movimiento. Aunque la hiperalgesia mecánica también se produce en otros dolores neuropáticos, es una característica destacada de la neuralgia postherpética (Tabla 62.1).

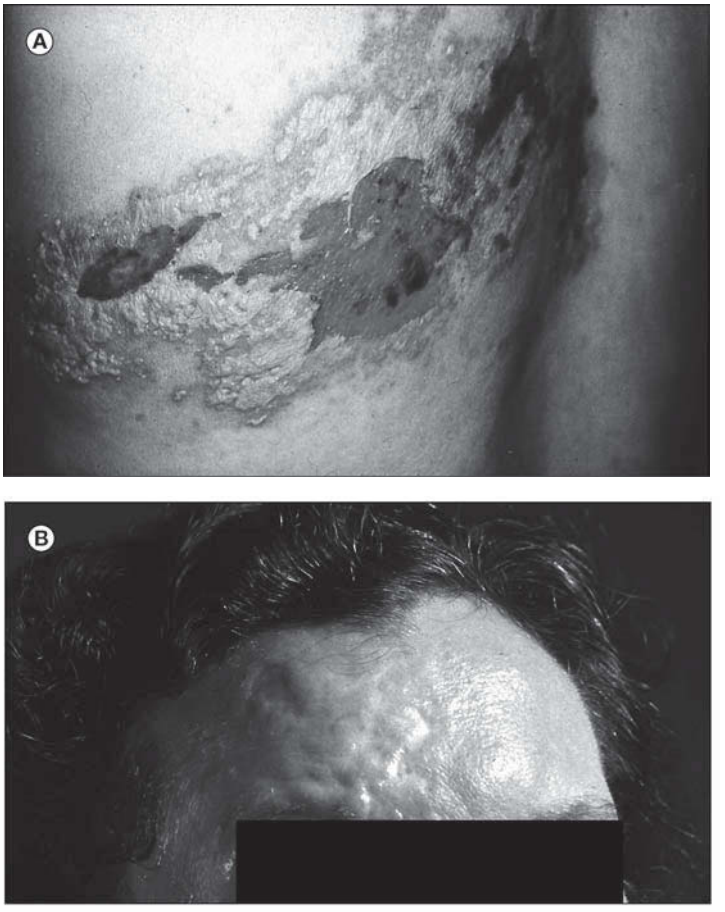


Fig. 62.12•A Exantema agudo del herpes zóster troncular. **B** Cicatrices tras un herpes zóster localizado en la primera rama del nervio trigémino.
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

Incidencia e historia natural de la neuralgia postherpética

En trabajos recientes, se ha demostrado que el riesgo de desarrollar una neuralgia tras un herpes zóster es inferior al que inicialmente se estimó. La incidencia de zóster en la población general inmunodeprimida se sitúa en torno al 0,2% en las personas menores de 50 años, pero aumenta hasta el 1% en las mayores de 80 años (Kost & Straus 1996). El riesgo de neuralgia postherpética también aumenta con la edad (Kost & Straus 1996), y los datos obtenidos de pacientes en el brazo de placebo de los ensayos antivirales sobre el herpes zóster muestran que refirieron dolor en torno el 10% de los individuos a los 3,6 meses (Jackson et al 1997). Los estudios prospectivos muestran que la incidencia del dolor postherpético disminuye continuamente hasta pocos casos a lo largo del primer año posterior al herpes zóster. En un estudio realizado sobre 400 pacientes, el dolor aparecía a los 3 meses en menos del 2% de los pacientes menores de 60 años, pero en el 10% de los que superaban esta edad (Helgason et al 2000). Tras 1 año, ninguno de los pacientes del grupo de edad joven refirió dolor intenso, y el porcentaje descendía hasta el 3% en el grupo de mayor edad. En otro estudio sobre 100 pacientes, más del 90% de ellos referían dolor durante la erupción cutánea aguda, pero el dolor y la hiperalgesia estuvieron presentes sólo en el 25% de los pacientes a los 3 meses, y en el 12% a los 6 meses (Haanpää et al 2000). Los resultados positivos o negativos eran independientes de la edad, del sexo o del dermatomo afectado. Otro estudio sobre el pronóstico de la neuralgia postherpética mostró que en los pacientes con una duración prolongada de la neuralgia postherpética en el momento de la presentación, tendían a empeorar, y en algunos pacientes en los que el dolor aparecía gradualmente, empeoraban a pesar de los intentos para aliviarlo (Watson et al 1991b). Sin embargo, en los pacientes con una neuralgia postherpética definida como dolor persistente y superior a los 3 meses siguientes de la desaparición del exantema, se encontró que más del 50% –ya sea en ausencia o en presencia de dolor– había disminuido hasta un grado discretamente molesto en una media de 3 años de seguimiento (Watson et al 1991b). Más de la mitad de estos pacientes había tenido una neuralgia postherpética durante

más de 1 año tras la primera evaluación. Dada la progresiva reducción del dolor tras un episodio de herpes zóster, es difícil valorar el efecto del tratamiento preventivo de la neuralgia postherpética.

Patología y patogénesis del dolor

Existen escasos estudios anatomopatológicos sobre la neuralgia postherpética. Head & Campbell (1990) fueron los primeros en mostrar las alteraciones a nivel de los ganglios de la raíz dorsal y raíces sensitivas, pero de 21 pacientes sólo uno padecía una neuralgia postherpética. Lhermitte & Nicholas (1924) estudiaron a un paciente con mielitis aguda por herpes zóster, en el que observaron cambios inflamatorios y hemorrágicos en los ganglios de la raíz dorsal, raíces posteriores y nervios periféricos, con desmielinizacion y degeneración axonal. Denny-Brown et al determinaron importantes infiltraciones linfocíticas en las zonas de inflamación (Denny-Brown et al 1944). En la biopsia realizada al inicio y tras la aparición de la erupción aguda, se encontró únicamente en algunos pacientes una degeneración walleriana, seguida de cambios fibróticos marcados, conduciendo todo ello a una depleción importante de las fibras mielínicas, con preservación de las fibras mielínicas pequeñas (Zachs et al 1964).

En estudios realizados en autopsias, el grupo de Watson estudió la médula espinal, ganglios de la raíz dorsal, raíces dorsales y nervios periféricos de cinco pacientes, tres de los cuales presentaban una neuralgia postherpética intensa y persistente, y dos no habían tenido dolor (Watson et al 1991a). La atrofia del asta dorsal sólo se encontró en los pacientes con neuralgia postherpética. En todos los pacientes, los nervios periféricos mostraban una pérdida importante de mielina y axones. En estos nervios, había una pérdida relativa de las fibras mielínicas gruesas. Las raíces dorsales de todos los pacientes con neuralgia postherpética y en un paciente sin dolor mostraban una pérdida de mielina y axones, pero en el otro paciente libre de dolor la raíz dorsal era normal. Se determinaron los niveles de la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en dos pacientes con neuralgia postherpética. En las raíces de los ganglios dorsales afectados había una ausencia de tinción, que se observaba a nivel del asta dorsal.

No se realizaron determinaciones cuantitativas de las fibras amielínicas en ningún estudio, por lo que se desconoce el grado de afectación de estas aferencias amielínicas en dichos trabajos. Otro dato de interés añadido es el hallazgo, en un paciente afectado de neuralgia postherpética en los 22 meses anteriores a su fallecimiento, de importantes cambios inflamatorios, con una infiltración linfocítica bilateral en las raíces de los ganglios dorsales de cuatro segmentos adyacentes y en sus respectivos nervios periféricos; todo ello es sugestivo de que, en algunos pacientes, se produce un proceso inflamatorio continuado tras el episodio agudo de herpes zóster. La presencia de inflamación persistente en un paciente con un intervalo prolongado de tiempo tras el episodio de herpes zóster agudo puede indicar una infección continuada de baja intensidad, y puede ser una característica de los pacientes con un dolor que empeora progresivamente. Mientras, los estudios anatomopatológicos no han mostrado de forma inequívoca cambios específicos presentes en pacientes con neuralgia postherpética, y ausencia de los mismos en pacientes sin dolor, que puedan aportar información clave para el mecanismo del dolor. La pérdida preferente de las fibras mielínicas gruesas parece ser una característica común en ambos pacientes, con y sin neuralgia postherpética.

Está claro que los cambios en el sistema nervioso central y periférico contribuyen al dolor, y varias líneas de trabajo sugieren que los mecanismos responsables del dolor en la neuralgia postherpética son heterogéneos. Basándose en los experimentos psicosociales, en la determinación de la función de las fibras C y en las biopsias cutáneas, se han reconocido varios subtipos, aunque muchos componentes de estas diferentes patologías pueden coexistir en un mismo individuo (Fields et al 1998). Un grupo de pacientes con neuralgia postherpética presentan una sensibilización alterada crónica de los nociceptores cutáneos amielínicos (nociceptores irritables). Dichos pacientes, tienen de forma característica un déficit sensitivo mínimo, una respuesta de provocación normal, un dolor intenso tras la aplicación de un parche de capsaicina en el dermatoma afectado y un alivio efectivo del dolor durante el bloqueo local anestésico periférico. Muchos de ellos también presentan un dolor desencadenado por el tacto, con una pérdida relativamente discreta de la inervación cutánea tal como se determina en las biopsias de piel. Otros pacientes muestran dolor asociado con una pérdida importante de las funciones de las fibras pequeñas y una preservación, aunque parcial, de las funciones de las fibras gruesas. En dichos pacientes, las sensaciones térmicas están gravemente alteradas, pero los estímulos con luces móviles también pueden producir dolor. En la actualidad, no está aclarado el modo en que se genera el dolor en estos pacientes. Una posibilidad es que se mantenga por descargas de nociceptores ectópicos que han perdido su conexión con la piel. Incluso aunque los estudios en animales muestran que es poco probable que se produzcan reordenaciones anatómicas de las terminales centrales de las aferencias primarias tras la axotomía periférica, no debe descartarse la posibilidad que la inflamación de la médula espinal o que la zona de entrada en la raíz dorsal modifique la conexión de las terminales aferentes primarias. Si la desaferenciación es todavía más pronunciada y va acompañada de una pérdida importante y extensa de fibras pequeñas y gruesas, puede aparecer un dolor continuo sin hiperalgesia. En este grupo, el dolor se debe, posiblemente, a un incremento de la sensibilidad de las neuronas centrales desaferenciadas.

Mononeuropatía diabética y amiotrofia

Las mononeuropatías se observan con mayor frecuencia en los diabéticos que en la población general, afectando sobre todo a los nervios motores de los músculos extraoculares, pero también a nervios periféricos aislados, incluyendo los nervios mediano, cubital, femoral y cutáneo lateral del muslo. Es especialmente interesante el hecho que aproximadamente la mitad de los pacientes con lesiones agudas del tercer, cuarto y sexto par craneal presentan dolor, que puede preceder a la parálisis ocular en varios días (Zorilla & Kozak 1967). La más habitual es la parálisis del tercer par craneal, acompañada de una discreta afectación pupilar. El dolor es percibido alrededor o posterior al ojo, y puede ser intenso. Debido a que no hay fibras somatosensoriales en estos nervios, ¿dónde se origina el dolor? Una posibilidad es que las lesiones afecten a los *nervi nervorum*, produciendo dolor, y que los pares craneales motores contengan fibras sensoriales amielínicas, presumiblemente del nervio trigémino, que irrigan los músculos oculares con nociceptores, y emplean el nervio motor como una ruta adecuada. En relación con las lesiones agudas nerviosas periféricas, el dolor es un síntoma frecuente, aunque transitorio. Thomas informó de un paciente diabético con una parálisis aguda del nervio radial, que fue precedida por un dolor intenso en la parte superior del brazo, pero sin presentar dolor distalmente. La biopsia fascicular del nervio a nivel de la parte superior del brazo mostró únicamente fibras mielínicas de regeneración de pequeño diámetro, y los vasos endoneurales mostraron cambios compatibles con una microangiopatía diabética (Dyck & Thomas 1999). Este caso es nuevamente sugestivo de que el origen del dolor es consecuencia de la actividad de los *nervi nervorum*, también conocido como dolor neural troncular (Asbury & Fields 1984).

Los estudios necrópsicos anatomopatológicos realizados sobre la mononeuropatía diabética muestran un nervio retroorbitario engrosado, con cambios degenerativos en las partes centrales del nervio, y degeneración walleriana distal. Se considera que esta lesión tiene un origen vascular, según los cambios arteriolares observados, aunque no se observó ninguna oclusión vascular. Se realizó la autopsia en un paciente tras un mes del inicio de una parálisis del tercer par craneal, con un antecedente de parálisis transitoria del tercer par contralateral 3 años antes (Asbury et al 1970). Las alteraciones en el nervio afectado de forma aguda eran relevantes en las partes centrales del nervio, y consistían principalmente en una desmielinización. El nervio contralateral previamente afectado estaba estructuralmente normal.

La amiotrofia diabética, también conocida como neuropatía diabética proximal dolorosa, es una neuropatía asimétrica de predominio motor, a veces en relación con un mal control de la diabetes, que afecta a los diabéticos de mediana y avanzada edad (Dyck & Thomas 1999, Said et al 2003). En un estudio clínico y anatomopatológico, se encontró una asociación de los cambios inflamatorios y lesiones isquémicas con una vasculitis de los vasos del epineuro y del perineuro. También se acompañaba de una neuropatía axonal mixta y desmielinizante, con una degeneración de los axones amielínicos, conjuntamente con signos de regeneración. Los infiltrados inflamatorios en el perineuro y el endoneuro eran frecuentes. Los hallazgos se consideraban relacionados con un mecanismo isquémico secundario a la oclusión de los vasos sanguíneos (Said et al 1997). En vista del marcado componente inflamatorio, es probable que el dolor sea otro ejemplo de dolor mediado por los *nervi nervorum*, dolor neural troncular.

Neuropatías por atrapamiento

Las neuropatías por atrapamiento de los nervios sensitivos o mixtos, como el síndrome del túnel carpiano, suelen caracterizarse por presentar en los estadios iniciales parestesias y dolor (Mumenthaler et al 1998). El atrapamiento nervioso suele producirse en canales fisiológicamente estrechos (Stewart 1999). El atrapamiento de las raíces espinales y ganglios de las raíces dorsales también puede deberse a la herniación de un disco. Morfológicamente, las lesiones por atrapamiento lesionan primero las fibras mielínicas (Dyck & Thomas 2005), con una desaparición por vecindad de las fibras mielínicas únicamente en las lesiones graves, en las que se preservan únicamente las fibras C. El dolor local y la sensibilidad a la palpación en el punto del atrapamiento nervioso en la mayoría de pacientes es debido, probablemente, a un dolor troncular nervioso mediado por los *nervi nervorum*, como se comentó en relación con la mononeuropatía diabética. Las parestesias no dolorosas en las neuropatías por atrapamiento reflejan, presumiblemente, una actividad refleja en las fibras mielínicas lesionadas (Nordin et al 1984).

La explicación del dolor en las neuropatías por atrapamiento (distinto del dolor neural troncular) es más difícil. El dolor intenso, a veces de características urentes, es un síntoma frecuente (aunque, habitualmente, en forma de episodios breves) en los casos de síndrome del túnel carpiano de grado electrofisiológico leve; en ellos, la conducción de las fibras mielínicas estaba discretamente afectada, por lo que resulta difícil una lesión de las fibras C. En el síndrome del túnel carpiano, la intensidad media del dolor se correlaciona inversamente con el umbral de detección para el calor del dedo índice, compatible con una afectación de las fibras amielínicas (Lang et al 1995).

La neuralgia de Morton es un ejemplo de una grave neuropatía por atrapamiento, con una histología típica, en la cual se produce una compresión del nervio digital plantar a nivel de las cabezas metatarsianas del pie. En los nervios extensamente afectados, muchas fibras mielínicas sufren una interrupción a nivel de la zona de compresión, originándose un nervio formado casi exclusivamente por fibras C. Sin embargo, las explicaciones sobre la patogénesis del dolor basándose en estos hallazgos deben tener en cuenta el hecho de que es frecuente encontrar cambios similares en nervios de grupo control en personas que no han padecido nunca este tipo de neuralgia.

Los vasos sanguíneos también pueden causar irritación y compresión de los nervios periféricos, y presentarse con un dolor episódico tras maniobras de provocación. Estas características se producen en el síndrome de compresión torácica, en las fístulas y varices (Fig. 62.13), o en la compresión por trombosis venosa del nervio ciático (Bendszus et al 2003). La RM es la técnica de elección para establecer el diagnóstico definitivo de dichas enfermedades (Koltzenburg & Bendszus 2004).

Neuropatías isquémicas y vasculíticas

Las neuropatías vasculíticas pueden dividirse en dos grupos: afectación nerviosa que forma parte de una enfermedad sistémica, o bien neuropatías vasculíticas no sistémicas (Collins & Periquet 2004). Entre las vasculitis, la panarteritis nodosa y el síndrome de Churg-Strauss, clásicamente, cursan con dolor, probablemente relacionado con un sustrato isquémico-microangiopático (Seo et al 2004), y algunas presentan una neuropatía de fibras pequeñas (Said 1999).

Los signos clínicos de la neuropatía sensitiva están presentes en el 87,5% de pacientes a los que se les realiza una amputación debido a una enfermedad ateromatosa de los grandes vasos, y en estos pacientes se observa una pérdida de las fibras mielínicas, con una desmielinización segmentaria, remielinización y degeneración walleriana en los nervios (Eames & Lange 1967). La isquemia de los nervios de la extremidad puede, evidentemente, asociarse a una isquemia de estructuras no neurales, que podría ser el origen del dolor, más que los cambios neuropáticos.

Neuralgia amiotrófica

La neuralgia amiotrófica o neuropatía del plexo braquial criptogénica es una enfermedad caracterizada por un inicio brusco de dolor intenso alrededor de la cintura escapular o en los brazos, a menudo con una distribución troncular, acompañada de debilidad muscular en la extremidad en las 2 semanas posteriores. Se observa con una frecuencia de, aproximadamente, 1-2/100.000 personas (Rubin 2001). El dolor se distribuye con mayor frecuencia alrededor de la articulación del hombro y en la extremidad superior, pero puede afectar a los músculos distales. Una minoría de pacientes refiere una enfermedad leve, posiblemente viral, como precedente. La parálisis subsiguiente es muy variable en cuanto a importancia y duración, pero lo habitual es una recuperación satisfactoria a los 2 años. Se conoce poco sobre la anatomopatología de esta enfermedad, e incluso se desconoce si el sitio de la lesión inicial se sitúa a nivel de las raíces del plexo braquial o más distalmente, aunque la distribución parcheada favorece la afectación del plexo y de sus ramas, más que las raíces, en la mayoría de pacientes (Rubin 2001). El tiempo de evolución de las lesiones leves sugiere una desmielinización sin interrupción axonal, mientras que las lesiones importantes indican que se ha producido, probablemente, una degeneración axonal. Se ha sugerido que, en algunos pacientes, las raíces edematosas pueden sufrir un atrapamiento en el foramen de salida cervical, y así causar dolor radicular. Existen formas familiares infrecuentes de esta enfermedad. La neuralgia amiotrófica hereditaria es una forma autosómica dominante de neuropatía focal recurrente,

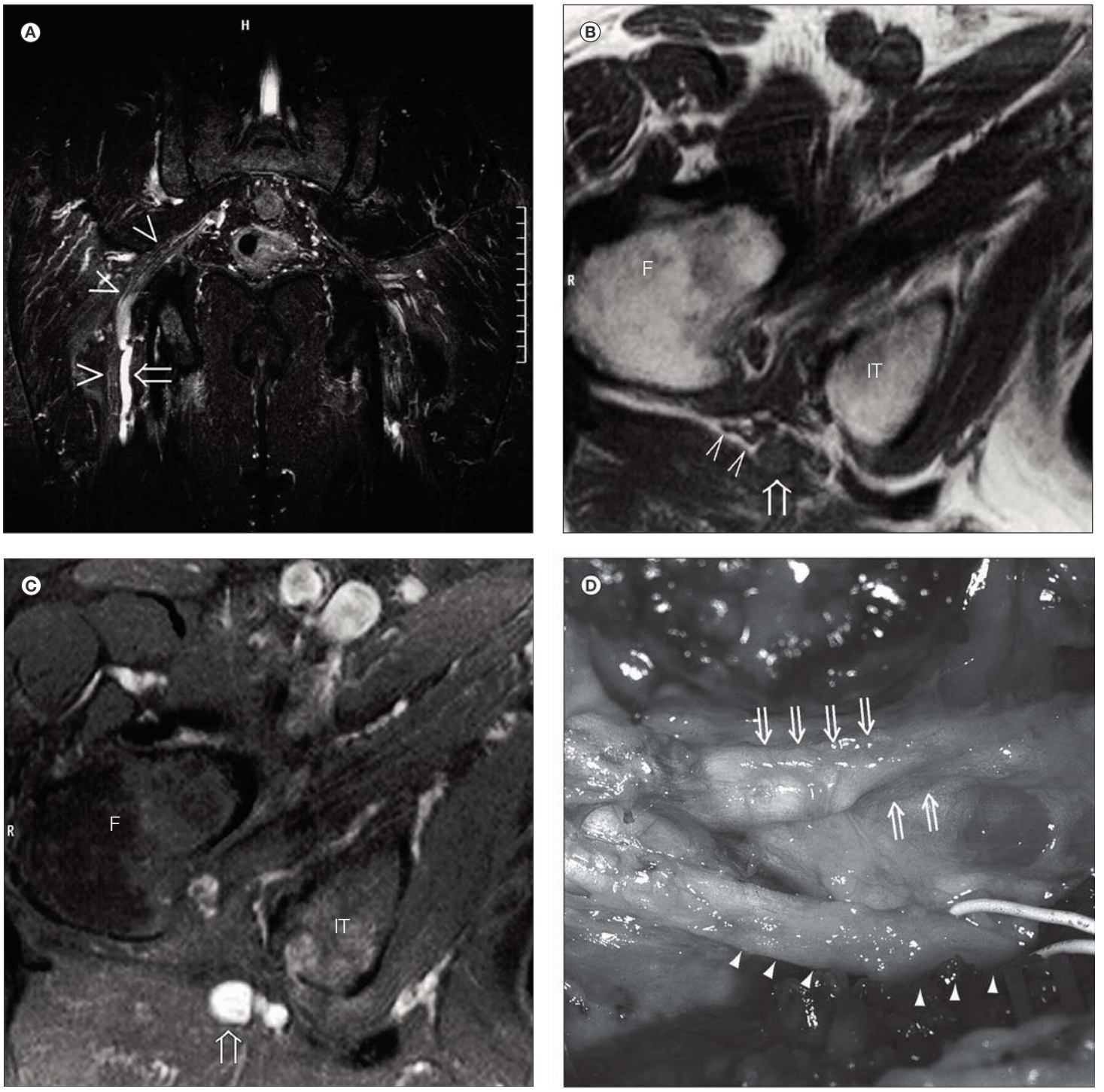


Fig. 62.13•Compresión vascular dolorosa del nervio ciático. **A** Imagen coronal potenciada en T2 con supresión grasa, de la pelvis y de la zona proximal del muslo, que muestra una estructura tubular hiperintensa con escotaduras focales (flecha) que contacta directamente con el nervio ciático a nivel medial (*puntas de flecha*). En las imágenes axial **B** potenciada en T1, sin realce, y **C** con saturación grasa, y realzada por el contraste, se muestra un intenso refuerzo del contraste de la estructura tubular (flecha), localizada posterior y medialmente al nervio ciático (puntas de flecha en B) a nivel del músculo piriforme (F, fémur; IT, tuberosidad isquiática). **D** Visión intraoperatoria que muestra el estrecho contacto entre la vena varicosa (retirada con un asa, *puntas de flechas*) y el nervio ciático (las cuatro flechas largas), produciendo un aplanamiento focal del nervio (*las dos flechas largas*). La cirugía descompresiva alivia el dolor. (Reimpresión de Bendszus et al 2003. Copyright 2003 Lippincott Williams & Wilkins.)

(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

caracterizada clínicamente por episodios agudos y recurrentes de neuropatía del plexo braquial, con debilidad muscular y atrofia, precedidas de un dolor severo en el brazo afectado. Hay evidencias de una heterogeneidad genética, pues ciertas variantes involucran al locus génico *17q25*, mientras que otras, no (Kuhlenbaumer et al 2001).

Plexopatía por radiación y carcinomatosis

Plexo braquial

Tanto el cáncer como su tratamiento pueden producir una variedad de complicaciones neurológicas periféricas (Posner 1995). Con gran diferencia, los tumores que con mayor frecuencia causan diseminación metastásica al plexo braquial son los de pulmón y los de mama. Otros tumores menos frecuentes son el linfoma, el melanoma y el sarcoma. Se afectan preferentemente los troncos y divisiones distales, y ello es debido a la proximidad de esta parte del plexo con el grupo lateral de ganglios linfáticos axilares. Esto difiere de la plexopatía por radiación, en la que la parte superior del plexo (inervación de C5 y C6) es la que suele afectarse en mayor grado, probablemente en relación con la corta longitud de los troncos inferiores en el campo de radiación, y por el efecto protector de la clavícula. En el síndrome de Horner es habitual la invasión tumoral, y es muy infrecuente la asociación con una lesión por radiación.

El dolor es, prácticamente, un síntoma de presentación constante en la invasión carcinomatosa del plexo braquial, y normalmente se describe como una sensación difusa alrededor del hombro y codo, así como en el lado interno del antebrazo y en la mano. A menudo, es intenso y refractario al tratamiento. El edema del brazo, secundario a un linfedema, es de carácter leve o está ausente; a diferencia de la plexopatía por radiación, que casi siempre va acompañada de edema. Esto también es válido para la plexopatía lumbosacra (Jaeckle et al 1985). La plexopatía por radiación y la plexopatía secundaria a diseminación o recaída tumoral pueden coexistir en un mismo paciente.

La plexopatía por radiación es poco frecuente si se administra una dosis inferior a 60 Gy. El intervalo entre la finalización de la radioterapia y el inicio de los síntomas varía entre 3 meses y 26 años (media de 6 años).

Los cambios electrofisiológicos pueden ayudar a distinguir los dos tipos de afectación: las descargas mioquímicas en el EMG son habituales en la plexopatía por radiación (Kimura 2001). Los estudios combinados con RM y la tomografía por emisión de positrones (PET) también son de utilidad, aunque la imagen no siempre proporciona un diagnóstico definitivo, y algunos pacientes requerirán una biopsia para diferenciar una invasión carcinomatosa de una lesión por radiación.

Plexo lumbosacro

La invasión tumoral del plexo lumbosacro se debe a la diseminación directa de las neoplasias primarias de pelvis en un 75% de casos. Se inicia entre 1 y 31 años posteriores a la radioterapia (media, 5 años). Se reconocen tres patrones comunes de afectación del plexo, la superior, la inferior y la global, pero también se describen diversas variantes raras y bien definidas (Chad 2003). Al igual que la plexopatía braquial maligna, el dolor es, a menudo, el síntoma precoz, seguido de los déficit sensitivomotores y edema de la extremidad.

El estudio con TC, RM o la combinación de ambas permite, en general, establecer el diagnóstico. Es muy habitual la diseminación del tumor hacia el sacro, y de ahí al espacio epidural; por tanto, en caso de sospechar esta patología debe incluirse la columna lumbosacra.

El pronóstico es peor que en la invasión maligna del plexo braquial, con una media de supervivencia de sólo 6 meses desde el momento del diagnóstico.

La plexopatía lumbosacra por radiación suele tener un inicio indoloro, presentándose como una debilidad distal progresiva que afecta al principio a la distribución L5-S1, más adelante se extiende en dirección proximal, y en la mayoría de pacientes aparece bilateralmente, aunque con un predominio asimétrico (Chad & Recht 1991).

La visualización es necesaria para asegurarse de que el déficit no se debe a una invasión maligna, y el EMG muestra clásicamente descargas mioquímicas en los músculos de la pierna afectados, y potenciales de fibrilación en los músculos paraespinales, reflejo de la extensión del campo de radiación. Ambos cambios son útiles para diferenciar la lesión producida por radiación, de la secundaria a invasión maligna.

Dolor secundario a tumores de los nervios periféricos

Los tumores benignos de los nervios periféricos (schwannomas y neurofibromas) a veces son dolorosos, con dolor local y sensibilidad a la palpación asociados a edema, dolor y parestesias irradiadas a la zona de distribución del nervio. El diagnóstico no es difícil en el caso de los nervios superficiales, pero los tumores benignos que afectan a nervios más profundos, a veces, plantean problemas diagnósticos y retrasos secundarios. Los neurinomas son clásicamente dolorosos, con proyección segmentaria, y pueden producir signos de compresión medular o de la cola de caballo (Fig. 62.14).

Los tumores malignos de los nervios periféricos casi siempre se originan a partir de las células de Schwann. Son excepcionalmente infrecuentes, salvo en pacientes con neurofibromatosis, en los que su incidencia se sitúa en torno al 4%. La forma de presentación característica es el dolor así como un edema rápidamente progresivo, y un déficit que sigue la distribución del nervio afectado. El pronóstico es sombrío.

CONCLUSIÓN

A pesar de los importantes avances en la comprensión de la neurobiología del dolor y las enfermedades de los nervios periféricos, los mecanismos cruciales de la generación del dolor en las neuropatías son desconocidos. Los estudios experimentales en modelos animales sobre el dolor neuropático continúan aportando puntos de vista interesantes, pero su importancia y aplicación en los seres humanos distan mucho de ser aclaradas. Los estudios realizados en seres

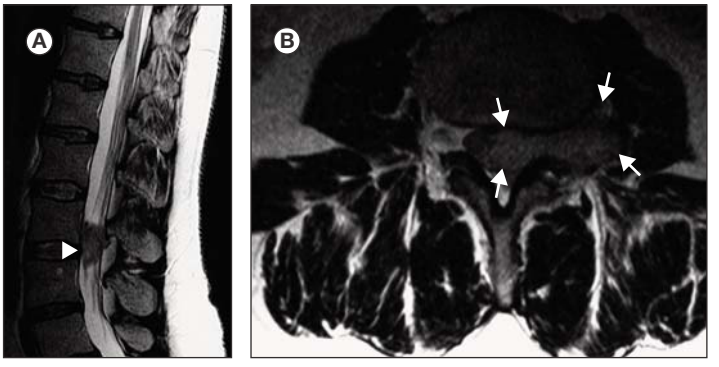


Fig. 62.14• Imágenes sagital **A** y axial **B** de resonancia magnética de un neurinoma, con el aspecto característico en reloj de arena (flechas), en la zona lumbar de un paciente con atrofia dolorosa progresiva del músculo cuádriceps y dolor irradiado a la pierna.

humanos han empezado a aportar algo de luz sobre distintos mecanismos que no se habían considerado en los trabajos con animales. Así, los estudios de genética molecular identificaron mutaciones en las neuropatías hereditarias dolorosas; un ejemplo de ello es la identificación de una mutación del canal del sodio $Na_v1.7$, que constituye la primera canalopatía del nervio periférico. La complejidad de las técnicas morfológicas para el estudio de las fibras amielínicas en muestras de biopsia de piel ha demostrado su afectación en numerosas neuropatías. Los resultados microneurográficos muestran distintos subtipos funcionales de fibras C nociceptivas; los resultados obtenidos sugieren que la sensibilización de las aferencias insensibles mecánicas es la responsable de la generación del dolor y de la hiperalgesia mecánica en algunas de las enfermedades neuropáticas. Es necesario un conocimiento sobre los estudios realizados en pacientes con dolor neuropático, con el fin de establecer un tratamiento racional y específico. Los clínicos que tratan habitualmente a pacientes con dolor secundario a una enfermedad del nervio periférico son los primeros en admitir la existencia de un abanico de tratamientos inadecuados e impredecibles ofertados a este desafortunado grupo de pacientes.

Bibliografía

Archer A G, Roberts V C, Watkins P J 1984 Blood flow patterns in painful diabetic neuropathy. Diabetologia 27:563–567

Arnér S, Lindblom U, Meyerson B A et al 1990 Prolonged relief of neuralgia after regional anesthetic blocks. A call for further experimental and systematic clinical studies. Pain 43:287–297

Asbury A K, Fields H L 1984 Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis. Neurology 34:1587–1590

Asbury A K, Victor M, Dams R D 1963 Uremic polyneuropathy. Archives of Neurology 8:413–428

Asbury A K, Aldredge H, Hershberg R et al 1970 Oculomotor palsy in diabetes mellitus: a clinico-pathological study. Brain 93:555–566

Axelrod F B 2002 Hereditary sensory and autonomic neuropathies. Familial dysautonomia and other HSANs. Clinical Autonomic Research 12(suppl 1):I/2–I/14

Baxter D W, Olszewski J 1960 Congenital universal insensitivity to pain. Brain 83:381–393

Bendszus M, Rieckmann P, Perez J et al 2003. Painful vascular compression syndrome of the sciatic nerve caused by gluteal varicosities. Neurology 61:985–987

Bennett M 2001 The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain 92:147–157

Bonica J J 1990 Causalgia and other sympathetic reflex dystrophies. In: Bonica J J (ed) The management of pain. Lea and Febiger, Philadelphia, p 220–243

Bouhassira D, Attal N, Willer J C et al 1999 Painful and painless peripheral sensory neuropathies due to HIV infection: a comparison using quantitative sensory evaluation. Pain 80:265–272

Boureau F, Doubrere J F, Luu M 1990 Study of verbal description in neuropathic pain. Pain 42:145–152

Britland S T, Young R J, Sharma A K et al 1992 Acute and remitting painful diabetic polyneuropathy: a comparison of peripheral nerve fibre pathology. Pain 48:361–370

Brown M J, Martin J R, Asbury A K 1976 Painful diabetic neuropathy. A morphometric study. Archives of Neurology 33:164–171

Burchiel K J, Baumann T K 2004 Pathophysiology of trigeminal neuralgia: new evidence from a trigeminal ganglion intraoperative microneurographic recording. Case report. Journal of Neurosurgery 101:872–873

Campbell J N, Raja S N, Meyer R A et al 1988 Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. Pain 32:89–94

Campbell J N, Meyer R A, Raja S N 1992 Is nociceptor activation by α_1 adrenoreceptors the culprit in sympathetically maintained pain. APS Journal 13:344–350

Chabal C, Jacobson L, Russell L C et al 1992 Pain response to perineuromal injection of normal saline, epinephrine, and lidocaine in humans. Pain 49:9–12

Chad D A 2003. Disorders of nerve root and plexuses. In: Bradley W G, Daroff R B, Fenichel G M et al (eds) Neurology in clinical practice. Butterworth-Heinemann, Boston, p 2267–2298

Chad D A, Recht L D 1991 Neuromuscular complications of systemic cancer. Neurologic Clinics 9:901–918

Cline M A, Ochoa J, Torebjörk H E 1989 Chronic hyperalgesia and skin warming caused by sensitized C nociceptors. Brain 112:621–647

Collins M P, Periquet M I 2004 Non-systemic vasculitic neuropathy. Current Opinion in Neurology 17:587–598

Craig A D 2003 Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. Annual Review of Neuroscience 26:1–30

Cruickshank E K 1946 Painful feet in prisoners of war in the Far East. Lancet ii:369–381

Cuba Neuropathy Field Investigation Team 1995 Epidemic optic neuropathy in Cuba—clinical characterization and risk factors. New England Journal of Medicine 333(18):1176–1182

Cummins T R, Dib-Hajj S D, Waxman S G 2004 Electrophysiological properties of mutant $Na_v1.7$ sodium channels in a painful inherited neuropathy. Journal of Neuroscience 24:8232–8236

Daousi C, MacFarlane I A, Woodward A et al 2004 Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. Diabetic Medicine 21:976–982

Davis L E, Drachman D B 1972 Myeloma neuropathy. Successful treatment of two patients and review of cases. Archives of Neurology 27:507–511

Davis K D, Treede R-D, Raja S N et al 1991 Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. Pain 47:309–317

Davis M D, O'Fallon W M, Rogers R S III et al 2000 Natural history of erythromelalgia: presentation and outcome in 168 patients. Archives of Dermatology 136:330–336

Davis M D, Sandroni P, Rooke T W et al 2003 Erythromelalgia: vasculopathy, neuropathy, or both? A prospective study of vascular and neurophysiologic studies in erythromelalgia. Archives of Dermatology 139:1337–1343

Delatycki M B, Williamson R, Forrest S M 2000 Friedreich ataxia: an overview. Journal of Medical Genetics 37:1–8

Denny-Brown D, Adams R D, Fitzgerald P J 1944 Pathologic features of herpes zoster: a note on 'geniculate herpes'. Archives of Neurology and Psychiatry 77:337–349

Dworkin R H, Carrington D, Cunningham A et al 1997 Assessment of pain in herpes zoster: lessons learned from antiviral trials. Antiviral Research 33:73–85

Dyck P J, Thomas P K 1999 Diabetic neuropathy. Saunders, Philadelphia

Dyck P J, Thomas P K 2005 Peripheral neuropathy. Saunders, Philadelphia

Dyck P J, Lambert E H, O'Brien P C 1976 Pain in peripheral neuropathy related to rate and kind of fiber degeneration. Neurology 26:466–471

Eames R A, Lange L S 1967 Clinical and pathological study of ischaemic neuropathy. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 30:215–226

Eide P K, Jorum E, Stubhaug A et al 1994 Relief of postherpetic neuralgia with the *N*-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. Pain 58:347–354

Fields H L, Rowbotham M C, Devor M 1997 Excitability blockers: anticonvulsants and low concentration local anesthetics in the treatment of chronic pain. In: Dickenson A, Besson J-M (eds) The pharmacology of pain. Springer Verlag, Berlin, p 93–116

Fields H L, Rowbotham M, Baron R 1998 Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. Neurobiology of Disease 5:209–227

Fruhstorfer H, Lindblom U 1984 Sensibility abnormalities in neuralgic patients studied by thermal and tactile pulse stimulation. In: von Euler U, Franzén O, Lindblom U et al (eds) Somatosensory mechanisms. Macmillan Press, London, p 353–361

Gorson K C 1999 Clinical features, evaluation, and treatment of patients with polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Journal of Clinical Apheresis 14:149–153

Gorson K C, Ropper A H 1995 Idiopathic distal small fiber neuropathy. Acta Neurologica Scandinavica 92:376–382

Gorson K C, Allam G, Ropper A H 1997 Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. Neurology 48:321–328

Gracely R H, Lynch S A, Bennett G J 1992 Painful neuropathy: altered central processing, maintained dynamically by peripheral input. Pain 51:175–194

Greenbaum D, Richardson P C, Salmon M V et al 1964 Pathological observations on six cases of diabetic neuropathy. Brain 87:201–214

Griffin J W, McArthur J C, Polydefkis M 2001 Assessment of cutaneous innervation by skin biopsies. Current Opinion in Neurology 14:655–659

Grisold W, Drlicek M 1999 Paraneoplastic neuropathy. Current Opinion in Neurology 12:617–625

Grosskreutz J, Quasthoff S, Kuhn M et al 1996 Capsaicin blocks tetrodotoxin-resistant sodium potentials and calcium potentials in unmyelinated C fibres of biopsied human sural nerve in vitro. Neuroscience Letters 208:49–52

Guy R J, Clark C A, Malcolm P N et al 1985 Evaluation of thermal and vibration sensation in diabetic neuropathy. Diabetologia 28:131–137

Haanpää M, Laippala P, Nurmikko T 2000 Allodynia and pinprick hypesthesia in acute herpes zoster, and the development of postherpetic neuralgia. Journal of Pain and Symptom Management 20:50–58

Halperin J J 2003 Lyme disease and the peripheral nervous system. Muscle and Nerve 28:133–143

Head H, Campbell A W 1900 The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localisation. Brain 23:353–523

Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S et al 2000 Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. British Medical Journal 321:794–796

Hewitt D J, McDonald M, Portenoy R K et al 1997 Pain syndromes and etiologies in ambulatory AIDS patients. Pain 70:117–123

Hilz M J, Brys M, Marthol H et al 2004. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Aδ-, and Aβ-nerve fibers in Fabry neuropathy. Neurology 62:1066–1072

Holland N R, Crawford T O, Hauer P et al 1998 Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. Annals of Neurology 44:47–59

Houlden H, Blake J, Reilly M M 2004 Hereditary sensory neuropathies. Current Opinion in Neurology 17:569–577

Ibrahim A, Hirschfeld S, Cohen M H et al 2004. FDA drug approval summaries: oxaliplatin. Oncologist 9:8–12

Irwin M S 1996 Nature and mechanism of peripheral nerve damage in an experimental model of non-freezing cold injury. Annals of the Royal College of Surgeons of England 78:372–379

Jackson J L, Gibbons R, Meyer G et al 1997 The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. A meta-analysis. Archives of Internal Medicine 157:909–912

Jaeckle K A, Young D F, Foley K M 1985 The natural history of lumbosacral plexopathy in cancer. Neurology 35:8–15
Jensen T S, Koltzenburg M, Wasner G et al 2005 Cold allodynia: from molecule to the clinic. Abstracts of the 11th World Congress on Pain (in press)
Jørum E, Warncke T, Stubhaug A 2003 Cold allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: the effect of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine—a double-blind, cross-over comparison with alfentanil and placebo. Pain 101:229–235
Kilo S, Schmelz M, Koltzenburg M et al 1994 Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. Brain 117:385–396
Kimura J 2001 Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Oxford University Press, Oxford
Kocen R S, Thomas P K 1970 Peripheral nerve involvement in Fabry's disease. Archives of Neurology 22:81–88
Kocen R S, King R H, Thomas P K et al 1973 Nerve biopsy findings in two cases of Tangier disease. Acta Neuropathologica (Berlin) 26:317–327
Koltzenburg M 1996 Afferent mechanisms mediating pain and hyperalgesia in neuralgia. In: Jänig W, Stanton-Hicks M (eds) Reflex sympathetic dystrophy: a reappraisal. IASP Press, Seattle, p 123–150
Koltzenburg M, Bendszus M 2004 Imaging of peripheral nerve lesions. Current Opinion in Neurology 17:621–626
Koltzenburg M, Lundberg L E R, Torebjörk H E 1992 Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. Pain 51:207–219
Koltzenburg M, Torebjörk H E, Wahren L K 1994 Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. Brain 117(part 3):579–591
Kost R G, Straus S E 1996 Postherpetic neuralgia—pathogenesis, treatment, and prevention. New England Journal of Medicine 335:32–42
Kuhlenbaumer G, Meuleman J, De J P et al 2001 Hereditary neuralgic amyotrophy (HNA) is genetically heterogeneous. Journal of Neurology 248:861–865
Lambert E H, Dyck P J 1993 Compound action potentials of sural nerve in vitro in peripheral neuropathy. In: Dyck P J, Thomas P K, Griffin J W et al (eds) Peripheral neuropathy. Saunders, Philadelphia, p 672–684
LaMotte R H, Shain C N, Simone D A et al 1991 Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. Journal of Neurophysiology 66:190–211
Lang E, Claus D, Neundorfer B et al 1995 Parameters of thick and thin nerve-fiber functions as predictors of pain in carpal tunnel syndrome. Pain 60:295–302
Lehky T J, Leonard G D, Wilson R H et al 2004 Oxaliplatin-induced neurotoxicity: acute hyperexcitability and chronic neuropathy. Muscle and Nerve 29:387–392
Lhermitte J, Nicholas M 1924 Les lesions spinales du zona. La myelite zosterienne. Revue Neurologique 2:361–364
Lindblom U 1994 Analysis of abnormal touch, pain, and temperature sensation in patients. In: Boivie J, Hansson P, Lindblom U (eds) Touch, temperature, and pain in health and disease: mechanisms and assessments. IASP Press, Seattle, p 63–84
Liu M, Max M B, Robinovitz E et al 1998 The human capsaicin model of allodynia and hyperalgesia: sources of variability and methods for reduction. Journal of Pain and Symptom Management 16:10–20
Loh L, Nathan P W 1978 Painful peripheral states and sympathetic blocks. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 41:664–671
LoPachin R M, Balaban C D, Ross J F 2003 Acrylamide axonopathy revisited. Toxicology and Applied Pharmacology 188:135–153
Low P A 1993 Clinical autonomic disorders. Little, Brown and Company, Boston
Luciano C A, Pardo C A, McArthur J C 2003 Recent developments in the HIV neuropathies. Current Opinion in Neurology 16:403–409
Manji H 2000 Neuropathy in HIV infection. Current Opinion in Neurology 13:589–592
Martin C, Solders G, Sonnerborg A et al 2003 Painful and non-painful neuropathy in HIV-infected patients: an analysis of somatosensory nerve function. European Journal of Pain 7:23–31
Martyn C, Hughes R A C 1998 Peripheral neuropathies. In: Martyn C N, Hughes R A C (eds) The epidemiology of neurological disorders. BMJ Books, London, p 96–117
Merskey H, Bogduk M 1994 Classification of chronic pain. IASP Press, Seattle
Meyer-Rosberg K, Kvarnstrom A, Kinnman E et al 2001 Peripheral neuropathic pain—a multidimensional burden for patients. European Journal of Pain 5:379–389
Montgomery R D, Cruickshank E K, Robertson W B et al 1964 Clinical and pathological observations on Jamaican neuropathy: a report on 206 cases. Brain 87:425–462
Mumenthaler M, Schliack H, Stöhr M 1998 Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome. Thieme, Stuttgart
Nordin M, Nyström B, Wallin U et al 1984 Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns. Pain 20:231–245
Nyström B, Hagbarth K E 1981 Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. Neuroscience Letters 27:211–216
Ochoa J 1970 Isoniazid neuropathy in man: quantitative electron microscope study. Brain 93:831–850
Ochoa J L, Yarnitsky D 1993 Mechanical hyperalgesias in neuropathic pain patients: dynamic and static subtypes. Annals of Neurology 33:465–472
Ochoa J L, Yarnitsky D 1994 The triple cold syndrome: cold hyperalgesia, cold hypoaesthesia and cold skin in peripheral nerve disease. Brain 117:185–197
Ochoa J, Torebjörk H E, Culp W J et al 1982 Abnormal spontaneous activity in single sensory nerve fibers in humans. Muscle and Nerve 5:S74–S77
Ochs G, Schenk M, Struppler A 1989 Painful dysaesthesias following peripheral nerve injury: a clinical and electrophysiological study. Brain Research 496:228–240
Ørstavik K, Weidner C, Schmidt R et al 2003 Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. Brain 126:567–578
Pan C L, Tseng T J, Lin Y H et al 2003 Cutaneous innervation in Guillain-Barre syndrome: pathology and clinical correlations. Brain 126:386–397
Pappagallo M, Oaklander A L, Quatrano-Piacentini A L et al 2000 Heterogenous patterns of sensory dysfunction in postherpetic neuralgia suggest multiple pathophysiologic mechanisms. Anesthesiology 92:691–698
Pardo C A, McArthur J C, Griffin J W 2001 HIV neuropathy: insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. Journal of the Peripheral Nervous System 6:21–27
Plant G T, Perry V H 1990 The anatomical basis of the caecocentral scotoma. New observations and a review. Brain 113:1441–1457
Pollard J D, Mcleod J G, Honnibal T G et al 1982 Hypothyroid polyneuropathy. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings in two cases. Journal of the Neurological Sciences 53:461–471
Polydefkis M, Allen R P, Hauer P et al 2000 Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. Neurology 55:1115–1121
Polydefkis M, Yiannoutsos C T, Cohen B A et al 2002 Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy. Neurology 58:115–119
Polydefkis M, Griffin J W, McArthur J 2003 New insights into diabetic polyneuropathy. Journal of the American Medical Association 290:1371–1376
Polydefkis M, Hauer P, Sheth S et al 2004 The time course of epidermal nerve fibre regeneration: studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy. Brain 127:1606–1615
Posner J B 1995 Neurological complications of cancer. FA Davis, Philadelphia
Price D D, Bennett G J, Rafii A 1989 Psychophysical observations on patients with neuropathic pain relieved by a sympathetic block. Pain 36:273–288
Price D D, Long S, Huitt C 1992 Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy. Pain 49:163–173
Rasmussen P V, Sindrup S H, Jensen T S et al 2004 Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. Pain 110:461–469
Rowbotham M C, Davies P S, Fields H L 1995 Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. Annals of Neurology 37:246–253
Rubin D I 2001 Neuralgic amyotrophy: clinical features and diagnostic evaluation. Neurologist 7:350–356
Said G 1999 Vasculitic neuropathy. Current Opinion in Neurology 12:627–629
Said G, Elgrably F, Lacroix C et al 1997 Painful proximal diabetic neuropathy: inflammatory nerve lesions and spontaneous favorable outcome. Annals of Neurology 41:762–770
Said G, Lacroix C, Lozeron P et al 2003 Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. Brain 126:376–385
Scadding J W 2004 Treatment of neuropathic pain: historical aspects. Pain Medicine 5:S3–S8
Schilder P, Schmidt B J, Leon L 1931 Asymbolia for pain. Archives of Neurology and Psychiatry 25:598–600
Schmelz M, Schmidt R, Ringkamp M et al 1994 Sensitization of insensitive branches of nociceptors in human skin. Journal of Physiology (London) 480:389–394
Schmidt R, Schmelz M, Torebjörk H E et al 2000 Mechano-insensitive nociceptors encode pain evoked by tonic pressure to human skin. Neuroscience 98:793–800
Scott L J, Griffin J W, Luciano C et al 1999 Quantitative analysis of epidermal innervation in Fabry disease. Neurology 52:1249–1254
Seo J H, Ryan H F, Claussen G C et al 2004 Sensory neuropathy in vasculitis: a clinical, pathologic, and electrophysiologic study. Neurology 63:874–878
Shatzky S, Moses S, Levy J et al 2000 Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) in Israeli-Bedouins: genetic heterogeneity, novel mutations in the TRKA/NGF receptor gene, clinical findings, and results of nerve conduction studies. American Journal of Medical Genetics 92:353–360
Shun C T, Chang Y C, Wu H P et al 2004 Skin denervation in type 2 diabetes: correlations with diabetic duration and functional impairments. Brain 127:1593–1605
Singer W, Spies J M, McArthur J et al 2004 Prospective evaluation of somatic and autonomic small fibers in selected autonomic neuropathies. Neurology 62:612–618
Singleton J R, Smith A G and Bromberg M B 2001 Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. Diabetes Care 24:1448–1453
Spillane J D 1947 Nutritional disorders of the nervous system. Williams & Wilkins, Baltimore
Stewart J D 1999 Focal peripheral neuropathies. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
Strachan H 1897 On a form of multiple neuritis prevalent in the West Indies. Practitioner 59:477–484
Thomas P K 1974 The anatomical substratum of pain evidence derived from morphometric studies on peripheral nerve. Canadian Journal of Neurological Sciences 1:92–97
Thomas P K 1982 Selective vulnerability of the centrifugal and centripetal axons of primary sensory neurons. Muscle and Nerve 5:S117–S121
Thomas P K, Holdorff B 1993 Neuropathy due to physical agents. In: Dyck P J, Thomas P K, Griffin J W et al (eds) Peripheral neuropathy. Saunders, Philadelphia, p 990–1013
Thomas P K, King R H 1974 Peripheral nerve changes in amyloid neuropathy. Brain 97:395–406
Thomas P K, Hollinrake K, Lascelles R G et al 1971 The polyneuropathy of chronic renal failure. Brain 94:761–780
Thomas P K, Plant G T, Baxter P et al 1995 An epidemic of optic neuropathy and painful sensory neuropathy in Cuba: clinical aspects. Journal of Neurology 242:629–638
Torebjörk E 1990 Clinical and neurophysiological observations relating to pathophysiological mechanisms in reflex sympathetic dystrophy. In: Stanton-Hicks M, Jänig W, Boas R A (eds) Reflex sympathetic dystrophy. Kluwer Academic Publishers, Boston, p 71–80
Torebjörk E, Wahren L, Wallin G et al 1995 Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. Pain 63:11–20
Treede R D, Lorenz J, Baumgartner U 2003 Clinical usefulness of laser-evoked potentials. Neurophysiologie Clinique 33:303–314

Verdugo R, Ochoa J L 1992 Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. Brain 115:893–913
Wahren L K, Torebjörk E 1992 Quantitative sensory tests in patients with neuralgia 11 to 25 years after injury. Pain 48:237–244
Wahren L K, Torebjörk E, Jørum E 1989 Central suppression of cold-induced C fibre pain by myelinated fibre input. Pain 38:313–319
Walsh J C 1971 The neuropathy of multiple myeloma. An electrophysiological and histological study. Archives of Neurology 25:404–414
Walsh J C, Mcleod J G 1970 Alcoholic neuropathy. An electrophysiological and histological study. Journal of the Neurological Sciences 10:457–469
Wasner G, Schwarz K, Schattschneider J et al 2004 Interaction between histamine-induced itch and experimental muscle pain. European Journal of Pain 8:179–185
Watson C P N, Evans R J, Watt V R et al 1988 Post-herpetic neuralgia: 208 cases. Pain 35:289–297
Watson C P N, Deck J H, Morshead C et al 1991a Post-herpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. Pain 44:105–117
Watson C P N, Watt V R, Chipman M et al 1991b The prognosis with postherpetic neuralgia. Pain 46:195–199
Williams L S, Jones W J, Shen J et al 2004 Outcomes of newly referred neurology outpatients with depression and pain. Neurology 63:674–677
Woolf C J, Bennett G J, Doherty M et al 1998 Towards a mechanism-based classification of pain? Pain 77:227–229
Yang Y, Wang Y, Li S et al 2004 Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel α subunit, in patients with primary erythermalgia. Journal of Medical Genetics 41:171–174
Yarnitsky D, Ochoa J L 1990 Release of cold-induced burning pain by block of cold-specific afferent input. Brain 113:893–902
Zachs S I, Langfit T W, Elliot F A 1964 Herpetic neuritis: a light and electron microscopic study. Neurology 14:644–750
Zaslansky R, Yarnitsky D 1998 Clinical applications of quantitative sensory testing (QST). Journal of the Neurological Sciences 153:215–238
Ziegler E A, Magerl W, Meyer R A et al 1999 Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. Brain 122(part 12):2245–2257
Zorilla E, Kozak G P 1967 Ophthalmoplegia in diabetes mellitus. Annals of Internal Medicine 67:968–976

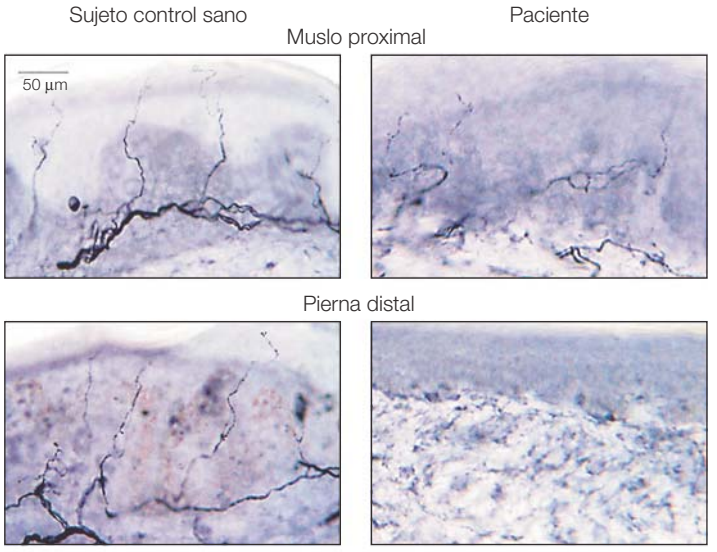


Fig. 62.10•Muestras representativas de la biopsia cutánea de un sujeto control sano y de un paciente con neuropatía diabética de fibras pequeñas. Las fibras de los nervios epidérmicos se visualizan por una tinción inmunohistoquímica de una biopsia obtenida con un *punch* cutáneo y empleando un anticuerpo policlonal frente al marcador panneuronal UCHL-1. (Reimpresión de Polydefkis et al 2000. Copyright 2000 Lippincott Williams & Wilkins.)

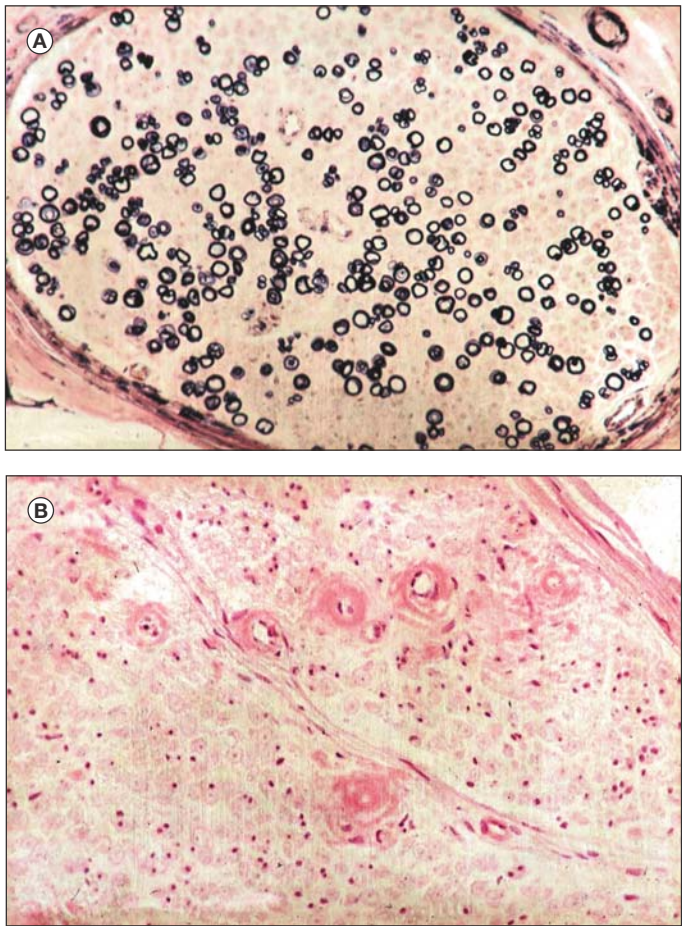


Fig. 62.11•Análisis microscópico de un fascículo del nervio sural en la neuropatía amiloidea. **A** Tinción de Kulchitsky que muestra una relativa preservación de las fibras mielínicas. **B** Tinción de rojo Congo que muestra los característicos depósitos endoneurales de amiloide rojo. (Con autorización de: P K Thomas y R H M King.)

Fig. 62.12•A Exantema agudo del herpes zóster troncular. **B** Cicatrices tras un herpes zóster localizado en la primera rama del nervio trigémino.

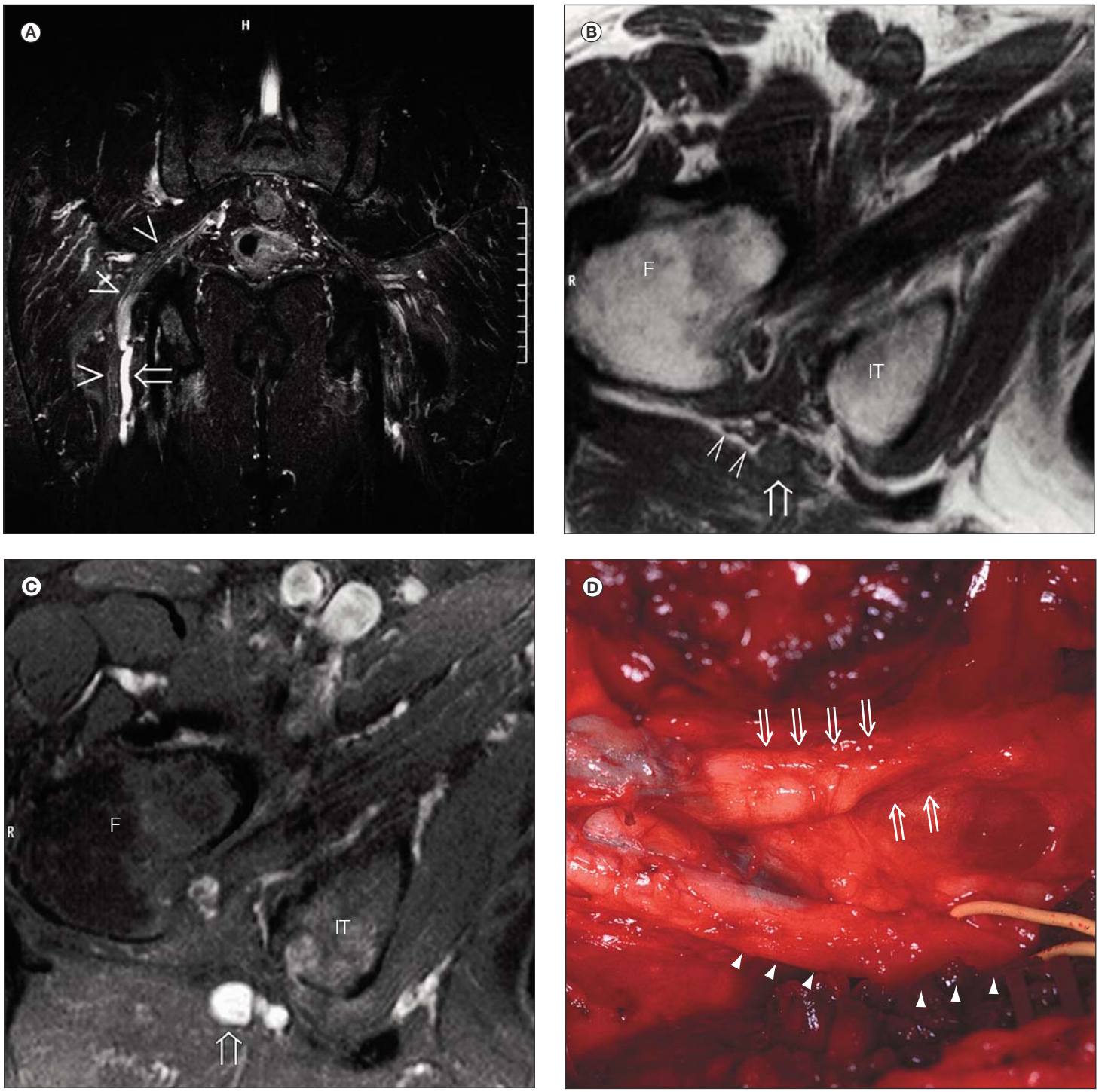


Fig. 62.13•Compresión vascular dolorosa del nervio ciático. **A** Imagen coronal potenciada en T2 con supresión grasa, de la pelvis y de la zona proximal del muslo, que muestra una estructura tubular hiperintensa con escotaduras focales (flecha) que contacta directamente con el nervio ciático a nivel medial (*puntas de flecha*). En las imágenes axial **B** potenciada en T1, sin realce, y **C** con saturación grasa, y realzada por el contraste, se muestra un intenso refuerzo del contraste de la estructura tubular (flecha), localizada posterior y medialmente al nervio ciático (puntas de flecha en B) a nivel del músculo piriforme (F, fémur; IT, tuberosidad isquiática). **D** Visión intraoperatoria que muestra el estrecho contacto entre la vena varicosa (retirada con un asa, *puntas de flechas*) y el nervio ciático (las cuatro flechas largas), produciendo un aplanamiento focal del nervio (*las dos flechas largas*). La cirugía descompresiva alivia el dolor. (Reimpresión de Bendszus et al 2003. Copyright 2003 Lippincott Williams & Wilkins.)

CAPÍTULO 63

Neuralgia del trigémino y del glosofaríngeo

Joanna M. Zakrzewska y Benjamin C. Lopez

Resumen

La neuralgia del trigémino y del glosofaríngeo es causa frecuente de dolor facial. La segunda es tan infrecuente que la información sobre el tratamiento es anecdótica. El pico de incidencia de la neuralgia del trigémino se halla en la sexta década de la vida, y la esclerosis múltiple es un factor de riesgo. El diagnóstico de la neuralgia del trigémino se establece sobre la base de una historia clínica y una exploración física asistida por estudios radiológicos. Es esencial un diagnóstico preciso, ya que tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. Desde un punto de vista clínico, la neuralgia del trigémino clásica o típica es fácilmente reconocible como un dolor súbito, normalmente unilateral, intenso, breve y punzante, en la distribución de una o más ramas del quinto par craneal. Además, algunos pacientes presentan un dolor urente, corrosivo, en la misma distribución. Éste es referido por algunos como neuralgia del trigémino atípica o no clásica. Su importancia da lugar a una grave alteración de la calidad de vida de los pacientes. Desde un punto de vista etiológico, la neuralgia del trigémino *primaria* o *idiopática*, la forma más frecuente, es aquella en la que los estudios radiológicos y la exploración quirúrgica han excluido una esclerosis múltiple u otras alteraciones estructurales; se supone que puede ser debida, en la mayoría de casos, a una compresión arterial transversal del nervio trigémino en su salida del tronco cerebral. El término *neuralgia del trigémino secundaria* o *sintomática* se utiliza para los casos asociados con esclerosis múltiple y otras causas, como tumores y alteraciones vasculares, que pueden identificarse mediante imágenes craneales. La especificidad y sensibilidad de la imagen de resonancia magnética (RM) para diagnosticar la presencia de compresión neurovascular no ha sido validada.

El tratamiento de primera línea con anticonvulsionantes y carbamazepina ha necesitado tratar un número de 2,5 pacientes para conseguir un alivio del dolor del 50%. Los efectos secundarios y la resistencia farmacológica son frecuentes, y llevan al paciente a optar por el tratamiento quirúrgico. Ninguno de los principales tratamientos quirúrgicos ha sido sometido a estudios aleatorios controlados, y la evidencia se basa en series de casos. Sobre esta base, la descompresión microvascular parece proporcionar el período de alivio del dolor más completo y prolongado, con mejoría de la calidad de vida, pero es un procedimiento quirúrgico importante, con riesgos asociados. Los procedimientos quirúrgicos ablativos percutáneos o radioquirúrgicos son menos invasivos, pero la recurrencia del dolor y el entumecimiento facial son frecuentes, y conllevan un mayor riesgo de disestesias faciales molestas o anestesia dolorosa franca. Existen grupos de soporte que tienen página web en Internet y proporcionan una fuente importante tanto de información como de apoyo para los pacientes. La neuralgia del glosofaríngeo se trata de la misma manera que la neuralgia del trigémino.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Se presenta un abordaje del tratamiento del dolor facial basado en la evidencia. Los lectores suelen utilizar regularmente recursos actualizados cuando tienen que decidir sobre el tratamiento óptimo. Estos recursos incluyen la Cochrane Library, las publicaciones *Clinical Evidence* y *Evidence-based*, que resumen datos, bases de datos online y guías nacionales e internacionales. Es necesario averiguar el nivel de evidencia y evaluar críticamente los datos. A lo largo de este capítulo, sí utilizamos los criterios diagnósticos propuestos por la International Association for the Study of Pain (Merskey & Bogduk 1994) o la International Headache Society (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004).

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

Generalidades

La definición de la International Association for the Study of Pain para la neuralgia del trigémino es: «dolor brusco, habitualmente unilateral, intenso, breve, punzante, en la distribución de una o más ramas del quinto par craneal» (Merskey & Bogduk 1994). El diagnóstico de la neuralgia del trigémino en un determinado paciente no es completo hasta que han sido dilucidados dos factores: si el paciente tiene una neuralgia del trigémino típica o atípica, y si el paciente tiene una lesión intracraneal. Por ello, además de una detallada descripción de los síntomas del paciente, es esencial realizar pruebas de imagen craneales. El McGill Pain Questionnaire es una herramienta valiosa para determinar si los síntomas que el paciente describe son de una neuralgia del trigémino clásica o atípica, o un dolor facial por una neuralgia no trigeminal.

Los tratamientos quirúrgicos son efectivos únicamente para resolver el componente típico del dolor, y son ineficaces o contraproducentes en pacientes con dolor facial por una neuralgia no trigeminal. Además, los resultados a largo plazo del tratamiento quirúrgico en pacientes con neuralgia del trigémino atípica son peores que en aquellos con neuralgia del trigémino clásica, ya que el dolor constante raramente mejora con la cirugía (Zakrzewska et al 1999), y las tasas de recurrencia son mayores que en los pacientes con neuralgia del trigémino clásica (Lopez et al 2004b, Tyler-Kabara et al 2002).

Epidemiología

La neuralgia del trigémino es una enfermedad infrecuente, y son difíciles de obtener datos epidemiológicos de elevada calidad. Los estudios están basados principalmente en seguimientos realizados para otros propósitos, y la mayoría expresan dificultades en la determinación de la definición de casos. Se realizó una revisión sistemática sobre la epidemiología de la neuralgia del trigémino, y los datos de prevalencia se obtuvieron de diversos estudios en Estados Unidos y Europa, mientras que los datos de incidencia fueron principalmente de Estados Unidos (Rochester, Minnesota); no se encontraron datos sobre la distribución geográfica o racial, educacional u ocupacional detallada de estos pacientes (Zakrzewska & Hamlyn 1999).

La incidencia bruta anual para mujeres y hombres fue de 5,7 y 2,5 por 100.000, respectivamente, y las tasas de incidencia aumen-

taban con la edad (Katusic et al 1990). Este estudio estaba basado en registros de la Mayo Clinic de pacientes de la población de Rochester, Minnesota, cuyo dolor empezó entre 1945 y 1984.

Un estudio de casos control realizado por Rothman & Monson (1973) también demostró que las tasas en ambos sexos por 100.000 aumentaban con la edad, y la mayor, tanto en mujeres como varones era para los 75 años o más, donde se estimó que era de 11 por 100.000. La proporción mujer:varón tras ajustar la tasa a la distribución de edad de la población de Estados Unidos de 1950 fue de 1,17:1,0.

En un pueblo francés de 1.144 habitantes que fueron seguidos por la presencia de enfermedad neurológica, se encontró una persona que tenía neuralgia del trigémino, creando un punto de prevalencia de 0,001 (Muñoz et al 1988). MacDonald y colaboradores valoraron la incidencia y prevalencia vital de enfermedades neurológicas en un estudio de una comunidad. Para ello utilizaron una comunidad de población en 13 hospitales generales de Londres, y en esa población de 27.658 encontraron una prevalencia vital de 0,07 (95% intervalo de confianza 0,4-1) por 1.000 para la neuralgia del trigémino (MacDonald et al 2000).

La enfermedad relacionada con mayor frecuencia con la neuralgia del trigémino es la esclerosis múltiple. Katusic y colaboradores estimaron que el riesgo relativo era de 20 (95% intervalo de confianza 4,1-58,6) (Katusic et al 1990). La *odds ratio* para la hipertensión fue de 1,96 (95% intervalo de confianza 1,2-3,1). Ha sido propuesta una historia familiar para algunos pacientes con neuralgia del trigémino, pero ninguno de los datos han sido evaluados en comparación con un grupo control (Zakrzewska & Hamlyn 1999). El grupo de Katusic registró un 5% de pacientes con historia familiar (Katusic et al 1990). Se buscó una etiología viral, pero no se identificaron factores de riesgo (Katusic et al 1990, Rothman & Monson 1973). Otros factores de riesgo para la neuralgia del trigémino han sido evaluados por Katusic y colaboradores en su cohorte longitudinal de pacientes, y por Rothman & Monson (1973) en su estudio de casos control, pero ningún estudio identificó ningún factor de riesgo de importancia más que la esclerosis múltiple.

Etiología y fisiopatología

Está ampliamente, pero no universalmente, aceptado que la causa más frecuente de la neuralgia del trigémino es la compresión por la arteria del nervio trigémino en la fosa posterior (Adams 1989, Jannetta 1982). La microscopia electrónica de biopsias de nervio trigémino tomadas de pacientes con neuralgia del trigémino tras sufrir una cirugía de la fosa posterior ha demostrado áreas de edema y desmielinización adyacente al área de la compresión arterial (Rappaport et al 1997). Además, la neuralgia del trigémino es 20 veces más frecuente en pacientes con esclerosis múltiple, una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central. Aunque estas observaciones no ofrecen una explicación completa de la epidemiología y de los hallazgos clínicos de esta enfermedad, la idea de un papel etiológico de la compresión neurovascular en la neuralgia del trigémino idiopática ha ganado fuerza fundamentalmente debido a las observaciones intraoperatorias de neurocirujanos y al éxito incuestionable de la operación llamada descompresión microvascular.

La teoría de la compresión neurovascular, propuesta por Jannetta como la causa universal de la neuralgia del trigémino y otras rizopatías craneales, se basa en tres conceptos:

1. Que un vaso sanguíneo normal comprime el nervio en su trayecto en las cisternas basales.
2. Que el nervio está comprimido en el área de transición de la mielina central (oligodendroglia) a la mielina periférica (derivada de las células de Schwann), la zona de entrada de la raíz, que es especialmente sensible a la presión.
3. Que esto da lugar a una pérdida de la mielina y de la transmisión efáptica (extrasináptica) de los impulsos desde los axones transmisores táctiles a los axones transmisores del dolor, dando lugar al típico dolor paroxístico.

La zona de entrada de la raíz del nervio trigémino es cónica, y se extiende 3-5 mm en el interior del tronco cerebral (Jannetta 1982), como se observa en la Figura 63.1.

No todos los pacientes tienen compresión vascular transversal del nervio trigémino (Adams et al 1982, Barker et al 1996, Bederson & Wilson 1989, Burchiel et al 1988). La mayoría de cirujanos consideran significativa la compresión transversal si una arteria de tamaño suficiente (p. ej., la arteria cerebelosa superior o la arteria cerebelosa anteroinferior) desplaza o produce un surco y decoloración del nervio trigémino (Bederson & Wilson 1989, Sindou et al 1995); la mayoría está de acuerdo en que aproximadamente un tercio de pacientes con neuralgia del trigémino idiopática no tiene una compresión transversal arterial significativa. Además, aproximadamente

Fig. 63.1•Sección histológica de una zona de entrada de la raíz del nervio trigémino. Se muestra la clásica forma cónica de la zona de entrada de la raíz. La mielina central, de origen dendroglial (oscura) está claramente desmarcada de la mielina periférica (clara, región superior izquierda), originada de las células de Schwann. Puede observarse que el área de transición está cerca del tronco cerebral (a la derecha).

en un tercio de los que que tienen una compresión arterial, ésta tiene lugar en la parte lateral de la zona de la entrada de la raíz, a 3-5 mm dentro del tronco cerebral (Hamlyn & King 1992). Los defensores de la compresión neurovascular como causa universal de la neuralgia del trigémino afirman que el vaso implicado y la zona de entrada de la raíz pueden encontrarse en cualquier lugar desde el tronco cerebral hasta la hendidura de Meckel (McLaughlin et al 1999). Sin embargo, datos de estudios no anatómicos publicados han demostrado que la zona de entrada de la raíz del nervio trigémino puede extenderse hasta cerca de la hendidura de Meckel, donde a veces se encuentra la compresión vascular durante la exploración quirúrgica. Además, aunque se ha demostrado que la transmisión efáptica se produce en pacientes con espasmo hemifacial, la evidencia de su relevancia en la neuralgia del trigémino como la patogenia común, única y final del origen del dolor sigue siendo insuficiente (Fromm et al 1984a, Moler 1999).

El papel de la sobrerregulación de los canales iónicos en áreas de lesión del trigémino –tanto si es secundaria a compresión vascular como no– en la patogenia de la neuralgia del trigémino sigue siendo hipotético. Sin embargo, la hipótesis de ignición (Devor et al 2002a) parece combinar elegantemente el aumento del conocimiento del papel de los canales iónicos en el dolor neuropático con nuestras observaciones anatómicas necrópsicas e intraoperatorias, y conciliar esto con una visión crítica del papel de la compresión neurovascular en la neuralgia del trigémino idiopático con la indudable eficacia de la descompresión microvascular. Desde su introducción por Gardner (Gardner & Miklos 1959), y su popularización por Jannetta a principios de la década de 1960, este procedimiento ha mejorado espectacularmente la cantidad y calidad de alivio del dolor de miles de pacientes con neuralgia del trigémino, tratada de esta manera en todo el mundo.

De los resultados de muestras de nervio trigémino por microscopia electrónica de pacientes con neuralgia del trigémino, parecería que el evento central en la génesis de la neuralgia del trigémino puede ser una desmielinización focal, sin tener en cuenta su causa. Se han encontrado cambios estructurales similares en muestras simples de pacientes con neuralgia del trigémino y del glosofaríngeo (Devor et al 2002b, c). Desafortunadamente, no hay estudios de datos sobre cambios de expresión de canales iónicos en áreas de lesión nerviosa en estos pacientes. Aunque la compresión neurovascular no parece ser de forma convincente la causa universal de la neuralgia del trigémino, es razonable aceptar que desempeña un papel sustancial en los pacientes en los que el nervio se ve intraoperatoriamente que está adelgazado y descolorido en el lugar de la compresión.

Hallazgos clínicos

Las manifestaciones clínicas de la neuralgia del trigémino no han sido totalmente validadas mediante la metodología basada en la evidencia, como sugirió Richardson y colaboradores (Richardson et al 2000). La tarea se hace más difícil por la falta de un objetivo estándar y una exploración con alta especificidad y sensibilidad. Los siguientes son algunos de los factores que necesitan tenerse en mente cuando se decide sobre la fiabilidad de las manifestaciones clínicas de la neuralgia del trigémino, como se proponen actualmente (Zakrzewska 2002a).

- No hay indicación en relación a la historia clínica realizada.
- La fiabilidad, consistencia y conocimientos de los datos reunidos no ha sido facilitada.
- El contexto en el que los pacientes fueron vistos –asistencia primaria o secundaria– no ha sido especificado.
- Inicio de la presentación.
- Existencia de poca evidencia para la frecuencia de los diferentes síntomas.
- El inicio y la secuencia de las manifestaciones no se ha facilitado (p. ej., dolor urente puede ser un hallazgo tardío).

La segunda revisión del sistema de clasificación de la International Headache Society enumera los siguientes criterios, que fueron determinados por un reducido comité de expertos (no están disponibles otros detalles de la metodología).

A. Ataques paroxísticos de dolor punzante de una fracción de segundo a 2 minutos de duración, que afectan a una o más ramas del nervio trigémino y cumplen completamente los criterios B y C.
B. El dolor tiene, por lo menos, una de las siguientes características:
   - Intenso, cortante, superficial o punzante.
   - Precipitado desde áreas gatillo o por factores gatillo.
C. Los ataques son estereotipados en cada paciente.
D. No existe evidencia clínica de déficit neurológico.
E. No se atribuye a otra alteración.

Drangshott & Truelove (2001) han demostrado que los hallazgos clínicos clave tienen una alta sensibilidad, y éstos se hallan resumidos en la Tabla 63.1. Actualmente, el diagnóstico de neuralgia del trigémino se establece principalmente sobre la historia, la cual debe realizarse con sumo cuidado y observando la conducta no verbal. Debe animarse a los pacientes para que cuenten su propia historia, con las palabras utilizadas para describir su dolor, así *como una sacudida*, *relámpago*, *disparo* o *una corriente eléctrica*; su importancia y periodicidad son, con frecuencia, patognomónicas de la enfermedad. Esto puede suplementarse con el McGill Pain Questionnaire, el cual discrimina entre neuralgia del trigémino y dolor facial atípico (Melzack et al 1986). El McGill Pain Questionnaire no solamente proporciona detalles de las características del dolor sino que tam-

Tabla 63.1• Neuralgia del trigémino: criterios diagnósticos clínicos

Rasgo	Descripción
Carácter[a]	Penetrante, como corriente eléctrica, punzante, superficial
Gravedad[a]	Moderado a más intenso
Duración	El dolor dura segundos, pero pueden experimentarse varios juntos, seguido de un intervalo libre de dolor
Periodicidad[a]	Períodos de semanas o meses sin dolor
Localización[a]	Distribución del área del nervio trigémino, principalmente unilateral
Irradiación	En el área del nervio trigémino
Factores de provocación[a]	Toque ligero, como al comer, hablar o lavarse los dientes
Factores de alivio	Con frecuencia, el sueño, fármacos anticonvulsivos
Factores asociados	Zonas gatillo, pérdida de peso, baja calidad de vida, depresión

[a] *La clasificación de la International Headache Society sugiere que por lo menos cuatro de éstos deberían estar presentes para establecer el diagnóstico.*

bién da una indicación de su gravedad. Las palabras utilizadas con mayor frecuencia son *cortante*, *penetrante*, *punzante* (95-70%); *insoportable*, *terebrante*, *agotador*, *dolorimiento*, *violento*, *terrible* y *torturante* son otras palabras registradas con frecuencia (Zakrzewska 2002a, b). El McGuill Pain Questionnaire también ha demostrado que algunos pacientes tienen además un componente sordo, doloroso, continuo, de su dolor (Zakrzewska et al 1999). Algunos pacientes refieren un dolor sordo, urente, tras el punzante principal, dolor intenso que persiste durante un período de tiempo considerable o que incluso puede estar presente continuamente. Los pacientes que describen este tipo de dolor son etiquetados como que tienen una afectación atípica, pero no existen estudios para determinar si éste es un hallazgo inicial de dolor o uno que se desarrolla con el tiempo y que puede ser debido a cambios progresivos en el nervio.

La gravedad de la neuralgia del trigémino varía de moderada a más importante. Se acepta, generalmente, que la intensidad del dolor aumenta con el tiempo, pero no hay estudios formales para validar esta propuesta. Durante un ataque de dolor intenso, la cara puede estar deformada o «quedar inmovilizada», y las manos pueden colocarse delante de la cara como para protegerse de cualquier golpe. Los pacientes también pueden gritar de dolor. Estas conductas no verbales son pistas útiles de la gravedad del dolor.

Otra característica importante es la localización del dolor, distribuido unilateralmente a lo largo del nervio trigémino. Alrededor del 4% de pacientes tienen dolor bilateral, pero raramente se produce simultáneamente. Existe un ligero predominio del lado derecho, alrededor del 60%, pero no parece tener relación con la mano dominante (Rothman & Wepsic 1974). Pueden afectarse las tres ramas, y las afectadas con mayor frecuencia son la segunda y la tercera, juntas. La más rara es la rama oftálmica.

El horario de los ataques de dolor es altamente significativo. Cada ataque individual de dolor intenso suele durar unos segundos, pero varios de éstos pueden seguirse en rápida sucesión antes de que el nervio se vuelva refractario, de manera que se sienten como minutos. No existe un aumento o disminución gradual del dolor. Tras estos ataques, el paciente con frecuencia refiere sensaciones residuales de dolorimiento sordo y quemazón. Estos ataques de dolor disminuyen por la noche, y los pacientes pueden estar libres de dolor durante años (6%), meses (36%), semanas (16%), o solamente días (16%). Un dolor constante diurno puede presentarse en el 4% de los pacientes, y el 23% no presenta intervalos libres de dolor (Rasmussen 1990, 1991). Katusic y colaboradores, en su seguimiento epidemiológico de 75 pacientes, encontró que la media de duración de un episodio de dolor fue de 49 días y la media de 116 días con un rango de 1-462 días (Katusic et al 1990). Más del 58% de pacientes tuvieron períodos de remisión espontáneos, largos, y esto tendía a ocurrir precozmente en el proceso de la enfermedad (Kurland 1958).

Característicamente, el dolor es desencadenado por toques ligeros, y los principales factores desencadenantes son masticar y hablar (76%), tocar la zona (65%) y el frío (48%) (Rasmussen 1991). Puede identificarse una zona gatillo en el 50% de estos pacientes, y la mayoría sugieren que están dentro de la distribución del nervio trigémino. Aparte de evitar tocar y mover su cara, los pacientes pueden obtener pequeñas mejorías sin recurrir a tratamiento farmacológico. También existen registros de pacientes que muestran síntomas simpáticos, como enrojecimiento de la cara durante la crisis de dolor, lo cual se nota especialmente en pacientes con dolor de la primera rama (Nurmikko et al 2000).

Es importante preguntar cómo se las arreglan los pacientes con el dolor, y qué estrategias adoptan para tratar con él. Muchos pacientes evitan los factores precipitantes y, por tanto, pierden peso, evitan lavarse los dientes del lado afectado, y reducen su vida social, especialmente si esto implica comer y hablar. Los pacientes con neuralgia del trigémino, especialmente cuando están sufriendo ataques de dolor intenso, tendrán anhedonía e incluso depresión (Zakrzewska & Thomas 1993, Zakrzewska et al 1999), y el miedo a la recurrencia del dolor intenso siempre está presente. Se han registrado casos de suicidio. Se han realizado intentos para evaluar el papel de los factores psicológicos y de la personalidad en la neuralgia del trigémino, pero actualmente la evidencia es de baja calidad (Zakrzewska 2002a).

Exploración

La exploración neurológica raramente muestra alguna alteración en la neuralgia del trigémino idiopática, pero deben explorarse los pares craneales. Es importante repetir esta exploración en cada visita, ya que pueden producirse cambios neurológicos con el tiempo. Cheng y colaboradores mostraron que, en un pequeño porcentaje de pacientes, se hizo un diagnóstico de neuralgia del trigémino secundaria solamente 6,3 años después del diagnóstico de neuralgia del trigémino (Cheng et al 1993). Sin embargo, las exploraciones instrumentales muestran que más del 50% de pacientes pueden tener, como mínimo, una medición anómala de la sensibilidad, no solamente en la zona gatillo sino también en la zona adyacente (Nurmikko 1991). Actualmente, no existen evidencias que sugieran que estos sutiles hallazgos reflejen la gravedad de la enfermedad o que predigan la presencia de compresión. Los pacientes con alteraciones neurológicas, que desarrollan un dolor progresivo intratable, con frecuencia tienen una neuralgia del trigémino secundaria. Nurmikko & Eldridge (2001) proponen que los pacientes con neuralgia del trigémino atípica y neuropatía trigeminal es más probable que muestren alodinia, así como déficit sensitivo.

Pruebas complementarias

Una vez se ha establecido el diagnóstico clínico, debería realizarse una RM para identificar a los pacientes con neuralgia del trigémino sintomática. Si los recursos son limitados, puede utilizarse la tomografía computarizada (TC) para excluir lesiones grandes, aunque su valor en la detección de pequeños angiomas o placas de desmielinización en el tronco cerebral puede ser limitado. La angiografía por resonancia magnética con ecosecuencias de espín pesado se utiliza antes de la cirugía para valorar la presencia de compresión del nervio trigémino en la fosa posterior. Estas técnicas no han sido evaluadas según la metodología de la medicina basada en la evidencia, y puede encontrarse una evaluación del estado actual en un artículo de revisión sobre el diagnóstico y el diagnóstico diferencial de la neuralgia del trigémino (Zakrzewska 2002a).

Aunque la RM es altamente sensible en la detección de vasos sanguíneos en contacto con el nervio trigémino, no es de utilidad para determinar si éstas son arterias o venas. El papel de la compresión venosa en la patogenia de la neuralgia del trigémino está controvertido, y los resultados de la descompresión microvascular para la compresión venosa son significativamente peores que cuando existe una compresión arterial (Hamlyn & King 1992, Klun 1992). Además, la RM detecta vasos sanguíneos en localizaciones asintomáticas en, aproximadamente, un tercio de pacientes explorados (Patel et al 2003).

Las pruebas electrofisiológicas, incluyendo los potenciales evocados con láser, se están evaluando por su capacidad para diferenciar entre neuralgia del trigémino sintomática y neuralgia del trigémino clásica idiopática (Cruccu et al 2002).

Los análisis hematológicos y bioquímicos (urea y electrólitos, y función hepática) son esenciales antes y durante el tratamiento.

Diagnóstico diferencial

Las dificultades en el diagnóstico aparecen principalmente cuando el dolor es unilateral y en la distribución del nervio trigémino. El marco en el que se ve al paciente con frecuencia influye en el diagnóstico. Algunos diagnósticos diferenciales que necesitan ser considerados se enumeran en la Tabla 63.2.

Tratamiento

La amplia gama de tratamientos actualmente en uso para la neuralgia del trigémino, y la falta de estudios clínicos controlados aleatorios son grandes evidencias de que no existe una respuesta sencilla a cómo debería tratarse la neuralgia del trigémino.

Tabla 63.2• Diagnóstico diferencial del dolor facial según localización o tipo

Condición	Prevalencia o incidencia
Ojo	
Abrasiones corneales	Relativamente frecuente
Iriditis, uveítis anterior	Relativamente rara
Neuritis óptica	Relativamente rara
Glaucoma agudo de ángulo cerrado	Relativamente frecuente
Tolosa-Hunt	Rara
Migraña oftalmopléjica	Extremadamente rara
Síndrome de Raeder	Rara
Otolaringológico	
Sinusitis	Frecuente
Otitis externa	Relativamente frecuente
Otitis media	Relativamente frecuente
Orodental	
Enfermedades de las glándulas salivales	Rara
Trastorno temporomandibular	Frecuente
Enfermedad odontológica	Muy frecuente
Neuralgias	
Trigémino	Relativamente rara
Glosofaríngeo	Muy rara
Nervio intermedio	Muy rara
Laríngeo superior	Muy rara
Postherpética	Relativamente rara
Pretrigeminal	Muy rara
SUNCT[a]	Rara
Cefalea en racimos	Relativamente rara
Neuralgia del geniculado (Ramsay-Hunt)	Relativamente rara
Hemicránea paroxística	Muy rara
Idiopático	
Dolor facial idiopático persistente	Infrecuente
Vascular	
Migraña	Frecuente
Arteritis de células gigantes	Relativamente rara
Aneurisma	Rara
Neoplasia	
Seno, fosa posterior, oído	Rara
Referido	
De otros órganos	Rara

[a] *Ataques de cefalea neurálgica unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo.*

Los estudios en pacientes con neuralgia del trigémino son difíciles de realizar por varias razones; es relativamente rara, su etiología es desconocida, su historia natural de remisiones espontáneas, su variable gravedad, y la falta de una prueba diagnóstica objetiva. El tradicional estudio aleatorio controlado con placebo no es el diseño más adecuado, debido a la intensidad del dolor, y pueden ser necesarias formas más innovadoras de abordaje, como los estudios de realce del tratamiento. En estos estudios, solamente los pacientes que han respondido al fármaco estudiado en régimen abierto son reclutados para el estudio controlado aleatorio, cuya medida de resultados primarios es el número de pacientes que se retiran del grupo placebo.

Actualmente, no existen pautas acordadas sobre la conducción de los estudios. No existe consenso sobre qué parámetros de resultados deberían utilizarse o cuán importante debería ser la respuesta placebo esperada. La mayoría de estudios de dolor crónico utilizan un alivio del dolor del 50% como una medida de éxito, pero en la neuralgia del trigémino los tratamientos quirúrgicos proporcionan un alivio del 100% y, por tanto, debería ser la medida utilizada en los tratamientos farmacológicos. No se han realizado seguimientos para averiguar qué resultados esperarían los propios pacientes, dado que una curación completa raramente se alcanza, y la mayoría de tratamientos tienen efectos secundarios. Internacionalmente no están disponibles en la actualidad pautas acordadas sobre el tratamiento, y es difícil tomar decisiones sobre los tratamientos, incluyendo el momento de las intervenciones quirúrgicas.

Tratamiento médico

Se ha completado una revisión sistemática de la utilización de anticonvulsivos en el tratamiento del dolor neuropático agudo y crónico, que incluye la neuralgia del trigémino (McQuay et al 1995), y se halla una actualización en la base de datos Cochrane (Wiffen et al 2000). Sin embargo, dada la presentación clínica única y la respuesta terapéutica a la carbamazepina en la neuralgia del trigémino, puede ser inadecuado combinarla con otros trastornos de dolor neuropático periférico en un metaanálisis. Existe una revisión regularmente actualizada en C*linical Evidence* (Zakrzewska & Lopez 2004). Los resultados están enumerados en la Tabla 63.3.

Es probable que la carbamazepina sea beneficiosa en el 70% de pacientes, y sigue siendo el fármaco de referencia. La incidencia de efectos secundarios es, con frecuencia, mayor en los ancianos y en aquellos en los que el fármaco y el aumento de dosis se introducen rápidamente. Las reacciones adversas hematológicas incluyen una disminución del recuento de leucocitos y anemia megaloblástica asociada con una deficiencia de ácido fólico. La hipersensibilidad a la carbamazepina en forma de erupción cutánea puede aparecer en más del 10% de pacientes. En concentraciones altas, puede aparecer retención de líquidos en pacientes con problemas cardíacos, y el riesgo de hiponatremia aumenta con la edad, con las concentraciones altas de carbamazepina sérica y con la utilización de diuréticos. Como la carbamazepina es un potente inductor enzimático hepático, esto da lugar a numerosas interacciones que pueden provocar efectos secundarios variables. La carbamazepina está disponible en una gran variedad de formulaciones, incluyendo jarabe y versiones de liberación retardada. Esta última puede ser especialmente útil, ya que proporciona un nivel sérico estable y puede reducir los efectos secundarios.

La efectividad de los siguientes fármacos está basada en la revisión en C*linical Evidence* (Zakrzewska & Lopez 2004). La efectividad de la tizanidina, la lamotrigina y el baclofeno no ha sido proba-

Tabla 63.3• Fármacos utilizados en el tratamiento de la neuralgia del trigémino que han sido evaluados en estudios controlados aleatorios o estudios controlados

Tipo de estudio[a]	Dosis diaria del fármaco (control)	N.º de pacientes	Eficacia NNT[b] (95% intervalo de confianza)	Efectos adversos NNH[c] (95% intervalo de confianza)	Referencia
SR	Carbamazepina 100 mg-2,4 g	315	2,6 (2,0-3,4)	3,7 (2,4-7,8)	Wiffen et al 2000
RCT	Tizanidina 18 mg (carbamazepina 900 mg)	12	Tizanidina menos efectiva	NS	Vilming et al 1986
CT	Tizanidina 12 mg (carbamazepina)	11	2 (corto plazo)	NS	Fromm et al 1993
RCT	Tocainida 20 mg/kg (carbamazepina)	12	NS	3	Lindblom & Lindstrom 1984
RCT	Pimozida 4-12 mg (carbamazepina 300 mg-1,2 g)	68	3 (2-3)	2,9	Lechin et al 1989
RCT	Lamotrigina 400 mg[d] (placebo)	13	2,1 (1,3-6,1)	NS	Zakrzewska et al 1997
CT	Baclofeno 40-80 mg (placebo)	10	1,4 (1-2,6)	NS	Fromm et al 1984b
CT	Baclofeno racémico 60 mg (L-baclofeno 6-12 mg)	15	2 (1-4)	2	Fromm & Terrence 1987
RCT	Proparcaína en gotas oculares 0,5% (placebo)	25	NS	NS	Kondziolka et al 1994
RCT	Topiramato 75-600 mg (placebo)	3	NS	Todo	Gilron et al 2001

[a] *CT, estudio controlado; doble ciego no aleatorio; RCT, estudio controlado aleatorio; SR, revisión sistemática.*
[b] *NNT, número de pacientes que es necesario tratar; NS, sin diferencia significativa respecto al comparado.*
[c] *NNH, número necesario para producir un efecto adverso; NS, sin diferencia significativa respecto al comparado.*
[d] *Añadido al tratamiento.*

da, debido a la falta de grandes estudios. La pimozida produjo mejores resultados que los de la carbamazepina, pero 40 de los 48 pacientes presentaron reacciones adversas, lo cual limita su uso. La tocainida es útil, y la proparacaína es improbable que sea beneficiosa. Otros numerosos fármacos que nunca han sido evaluados en ningún tipo de estudio están siendo utilizados; éstos incluyen: clonazepam, gabapentina, oxcarbacepina, fenitoína, topiramato y ácido valproico.

Los pacientes deberían realizar diarios de dolor, de manera que aprendan a llevar el control de su medicación. Es necesario tener información escrita sobre los fármacos que están tomando y sobre el programa de aumento de dosis. La utilización de diarios de dolor permitirá entonces establecer el mejor programa de dosificación para ellos; por ejemplo, cuánto tiempo antes de una comida es mejor tomar la medicación para obtener el máximo beneficio. Una vez el paciente ha conseguido mantenerse sin dolor durante un mes, los fármacos deberían irse disminuyendo lentamente en espera de que el paciente haya entrado en un período de remisión natural. Sin embargo, los pacientes necesitan ser advertidos de que deberían reiniciar su medicación tan pronto como presenten nuevos paroxismos de dolor.

Los fármacos anticonvulsivos, sobre todo inicialmente, son el tratamiento de elección, pero el momento oportuno de la cirugía está controvertido. La mayoría de médicos y pacientes optan por la cirugía cuando el tratamiento médico no consigue aliviar el dolor o da lugar a efectos indeseables inaceptables. Sin embargo, algunos cirujanos argumentan que la cirugía disminuye la lesión del nervio trigémino y produce menores recurrencias si se realiza precozmente, y que las menores complicaciones postoperatorias se consiguen cuando los pacientes son jóvenes y médicamente adecuados (Burchiel 2000, Zakrzewska 2002b).

Tratamiento quirúrgico

Zakrzewska & Lopez (2003) evaluaron sistemáticamente la calidad de la literatura sobre el tratamiento quirúrgico de la neuralgia del trigémino, desde el inicio de las bases de datos electrónicas. Encontraron que habían sido publicados cientos de artículos sobre el tratamiento quirúrgico de la neuralgia del trigémino, pero solamente había cuatro estudios controlados aleatorios, dos sobre el uso de la estreptomicina, uno sobre tratamiento con láser y otro sobre radiocirugía. No había estudios de cohortes bien diseñados realizados prospectivamente con controles simultáneos o incluso históricos. La mayoría de los estudios de cohortes eran retrospectivos y carecían de controles. Solamente existe un estudio prospectivo, longitudinal. La mayoría de los datos disponibles están en forma de estudios descriptivos, y pocos han utilizado observadores independientes para evaluar los resultados. Existen dos revisiones sistemáticas de los datos observacionales disponibles, comparando técnicas ablativas para el tratamiento de la neuralgia del trigémino (Lopez et al 2004a, b).

Muy pocos estudios dan detalles completos de los criterios diagnósticos, incluyendo los criterios de inclusión y exclusión. Raramente constan los criterios para las recurrencias, y pocos autores proporcionan definiciones de la terminología utilizada (p. ej., anestesia dolorosa, disestesia e hiperestesia). Raramente se define la medición de los resultados, y en la gran mayoría el dolor solamente se mide sobre una escala de puntuación verbal utilizando una escala ordinal de 1-3. Solamente un grupo de artículos proporcionan mediciones de dolor preoperatorio. La duración del seguimiento es extremadamente variable; algunas series incluso no proporcionan detalles, y otras excluyen a los pacientes perdidos durante el seguimiento. Los momentos de las valoraciones son extremadamente variables; la mayoría de estudios se efectúan en un punto del tiempo determinado, de modo que los pacientes del estudio están en diferentes esta-

dios de seguimiento. Los análisis de datos son muy variables, y solamente es posible comparar aquellas series que han utilizado análisis como la metodología de probabilidad Kaplan-Meier.

El tratamiento ideal debería cumplir los siguientes criterios: ser fácil de realizar, no necesitar equipamiento sofisticado, ser repetible si es necesario, proporcionar alivio inmediato del dolor, no tener tasas de recurrencia o tenerlas bajas, estar libre de riesgos o de efectos secundarios, proporcionar una excelente calidad de vida, y tener bajo coste (Lopez et al 2004b). El siguiente informe de tratamiento quirúrgico a tres niveles diferentes –periférico, ganglio de Gasser y fosa posterior– está, desafortunadamente, sesgado debido a la falta de evidencia. Se describirán los procedimientos principales. La Figura 63.2 muestra la probabilidad de recurrencia tras cada uno de los distintos procedimientos.

Cirugía periférica. Dos estudios aleatorios controlados han sido realizados para estimar el valor de las inyecciones perineurales de estreptomicina con lidocaína (lignocaína), comparado con el de lidocaína sola (Bittar & Graff-Radford 1993, Stajcic et al 1990). Ambos estudios mostraron que la lidocaína por sí sola era tan efectiva como la estreptomicina. Se han realizado otros tratamientos a nivel de los puntos gatillo y del nervio periférico. En general, las ventajas y desventajas de los tratamientos periféricos varían según que el nervio sea visualizado, como en la crioterapia o la neurectomía, o si los procedimientos se hacen utilizando una técnica ciega (p. ej., alcohol, inyecciones de estreptomicina o termocoagulación periférica por radiofrecuencia). Sin embargo, estos procedimientos solamente proporcionan una media de 10 meses de «alivio del dolor» (Zakrzewska 2002b).

Cirugía a nivel del ganglio de Gasser. La lesión del ganglio de Gasser es un tratamiento efectivo para la neuralgia del trigémino. El ganglio de Gasser es abordado percutáneamente a través del orificio oval, con una aguja hueca profunda a través de la cual puede dirigirse un electrodo, un balón o un agente químico hacia el ganglio de Gasser. Puede producirse fácilmente una lesión química (rizólisis con glicerol), térmica (termocoagulación por radiofrecuencia) o mecánica (microcompresión por balón).

Las ventajas de la ablación percutánea gasseriana es su baja invasividad, la buena tolerancia del paciente y la alta eficacia a corto plazo. El procedimiento puede realizarse como cirugía ambulatoria, bajo sedación o ligera anestesia general, y no requiere la intubación del paciente. Las principales desventajas de las técnicas ablativas son que producen entumecimiento en una elevada proporción de pacientes, la alta tasa de recurrencias y el riesgo de anestesia dolorosa, un dolor constante e intenso en un área entumecida de la cara. La pérdida de sensibilidad se asocia con un alivio del dolor más duradero (Lopez et al 2004b), aunque el uso de estas técnicas se limita a pacientes con dolor de la rama oftálmica.

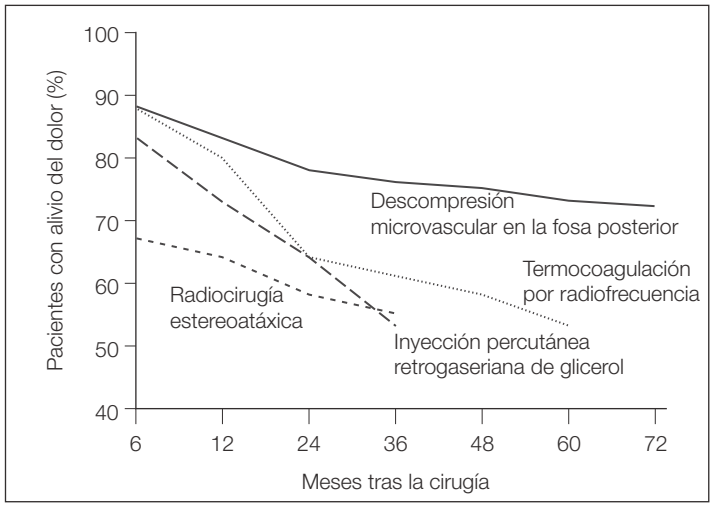


Fig. 63.2• Gráfico Kaplan-Meier de la probabilidad de estar libre de dolor tras las diferentes técnicas quirúrgicas.

Termocoagulación por radiofrecuencia. La lesión térmica daña las fibras nerviosas de una manera no selectiva, aunque las fibras mecanosensitivas son más resistentes al calor, normalmente se conserva algún grado de tacto impreciso, incluso tras lesiones extensas por radiofrecuencia. Una vez la aguja se coloca en el lugar, y se confirma la posición por fluoroscopia u obteniendo un flujo libre de líquido cefalorraquídeo, la aguja se retira y se inserta un electrodo de radiofrecuencia, de longitud y curvatura variables dependiendo del número de ramas a tratar. Se despierta al paciente mientras se dan pequeños pulsos, de manera que puedan obtenerse detalles de cómo se consigue la estimulación de la zona gatillo y el área potencial de la anestesia. Entonces, el paciente es anestesiado más profundamente, se realizan las lesiones a temperaturas que varían de 60 a 90 ºC durante períodos de 30 a 90 segundos, y se vuelve a comprobar la sensación facial del paciente. Tras la primera lesión, una nueva lesión normalmente es indolora, y puede realizarse con el paciente completamente despierto. Las lesiones se repiten hasta que se logra una pérdida de sensibilidad importante, pero no completa, en la rama deseada del trigémino (Sweet & Wepsic 1974).

Basada en la evidencia actual, parece ser que la termocoagulación por radiofrecuencia es la técnica percutánea más efectiva en términos de alivio del dolor, tanto a corto como a largo plazo. También parece más eficaz que la radiocirugía estereoatáxica (Lopez et al 2004a). Aproximadamente el 60% de pacientes tratados permanecerá libre de dolor 60 meses después de la termocoagulación por radiofrecuencia, si el procedimiento ha sido realizado correctamente. Por otro lado, la pérdida permanente de sensibilidad afecta a más de la mitad de pacientes y tiene un impacto en la calidad de vida de muchos de estos pacientes (Zakrzewska et al 1999).

Inyección percutánea retrogasseriana de glicerol. El glicerol es una sustancia química neurotóxica que tiene un efecto neurolítico lento y no selectivo, al difundir lentamente alrededor del ganglio de Gasser (Rengachary et al 1983). Una vez la aguja está introducida en la cisterna, ésta se visualiza mediante la inyección de contraste radioopaco. Entonces, el medio de contraste se drena fuera, y el glicerol se inyecta lentamente en la misma cantidad que se ha estimado previamente en la cisternografía (Hakanson 1981).

Aunque con menor frecuencia que con la termocoagulación por radiofrecuencia, la pérdida de sensibilidad afecta a una elevada proporción de pacientes tratados, y su gravedad probablemente esté en función de la concentración utilizada y del tiempo que el glicerol actúa sobre el ganglio de Gasser. Las tasas de recurrencia tras la rizólisis con glicerol son las mayores de las técnicas ablativas, incluyendo la radiocirugía estereoatáxica, y aproximadamente la mitad de los pacientes tratados tendrán recurrencias 3 años después del procedimiento.

Microcompresión del ganglio de Gasser. En esta técnica, el nervio trigémino se comprime con un pequeño balón, y se supone que la isquemia resultante lesiona las raíces y células ganglionares (Mullan & Lichtor 1983).

Una vez se ha conseguido la entrada hacia el ganglio de Gasser, se inserta a través de la aguja una sonda de embolectomía Fogarty, y se hincha con radiocontraste hidrosoluble no iónico, hasta que adopta una forma de pera. La duración del tiempo de hinchado

varía, y el grado de lesión del ganglio de Gasser parece estar en función del tiempo que el balón permanece hinchado. Aunque los datos de buena calidad sobre esta técnica son insuficientes para emitir un juicio, sus resultados parecen comparables con los de la termocoagulación por radiofrecuencia (Lopez et al 2004b). Sin embargo, prácticamente todos los pacientes tratados con esta técnica presentan una debilidad transitoria del masetero, y la lesión vascular y la meningitis aséptica parecen más frecuentes que con otras técnicas ablativas. Por otro lado, según datos de series publicadas, una alta proporción de pacientes con dolor de la rama oftálmica muestran que esta técnica se asocia con una baja incidencia de anestesia corneal (Brown et al 1993). Han sido registradas arritmias cardíacas, e incluso paradas cardíacas, durante la penetración del foramen, así como meningitis y lesión vascular (Lopez et al 2004b, Zakrzewska 2002b).

Radiocirugía estereoatáxica. La radiocirugía estereoatáxica consiste en la liberación de una alta dosis de radiación, normalmente 70 a 90 Gy, en un área pequeña (isocentro) de la porción cisternal del nervio trigémino. Esto provoca una lesión axonal directa, no selectiva, y una vacuolización de la mielina. Esta lesión se establece a los 6 meses del tratamiento (Kondziolka et al 2000). El procedimiento se realiza bajo anestesia local, con sedación ligera, y los pacientes pueden ser dados de alta en 24 horas. Se realizan unas secuencias de RM para identificar el nervio trigémino en su trayecto desde la protuberancia hasta el ganglio de Gasser.

La radiocirugía estereoatáxica es la más segura de todas las técnicas ablativas, aunque no la más efectiva. Menos de la mitad de los pacientes tratados son capaces de suspender la medicación y, como en las otras técnicas ablativas, la pérdida de sensibilidad se asocia con un alivio del dolor más duradero. Los efectos a largo plazo de la radiocirugía estereoatáxica no han sido evaluados (Lopez et al 2004a).

Exploración microquirúrgica del nervio trigémino en la fosa posterior: descompresión microvascular y rizotomía sensitiva parcial. La exploración de la raíz trigeminal en la fosa posterior es una operación importante, con un riesgo asociado del 0,5% de mortalidad, y mayor morbilidad. Dandy realizó rutinariamente la sección del nervio trigémino con buenos resultados en aquellas condiciones intratables hasta entonces. En 1959, Gardner y Miklos propusieron un procedimiento alternativo, denominado descompresión microvascular, el cual liberaría el nervio trigémino y constituiría la base para la teoría de la compresión neurovascular (Gardner & Miklos 1959). Jannetta popularizó el procedimiento de la descompresión microvascular, en la que un vaso sanguíneo en contacto con el nervio se diseca liberándolo del mismo y manteniéndolo así aparte del nervio, suturándolo o bien interponiendo un parche de Teflón u otro material entre ambos. Esta operación preserva la integridad anatómica del nervio trigémino y, en la mayoría de casos, también su función (Barker et al 1997).

Está ampliamente aceptado que no todos los pacientes tendrán una compresión arterial, si bien no hay una definición universalmente aceptada de que constituye una compresión significativa. La mayoría de cirujanos realizarían una descompresión microvascular si el nervio trigémino estuviera comprimido o desplazado por una arteria. Si no se encuentra una compresión significativa en la exploración, los dos tercios lateral y caudal del nervio trigémino pueden dividirse, produciendo una pérdida de sensibilidad facial extraordinariamente pequeña. Más de dos tercios de los pacientes tratados permanecerán sin dolor a los 5 años del procedimiento.

Parece ser que la microcirugía de la fosa posterior, junto con una rizotomía o una descompresión microquirúrgica es el mejor tratamiento de la neuralgia del trigémino (Barker et al 1996, Bederson & Wilson 1989, Burchiel et al 1988, Young et al 1993, Zakrzewska & Thomas 1993). Aunque los resultados quirúrgicos de los pacientes tratados con rizotomía parcial varían en las distintas publicaciones, parece ser que la segunda y la tercera ramas del nervio son las más vulnerables a la rizotomía, en caso de exploración negativa, dado que la distribución de estas fibras en la porción lateral de la raíz sensitiva del nervio trigémino en su entrada al tronco cerebral las hace más vulnerables a este procedimiento quirúrgico, que pretende preservar la rama medial donde se localiza la sensibilidad corneal (Kerr 1963, Bederson &Wilson 1989). A los pacientes en los que la RM preoperatoria haya sido incapaz de detectar un vaso sanguíneo en contacto con el nervio trigémino se les debería ofrecer la posibilidad de una exploración de la fosa posterior, teniendo en cuenta que la RM obtiene resultados falsos negativos, y que la rizotomía es más efectiva que las técnicas percutáneas, especialmente en pacientes con neuralgia del trigémino en su rama mandibular. Sin embargo, en pacientes con dolor de la rama oftálmica, se precisa una rizotomía completa, y esto conlleva un alto riesgo de complicaciones oculares, como el entumecimiento corneal, que es inevitable tras una sección nerviosa total del trigémino (Adams et al 1982).

Los resultados a largo plazo de ambos procedimientos, en términos de alivio del dolor, parecen ser muy similares, aunque la pérdida de sensibilidad facial, las disestesias y la anestesia dolorosa son, obviamente, mucho más frecuentes con la rizotomía sensitiva que con la descompresión microvascular (Adams et al 1982). La experiencia del cirujano parece afectar al resultado (Kalkanis et al 2003).

La descompresión microvascular debería ofrecerse a todos los pacientes apropiados y a aquellos que no quieran vivir con entumecimiento facial, con consejos adecuados e instrucciones a su cirujano acerca de cómo proceder en caso de exploración negativa: ya sea proceder a seccionar el nervio trigémino, o bien lesionarlo comprimiéndolo con un microfórceps, para preservar su integridad anatómica. Las tasas de recidiva tras una rizotomía sensitiva parcial parecen estar relacionadas con el carácter completo de la sección y con la ausencia de dolor oftálmico (Bederson & Wilson 1989).

Tratamiento adicional

Es inevitable que el dolor crónico intenso e intratable lleve a alteraciones psicológicas y conductuales. Se ha prestado poca atención a este aspecto del tratamiento cuando se describen procedimientos médicos o quirúrgicos, y no hay datos de estudios que hayan sido publicados en esta área (Zakrzewska 2002b). La derivación a un psiquiatra o psicólogo clínico puede ser, en algunos pacientes, más importante que otras formas de tratamiento, especialmente en aquellos pacientes que no se presentan con las características típicas o que presentan recurrencia del dolor.

Calmar el miedo, la ansiedad, y mejorar la depresión, si se presenta, puede tener un efecto considerable sobre la disminución del dolor. Los pacientes deberían aprender a desarrollar estrategias de corrección, y los diarios de dolor son extremadamente útiles en la monitorización de la respuesta a fármacos. Los pacientes con control de su tratamiento, probablemente lo harán mejor. Los grupos de apoyo o autoayuda cumplen un papel importante, ya que permiten a los consumidores dar una mayor opinión en la dirección de la investigación. En Estados Unidos, en el Reino Unido y en Australia, existen asociaciones nacionales de neuralgia del trigémino que proporcionan acceso a la información, y el paciente contacta y tiene sitios de Internet de alta calidad (http://www.tna-support.org/ y http://www.tna-uk.org.uk). Todos los pacientes deberían recibir información, tanto verbalmente como por escrito, a fin de permitirles llegar a ser pacientes expertos. Los médicos y cirujanos deben evitar los sesgos, y estar preparados para explicar todas las formas de tratamiento, incluso los que ellos no realizan, ya que solamente

entonces los pacientes serán capaces de dar el consentimiento plenamente informado.

La neuralgia del trigémino sigue siendo un enigma, y su tratamiento está controvertido, debido al menos a la falta de estudios multicéntricos, aleatorios y controlados. El Cuadro 63.1 resume las directrices para el tratamiento de la neuralgia del trigémino.

Cuadro 63.1 Directrices para el tratamiento de la neuralgia del trigémino

- Historia y exploración completa, incluyendo una medición basal del dolor y la calidad de vida.
- Resonancia magnética para el diagnóstico de neuralgia del trigémino y evaluación de la compresión neurovascular.
- Tratamiento médico, inicialmente con carbamazepina más de 1 g al día; luego, estudio de otros fármacos.
- Los pacientes deberían ser referidos precozmente para valoración neuroquirúrgica, si los fármacos fallan o causan efectos secundarios importantes. Excepto para la descompresión microvascular, todas las otras opciones quirúrgicas son ablativas y darán lugar a algún grado de lesión del nervio trigémino, e intervalos libres de dolor más cortos.
- Es importantes el apoyo psicológico, el tratamiento de la ansiedad y la depresión, y el acceso a una información adecuada. El contacto con un grupo de apoyo puede ser extremadamente útil.

NEURALGIA DEL GLOSOFARÍNGEO

Generalidades

Un dolor repentino, intenso, breve, punzante, recurrente en la distribución del nervio glosofaríngeo es la definición proporcionada por la International Association for the Study of Pain. Es una enfermedad infrecuente, y no existen datos sobre su prevalencia. Su incidencia es de 0,8 por 100.000, y se estima que la neuralgia del trigémino es seis veces más frecuente, según datos de Rochester; también es más frecuente en las mujeres y en el grupo de ancianos (Katusic et al 1991). El mecanismo puede ser similar al de la neuralgia del trigémino, con compresión de las raíces nerviosas.

Hallazgos clínicos

El dolor normalmente es unilateral pero es más probable que sea bilateral que en la neuralgia del trigémino (Katusic et al 1991, Rushton et al 1981). Se distribuye en la parte posterior de la lengua, fosa tonsilar y faringe, o debajo del ángulo de la mandíbula, y puede irradiar al interior del oído o al cuello. El dolor tiene las siguientes características:

- Cortante y penetrante en calidad, pero con frecuencia se presenta como un dolor urente, pesado, con dolorimiento.
- Extremadamente intenso, pero menos que en la neuralgia del trigémino.
- Episódico, pero con menos recurrencias que en los pacientes con neuralgia del trigémino.
- Provocado por factores como la deglución, el contacto con líquidos (especialmente fríos), los bostezos, hablar y mover la cabeza.
- Se alivia inmediatamente con la aplicación de un anestésico en la zona gatillo.
- Puede asociarse con síncope y arritmias cardíacas.

Existen casos registrados de pacientes que tenían ambas neuralgias: del trigémino y del glosofaríngeo.

Las exploraciones no muestran déficit neurológicos graves, pero es necesario explorar los pares craneales cuidadosamente, por si fuera un caso sintomático (Katusic et al 1991, Rushton et al 1981). En la Tabla 63.2 se enumeran otros diagnósticos diferenciales, que incluyen tumores de la cabeza y del cuello.

Pruebas complementarias

Las imágenes por RM de la fosa posterior y de la columna cervical superior, o los angiogramas vertebrales han sido utilizadas, pero no existen estudios para investigar específicamente la neuralgia del glosofaríngeo y valorar su especificidad y sensibilidad.

Directrices del tratamiento

No se han realizado estudios controlados aleatorios individuales en este grupo de pacientes (Chong 2002). Por tanto, el tratamiento se basa en series de casos, y depende de la comparación con la neuralgia del trigémino. Los fármacos utilizados son los mismos que para la neuralgia del trigémino, y la carbamazepina es el de primera elección. Existe un artículo sobre la utilización de ketamina, y se necesitó un marcapasos cardíaco en los pacientes con síncope cardíaco (Chong 2002). La cirugía ha incluido la avulsión del nervio, la termocoagulación por radiofrecuencia y la descompresión microvascular, pero existe escaso seguimiento a largo plazo de estos casos (Chong 2002). Las remisiones espontáneas se producen en más del 75% de pacientes (Rushton et al 1981). Debería realizarse una exploración de la fosa posterior a los pacientes con neuralgia del glosofaríngeo resistente al tratamiento médico. A no ser que se encuentren evidencias inequívocas de compresión neurovascular, con formación de estrías y decoloración del nervio en el lugar de la compresión vascular, debería realizarse una sección completa de las raíces del glosofaríngeo y de las raíces vagales superiores. En pacientes con compresión vascular, los resultados de la descompresión microvascular parecen similares a los de la sección de la raíz (Resnick et al 1995, Rushton et al 1981).

Bibliografía

Adams C B 1989 Microvascular compression: an alternative view and hypothesis. Journal of Neurosurgery 70:1–12

Adams C B, Kaye A H et al 1982 The treatment of trigeminal neuralgia by posterior fossa microsurgery. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 45:1020–1026

Barker F G II, Jannetta P J et al 1996 The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. New England Journal of Medicine 334:1077–1083

Barker F G II, Jannetta P J et al 1997 Trigeminal numbness and tic relief after microvascular decompression for typical trigeminal neuralgia. Neurosurgery 40:39–45

Bederson J B, Wilson C B 1989 Evaluation of microvascular decompression and partial sensory rhizotomy in 252 cases of trigeminal neuralgia. Journal of Neurosurgery 71:359–367

Bittar G T, Graff-Radford S B 1993 The effects of streptomycin/lidocaine block on trigeminal neuralgia: a double blind crossover placebo controlled study. Headache 33:155–160

Brown J A, McDaniel M D et al 1993 Percutaneous trigeminal nerve compression for treatment of trigeminal neuralgia: results in 50 patients. Neurosurgery 32:570–573

Burchiel K J, Clarke H et al 1988 Long-term efficacy of microvascular decompression in trigeminal neuralgia. Journal of Neurosurgery 69:35–38

Burchiel K J, Slavin K V 2000 On the natural history of trigeminal neuralgia. Neurosurgery 46:152–154

Cheng T M, Cascino T L, Onofrio B M 1993 Comprehensive study of diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia secondary to tumors. Neurology 43:2298–2302

Chong M S 2002 Other neurological causes of head and facial pain. In: Zakrzewska J M, Harrison S D (eds) Assessment and management of orofacial pain. Pain research and clinical management, vol. 14. Elsevier, Amsterdam, p 391–395

Cruccu G, Galeotti F, Iannetti G D et al 2002 Trigeminal neuralgia: update on reflex and evoked potential studies. Movement Disorders 17:S37–S40

Devor M, Amir R et al 2002a Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. Clinical Journal of Pain 18:4–13

Devor M, Govrin-Lippmann R et al 2002b Mechanism of trigeminal neuralgia: an ultrastructural analysis of

trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery. Journal of Neurosurgery 96:532–543
Devor M, Govrin-Lippmann R et al 2002c Cranial root injury in glossopharyngeal neuralgia: electron microscopic observations. Case report. Journal of Neurosurgery 96:603–606
Drangshott M, Truelove E L 2001 Trigeminal neuralgia mistaken as a temperomandibular disorder. Journal of Evidence-based Dental Practice 1:40–50
Fromm G H, Terrence C F 1987 Comparison of L-baclofen and racemic baclofen in trigeminal neuralgia. Neurology 37:1725–1728
Fromm G H, Terrence C F et al 1984a Trigeminal neuralgia. Current concepts regarding etiology and pathogenesis. Archives of Neurology 41:1204–1207
Fromm G H, Terrence C F, Chattha A S 1984b Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. Annals of Neurology 15:240-244
Fromm G H, Aumentado D, Terrence C F 1993 A clinical and experimental investigation of the effects of tizanidine in trigeminal neuralgia. Pain 53:265–271
Gardner W J, Miklos M V 1959 Response of trigeminal neuralgia to 'decompression' of the sensory root. Journal of the American Medical Association 170:1773–1776
Gilron I, Booher S L, Rowan J S et al 2001 Topiramate in trigeminal neuralgia: a randomized, placebo-controlled multiple crossover pilot study. Clinical Neuropharmacology 24:109–112
Hakanson S 1981 Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. Neurosurgery 9:638–646
Hamlyn P J, King T T 1992 Neurovascular compression in trigeminal neuralgia: a clinical and anatomical study. Journal of Neurosurgery 76:948–954
Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004 The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 24:9–160
Jannetta P J 1982 Treatment of trigeminal neuralgia by micro-operative decompression. In: Youmans J R (ed) Neurological surgery. Saunders, Philadelphia, p. 3589–3603
Kalkanis S N, Eskandar E N et al 2003 Microvascular decompression surgery in the United States, 1996 to 2000: mortality rates, morbidity rates, and the effects of hospital and surgeon volumes. Neurosurgery 52:1251–1262
Katusic S, Beard C M, Bergstralh E 1990 Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945–1984. Annals of Neurology 27:89–95
Katusic S, Williams D B, Beard C M et al 1991 Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia. Similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945–1984. Journal of Neuro-epidemiology 10:276–281
Kerr F W 1963 The divisional organization of afferent fibres of the trigeminal nerve. Brain 86:721–732
Klun B 1992 Microvascular decompression and partial sensory rhizotomy in the treatment of trigeminal neuralgia: personal experience with 220 patients. Neurosurgery 30:49–52
Kondziolka D, Lemley T, Kestle J R et al 1994 The effect of single-application topical ophthalmic anesthesia in patients with trigeminal neuralgia. A randomized double-blind placebo-controlled trial. Journal of Neurosurgery 80:993–997
Kondziolka D, Lacomis D et al 2000 Histological effects of trigeminal nerve radiosurgery in a primate model: implications for trigeminal neuralgia radiosurgery. Neurosurgery 46:971–976, discussion 976–977
Kurland L T 1958 Descriptive epidemiology of selected neurological and myopathic disorders with particular reference to a survey in Rochester, Minnesota. Journal of Chronic Diseases 8:378–418
Lechin F, van der Dijs B, Lechin M E et al 1989 Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. Archives of Neurology 46:960–963
Lindblom U, Lindstrom P 1984 Analgesic effect of tocainide in neuralgia. Acta Neurologica Scandinavica 69:216–217
Lopez B C, Hamlyn P J, Zakrzewska J M 2004a Stereotactic radiosurgery for primary trigeminal neuralgia: state of the evidence and recommendations for future reports. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 75:1019–1024
Lopez B C, Hamlyn P J, Zakrzewska J M 2004b Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. Neurosurgery 54:973–982
MacDonald B K, Cockerell O C, Sander J W et al 2000. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. Brain 123:665–676
McLaughlin M R, Jannetta P J et al 1999 Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. Journal of Neurosurgery 90:1–8
McQuay H, Carroll D, Jadad A R et al 1995 Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. British Medical Journal 311:1047–1052
Melzack R, Terrence C, Fromm G et al 1986 Trigeminal neuralgia and atypical facial pain: use of the McGill Pain Questionnaire for discrimination and diagnosis. Pain 27:297–302
Merskey H, Bogduk M 1994 Classification of chronic pain. IASP Press, Seattle
Moller A R 1999 Vascular compression of cranial nerves. II: pathophysiology. Neurological Research 21:439–443
Mullan S, Lichtor T 1983 Percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia. Journal of Neurosurgery 59:1007–1012
Munoz M, Dumas M, Boutros-Toni F et al 1988 A neuro-epidemiologic survey in a Limousin town. Revue Neurologique 144:266–271
Nurmikko T J 1991 Altered cutaneous sensation in trigeminal neuralgia. Archives of Neurology 48:523–527
Nurmikko T J, Haggett C E, Miles J 2000 Neurogenic vasodilation in trigeminal neuralgia. In: Devor M, Rowbotham M C, Wiesenfeld-Hallin Z (eds) Proceedings of the 9th World Congress of Pain. IASP Press, Seattle, p 747–755
Nurmikko T J, Eldridge P R 2001 Trigeminal neuralgia—pathophysiology diagnosis and current treatment. British Journal of Anaesthesia 87:117–132
Patel N K, Aquilina K, Clarke Y et al 2003 How accurate is magnetic resonance angiography in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A prospective, single-blinded comparative study. British Journal of Neurosurgery 17:60–64
Rappaport Z H, Govrin-Lippmann R et al 1997 An electron-microscopic analysis of biopsy samples of the trigeminal root taken during microvascular decompressive surgery. Stereotactic and Functional Neurosurgery 68(1–4 part 1):182–186
Rasmussen P 1990 Facial pain. II. A prospective survey of 1052 patients with a view of: character of the attacks, onset, course, and character of pain. Acta Neurochirurgica (Wien) 107:121–128
Rasmussen P 1991 Facial pain. IV. A prospective study of 1052 patients with a view of precipitating factors, associated symptoms, objective psychiatric and neurological symptoms. Acta Neurochirurgica (Wien) 108:100–109
Rengachary S S, Watanabe I S et al 1983 Effect of glycerol on peripheral nerve: an experimental study. Neurosurgery 13:681–688
Resnick D K, Jannetta P J, Bissonnette D et al 1995 Microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia. Neurosurgery 36:64–68, discussion 68–69
Richardson W S, Wilson M C, Williams J W J et al 2000 How to use an article on the clinical manifestations of disease. Journal of the American Medical Association 284:869–875
Rothman K J, Monson R R 1973 Survival in trigeminal neuralgia. Journal of Chronic Diseases 26:303–309
Rothman K J, Wepsic J G 1974 Site of facial pain in trigeminal neuralgia. Journal of Neurosurgery 40:514–523
Rushton J G, Stevens J C, Miller R H 1981 Glossopharyngeal (vagoglossopharyngeal) neuralgia: a study of 217 cases. Archives of Neurology 38:201–205
Sindou M, Chiha M et al 1995 Anatomical findings in microsurgical vascular decompression for trigeminal neuralgia. Correlations between topography of pain and site of the neuro-vascular conflict. Acta Neurochirurgica Supplementum 64:125–127
Stajcic Z, Juniper R P, Todorovic L 1990 Peripheral streptomycin/lidocaine injections versus lidocaine alone in the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia. A double blind controlled trial. Journal of Craniomaxillofacial Surgery 18:243–246
Sweet W H, Wepsic J G 1974 Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. 1. Trigeminal neuralgia. Journal of Neurosurgery 40:143–156
Tyler-Kabara E C, Kassam A B et al 2002 Predictors of outcome in surgically managed patients with typical and atypical trigeminal neuralgia: comparison of results following microvascular decompression. Journal of Neurosurgery 96:527–531
Vilming S T, Lyberg T, Lataste X 1986 Tizanidine in the management of trigeminal neuralgia. Cephalalgia 6:181–182
Wiffen P, McQuay H, Carroll D et al 2000 Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews CD001133
Young J N, Wilkins R H 1993 Partial sensory trigeminal rhizotomy at the pons for trigeminal neuralgia. Journal of Neurosurgery 79:680–687
Zakrzewska J M 2002a Diagnosis and differential diagnosis of trigeminal neuralgia. Clinical Journal of Pain 18:14–21
Zakrzewska J M 2002b Trigeminal neuralgia. In: Zakrzewska J M, Harrison S D (eds) Assessment and management of orofacial pain. Pain research and clinical management, vol. 14. Elsevier, Amsterdam, p 267–370
Zakrzewska J M, Hamlyn P 1999 Facial pain in epidemiology of pain. IASP, Seattle, p 171–202
Zakrzewska J M, Lopez B C 2003 Quality of papers reporting outcomes after surgical management of trigeminal neuralgia. Recommendations for future reports. Neurosurgery 53:110–122
Zakrzewska J M, Lopez B C 2004 Trigeminal neuralgia. Clinical Evidence 11:1755–1765
Zakrzewska J M, Thomas D G 1993 Patient's assessment of outcome after three surgical procedures for the management of trigeminal neuralgia. Acta Neurochirurgica (Wien) 122:225–230
Zakrzewska J M, Chaudhry Z, Nurmikko T J et al 1997 Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. Pain 73:223–230
Zakrzewska J M, Sawsan J, Bulman J S 1999 A prospective, longitudinal study on patients with trigeminal neuralgia who underwent radiofrequency thermocoagulation of the Gasserian ganglion. Pain 79:51–58

CAPÍTULO 64

Síndromes de dolor regional complejo

Ralf Baron

Resumen

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC) está caracterizado clínicamente por dolor, regulación anómala del flujo sanguíneo y sudoración, edema de la piel y tejidos subcutáneos, trastornos del movimiento activo y pasivo, cambios tróficos de la piel, anejos de la piel y tejidos subcutáneos. Se clasifica en tipo I (anteriormente conocido como distrofia simpático refleja) y tipo II (anteriormente conocido como causalgia).

Los pacientes con SDRC presentan cambios que se producen en los sistemas somatosensoriales que procesan la información nociva, táctil y termal, en los sistemas simpáticos que inervan la piel (vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas) y en el sistema somatomotor. Esto indica que las representaciones centrales de estos sistemas están alteradas, y que los SDRC, en especial el tipo I, es una enfermedad sistémica que afecta a estos sistemas neuronales. Los pacientes con SDRC también muestran cambios periféricos, como edema, signos de inflamación, acoplamiento simpático aferente (como base para el dolor mantenido por el simpático) y cambios tróficos, que no pueden ser explicados por ello pero tampoco pueden verse independientemente de los cambios centrales. Por tanto, el SDRC no puede reducirse a un único sistema o mecanismo. Esta visión se basa en observaciones clínicas, experimentación en seres humanos y experimentación en animales.

Hasta ahora, están disponibles muy pocos regímenes de tratamiento basados en la evidencia. El tratamiento de cada paciente es empírico, utilizando técnicas basadas en la evidencia que han demostrado ser efectivas en otros trastornos neuropáticos. El tratamiento debería ser inmediato y dirigido sobre todo a la restauración completa de la función de la extremidad. Este objetivo se logra mejor en un marco de conjunto multidisciplinario con un énfasis particular en el tratamiento del dolor y la restauración funcional.

La pregunta clave futura es: ¿cuál es el principio más importante en este complejo síndrome?

La tarea clave para avanzar en el tratamiento es realizar estudios multicéntricos controlados que valoren los efectos agudos, así como a largo plazo, de los fármacos y tratamientos intervencionistas, así como la fisioterapia y la psicoterapia.

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, los síndromes de dolor regional complejo eran reconocidos como trastornos dolorosos escasamente definidos que, mayoritariamente, confundían a los investigadores básicos, médicos y epidemiólogos, más que estimular sus actividades científicas. Esto era debido, principalmente, al hecho de que los criterios diagnósticos estaban vagamente definidos; los mecanismos fisiopatológicos eran desconocidos y las opciones terapéuticas, limitadas. No había datos disponibles de incidencia, pronóstico y profilaxis, y la búsqueda sobre los mecanismos enfocados principalmente al dolor y los estudios controlados de tratamiento no existían. Sin embargo, la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos ha progresado espectacularmente durante los últimos años. Los investigadores han llegado a ser conscientes del hecho de que los SDRC tipo I y II no son solamente síndromes de dolor neuropático. De hecho, es improbable que el SDRC tipo I sea un síndrome de dolor neuropático, dado que no se observa lesión nerviosa obvia y todos los síntomas aparecen sin tener en cuenta el tipo de lesión precedente. Basado en este hecho, ha llegado a ser obvio que pueden producirse múltiples mecanismos fisiopatológicos diferentes en distintos patrones individuales (Baron et al 2002b). Éstos consisten en cambios somatosensoriales (incluyendo dolor) que interactúan con cambios relacionados con el sistema nervioso simpático, cambios inflamatorios periféricos y cambios en el sistema somatomotor (Janig & Baron 2003).

DEFINICIÓN DEL SDRC

La International Association for the Study of Pain (IASP), en la *Classification of Chronic Pain* (Merskey & Bogduk 1994) redefinieron los síndromes de dolor antiguamente conocidos como distrofia simpático refleja y causalgia. El término «síndrome de dolor regional complejo» describe:

> . . . una variedad de trastornos dolorosos tras una lesión que aparecen regionalmente, con un predominio distal de resultados anómalos, excediendo tanto en magnitud como duración el curso clínico esperado del evento inducido dando lugar con frecuencia a un empeoramiento significativo de la función motora, y mostrando una progresión variable a lo largo del tiempo.

Estos síndromes de dolor crónico engloban hallazgos clínicos adicionales diferentes, incluyendo dolor espontáneo, alodinia, hiperalgesia, edema, alteraciones autonómicas y signos tróficos. En el SDRC tipo I (distrofia simpático refleja) las lesiones leves o fracturas de una extremidad preceden al inicio de los síntomas. El SDRC tipo II (causalgia) se desarrolla después de la lesión de un nervio periférico importante.

HISTORIA

El médico Weir Mitchell, de la American Civil War, observó que alrededor del 10% de los pacientes con *lesiones parciales traumáticas del nervio periférico* presentaban en la extremidad distal un síndrome clínico espectacular que consistía en un importante dolor urente espontáneo, distal. Además, los pacientes se quejaban de una hipersensibilidad extrema de la piel ante una ligera estimulación mecánica. Además, el movimiento, los ruidos o las emociones fuertes podían desencadenar su dolor. La extremidad distal mostraba sudoración importante, alisamiento y manchado de la piel y, en algunos casos, artritis aguda. En la mayoría de casos la extremidad estaba fría y sudorosa. Mitchell definió este síndrome como *causalgia*. Señaló que las alteraciones sensitivas y tróficas se extendían más allá del territorio de inervación del nervio periférico lesionado y, con frecuencia, se producían *a distancia* del lugar de la lesión. Las lesiones nerviosas que daban lugar a este síndrome siempre eran parciales; ninguna lesión nerviosa completa lo causaba. Debido a esto, y a los signos periféricos de la enfermedad, concluyó que,

además de la patología en el nervio, algunos procesos en la piel u otros tejidos periféricos eran responsables del dolor.

Tras la Segunda Guerra Mundial, Leriche fue el primero que declaró que la simpatectomía aliviaba espectacularmente la causalgia. Esta opinión fue apoyada por varios grandes estudios clínicos, principalmente en soldados heridos. En 1967, Richards describió los hallazgos clínicos de la causalgia y el efecto de los tratamientos simpaticolíticos en cientos de casos. Destacó repetidamente la respuesta espectacular de la causalgia al bloqueo simpático:

> Una de las lecciones destacadas que se aprendió durante la Segunda Guerra Mundial fue que la interrupción de las fibras nerviosas simpáticas apropiadas era muy efectiva en el tratamiento de la causalgia. Cuando se bloquea la cadena simpática mediante un anestésico local, se consigue un alivio completo del dolor casi inmediatamente si la inyección ha sido colocada correctamente, y el espectacular cambio en la postura y aspecto del paciente es destacable.

El hallazgo de que la simpaticólisis aliviaba el dolor causálgico dio lugar al concepto de dolor mantenido por el simpático.

En los años entre las dos guerras mundiales, la idea de que el sistema simpático podía influir en el dolor se extendió a un grupo de pacientes *sin lesión nerviosa detectable*. Estos pacientes desarrollan dolor y edema asimétrico de la extremidad distal (v. Fig. 64.1). El trastorno había sido descrito primero por Paul Sudeck a principios de siglo. Los hechos desencadenantes incluyen fractura o traumatismo leve de partes blandas, infección de bajo grado, congelación o quemaduras, así como una apoplejía o infarto de miocardio. El edema y el dolor con frecuencia se desarrollan en una localización *distante* de la lesión desencadenante, sin ningún proceso obvio de lesión tisular local en el lugar del dolor y del edema. Este síndrome fue denominado *distrofia simpático refleja* (DSR) debido a que son frecuentes las alteraciones vasomotoras (temperatura y color de la piel alterados) y alteraciones sudomotoras (producción de sudor alterado). El dolor y el edema con frecuencia son distantes especialmente de la lesión desencadenante, y los pacientes, clásicamente, logran un alivio espectacular con el bloqueo simpático.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia y prevalencia

Un estudio basado en una población sobre SDRC tipo I calculó una incidencia de alrededor de 5,5 por 100.000 habitantes/año de riesgo, y una prevalencia de alrededor de 21 por 100.000. Se registró una incidencia de 0,8 por 100.000 personas/año de riesgo, y prevalencia de alrededor de 4 por 100.000 para SDRC tipo II (Sandroni et al 2003). Así, el SDRC tipo I se desarrolla con mayor frecuencia que el SDRC tipo II. Las estimaciones sugieren una incidencia de SDRC I del 1-2% tras fracturas, 12% tras lesiones cerebrales, y del 5% tras infarto de miocardio. Sin embargo, los últimos datos para lesiones cerebrales e infartos de miocardio son relativamente altos, y han sido interpretados con cierto cuidado debido a la falta de criterios diagnósticos uniformes en el pasado. La incidencia de SDRC II en la lesión de nervio periférico varía del 2 al 14% en distintas series, con una media de alrededor del 4% (Veldman et al 1993).

Las mujeres están afectadas con mayor frecuencia que los hombres, con una proporción mujer-hombre que oscila de 2:1 a 4:1. El SDRC muestra una distribución en todas las edades, con un pico de edad media de 37-50 años.

Fig. 64.1•Cuadro clínico de paciente con SDRC tipo I de la extremidad superior izquierda tras esguince de muñeca izquierda.
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

SDRC tipo I (distrofia simpático refleja)

El factor precipitante más frecuente es un traumatismo que afecta a la parte distal de una extremidad (65%), especialmente fracturas, situaciones posquirúrgicas, contusiones y torceduras o distensiones. Son incidentes menos frecuentes las lesiones del sistema nervioso central (SNC), como la lesión de la médula espinal y el accidente vacular cerebral, así como la isquemia cardíaca.

Los pacientes con SDRC I desarrollan dolor y sudoración asimétrica de la extremidad distal, sin presentar una lesión nerviosa franca (Fig. 64.1, Tabla 64.1). Estos pacientes con frecuencia refieren sentir *dolor urente espontáneo* en la parte distal de la extremidad afectada. Es característico que el dolor sea desproporcionado a la intensidad del evento desencadenante. Los dolores provocados por estímulos son un hallazgo clínico llamativo; incluyen alodinia y/o hiperalgesia mecánica y térmica. Estas alteraciones sensitivas aparecen con frecuencia precozmente, son más importantes distalmente y no existe una relación espacial consistente con territorios nerviosos individuales o con la localización de la lesión desencadenante. Clásicamente, el dolor puede presentarse por el movimiento o la presión de las articulaciones (hiperalgesia somática profunda), incluso si estas áreas no están afectadas directamente por la lesión desencadenante.

Las *alteraciones autonómicas* incluyen edema y cambios de sudoración y del flujo sanguíneo cutáneo. En los estadios agudos del SDRC I, la extremidad afectada con frecuencia está más caliente que la extremidad contralateral. Se observan alteraciones de la sudoración, bien con hipohidrosis o, más frecuentemente, con hiperhidrosis, aproximadamente en todos los pacientes con SDRC I. El edema distal agudo de la extremidad afectada depende muy estrechamente de estímulos agravantes. Dado que el edema puede disminuir tras bloqueos simpáticos, es probable que esté mantenido por la actividad simpática.

Los *cambios tróficos*, como un crecimiento anómalo de las uñas, crecimiento del vello aumentado o disminuido, fibrosis, piel brillante y adelgazada y osteoporosis pueden presentarse, sobre todo en estadios crónicos. Las limitaciones de los movimientos pasivos están presentes con frecuencia en casos antiguos y pueden estar relacionadas tanto con alteraciones motoras funcionales como con cambios tróficos de articulaciones y tendones.

La *debilidad* de todos los músculos de la extremidad distal afectada se presenta con frecuencia. Los pequeños movimientos de precisión están afectados de forma característica. Los estudios de con-

Tabla 64.1• Signos y síntomas del SDRC

Signos y síntomas	Duración de SDRC		
	2-6 meses (%)	> 12 meses (%)	Total de 0 • 12 meses (%)
Dolor	88	97	93
Aumento de quejas tras el ejercicio	95	97	96
Neurológico			
Hiperestesia/alodinia	75	85	76
Déficit de coordinación	47	61	54
Temblor	44	50	49
Espasmo muscular	13	42	25
Paresia	93	97	95
Simpático			
Hiperhidrosis	56	40	47
Diferencia de color	96	84	92
Diferencia de temperatura	91	91	92
Cambio de crecimiento del pelo	71	35	55
Cambio de crecimiento de uñas	60	52	60
Edema	80	55	69
Atrofia			
Piel	37	44	40
Uñas	23	36	27
Músculo	50	67	55
Hueso (osteoporosis difusa/moteada en rayos X)	41	52	38

Modificado de Veldman et al (1993). Copyright 1993. Elsevier Ltd.

ducción nerviosa y la electromiografía son normales, excepto en pacientes en estadios muy crónicos y avanzados. Alrededor de la mitad de los pacientes tienen un temblor postural o de acción que representa un temblor fisiológico aumentado. En alrededor del 10% de los casos, se desarrolla una distonía de la mano o del pie afectados (Harden et al 2001).

SDRC tipo II (causalgia)

Los síntomas de la SDRC II son similares a los de la SDRC I, con la única excepción de que es imprescindible para el diagnóstico que haya una lesión de estructuras nerviosas periféricas y los consecuentes déficit focales. Los síntomas y signos se extienden más allá del territorio de inervación del nervio periférico lesionado y, con frecuencia, aparecen en un lugar *distante* de la lesión, aunque una restricción del territorio no es un conflicto con la definición actual.

Distribución espacial

El SDRC aparece, predominantemente, en una extremidad. Estudios retrospectivos en grandes cohortes mostraron una distribución en las extremidades superiores e inferiores de 1:1 a 2:1. En 113 casos revisados retrospectivamente, los síntomas aparecieron en el 47% de casos en el lado derecho, en el 51% en el lado izquierdo, y en el 2%, bilateralmente. En más del 7% se afectaron múltiples extremidades (Allen et al 1999, Bruehl et al 2002, Sandroni et al 2003, Veldman et al 1993).

Evolución

Por razones terapéuticas, deberían realizarse esfuerzos para diagnosticar el SDRC lo más precozmente posible. La mayoría de SDRC empiezan bruscamente, y los síntomas principales pueden aparecer en horas o días. Al principio, los principales síntomas del SDRC son dolor espontáneo, edema generalizado y la diferencia sistemática con el otro lado de la temperatura de la piel. Estos síntomas tempranos se desarrollan ya en áreas y tejidos que no están afectados por la lesión precedente. Así, el edema y el dolor proporcionan información valiosa para un diagnóstico precoz del SDRC: antes del inicio del SDRC, el dolor se siente dentro del área de la lesión precedente; con el inicio del SDRC, el dolor empieza a extenderse y a profundizar al interior de la extremidad distal y el edema se generaliza, pero el dolor inicial puede haber desaparecido ya.

Hasta cierto punto, la tendencia de los síntomas a generalizarse puede ser un fenómeno fisiológico en los estados postraumáticos que desparecerán sin ningún tratamiento. Una diferenciación exacta de estas reacciones fisiológicas postraumáticas y el desarrollo de un SDRC «real» no es posible en la actualidad.

Estadios

Una progresión secuencial del SDRC no tratado ha sido descrita repetidamente. Cada estadio (normalmente, se han propuesto tres) difiere en las pautas de síntomas y signos. Sin embargo, este concepto ha sido cuestionado en los últimos años. En 2002, la validez clínica de este concepto fue probada en 113 pacientes por Bruehl y colaboradores. Utilizando un análisis de dispersión, se identificaron tres subgrupos que podían diferenciarse en sus signos y síntomas sin reparar en la duración de la enfermedad. El concepto secuencial depende del curso del SDRC no tratado; sin embargo, hasta ahora todos los estudios realizados para comprobar su validez clínica investigaron pacientes que ya estaban en tratamiento. Además, las alteraciones vasculares y las mediciones de temperatura de la piel indicaban tipos termorreguladores distintos según el tiempo.

En conclusión, es cuestionable si una estadificación del SDRC es apropiada. Es mucho más práctico para la implicación directa del tratamiento, que los pacientes con SDRC estén clasificados, de acuerdo con la intensidad de los cambios sensoriales, autonómicos, motores y tróficos, como leve, moderado o grave (véase más adelante).

Psicología

La mayoría de los pacientes con SDRC presentan un importante malestar psicológico, y con mayor frecuencia, ansiedad y depresión. Muchos pacientes llegan a estar abrumados por el dolor y los síntomas asociados y, sin un adecuado apoyo psicológico, pueden desarrollar habilidades de desadaptación. Basándose en estos síntomas, existe una tendencia a atribuir la etiología del SDRC a causas emocionales, y se ha propuesto que el SDRC es una enfermedad psiquiátrica. De hecho, algunas veces es difícil reconocer la naturaleza orgánica de los síntomas. Sin embargo, cuando se describió el cuadro clínico en la década de 1940, Livingston estaba convencido: «El origen final de esta disfunción es desconocido, pero su naturaleza orgánica es obvia y parece indudable que estos síndromes clásicos de dolor son reales». Covington (1996) sacó varias conclusiones sobre los factores psicológicos en el SDRC:

1. No se han encontrado evidencias que apoyen la teoría de que el SDRC es un trastorno psicógeno.
2. Debido a que la ansiedad y el estrés aumentan la nocicepción, la relajación y el tratamiento antidepresivo son útiles.
3. El dolor en el SDRC es la causa de los problemas psiquiátricos, y no lo contrario.
4. Las conductas desadaptativas de los pacientes, tanto voluntarias como inadvertidas, son debidas mayoritariamente al miedo, la regresión o la desinformación, y no indican psicopatología.
5. Algunos pacientes con trastornos conversivos y enfermedades ficticias han sido diagnosticados de SDRC incorrectamente.

En resumen, el autor concluye que la «personalidad SDRC» ampliamente propuesta es claramente insostenible.

De acuerdo con esta visión, se confirmó una distribución equitativa de traumatismos en la infancia, de intensidad de dolor y malestar psicológico, en los pacientes con SDRC, en comparación con pacientes con otro dolor neuropático y dolor lumbar crónico (Ciccone et al 1997). Otros estudios demostraron una alta comorbilidad psiquiátrica, especialmente depresión, ansiedad y trastornos de la personalidad, en pacientes con SDRC. Estos hallazgos también están presentes en otros pacientes con dolor crónico, y es más probablemente un resultado dependiendo de la duración y gravedad de la enfermedad dolorosa (Monti et al 1998). Comparado con los pacientes con dolor lumbar, los pacientes con SDRC mostraron una mayor tendencia a la somatización, pero no mostraron ninguna otra diferencia psiquiátrica (Bruehl et al 1996). En 145 pacientes, el 42% informó de hechos vitales estresantes en estrecha relación con el inicio del SDRC, y el 41% tuvo una historia previa de dolor crónico (Birklein et al 2000a). Así, los hechos vitales estresantes podrían ser factores de riesgo para el desarrollo de SDRC.

Genética del SDRC

Uno de los elementos no resueltos en las enfermedades humanas con dolor es el hecho de que solamente una minoría de pacientes desarrolla dolor crónico tras eventos con desencadenantes aparentemente idénticos. Igualmente, en ciertas lesiones nerviosas en modelos animales, se encontró que las diferencias en la susceptibilidad al dolor eran debidas a factores genéticos. La importancia clínica de los factores genéticos en el SDRC no está clara. Una ley mendeliana no parece impactar en la incidencia y prevalencia. Sin embargo, existe evidencia para ciertos genotipos que predisponen al riesgo de desarrollo de SDRC. Las asociaciones de antígeno leucocitario humano (HLA) con diferentes fenotipos han mostrado un incremento en los antígenos mayores de histocompatibilidad A3, B7 y DR(2) en un pequeño grupo de pacientes con SDRC en los que la resistencia al tratamiento estaba asociada con positividad del DR(2). En una cohorte de 52 pacientes con SDRC de tipo I y II fueron tipados los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Se encontró que la frecuencia de HLA-DQ1 estaba aumentada significativamente en comparación con las frecuencias en los controles (Kemler et al 1999). En pacientes con SDRC que progresaron hacia una distonía tónica multifocal o generalizada se informó de una asociación con el HLA-DR13 (van Hilten et al 2000b). Además, se encontró un locus diferente, centromérico en el HLA de clase I que estaba asociado con el desarrollo espontáneo de SDRC, lo cual sugería una interacción entre la gravedad de la lesión y los factores genéticos que describen la susceptibilidad al SDRC (van de Beek et al 2003).

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Alteraciones sensoriales y dolor

Basados en numerosos hallazgos experimentales animales se pensó que el dolor espontáneo y varias formas de hiperalgesia en la extremidad distal están generadas por procesos de sensibilización central y periférica.

Además de los fenómenos sensoriales positivos, más del 50% de los pacientes con SDRC I crónico desarrollan hipoestesia e hipoalgesia en toda la mitad del cuerpo o en el cuadrante ipsolateral superior a la extremidad afectada. Pruebas sensoriales cuantitativas sistemáticas han mostrado que pacientes con estas hipoestesias generalizadas han aumentado el umbral a estímulos mecánicos, frío o calor, comparado con las respuestas generadas desde el correspondiente hemicuerpo sano contralateral. Los pacientes con estos déficit sensoriales extensos tienen una mayor duración de la enfermedad, mayor intensidad del dolor, una mayor frecuencia de alodinia mecánica y una mayor tendencia a desarrollar cambios en el sistema somatomotor que los pacientes con déficit sensoriales restringidos espacialmente.

Estas percepciones somatosensoriales cambiadas son debidas, probablemente, a cambios en la representación central de las sensaciones somatosensoriales en el tálamo y en la corteza cerebral. De forma consecuente, estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) demostraron cambios adaptativos en el tálamo durante el curso de la enfermedad (Fukumoto et al 1999). Además, recientes estudios de imagen magnetoencefalográfica (MEG) y de resonancia magnética funcional (RMF) demostraron un acortamiento de la distancia entre las representaciones del dedo pequeño y el pulgar en la primera corteza somatosensorial (SI) del lado doloroso (Mainhofner et al 2003, 2005, Pleger et al 2004b, 2005). Las respuestas SI de la MEG estaban aumentadas en el lado afectado, indicando procesos de sensibilización central (Juottonen et al 2002) (véase Fig. 64.2).

Estos cambios centrales dependen de un aporte nociceptivo continuo desde la extremidad afectada, y puede desaparecer tras el éxito del tratamiento del dolor (Mainhofner et al 2004, Pleger et al 2005).

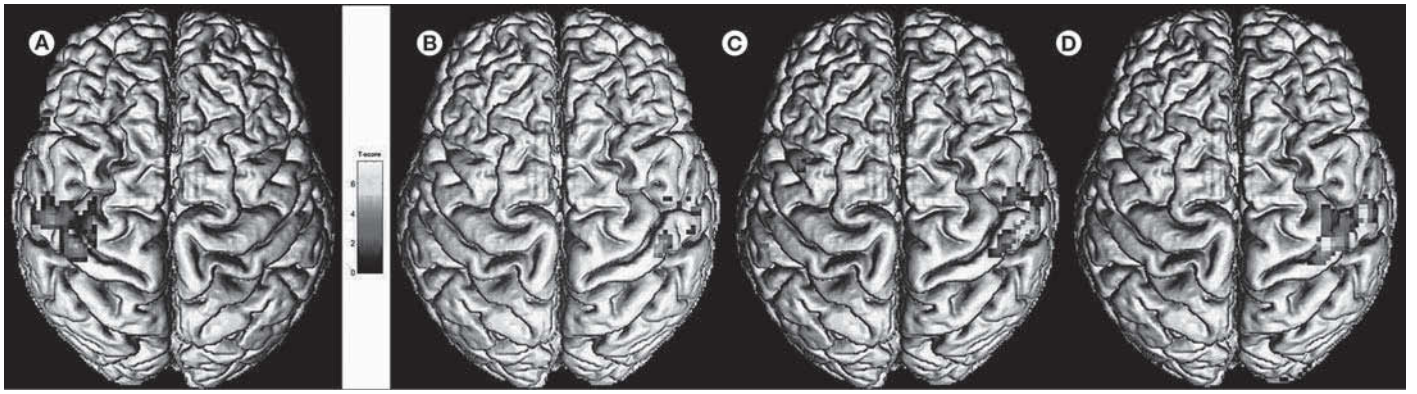


Fig. 64.2• Reorganización central de la corteza somatosensorial en un paciente con SDRC I en la mano derecha. RM funcional tras estimulación mecánica de los dedos 1 y 5 de ambos lados. Representación del encogimiento de la mano, que se recupera después de un tratamiento acertado. **A** Estado agudo: ausencia casi completa de la señal de RM en el hemisferio izquierdo; representación normal en el lado contralateral. **B-D** Normalización de la representación tras 3 (**B**), 6 (**C**) y 12 (**D**) meses de evolución.
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

Alteraciones autónomas

Supersensibilidad a la denervación

Una lesión parcial del nervio es el evento precedente importante en el SDRC II. Por tanto, generalmente, se ha asumido que las alteraciones en el flujo sanguíneo de la piel *en el territorio del nervio lesionado* son debidas a la afectación periférica de la función simpática y la denervación simpática. Durante las primeras semanas tras la sección de las fibras vasoconstrictoras, se produce una vasodilatación en el área denervada. Posteriormente, la vascularización puede desarrollar un aumento de la sensibilidad a las catecolaminas circulantes, debido probablemente a la sobrerregulación de los adrenoceptores.

Disregulación autónoma central

La denervación simpática y la hipersensibilidad a la denervación no pueden explicar totalmente las alteraciones vasomotoras y sudomotoras en el SDRC. En primer lugar, porque en el SDRC I no existe una lesión nerviosa franca, y en segundo lugar, porque en el SDRC II los síntomas autonómicos se extienden más allá del territorio del nervio lesionado. De hecho, existe una evidencia directa de una reorganización del control autonómico central en estos síndromes (Janig & Baron 2002, 2003).

Por ejemplo, la hiperhidrosis se observa en muchos pacientes con SDRC. Un descanso en la producción de sudor, así como la sudoración termorregulada y refleja, están aumentadas en los pacientes con SDRC (Birklein et al 1997). La producción aumentada de sudor no puede explicarse por un mecanismo periférico, ya que, a diferencia de los vasos sanguíneos, las glándulas sudoríparas no desarrollan una supersensibilidad a la denervación.

Con el fin de estudiar la inervación vasoconstrictora simpática cutánea en pacientes con SDRC I, analizamos los reflejos simpáticos centrales inducidos termorreguladoramente (calentamiento corporal total, enfriamiento) y los estímulos respiratorios (Baron & Maier 1996, Wasner et al 1999, 2001). La función de órgano efector simpático, o sea, temperatura y el flujo sanguíneo de la piel, fueron medidos bilateralmente en las extremidades mediante termometría infrarroja y flujometría Doppler láser. Bajo condiciones normales, estos reflejos no muestran diferencias entre los dos lados. En pacientes con SDRC se identificaron tres patrones distintos de regulación vascular relacionados con la duración del trastorno:

- En el tipo de *regulación de calor* (estadio agudo, < 6 meses) la extremidad afectada estaba caliente, y los valores de perfusión eran mayores que en la extremidad contralateral, durante el espectro entero de actividad simpática. Incluso un enfriamiento corporal masivo fracasó en el intento de activar las neuronas vasoconstrictoras simpáticas (Wasner et al 1999). Consecuentemente, las mediciones directas de niveles de noradrenalina del flujo venoso por encima del área del dolor mostraron una *disminución* en la extremidad afectada (Harden et al 1994, Wasner et al 1999).
- En el tipo *intermedio* la temperatura y la perfusión estaban bien aumentadas o disminuidas según el grado de actividad simpática.
- En el tipo *frío* (estadio crónico) la temperatura y la perfusión eran inferiores en el lado afectado, durante todo el espectro de la actividad simpática. Sin embargo, los niveles de noradrenalina eran todavía menores en el lado afectado (Wasner et al 2001).

Estos datos apoyan la idea que el SDRC I está asociado con una inhibición patológica unilateral de las neuronas vasoconstrictoras cutáneas simpáticas, lo cual provoca un calentamiento de la extremidad afectada en el estadio agudo (Baron & Maier 1996, Birklein et al 1998). El locus de los cambios fisiopatológicos subyacentes como una actividad refleja alterada estaría en el SNC. Los cambios secundarios en la transmisión neurovascular pueden inducir una vasoconstricción importante y piel fría en el SDRC crónico (Goldstein et al 2000, Haensch et al 2002). Por consiguiente, se ha registrado un aumento de la densidad de α-adrenoceptores en las biopsias de piel de pacientes con SDRC I (Drummond et al 1996). Además, el lactato cutáneo estaba aumentado en pacientes con SDRC, lo cual indica una glucólisis anaerobia aumentada, probablemente como resultado de la vasoconstricción y la hipoxia tisular crónica (Birklein et al 2000b, Koban et al 2003).

Sin embargo, los escasos estudios microneurográficos de los pequeños fascículos nerviosos simpáticos que se han realizado hasta ahora en pacientes con SDRC, no han confirmado la presencia de alteraciones reflejas; el promedio de actividad simpática cutánea, es decir, una combinación de actividad vasoconstrictora y sudomotora, no fue diferente en los dos lados (Casale & Elam 1992).

Inflamación neurogénica

Algunos de los hallazgos clínicos del SDRC, particularmente en su fase precoz, podrían explicarse por un proceso inflamatorio (van der Laan & Goris 1997, Ludwig & Baron 2004). De acuerdo con esta idea, los corticosteroides se utilizan con frecuencia satisfactoriamente en el SDRC agudo (Christensen et al 1982).

Existe una evidencia creciente que una *inflamación neurogénica* localizada podría estar involucrada en la formación del edema agudo, vasodilatación y el aumento de sudoración. Exploraciones gammagráficas con inmunoglobulinas con radiomarcación muestran una extensa extravasación de plasma en pacientes con SDRC I agudo (Oyen et al 1993). El análisis del líquido articular y de las biopsias sinoviales en pacientes con SDRC han mostrado un aumento en la concentración de proteínas e hipervascularización sinovial. Además, hay un aumento de derrame sinovial en las articulaciones afectadas, medido por MRI. En pacientes con SDRC agudo no tratado, la inflamación neurogénica fue provocada por estimulación eléctrica transcutánea intensa mediante microdiálisis capilar intradermal. La extravasación de proteínas que fue valorada simultáneamente por el sistema de microdiálisis fue provocada solamente en la extremidad afectada, comparada con el lado normal. Además, la vasodilatación refleja axonal aumentó significativamente. La evolución de la extravasación de proteínas inducida eléctricamente en los pacientes se parecía a la observada tras la aplicación de sustancia P exógena (SP) (Weber et al 2001). Como más apoyo de un proceso inflamatorio neurogénico, se encontraron niveles sistémicos aumentados del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en el SDRC agudo pero no en los estadios crónicos (Birklein et al 2001). En el líquido de las ampollas cutáneas producidas artificialmente se observaron niveles significativamente mayores de interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) en la extremidad afectada, en comparación con la extremidad no afectada (Huygen et al 2002).

Como un indicador de una infección exógena, se observó una seroprevalencia significativamente superior de eritrovirus (antiguamente, parvovirus) B19 en pacientes con SDRC I (van de Vusse et al 2001). La importancia de infecciones anteriores en la fisiopatología del SDRC (p. ej., en la aparición de una inflamación crónica facilitada) todavía es desconocida.

Así, la evidencia indica que los procesos inflamatorios están involucrados en la patogenia del SDRC precoz. Sin embargo, el mecanismo exacto de la iniciación y mantenimiento de estas reacciones inflamatorias es poco claro (Kingery et al 2003). Una cuestión importante es si el sistema nervioso simpático puede contribuir al estado inflamatorio precoz. La expresión *de novo* de adrenoceptores en macrófagos tras la lesión experimental de un nervio apoya esta idea. Sin embargo, este concepto aún ha de probarse en pacientes con SDRC. La Figura 64.3 ilustra las posibles interacciones entre fibras simpáticas, fibras aferentes, vasos sanguíneos y células no neurales relacionadas con el sistema inmunitario (p. ej., macrófagos), que, teóricamente, conducirían a los cambios inflamatorios observados en pacientes con SDRC.

Alteraciones motoras

Alrededor del 50% de pacientes con SDRC muestran una disminución de la gama activa de movilidad, una amplitud aumentada del temblor fisiológico y una fuerza motora activa reducida de la extremidad afectada. En alrededor del 10% de casos, se desarrolla una distonía de la mano o pie afectados, especialmente en casos crónicos. Es improbable que estos cambios motores estén relacionados con un proceso periférico (p. ej., influencia del sistema nervioso simpático sobre la transmisión neuromuscular y/o contractilidad del músculo esquelético). Estos cambios somatomotores están originados, más probablemente, por cambios en la actividad de las neuronas motoras, o sea, que tienen un origen central. Además, nosotros usábamos un análisis cinemático del objetivo alcanzado, así como un análisis de la fuerza de apretar, para valorar cuantitativamente déficit motores en pacientes con SDRC (Schattschneider et al 2001). Estos resultados apuntaron a alteraciones en el procesamiento motor cerebral. Se encontró una integración sensorial motora patológica localizada en la corteza parietal que podía inducir una programación y procesamiento central anómalo de las tareas motoras. Curiosamente, el funcionamiento motor también está ligeramente afectado en el lado contralateral no afectado (Ribbers et al 2002).

De acuerdo con esta visión, un síndrome de omisión-like fue clínicamente descrito como el responsable del desuso de la extremidad (Galer et al 1995). Un reciente estudio controlado también apoya una incongruencia entre producción motora central y producción sensorial, como un mecanismo subyacente en el SDRC. Utilizando el método de la retroalimentación visual del espejo, la entrada visual de una extremidad no afectada moviéndose al cerebro fue capaz de reestablecer la relación sin dolor entre retroalimentación sensorial y ejecución motora. Tras 6 semanas de tratamiento, el dolor y la función mejoraron, en comparación con el grupo control (McCabe et al 2003, Moseley 2004).

Además, se encontró una inhibición sostenida de la corteza motora en pacientes con SDRC en el hemisferio contralateral, así como en el ipsolateral (Juottonen et al 2002, Schwenkreis et al 2003).

Conceptos fisiopatológicos en el SDRC tras un derrame cerebral y lesión de la médula espinal

El SDRC puede desarrollarse ocasionalmente tras lesiones del sistema nervioso central (Wasner et al 2003). En pacientes con derrame cerebral, déficit visuales, desatención, paresia de la cintura escapular y déficit somatosensoriales son factores de riesgo para hechos iniciales recurrentes (p. ej., traumatismo de la extremidad afectada) que pueden autoperpetuar un círculo vicioso de SDRC. Por consiguiente, las extremidades afectadas tras una lesión cerebral tienen un mayor riesgo de desarrollar SDRC que las no afectadas.

El SDRC tras una lesión de la médula espinal es relativamente infrecuente, y oscila entre el 5 y el 12% en cohortes seleccionadas. Se desarrolla en pocos meses, con mayor frecuencia unilateralmente, en la extremidad superior en pacientes tetrapléjicos. Las heridas de bala en la médula parecen predisponer al desarrollo de SDRC. Igual que los pacientes con derrame cerebral, la asociación de paresia y traumatismo de la extremidad puede iniciar un círculo vicioso en la fisiopatología. Además, el SDRC puede contribuir a las contracturas en la evolución de las lesiones de la médula espinal.

Dolor mantenido por el simpático

Definición

Sobre la base de la experiencia y de recientes estudios clínicos se ha redefinido el término «dolor mantenido por el simpático». Los pacientes con dolor neuropático que se presentan con signos y síntomas clínicos parecidos pueden dividirse claramente en dos grupos según el efecto negativo o positivo del bloqueo selectivo simpático o el antagonismo de mecanismos alfa adrenoceptores. El componente del dolor que es aliviado por procedimientos simpaticolíticos específicos se considera el dolor mantenido por el sistema nervioso simpático (DMS). Así, el DMS se define ahora como un *síntoma* o como el *mecanismo* subyacente en un subgrupo de pacientes con

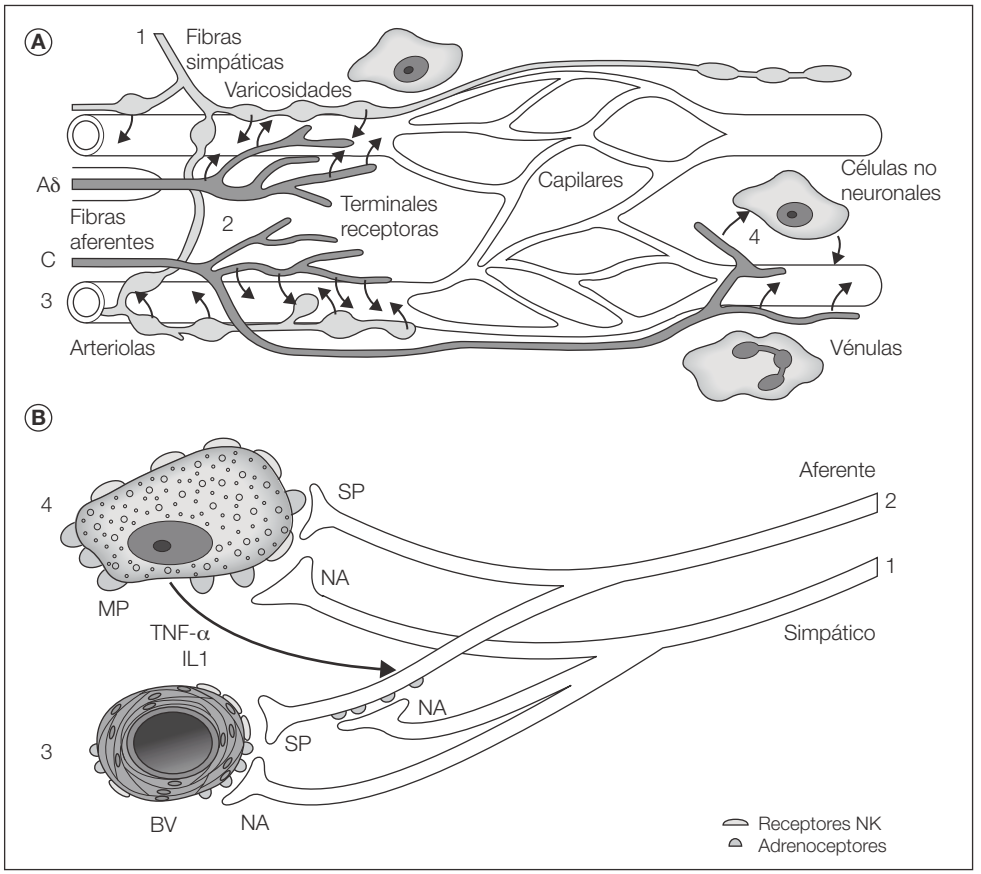


Fig. 64.3•A El microambiente de nociceptores. El microambiente de aferentes primarios se cree que afecta las propiedades de las terminaciones receptoras de fibras aferentes mielinizadas (A) y no mielinizadas (C). Esto ha sido particularmente bien documentado en los procesos inflamatorios, pero se puede especular sobre qué cambios patológicos en el entorno directo de los aferentes primarios puede contribuir también a otros estados de dolor. El lecho vascular consiste en arteriolas (inervadas directamente por fibras simpáticas y aferentes), capilares (no inervados y no influenciados por las fibras nerviosas) y vénulas (no inervadas directamente, pero influidas por las fibras nerviosas). El microambiente depende de varios componentes recíprocos: actividad neural en fibras noradrenérgicas posganglionares (1) aprovisionando vasos sanguíneos (3) liberación de noradrenalina (NA) y, posiblemente, otras sustancias, y causar vasoconstricción. Excitación de aferentes primarios (fibras Aδ y C) (2) causa vasodilatación en arterioles precapilares y extravasación de plasma en vénulas poscapilares (solamente fibras C) por la liberación de sustancia P (SP) y otros componentes vasoactivos (p. ej., péptido relacionado con el gen de la calcitonina). Algunos de estos efectos pueden estar mediados por células no neuronales, como mastocitos y macrófagos (4). Otros factores que afectan al control de la microcirculación son las propiedades miogénicas de las arteriolas (3) e influencias ambientales más globales, como un cambio de temperatura y el estado metabólico del tejido. **B** Relación hipotética entre fibras nerviosas noradrenérgicas simpáticas (1), fibras nerviosas aferentes peptidérgicas (2), vasos sanguíneos (3) y macrófagos (4). La actividad y la sensibilización de las fibras nerviosas aferentes activan los macrófagos (MP), posiblemente mediante la liberación de SP. Las células inmunes empiezan a liberar citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interleucina-1 (IL-1) que activa más fibras aferentes. SP (y CGRP) liberada de las fibras nerviosas aferentes reacciona con receptores de neurocinina-1 (NK-1) en los vasos sanguíneos (vasodilatación arteriolar, extravasación venular de plasma, inflamación neurogénica). Las fibras nerviosas simpáticas interactúan con este sistema de tres niveles: (1) mediante adrenoceptores (principalmente, alfa) en los vasos sanguíneos (vasoconstricción); (2) mediante adrenoceptores (principalmente, beta) en los macrófagos (más liberación de citocinas), y (3) mediante adrenoceptores (principalmente, alfa) en BV aferente (más sensibilización de estas fibras). (**A** Modificado de Jänig & Koltzenburg 1991. Copyright John Wiley & Sons Ltd. Reproducido con autorización; **B** Modificado con autorización de Jänig & Baron 2003. Copyright 2002, Elsevier Ltd.)

trastornos neuropáticos, y no como *una entidad clínica*. El efecto positivo de un bloqueo simpático *no es esencial* para el diagnóstico. Por otro lado, la única vía para diferenciar entre dolor mantenido por el simpático (DMS) y dolor independiente del simpático (DIS) es la eficacia de una intervención simpaticolítica aplicada correctamente (Stanton-Hicks et al 1995).

Estudios en pacientes

Estudios clínicos en el SDRC apoyan la idea de que los nociceptores desarrollan sensibilidad a las catecolaminas (Baron et al 1999). La estimulación intraoperatoria de la cadena simpática induce un aumento del dolor espontáneo en pacientes con causalgia (SDRC II), pero no en pacientes con hiperhidrosis. En el SDRC II y en las neuralgias postraumáticas, la aplicación intracutánea de noradrenalina en un área sintomática reaviva el dolor espontáneo y la hiperalgesia mecánica dinámica que había sido aliviada por un bloqueo simpático, lo cual apoya la idea de que la sensibilidad noradrenérgica de los nociceptores humanos está presente tras la lesión parcial de un nervio. También la noradrenalina intradérmica, en dosis fisiológicamente relevantes, demostró provocar mayor dolor en las regiones afectadas de pacientes con DMS que en la extremidad contralateral no afectada y en sujetos control (Ali et al 2000).

Realizamos un estudio en pacientes con SDRC I utilizando la estimulación fisiológica del sistema nervioso simpático (Baron et al 2002c). Se provocó experimentalmente una vasoconstricción simpática cutánea de la extremidad dolorosa al mayor grado fisiológico posible, mediante enfriamiento corporal total. Durante el

desafío térmico, la extremidad afectada fue mantenida a 35 ºC con el fin de evitar efectos térmicos a nivel del nociceptor. La intensidad, así como el área de dolor espontáneo y la hiperalgesia mecánica (dinámica y punzante), aumentaron significativamente en pacientes que habían sido clasificados como DMS por bloqueos simpáticos positivos pero no en pacientes DIS (Fig. 64.4). El sistema experimental utilizado en el último estudio altera selectivamente la actividad vasoconstrictora cutánea simpática sin influir en otros sistemas simpáticos que inervan las extremidades, es decir, el piloerector, el sudomotor y las neuronas vasoconstrictoras musculares. Por tanto, la interacción de las neuronas simpáticas y aferentes medidas aquí está probablemente localizada en la piel, como se predijo por el efecto incrementador de dolor de las inyecciones intracutáneas de noradrenalina (Ali et al 2000). Curiosamente, el alivio del dolor espontáneo tras el bloqueo simpático fue más pronunciado que los cambios en el dolor espontáneo que podía ser inducido experimentalmente por activación simpática. Una explicación para esta discrepancia podría ser que un bloqueo simpático completo afecta a todos los canales simpáticos, proyectándose a la extremidad afectada. Es probable que, además, al unirse en la piel, una interacción simpática-aferente también pueda producirse en otros tejidos, en particular en dominios somáticos profundos como el hueso, el músculo o las articulaciones. Apoyando esta visión, estas estructuras en particular son extremadamente dolorosas en algunos casos con SDRC (Baron & Wasner 2001). Además, puede haber pacientes que estén caracterizados por una interacción selectiva o predominantemente simpática-aferente en tejidos somáticos profundos de la piel (Wasner et al 1999).

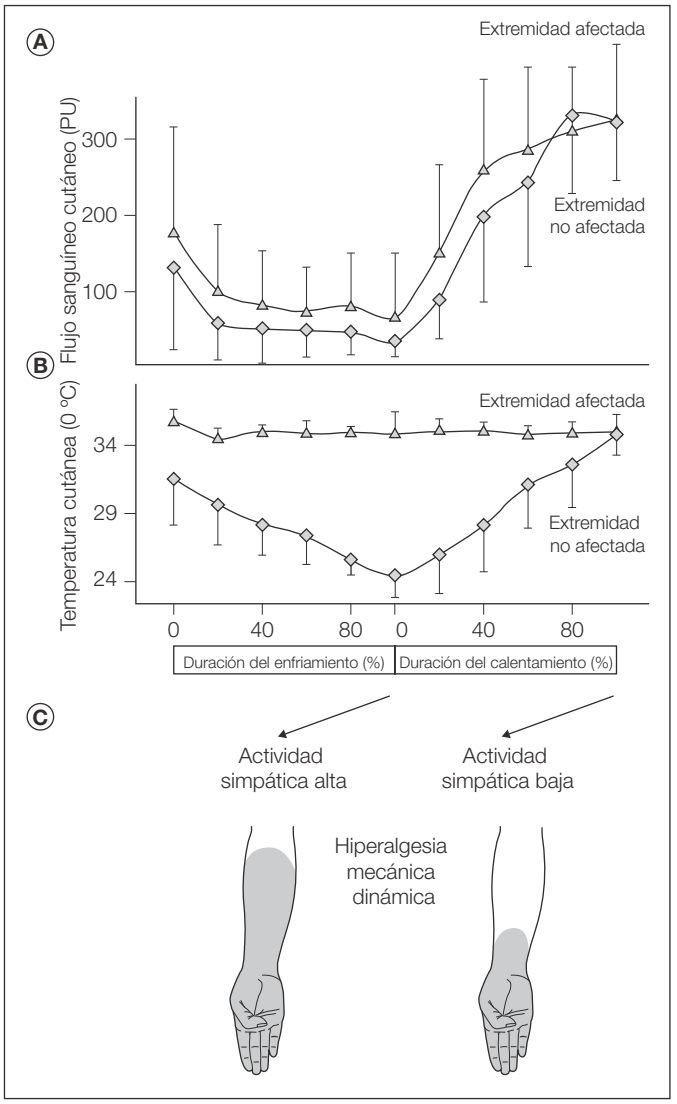


Fig. 64.4• Modulación experimental de neuronas vasoconstrictoras cutáneas simpáticas, por estimulación refleja termorreguladora en 13 pacientes con SDRC. Con la ayuda de un traje térmico, se realizó un calentamiento y enfriamiento corporal total para alterar la actividad nerviosa simpática de la piel. Se introducía a los sujetos en un traje aprovisionado con tubos, en los cuales circulaba agua a 12 y 50 ºC, respectivamente (temperatura circulante), para enfriar o calentar todo el cuerpo. Mediante este sistema la actividad simpática puede encenderse o apagarse. **A** Una alta actividad simpática vasoconstrictora durante el enfriamiento induce una caída del flujo sanguíneo de la piel en la extremidad afectada y en la no afectada (flujometría láser Doppler). Las medidas fueron tomadas a intervalos de 5 min en las puntas de los dedos (PU, media de unidades de perfusión arbitraria + DS). **B** En el lado no afectado se documentó una disminución secundaria de la temperatura cutánea. En el lado afectado, la temperatura del antebrazo se fijaba a 35 ºC mediante una lámpara de calor controlada por retroalimentación para excluir efectos de la temperatura sobre el nivel receptor sensorial. Las mediciones fueron tomadas a intervalos de 5 min (media + DS). **C** Efecto de la actividad vasoconstrictora simpática cutánea en la hiperalgesia dinámica mecánica en un paciente con SDRC con dolor mantenido por el simpático. La activación de neuronas simpáticas (durante el enfriamiento) conduce a un aumento considerable del área de hiperalgesia mecánica. (Reimpreso de Baron et al 2002c con autorización de Elsevier. Copyright 2002, Elsevier Ltd.)

Resumen de los mecanismos fisiopatológicos

A la luz de los numerosos estudios nuevos sobre los mecanismos fisiopatológicos en el SDRC, estamos actualmente en el momento decisivo de reconocer que las partes importantes de la fisiopatología del SDRC están obviamente localizadas en el SNC y que, por tanto, pueden describirse como una enfermedad neurológica (Figura 64.5), incluyendo los sistemas autonómicos, sensoriales y motor, así como las áreas corticales involucradas en el procesamiento de la información cognitiva y afectiva. Además de estas alteraciones neurales, el componente inflamatorio parece ser particularmente importante en la fase aguda de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SDRC I y II sigue los criterios clínicos de la IASP (Stanton-Hicks et al 1995). Si dos signos clínicos están asociados «o», si cualquiera de los dos o ambos están presentes, se cumplen los criterios de enfermedad.

SDRC tipo I

1. El tipo I es un síndrome que se desarrolla tras un evento nocivo desencadenante.
2. Aparece dolor espontáneo o alodinia/hiperalgesia, no limitado al territorio de un único nervio periférico, y es desproporcionado al hecho desencadenante.
3. Hay o ha habido evidencia de edema, alteración del flujo sanguíneo cutáneo, o actividad sudomotora anormal en la región del dolor, desde el hecho desencadenante.
4. Este diagnóstico está excluido por la existencia de condiciones que, de otra manera se considerarían por el grado de dolor, y disfunción.

SDRC tipo II

1. El tipo II es un síndrome que se desarrolla tras la lesión de un nervio. Aparece dolor espontáneo o alodinia/hiperalgesia, y no está necesariamente limitado al territorio del nervio lesionado.

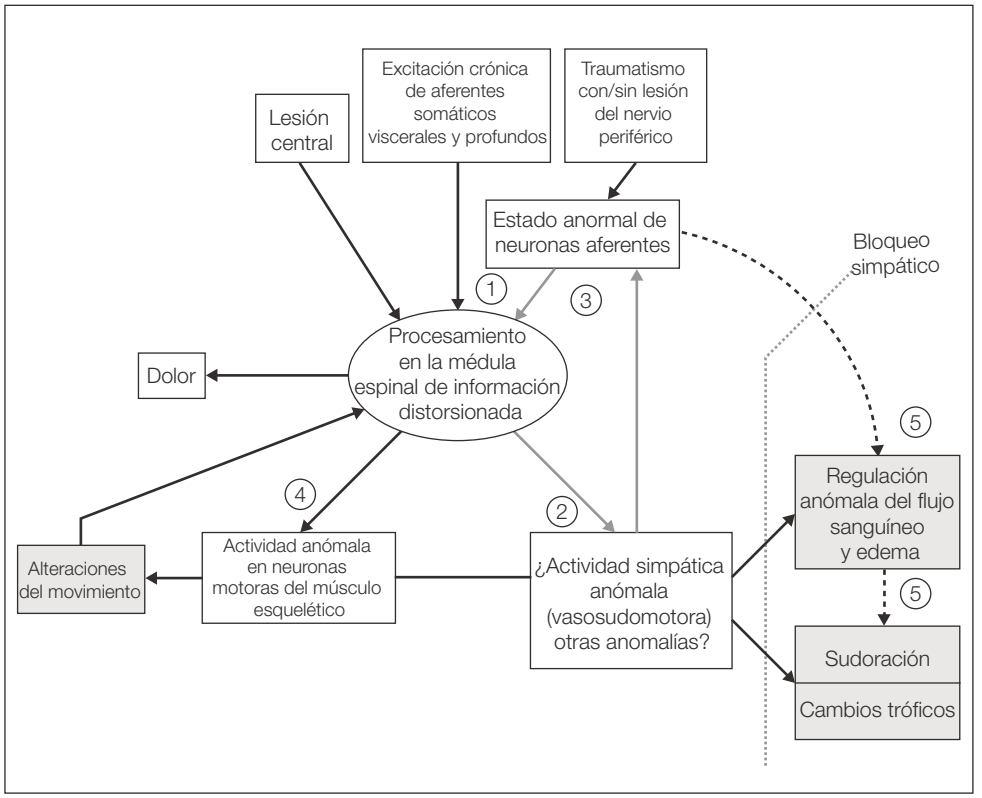


Fig. 64.5•Hipótesis sobre los mecanismos neurales de generación de SDRC I y II tras un traumatismo periférico con y sin lesiones nerviosas, estimulación crónica de aferentes viscerales (p. ej., infarto de miocardio) y de aferentes somáticos profundos y, raramente, lesión central. Los hallazgos clínicos están resumidos en los cuadros grises. Véase el círculo vicioso (flechas de color gris). Un componente importante de este círculo es la influencia excitatoria de los axones simpáticos posganglionares en las fibras aferentes primarias de la periferia. Los números indican cambios de actividad en las neuronas periféricas, las cuales no han sido medidas directamente en pacientes con SDRC, pero que han sido postulados sobre la base de las mediciones de las respuestas efectoras de las sensaciones somáticas (incluyendo el dolor): 1, neuronas aferentes lesionadas; 2, neuronas simpáticas; 3, acoplamiento aferente-simpático; 4, neuronas motoras; 5 (flecha discontinua; mecanismo hipotético), actividad conducida «antidrómicamente» en fibras C aferentes peptidérgicas, llevando a un aumento del flujo sanguíneo (vasodilatación arteriolar) y extravasación de plasma venular, contribuyendo hipotéticamente en ambos a aumentar el flujo sanguíneo y el edema. Línea punteada: efecto de la simpatectomía o bloqueos simpáticos.

2. Existe o ha existido evidencia de edema, alteración del flujo sanguíneo cutáneo o actividad sudomotora anómala en la región del dolor desde el hecho desencadenante.
3. Este diagnóstico se excluye por la existencia de condiciones que, de otra manera, se considerarían por el grado de dolor y disfunción.

El dolor es esencial para el diagnóstico; por tanto, «espontáneo» indica dolor sin causa externa. Los síntomas y hallazgos motores no están incluidos en esta clasificación aunque son frecuentes y pueden incluir temblor, distonía y debilidad.

Pruebas diagnósticas que ayudan al diagnóstico del SDRC

Actualmente, el diagnóstico del SDRC se basa en los criterios clínicos descritos anteriormente. Sin embargo, varias pruebas y procedimientos constituyen herramientas diagnósticas valiosas que pueden añadir información para confirmar la impresión diagnóstica sobre la alteración autonómica, sensorial y de la función motora.

Gammagrafía ósea. Los cambios óseos son frecuentes en el SDRC. Así, la gammagrafía ósea trifásica puede proporcionar información valiosa. Es característica una hiperperfusión unilateral homogénea en las fases de perfusión (30 s postinyección [p.i.]) y de estancamiento sanguíneo (2 min p.i.), y ayudará a excluir diagnósticos diferenciales (p. ej., osteoporosis debido a inactividad). A las 3 h p.i. la fase de mineralización mostrará una captación aumentada del trazador periarticular unilateral (Fig. 64.6). Se cree que una recaptación patológica en los huesos metacarpofalangicos o metacarpianos es altamente sensible y específica de SDRC. Sin embargo, un patrón de oro para comparar con esto aún no se conoce, pero es útil para descartar síndromes dolorosos de otro origen. Debería tenerse en cuenta que la gammagrafía solamente muestra cambios significativos durante el período subagudo (más de 1 año).

Radiografías simples y densitometría ósea. Se cree que la excavación del endostio, la resorción ósea subperióstica y trabecular, la desmineralización ósea moteada y localizada y la osteoporosis son signos específicos de SDRC, pero éstos son solamente positivos en los estadios crónicos. Una comparación de una radiografía y una gammagrafía trifásica en SDRC precoz posfractura mostró una menor sensibilidad y especificidad de la radiografía. La RM se sugiere más fiable que la exploración radiológica y la gammagrafía, pero tiene que probar su valor en más estudios.

Prueba sensitiva cuantitativa (QST). Puede proporcionar información acerca del perfil sintomático sensorial (función o disfunción de las fibras aferentes desmielinizadas y mielinizadas) utilizando pruebas psicofísicas de umbral térmico, doloroso y vibratorio. Sin embargo, no existe un perfil sensorial que sea característico del SDRC.

La *exploración autónoma* con el test del reflejo axonal sudomotor cuantitativo (QSART) puede proporcionar información sobre la función del circuito reflejo sudomotor. El edema puede cuantificarse midiendo el desplazamiento de agua. La función vascular autonómica puede estudiarse mediante flujometría Doppler láser (Birklein et al 1998, Wasner et al 1999, 2001) y termografía infrarroja.

Las *mediciones de la temperatura de la piel* son una medida fácil de la función vascular, y puede ser particularmente útil para el diagnóstico de SDRC. Realizamos un estudio utilizando termorregulación controlada (enfriamiento, calentamiento corporal total) para cambiar la actividad vasoconstrictora simpática cutánea (Wasner et al 2002). La temperatura de la piel en las extremidades afectada y no afectada (termometría infrarroja) fue medida bajo condiciones de reposo (antes del cambio de temperatura en el consultorio a la temperatura de la habitación) y monitorizada continuamente durante la modulación controlada de la actividad simpática. Solamente aparecieron asimetrías menores de la temperatura de la piel entre ambas extremidades en condiciones de reposo, en la mayoría de pacientes. Sin embargo, durante la termorregulación

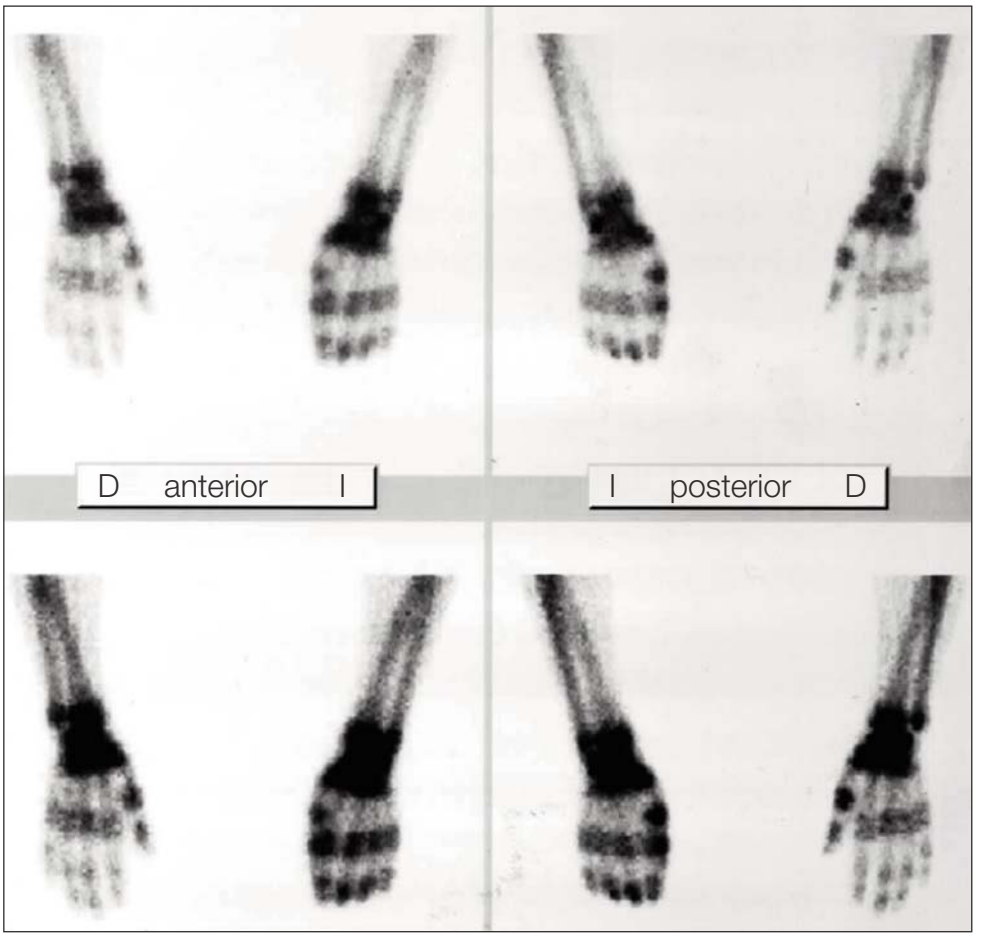


Fig. 64.6• Gammagrafía ósea de tres fases en un paciente con SDRC tipo I de la extremidad superior izquierda: captación de trazador periarticular unilateral, característica aumentada.

controlada, las diferencias de temperatura entre ambos lados aumentaron dinámicamente, y fueron más importantes en un nivel alto y medio de actividad vasoconstrictora. En pacientes que sufrían de dolor en las extremidades por otra causa, y en voluntarios sanos (grupos control), hubo únicamente diferencias menores en la temperatura de ambos lados en reposo y durante los cambios termorreguladores de la actividad simpática. Cuando comparamos el valor diagnóstico de las asimetrías de temperatura de la piel en el SDRC, la sensibilidad fue solamente del 32% en condiciones de reposo, pero aumentó a más del 76% durante la alteración controlada de la actividad simpática. La especificidad fue del 100% en reposo y del 93% en la termorregulación controlada (Fig. 64.7).

Validación de los criterios clínicos diagnósticos

La definición, en 1994, de los criterios diagnósticos estandarizados para el SDRC fue un avance importante en la clasificación de los trastornos de dolor regional asociados con alteraciones vasomotoras o sudomotoras (Stanton-Hicks et al 1995). Basándose en estos criterios clínicos, se realizó una investigación sobre los mecanismos en un grupo de pacientes mucho más homogéneo y, por tanto, fue el primero comparable. Sin embargo, los criterios actuales están basados en la opinión consensuada de un pequeño grupo de expertos clínicos. Aunque esto fue un primer paso, es importante continuar mejorando los criterios, para validar y, si es necesario, modificar los criterios iniciales consensuados basados en resultados de pruebas de validación sistemáticas. El criterio diagnóstico actual de SDRC es suficientemente sensible, y raramente deja pasar un caso de SDRC actual. Sin embargo, tanto la búsqueda de validación interna y como la externa sugiere que el SDRC está actualmente sobrediagnosticado (Bruehl et al 1999, Harden et al 1999). Posiblemente debido a este inconveniente, la nueva terminología no reemplaza inmediatamente las primeras denominaciones.

La inclusión de signos y síntomas motores y tróficos, por ejemplo, mejora la especificidad al 85% sin pérdida de sensibilidad (Bruehl et al 2002). El establecimiento de tales criterios diagnósticos modificados tendrá un enorme impacto en la calidad de los estudios sobre los mecanismos fisiopatológicos y sobre el tratamiento.

Diagnóstico diferencial

Debido a la falta de un patrón de oro en el diagnóstico del SDRC, el riesgo de sobrediagnóstico se debe tener en cuenta. Para diferenciar el SDRC de otros síndromes neuropáticos y de dolor, es obligado realizar una historia y exploración física detallada, de acuerdo con las especificaciones expuestas anteriormente.

Neuralgia postraumática

Es importante reconocer que muchos pacientes con neuropatía postraumática sienten dolor, pero no presentan el cuadro clínico completo de causalgia (SDRC II). En estos casos, en contraste con los pacientes con causalgia, el dolor se localiza en gran medida en el territorio de inervación del nervio lesionado. Aunque estos pacientes con frecuencia describen su dolor como urente, presentan un cuadro clínico menos complejo que los pacientes con causalgia, y no muestran edema importante ni síntomas de extensión progresiva.

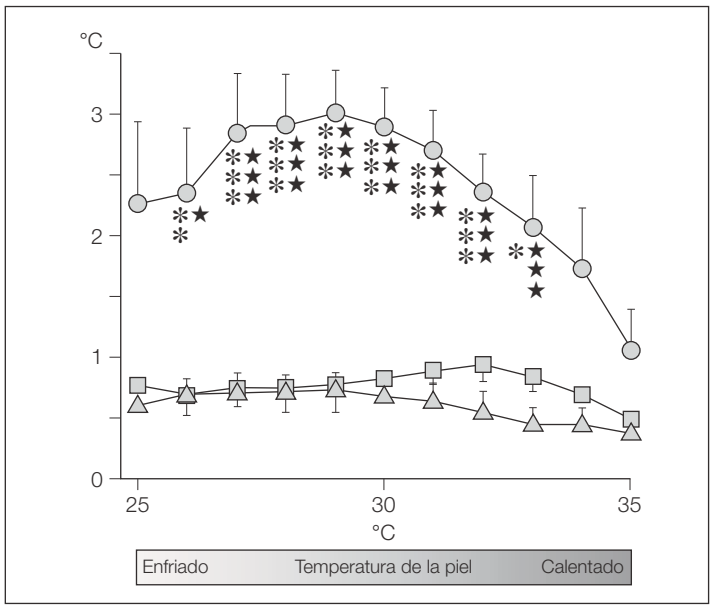


Fig. 64.7• Porcentaje absoluto de diferencias en la temperatura de la piel de los dedos (o puntas) de ambas manos (o pies, apropiado para la extremidad afectada) en 25 pacientes con SDRC (●), en 20 controles sanos (▲) y en 15 pacientes controles con dolor en la extremidad de otro origen (■) durante un ciclo termorregulador controlado (alteración controlada de la actividad simpática cutánea). El nivel de actividad vasoconstrictora simpática cutánea global fue estimado indirectamente utilizando la temperatura de la piel en el lado no afectado (o lado derecho en controles sanos) como valor de referencia. Una temperatura cutánea en el lado sano de 25 ºC indica un nivel alto, una temperatura de 30 ºC, un nivel intermedio, y una temperatura de 35 ºC, una inhibición completa de la actividad vasoconstrictora simpática de la piel (media ± SEM). Los hallazgos en el SDRC comparado con controles sanos son significativamente diferentes, tanto de los controles sanos como de los pacientes con dolor en una extremidad de otro origen (*); SDRC comparado con pacientes control con dolor en una extremidad de otro origen (★): un símbolo, $p < 0,05$; dos símbolos, $p < 0,01$; tres símbolos, $p < 0,001$. (Reproducido de Wasner et al 2001 con autorización de Oxford University Press.)

Los síntomas principales son dolor urente espontáneo, hiperalgesia y alodinia mecánica y especialmente con el frío. Estos síntomas sensoriales están confinados al territorio del nervio periférico afectado, aunque la alodinia puede extenderse algunos centímetros más allá del borde de los territorios nerviosos. El dolor espontáneo y provocado se siente superficialmente, y no en la parte profunda de la extremidad, y la intensidad de ambos no depende de la posición de la extremidad. Los pacientes ocasionalmente logran alivio con procedimientos simpaticolíticos, aunque mucho menos que los aquejados de SDRC.

Siguiendo la clasificación de la IASP es posible utilizar el término «neuralgia» para este tipo de dolor neuropático (dolor en el territorio de inervación de un nervio lesionado, p. ej., neuralgia postraumática). Sin embargo, la nueva definición de SDRC II incluye la declaración de que los síntomas también *pueden* estar limitados al territorio de un único nervio periférico. Por tanto, el término SDRC II proporciona un marco para incluir estas neuropatías localizadas postraumáticas. Una debilidad inherente de esta definición del SDRC II es que diferentes síndromes con distintos mecanismos subyacentes son obviamente incluidos.

Las neuropatías (p. ej., la polineuropatía diabética) también pueden presentarse con dolor espontáneo, cambios de color de la piel y déficit motores, pero se distinguen por su distribución simétrica y por la historia del paciente. Además, todos los tipos de inflamaciones o infecciones (reumatismo, flemones) podrían inducir un calentamiento cutáneo unilateral intenso. Las enfermedades arteriales o venosas unilaterales obstructivas pueden provocar dolor unilateral y alteraciones vasculares, y deben ser excluidas. La obstrucción repetida artificial del aporte de sangre a una extremidad (como en los trastornos psiquiátricos ficticios, síndrome de artefacto) podrían inducir cambios estructurales secundarios de los vasos sanguíneos, con alteraciones consecutivas en la perfusión y, por tanto, síntomas y signos miméticos del SDRC.

TRATAMIENTO DEL SDRC

Una falta de conocimiento de las alteraciones fisiopatológicas subyacentes y una falta de criterios diagnósticos objetivos da lugar a dificultades inherentes en la conducción de estudios clínicos con modalidades de tratamiento. Por tanto, solamente están disponibles unos pocos regímenes de tratamiento basados en la evidencia para el SDRC; éstos se hallan resumidos en la Tabla 64.2. De hecho, tres revisiones de la literatura de resultados de estudios encontraron descorazonadoramente poca información consistente observando los agentes farmacológicos y métodos de tratamiento del SDRC (Forouzanfar et al 2002, Kingery 1997, Perez et al 2001). Además, con frecuencia la metodología es de baja calidad en los estudios disponibles. En ausencia de información más específica sobre mecanismos fisiopatológicos y tratamiento del SDRC hemos de fiarnos de los resultados de los estudios de tratamiento para otros síndromes de dolor neuropático. Por tanto, el concepto de tratamiento basado en el hipotético mecanismo ha de ser extrapolado de las ideas derivadas de experimentos en animales en lesiones del nervio periférico, a la situación en pacientes con SDRC.

Tratamiento farmacológico

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): los AINE no han sido investigados en el tratamiento del SDRC hasta la fecha. Sin embargo, por la experiencia clínica se sabe que pueden controlar el dolor entre leve y moderado.

Opioides: los opioides son claramente efectivos en el dolor postoperatorio, inflamatorio y por cáncer. La utilización de los opioides en el SDRC no ha sido estudiada. En otros síndromes de dolor neuropático compuestos como el tramadol, la morfina, la oxicodona y el levorfanol son claramente analgésicos comparados con placebo. Sin embargo, no existen estudios a largo plazo de la utilización oral de opioides para el tratamiento del dolor neuropático, incluido el SDRC. Incluso sin una evidencia científica sólida, la opinión experta de los especialistas en dolor es que los opioides podrían y deberían utilizarse como una parte de un programa de tratamiento integral del dolor. Dado que algunos pacientes con dolor neuropático pueden obtener un considerable alivio del dolor con opioides deberían prescribirse inmediatamente si otros fármacos no logran una analgesia suficiente.

Antidepresivos: los antidepresivos tricíclicos (ADT) han sido estudiados intensamente en diferentes situaciones de dolor neuropático, pero no en SDRC. Existe una sólida evidencia de que los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (p. ej., la amitriptilina) y los inhibidores selectivos de la noradrenalina (p. ej., la desipramina) producen alivio del dolor en la neuropatía diabética y postherpética. La efectividad de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en los estados de dolor neuropático todavía está en discusión. Solamente uno de cuatro estudios realizados hasta ahora demostró una disminución significativa del dolor en la neuropatía diabética dolorosa. No se ha realizado ninguno en pacientes con SDRC.

Tabla 64.2• Tratamiento farmacológico del síndrome del dolor regional complejo

	Resultado	N.º de pacientes	Bibliografía
Anticonvulsivos			
Gabapentina	Positivo	85 (de 305)	Mellick & Mellick 1995 Serpell 2002
	Efecto leve	58	Van de Vusse et al 2004
Bloqueadores de los canales del sodio			
Lidocaína i.v.	Positivo	16	Wallace et al 2000
Corticosteroides			
Prednisona oral	Positivo	23	Christensen et al 1982
Fármacos reguladores del calcio			
Clodronato i.v.	Positivo	32	Varenna et al 2000
Alendronato i.v.	Positivo	20	Adami et al 1997
Alendronato v.o.	Positivo	40	Manicourt et al 2004
Pamidronato i.v.	Variable	27	Robinson et al 2004
Calcitonina intranasal	Positivo	66	Gobelet et al 1992
Calcitonia intranasal	Negativo	40	Bickerstaff & Kanis 1991
Eliminadores de radicales libres			
DMSO tópico	Positivo	26	Geertzen et al 1994 Perez et al 2003
DMSO tópico	Positivo	32	Zuurmond et al 1996
N-Acetilcisteína oral	Positivo	146	Perez et al 2003

DMSO, dimetilsulfóxido.

Agentes bloqueadores de los canales del sodio: la lidocaína administrada por vía intravenosa es efectiva en el SDRC I y II, por lo que respecta al dolor espontáneo y provocado (Wallace et al 2000). La carbamazepina no ha sido estudiada en el SDRC.

Agonistas GABA: el baclofeno administrado intratecalmente es efectivo en el tratamiento de la distonía en el SDRC (van Hilten et al 2000a). El baclofeno por vía oral ha sido efectivo en el tratamiento de la neuralgia del trigémino. No están disponibles más estudios en SDRC, y no hay evidencias del efecto analgésico del baclofeno, el ácido valproico, la vigabatrina y las benzodiacepinas en el SDRC o en otros trastornos de dolor neuropático.

Gabapentina y pregabalina: evidencias preliminares prometedoras fueron observadas en estudios de pacientes con SDRC que mostraron un efecto analgésico de la gabapentina (Mellick & Mellick 1995, Serpell 2002, van de Vusse et al 2004). La gabapentina y la pregabalina son efectivas en la neuropatía diabética dolorosa y en la neuralgia postherpética.

Esteroides: la prednisona administrada por vía oral, 10 mg tres veces al día, ha demostrado clara eficacia en la mejoría de todo el estado clínico (más del 75%) de los pacientes con SDRC agudo (< 13 semanas) (Christensen et al 1982). No se han obtenido evidencias con otros tratamientos inmunomoduladores, como inmunoglobulinas o fármacos inmunosupresores.

Bloqueadores de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA): los compuestos clínicamente disponibles que han demostrado tener propiedades de bloqueo de los receptores NMDA incluyen la ketamina, el dextrometorfano y la memantina. El dextrometorfano, por ejemplo, es efectivo en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, y no es efectivo en la neuralgia postherpética y en el dolor central. Los bloqueadores de los receptores NMDA pueden, por tanto, ofrecer nuevas opciones en el tratamiento del dolor por SDRC, pero todavía no hay estudios que podrían ayudar a los médicos a utilizar completamente estos fármacos.

Fármacos reguladores del calcio: la calcitonina administrada tres veces al día por vía intranasal demostró una disminución significativa del dolor en pacientes con SDRC (Gobelet et al 1992). El clodronato 300 mg al día i.v., y el alendronato 7,5 mg al día i.v. mostraron una mejoría significativa en el dolor, edema y amplitud de movimientos en el SDRC agudo (Adami et al 1997, Varenna et al 2000). El mecanismo de acción de estos componentes en el SDRC es desconocido.

Eliminadores de radicales libres: recientemente, se realizó un estudio placebo controlado, utilizando el eliminador de radicales libres dimetilsulfóxido (DMSO) tópicamente al 50% o la N-acetilcisteína (NAC) oralmente para el tratamiento del SDRC I (Perez et al 2003). Se encontró que ambos fármacos eran igualmente efectivos; sin embargo, el DMSO parecía más favorable para el SDRC con «calor», y la NAC para el «frío». Los resultados fueron influidos negativamente por una duración larga de la enfermedad. Un estudio previo con DMSO mostró un pequeño efecto en el SDRC (Zourmond et al 1996); sin embargo, el DMSO ha demostrado ser más efectivo que los bloqueos regionales con guanetidina en una pequeña población de pacientes con SDRC (Geertzen et al 1994).

La aplicación transdérmica del *agonista α_2-adrenoceptor clonidina,* que se cree que puede prevenir la liberación de catecolaminas por una acción presináptica, puede ser útil cuando existen pequeñas áreas de hiperalgesia (Davis et al 1991).

Tratamiento intervencionista a nivel del sistema nervioso simpático

Actualmente, se utilizan dos técnicas terapéuticas para bloquear la actividad simpática:

1. Inyecciones de un anestésico local alrededor del ganglio paravertebral simpático que se proyecta a la parte del cuerpo afectada (bloqueos ganglionares simpáticos).
2. Aplicación regional intravenosa de guanetidina, bretillo o reserpina (todos ellos deplecionan la noradrenalina en el axón posganglionar) para bloquear la extremidad aislada con un torniquete (simpaticólisis regional intravenosa, SRIV).

Existen muchos estudios no controlados en la literatura que revisan el efecto de las intervenciones simpáticas en el SDRC, y en alrededor del 70% de los pacientes refieren una respuesta completa o parcial (Cepeda et al 2002). Sin embargo, la eficacia de estos procedimientos todavía es discutida, y ha sido cuestionada en el pasado (Kingery 1997, Schott 1998). De hecho, la especificidad y los resultados a largo plazo, así como las técnicas utilizadas, raramente han sido evaluadas de modo adecuado.

Bloqueos ganglionares simpáticos: un estudio controlado en pacientes con SDRC I ha mostrado que los bloqueos ganglionares simpáticos con anestésico local tienen el mismo efecto inmediato sobre el dolor que una inyección control con suero salino (Price et al 1998). Sin embargo, tras 24 horas los pacientes del grupo de anestésico local estaban mucho mejor, lo cual indica que los efectos inespecíficos son importantes inicialmente, y que la evaluación de la eficacia de las intervenciones simpaticolíticas debe hacerse tras 24 horas. Con estos datos en mente, los estudios no controlados mencionados anteriormente deberían interpretarse con cautela. Solamente 10 de 24 estudios fueron revisados para valorar los efectos a largo plazo.

Simpaticólisis regional intravenosa (SRIV); *estudios abiertos*: no se encontró mejoría comparado con el estado basal para la reserpina (SRIV) y la guanetidina (SRIV) (Jadad et al 1995). No se obtuvieron diferencias entre la guanetidina (SRIV) y la lidocaína (SRIV) (Ramamurthy & Hoffman 1995). La guanetidina y la pilocarpina frente a placebo no mostraron diferencias tras la aplicación de cuatro bloqueos (Livingstone & Atkins 2002). Sin embargo, los bloqueos del ganglio estrellado con bupivacaína así como un bloqueo regional con guanetidina (SRIV) demostraron una mejoría significativa del dolor, comparado con el basal, pero no hubo diferencias entre estos dos tratamientos (Bonelli et al 1983). Un estudio demostró que la SRIV con bretillo y lidocaína produce un alivio del dolor significativamente más prolongado que la lidocaína sola (Hord et al 1992). No se obtuvo efecto alguno con el droperidol (SRIV) (Kettler & Abram 1988). Hanna y Peat (1989) demostraron una mejoría significativa del dolor con una inyección única de ketanserina (SRIV). Bounameaux et al (1984) fracasó al intentar demostrar cualquier efecto significativo con el mismo procedimiento.

Existe una necesidad urgente de estudios controlados para valorar el efecto inmediato y a largo plazo del bloqueo simpático y la SRIV en el dolor y otros síntomas del SDRC, en especial la función motora. Bien realizado el bloqueo simpático, debería utilizarse más que la SRIV (Hord & Oaklander 2003).

Simpatectomía quirúrgica

Solamente existen evidencias limitadas con respecto a la eficacia de la simpatectomía por toracoscopia o quirúrgica. Cuatro estudios abiertos refieren, en parte, beneficios duraderos en el SDRC I y II (AbuRahma et al 1994, Bandyk et al 2002, Schwartzman et al 1997, Singh et al 2003). El factor independiente más importante en la determinación de un resultado positivo de la simpatectomía es un intervalo de tiempo de menos de 12 meses entre el hecho desencadenante y la simpatectomía (AbuRahma et al 1994, Schwarztman et al 1997). La simpatectomía lumbar videoscópica es tan efectiva como la intervención a cirugía abierta (Lacroix et al 1996).

Investigamos el flujo sanguíneo cutáneo, los reflejos vasoconstrictores simpáticos y el dolor tras la simpatectomía quirúrgica en una pequeña cohorte de pacientes con SDRC (Baron & Maier 1996). Postoperatoriamente, no se obtuvo una vasoconstricción debida a la inspiración profunda (reflejo vasoconstrictor) en la extremidad afectada, lo que indicaba una denervación simpática completa. Además, aumentó la temperatura de la piel en la mano afectada. Tras 4 semanas, la temperatura de la piel disminuyó, sin signos de reinervación. Esta supersensibilidad a la denervación se asoció con la recurrencia del dolor, y se creyó que estaba relacionada con la supersensibilidad vascular al frío y a las catecolaminas circulantes. Solamente 2 de 12 pacientes experimentaron alivio del dolor a largo plazo.

La simpatectomía irreversible puede ser efectiva en casos seleccionados. Debido al riesgo de desarrollo de supersensibilidad desadaptativa a nivel de las neuronas nociceptivas y el consiguiente aumento y prolongación del dolor, estos procedimientos no deberían recomendarse ampliamente.

Técnicas de estimulación y aplicación de fármacos espinales

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) puede ser efectiva en algunos casos, y tiene mínimos efectos secundarios. La estimulación epidural de la médula espinal (EME) ha mostrado ser eficaz en un estudio aleatorio en pacientes con SDRC crónico seleccionados (Kemler et al 2000a). Estos pacientes habían sufrido anteriormente una simpatectomía quirúrgica sin éxito. El efecto de alivio del dolor no estaba asociado con vasodilatación periférica, lo cual sugería que los procesos de desinhibición central están involucrados. El umbral de detección sensorial no estaba afectado por la estimulación (Kemler et al 200b). Otras técnicas de estimulación, como la estimulación de los nervios periféricos con electrodos implantados, la estimulación magnética transcraneal repetitiva y la estimulación cerebral profunda (tálamo sensorial, lemnisco medial, corteza motora), han demostrado ser efectivas en casos seleccionados de SDRC (Hassenbusch et al 1996, Pleger et al 2004a, Son et al 2003).

En pacientes seleccionados con SDRC refractario importante, la aplicación epidural de clonidina mostró una mayor disminución del dolor con dosis altas (700 μg), comparado con dosis menores (300 μg) (Rauck et al 1993). Sin embargo, el fármaco estaba asociado con importantes efectos secundarios (sedación e hipotensión). El baclofeno administrado intratecalmente es efectivo en el tratamiento de la distonía en el SDRC (van Hilten et al 2000a).

Terapia física y terapia ocupacional

Debería subrayarse que la experiencia clínica indica claramente que la fisioterapia es de suma importancia para lograr la recuperación de la función y la rehabilitación. La fisioterapia estandarizada ha demostrado alivio a largo plazo del dolor y la disfunción física en los niños (Sherry et al 1999).

La terapia física y, en menor medida, la terapia ocupacional, son capaces de reducir el dolor y mejorar la movilización activa en el SDRC I (Oerlemans et al 2000). El drenaje linfático no proporciona beneficios cuando se aplica junto con la fisioterapia, en comparación con la fisioterapia sola (Uher et al 2000). Los pacientes con menos dolor inicialmente y mejor función motora se predecía que se beneficiarían en mayor grado que los otros (Kemler et al 2001). La terapia física del SDRC es más efectiva y menos costosa que la terapia ocupacional o el tratamiento de control (Severens et al 1999).

Tratamiento psicológico

Aunque existen evidencias de un impacto psicológico en los pacientes con SDRC, solamente un estudio ha señalado la eficacia del tratamiento psicológico. Un estudio prospectivo, aleatorio, simple ciego, de tratamiento cognitivo conductual fue realizado junto con terapia física de diferentes intensidades en niños y adultos, y mostró una disminución de larga duración de todos los síntomas en ambos grupos (Lee et al 2002).

Algoritmo propuesto de tratamiento (Fig. 64.8)

El tratamiento debería dirigirse inmediata y principalmente hacia la restauración de la función completa de la extremidad. Este objetivo se logra mejor en un marco multidisciplinario con particular atención en el tratamiento del dolor y la restauración funcional (Stanton-Hicks et al 1998, 2002). Los especialistas en dolor deberían incluir a neurólogos, anestesiólogos, cirujanos ortopédicos, fisioterapeutas, psicólogos y médicos generales.

La gravedad de la enfermedad determina el régimen terapéutico. La disminución del dolor es la condición previa que deben cumplir las restantes intervenciones. Los abordajes terapéuticos no deben doler. En el estadio agudo del SDRC, cuando el paciente todavía siente un dolor intenso en reposo y durante los movimientos, es imposible realizar una terapia activa intensiva. Los tratamientos dolorosos, y en especial la terapia física enérgica en este estadio, con frecuencia conducen a un deterioro. Por tanto, la inmovilización y la terapia física contralateral cuidadosa debería ser el tratamiento agudo de elección, y el tratamiento del intenso dolor debería iniciarse inmediatamente. Los analgésicos y coanalgésicos de primera línea son: opioides, antidepresivos tricíclicos, gabapenti-

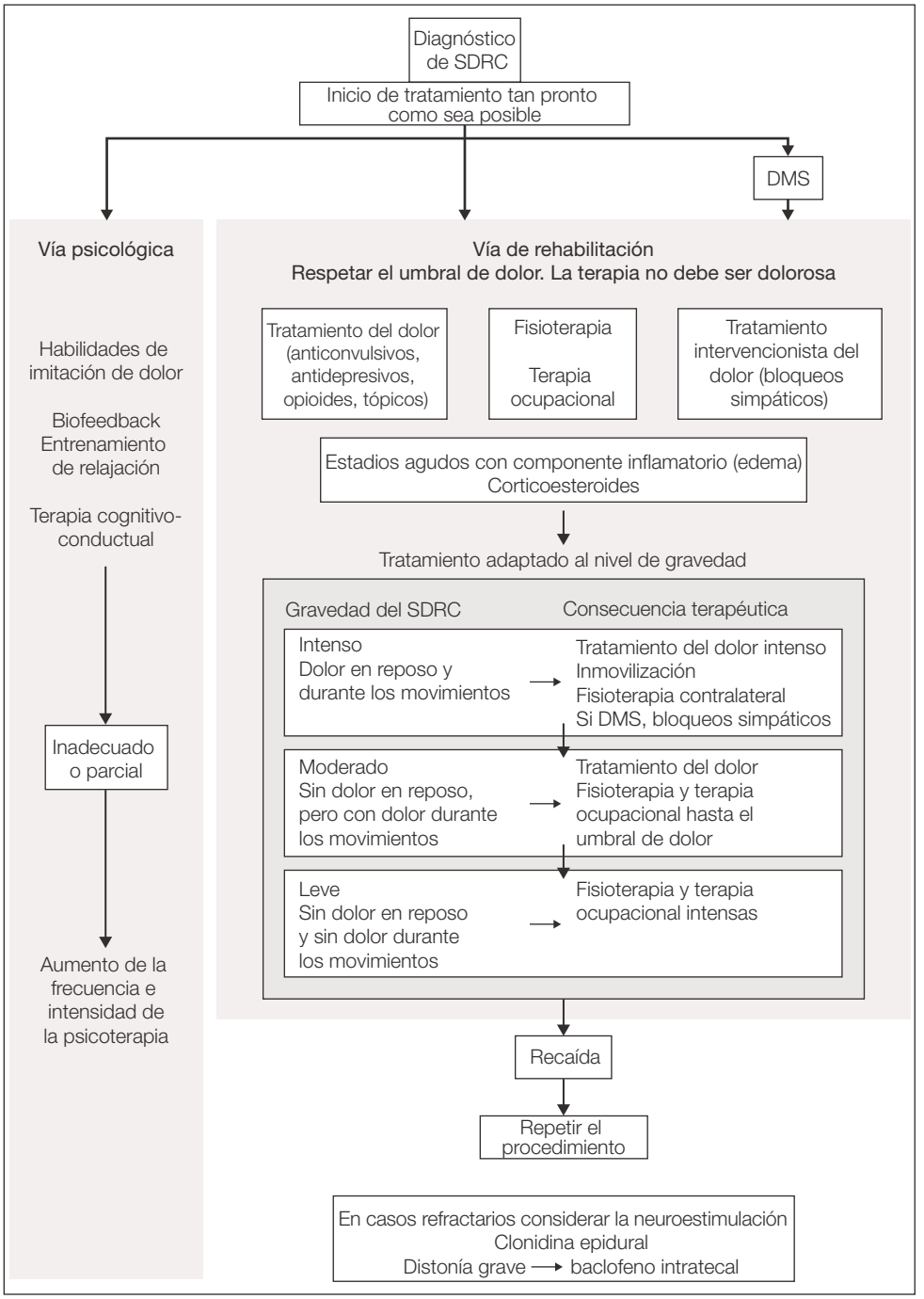


Fig. 64.8• Algoritmo de tratamiento. 1. En el estadio agudo del SDRC con dolor grave en reposo, la inmovilización y la terapia física contralateral cuidadosa debería ser el tratamiento de elección. Los procedimientos simpaticolíticos, preferiblemente bloqueos ganglionares simpáticos, deberían identificar el componente del dolor que es mantenido por el sistema nervioso simpático. 2. Si persiste el dolor en reposo, la terapia física debería realizarse en combinación con programas de desensibilización sensorial y tratamiento del dolor. 3. Si disminuye el dolor inducido por el movimiento, debería intensificarse el tratamiento de fisioterapia ocupacional. (Modificado de Baron et al 2002a, Stanton-Hicks et al 2002.)

na, pregabalina y carbamazepina. Además, los corticosteroides deberían considerarse si predominan los signos y síntomas inflamatorios. Los procedimientos simpaticolíticos, preferiblemente los bloqueos ganglionares simpáticos, deberían identificar el componente del dolor que es mantenido por el sistema nervioso simpático. Si son efectivos, debería repetirse una serie.

Los agentes reguladores del calcio deberían utilizarse en los casos de dolor refractario. Si el dolor en reposo disminuye, debería realizarse primero terapia física pasiva, posteriormente entrenamiento isométrico activo, seguido de entrenamiento isotónico activo en combinación con programas de desensibilización, hasta el restablecimiento de la función motora. El tratamiento psicológico ha de flanquear el régimen de estrategias de fortalecimiento y descubrimiento de factores contribuyentes. En casos refractarios puede considerarse la estimulación de la médula espinal y la clonidina epidural. Si se desarrolla una distonía refractaria, se debe considerar la aplicación de baclofeno intratecal.

SDRC EN NIÑOS

El SDRC I y II también se observa en los niños. El diagnóstico, con frecuencia, parece retrasarse más que en los adultos. La incidencia aumenta con la pubertad, y las mujeres están afectadas predominantemente, con una proporción de 4:1. Al contrario que en los adultos, la extremidad inferior se afecta con mayor frecuencia (5,3:1). La media de edad fue de 12,5 años en una cohorte de 396 niños.

Se demostró una disfunción emocional significativa en un pequeño número de niños con SDRC. Se discutió una posible asociación de actividades intensivas de ocio y deportes, forzadas por los padres, con la aparición de un traumatismo desencadenante.

Se planteó la hipótesis de un signo de escape de demandas excesivas de los padres.

La gammagrafía ósea diagnóstica en los niños parece ser de menor valor en comparación con los adultos; muestra una mayor variabilidad y, curiosamente, con frecuencia, una captación disminuida difusa. Para minimizar la exposición a la radiación, no debería realizarse en los niños de forma habitual.

Se ha prestado poca atención a las diferencias en la respuesta al tratamiento en los niños. Por ahora, los tratamientos conservadores, como el TENS y el tratamiento cognitivo y conductual del dolor, así como la terapia física, son efectivos en el tratamiento de niños con SDRC, y en la prevención de la prolongación de los síntomas. Entre el 50 y el 90% de los niños con SDRC I mostrarán una buena resolución de todos los síntomas a largo plazo (Lee et al 2002).

ESTUDIOS DE PREVENCIÓN

Hasta la fecha, solamente han sido realizados dos estudios de prevención controlados con placebo y aleatorios. Zollinger et al (1999) mostró una incidencia significativamente disminuida de SDRC tras fractura de Colles bajo un tratamiento con vitamina C (500 mg/día). La tasa de recurrencia de SDRC en pacientes con una historia de SDRC tras cirugía de la extremidad antiguamente afectada fue significativamente menor con un bloqueo perioperatorio del ganglio estrellado (Reuben et al 2000). La guanetidina administrada preoperatoriamente (20 mg, RIS) no previno el SDRC en pacientes que sufrieron una fasciotomía por enfermedad de Dupuytren (Gschwind et al 1995).

PRONÓSTICO

La duración de la enfermedad es variable, y puede persistir durante décadas. En casos raros, un tratamiento causal (como la descompresión de un síndrome de atrapamiento) puede conducir a la completa recuperación.

Un estudio de seguimiento de 5,5 años mostró que el 62% de pacientes estaban todavía limitados en sus actividades de la vida diaria, y el dolor y la afectación motora eran los factores más importantes (Geertzen et al 1994). En más del 60% de los pacientes con SDRC II las quejas siguieron sin cambios incluso tras un año de tratamiento intensivo (Karstetter & Sherman 1991). Por el contrario, un estudio retrospectivo poblacional registró una resolución de los síntomas en el 74% de los pacientes con SDRC I (Sandroni et al 2003). En un estudio de seguimiento a 13 meses en una pequeña cohorte, aproximadamente todos los pacientes padecían aún una alteración funcional de la extremidad afectada, aunque la mayoría de los otros hallazgos clínicos de SDRC se habían resuelto (Zyluk 1998).

La gravedad más que la etiología parece determinar el curso de la enfermedad. La edad, el sexo y el lado afectado no están asociados con el resultado (Sandroni et al 2003). Las fracturas pueden estar asociadas con una mayor tasa de resolución (91%) que los esguinces (78%) u otros hechos desencadenantes (55%) (Sandroni et al 2003). En 1.183 pacientes (Veldman & Goris 1996) la incidencia de recurrencia fue del 1,8% por año. Los pacientes con un SDRC recurrente eran significativamente más jóvenes, pero no diferían en el género o la localización primaria. La recurrencia del SDRC se presenta con más frecuencia con pocos síntomas y signos e inicio espontáneo. Una temperatura baja de la piel al inicio de la enfermedad puede predecir un curso y resultado desfavorables (Veldman et al 1993). Un análisis retrospectivo de 1.006 casos de SDRC mostró una incidencia de complicaciones graves alrededor del 7%. Éstas comprendían infección, ulceración, edema crónico, distonía y/o mioclonías. Estaban afectados mayoritariamente mujeres y pacientes jóvenes con SDRC de la extremidad inferior (van der Laan et al 1998).

AGRADECIMIENTOS

El trabajo del autor fue apoyado por el Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG Ba 1921/1-3), el German Ministry of Research and Education, German Research Network on Neuropathic Pain (BMBF, 01EM01/04) y Pfizer, Germany (beca educacional ilimitada).

Bibliografía

AbuRahma A F, Robinson P A, Powell M et al 1994 Sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy: factors affecting outcome. Annals of Vascular Surgery 8:372–379

Adami S, Fossaluzza V, Gatti D et al 1997 Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. Annals of the Rheumatic Diseases 56:201–204

Ali Z, Raja S N, Wesselmann U et al 2000 Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. Pain 88:161–168

Allen G, Galer B S, Schwartz L 1999 Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. Pain 80:539–544

Bandyk D F, Johnson B L, Kirkpatrick A F et al 2002 Surgical sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy syndromes. Journal of Vascular Surgery 35:269–277

Baron R, Maier C 1996 Reflex sympathetic dystrophy: skin blood flow, sympathetic vasoconstrictor reflexes and pain before and after surgical sympathectomy. Pain 67:317–326

Baron R, Wasner G 2001 Complex regional pain syndromes. Current Pain and Headache Reports 5:114–123

Baron R, Levine J D, Fields H L 1999 Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? Muscle and Nerve 22:678–695

Baron R, Binder A, Ulrich W et al 2002a [Complex regional pain syndrome. Reflex sympathetic dystrophy and causalgia]. Nervenarzt 73:305–318; quiz 319

Baron R, Fields H L, Janig W et al 2002b National Institutes of Health Workshop: reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndromes – state-of-the-science. Anesthesia and Analgesia 95:1812–1816

Baron R, Schattschneider J, Binder A et al 2002c Relation between sympathetic vasoconstrictor activity

and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. Lancet 359:1655–1660
Bickerstaff D R, Kanis J A 1991 The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy. British Journal of Rheumatology 30:291–294
Birklein F, Sittle R, Spitzer A et al 1997 Sudomotor function in sympathetic reflex dystrophy. Pain 69:49–54
Birklein F, Riedl B, Neundörfer B et al 1998 Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome. Pain 75:93–100
Birklein F, Riedl B, Sieweke N et al 2000a Neurological findings in complex regional pain syndromes – analysis of 145 cases. Acta Neurologica Scandinavica 101:262–269
Birklein F, Weber M, Neundorfer B 2000b Increased skin lactate in complex regional pain syndrome: evidence for tissue hypoxia? Neurology 55:1213–1215
Birklein F, Schmelz M, Schifter S et al 2001 The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. Neurology 57:2179–2184
Bonelli S, Conoscente F, Movilia P G et al 1983 Regional intravenous guanethidine vs. stellate ganglion block in reflex sympathetic dystrophies: a randomized trial. Pain 16:297–307
Bounameaux H M, Hellemans H, Verhaeghe R 1984 Ketanserin in chronic sympathetic dystrophy. An acute controlled trial. Clinical Rheumatology 3:556–557
Bruehl S, Husfeldt B, Lubenow T R et al 1996 Psychological differences between reflex sympathetic dystrophy and non-RSD chronic pain patients. Pain 67:107–114
Bruehl S, Harden R N, Galer B S et al 1999 External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. Pain 81:147–154
Bruehl S, Harden R N, Galer B S et al 2002 Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? Pain 95:119–124
Casale R, Elam M 1992 Normal sympathetic nerve activity in a reflex sympathetic dystrophy with marked skin vasoconstriction. Journal of the Autonomic Nervous System 41:215–219
Cepeda M S, Lau J, Carr D B 2002 Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. Clinical Journal of Pain 18:216–233
Christensen K, Jensen E M, Noer I 1982 The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. Acta Chirurgica Scandinavica 148:653–655
Ciccone D S, Bandilla E B, Wu W 1997 Psychological dysfunction in patients with reflex sympathetic dystrophy. Pain 71:323–333
Covington E C 1996 Psychological issues in reflex sympathetic dystrophy. In: Stanton-Hicks J W, Stanton-Hicks M (eds) Reflex sympathetic dystrophy: a reappraisal. Progress in pain research and management, Vol 6. IASP Press, Seattle, p 192–216
Davis K D, Treede R D, Raja S N et al 1991 Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain [see comments]. Pain 47:309–317
Drummond P D, Skipworth S, Finch P M 1996 Alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. Clinical Science (London) 91:73–77
Forouzanfar T, Koke A J, van Kleef M et al 2002 Treatment of complex regional pain syndrome type I. European Journal of Pain 6:105–122
Fukumoto M, Ushida T, Zinchuk V S et al 1999 Contralateral thalamic perfusion in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. Lancet 354:1790–1791
Galer B S, Butler S, Jensen M P 1995 Case reports and hypothesis: a neglect-like syndrome may be responsible for the motor disturbance in reflex sympathetic dystrophy (Complex Regional Pain Syndrome-1). Journal of Pain and Symptom Management 10:385–391
Geertzen J H, de Bruijn H, de Bruijn-Kofman A T et al 1994 Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects. Archives of Physical and Medical Rehabilitation 75:442–446
Gobelet C, Waldburger M, Meier J L 1992 The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. Pain 48:171–175
Goldstein D S, Tack C, Li S T 2000 Sympathetic innervation and function in reflex sympathetic dystrophy. Annals of Neurology 48:49–59
Gschwind C, Fricker R, Lacher G et al 1995 Does peri-operative guanethidine prevent reflex sympathetic dystrophy? Journal of Hand Surgery [Br] 20:773–775
Haensch C A, Jorg J, Lerch H 2002 I-123-metaiodobenzylguanidine uptake of the forearm shows dysfunction in peripheral sympathetic mediated neurovascular transmission in complex regional pain syndrome type I (CRPS I). Journal of Neurology 249:1742–1743
Hanna M H, Peat S J 1989 Ketanserin in reflex sympathetic dystrophy. A double-blind placebo controlled cross-over trial. Pain 38:145–150
Harden R N, Duc T A, Williams T R et al 1994 Norepinephrine and epinephrine levels in affected versus unaffected limbs in sympathetically maintained pain. Clinical Journal of Pain 10:324–330
Harden R N, Bruehl S, Galer B S et al 1999 Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? Pain 83:211–219
Harden R N, Baron R, Jänig W 2001 Complex regional pain syndrome, Vol 22. IASP Press, Seattle
Hassenbusch S J, Stanton-Hicks M, Schoppa D et al 1996 Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. Journal of Neurosurgery 84:415–423
Hord E D, Oaklander A L 2003 Complex regional pain syndrome: a review of evidence-supported treatment options. Current Pain and Headache Reports 7:188–196
Hord A H, Rooks M D, Stephens B O et al 1992 Intravenous regional bretylium and lidocaine for treatment of reflex sympathetic dystrophy: a randomized, double-blind study. Anesthesia and Analgesia 74:818–821
Huygen F J, De Bruijn A G, De Bruin M T et al 2002 Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. Mediators of Inflammation 11:47–51
Jadad A R, Carroll D, Glynn C J et al 1995 Intravenous regional sympathetic blockade for pain relief in reflex sympathetic dystrophy: a systematic review and a randomized, double-blind crossover study. Journal of Pain and Symptom Management 10:13–20
Janig W, Baron R 2002 Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. Clinical Autonomic Research 12:150–164
Janig W, Baron R 2003 Complex regional pain syndrome: mystery explained? Lancet Neurology 2:687–697
Jänig W, Koltzenburg M 1991 What is the interaction between the sympathetic terminal and the primary afferent fiber? In: Basbaum A I, Besson J-M (eds) Towards a new pharmacotherapy of pain. Dahlem Workshop Reports. Wiley, Chichester, p 331–352
Juottonen K, Gockel M, Silen T et al 2002 Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. Pain 98:315–323
Karstetter K, Sherman R A 1991 Use of thermography for initial detection of early reflex sympathetic dystrophy. Journal of the American Podiatric Medical Association 81:437–443
Kemler M A, van de Vusse A C, van den Berg-Loonen E M et al 1999 HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. Neurology 53:1350–1351
Kemler M A, Barendse G A, van Kleef M et al 2000a Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. New England Journal of Medicine 343:618–624
Kemler M A, Barendse G A, van Kleef M et al 2000b Pain relief in complex regional pain syndrome due to spinal cord stimulation does not depend on vasodilation. Anesthesiology 92:1653–1660
Kemler M A, Rijks C P, de Vet H C 2001 Which patients with chronic reflex sympathetic dystrophy are most likely to benefit from physical therapy? Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics 24:272–278
Kettler R E, Abram S E 1988 Intravenous regional droperidol in the management of reflex sympathetic dystrophy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Anesthesiology 69:933–936
Kingery W S 1997 A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. Pain 73:123–139
Kingery W S, Davies M F, Clark J D 2003 A substance P receptor (NK(1)) antagonist can reverse vascular and nociceptive abnormalities in a rat model of complex regional pain syndrome type II. Pain 104:75–84
Koban M, Leis S, Schultze-Mosgau S et al 2003 Tissue hypoxia in complex regional pain syndrome. Pain 104:149–157
Lacroix H, Vander Velpen G, Penninckx F et al 1996 Technique and early results of videoscopic lumbar sympathectomy. Acta Chirurgica Belgica 96:11–14
Lee B H, Scharff L, Sethna N F et al 2002 Physical therapy and cognitive–behavioral treatment for complex regional pain syndromes. Journal of Pediatrics 141:135–140
Livingstone J A, Atkins R M 2002 Intravenous regional guanethidine blockade in the treatment of post-traumatic complex regional pain syndrome type 1 (algodystrophy) of the hand. Journal of Bone and Joint Surgery [Br] 84:380–386
Ludwig J, Baron R 2004 Complex regional pain syndrome type: an inflammatory pain condition? Drug Discoveries Today: Disease Mechanisms 1:449–455
Maihofner C, Handwerker H O, Neundorfer B et al 2003 Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. Neurology 61:1707–1715
Maihofner C, Handwerker H O, Neundorfer B, Birklein F 2004 Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. Neurology 24:693–701
Maihofmer C, Foster C, Birklein F et al 2005 Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. Pain 114:93–103
Manicourt D H, Brasseur J P, Boutsen Y et al 2004 Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. Arthritis Rheumatism 50:3690–3697
McCabe C S, Haigh R C, Ring E F et al 2003 A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). Rheumatology (Oxford) 42:97–101
Mellick G A, Mellick L B 1995 Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. Journal of Pain and Symptom Management 10:265–266
Merskey H, Bogduk N 1994 Classification of chronic pain, 2nd edn. IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle
Monti D A, Herring C L, Schwartzman R J et al 1998 Personality assessment of patients with complex regional pain syndrome type I. Clinical Journal of Pain 14:295–302
Moseley G L 2004 Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. Pain 108:192–198
Oerlemans H M, Oostendorp R A, de Boo T et al 2000 Adjuvant physical therapy versus occupational therapy in patients with reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I. Archives of Physical and Medical Rehabilitation 81:49–56
Oyen W J, Arntz I E, Claessens R M et al 1993 Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? Pain 55:151–157
Perez R S, Kwakkel G, Zuurmond W W et al 2001 Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials. Journal of Pain and Symptom Management 21:511–526
Perez R S, Zuurmond W W, Bezemer P D et al 2003 The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. Pain 102:297–307
Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P et al 2004a Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. Neuroscience Letters 356:87–90
Pleger B, Tegenthoff M, Schwenkreis P et al 2004b Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome I. Experimental Brain Research 155:115–119
Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P et al 2005 Sensorimotor returning in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. Annals of Neurology 57:425–429

Price D D, Long S, Wilsey B et al 1998 Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. Clinical Journal of Pain 14:216–226

Ramamurthy S, Hoffman J 1995 Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. Guanethidine Study Group. Anesthesia and Analgesia 81:718–723

Rauck R L, Eisenach J C, Jackson K et al 1993 Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy [see comments]. Anesthesiology 79:1163–1169; discussion 27A

Reuben S S, Rosenthal E A, Steinberg R B 2002 Surgery on the affected upper extremity of patients with a history of complex regional pain syndrome: a retrospective study of 100 patients. Journal of Hand Surgery [Am] 25:1147–1151

Ribbers G M, Mulder T, Geurts A C 2002 Reflex sympathetic dystrophy of the left hand and motor impairments of the unaffected right hand: impaired central motor processing? Archives of Physical and Medical Rehabilitation 83:81–85

Robinson J N, Sandom J, Chapman P T 2004 Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. Pain medicine 5:276–280

Sandroni P, Benrud-Larson L M, McClelland R L et al 2003 Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted County, a population-based study. Pain 103:199–207

Schattschneider J, Wenzelburger R, Deuschl G et al 2001 Kinematic analysis of the upper extremity in CRPS. In: Harden R N, Baron R, Jänig W (eds) Complex regional pain syndrome, Vol 22. IASP Press, Seattle, p 119–128

Schott G D 1998 Interrupting the sympathetic outflow in causalgia and reflex sympathetic dystrophy [editorial]. British Medical Journal 316:792–793

Schwartzman R J, Liu J E, Smullens S N et al 1997 Long-term outcome following sympathectomy for complex regional pain syndrome type 1 (RSD). Journal of Neurological Science 150:149–152

Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O et al 2003 Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. Neurology 61:515–519

Serpell M G 2002 Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 99:557–566

Severens J L, Oerlemans H M, Weegels A J et al 1999 Cost-effectiveness analysis of adjuvant physical or occupational therapy for patients with reflex sympathetic dystrophy. Archives of Physical and Medical Rehabilitation 80:1038–1043

Sherry D D, Wallace C A, Kelley C et al 1999 Short- and long-term outcomes of children with complex regional pain syndrome type I treated with exercise therapy. Clinical Journal of Pain 15:218–223

Singh B, Moodley J, Shaik A S et al 2003 Sympathectomy for complex regional pain syndrome. Journal of Vascular Surgery 37:508–511

Son U C, Kim M C, Moon D E et al 2003 Motor cortex stimulation in a patient with intractable complex regional pain syndrome type II with hemibody involvement. Case report. Journal of Neurosurgery 98:175–179

Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S et al 1995 Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. Pain 63:127–133

Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R et al 1998 Complex regional pain syndromes: guidelines for therapy. Clinical Journal of Pain 14:155–166

Stanton-Hicks M, Burton A W, Bruehl S P et al 2002 An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of an expert panel. Pain Practice 2:1–16

Uher E M, Vacariu G, Schneider B et al 2000 [Comparison of manual lymph drainage with physical therapy in complex regional pain syndrome, type I. A comparative randomized controlled therapy study]. Wiener Klinische Wochenschrift 112:133–137

van de Beek W J, Roep B O, van der Slik A R et al 2003 Susceptibility loci for complex regional pain syndrome. Pain 103:93–97

van de Vusse A C, Goossens V J, Kemler M A et al 2001 Screening of patients with complex regional pain syndrome for antecedent infections. Clinical Journal of Pain 17:110–114

van de Vusse A C, Stomp-van den Berg S G, Kessels A H, Weber W E 2004 Randomised controlled trial of gabapentin in complex regional pain syndrome type 1. BMC Neurology 4:13

van der Laan L, Goris R J 1997 Reflex sympathetic dystrophy. An exaggerated regional inflammatory response? Hand Clinics 13:373–385

van der Laan L, Veldman P H, Goris R J 1998 Severe complications of reflex sympathetic dystrophy: infection, ulcers, chronic edema, dystonia, and myoclonus. Archives of Physical and Medical Rehabilitation 79:424–429

van Hilten B J, van de Beek W J, Hoff J I et al 2000a Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. New England Journal of Medicine 343:625–630

van Hilten J J, van de Beek W J, Roep B O 2000b Multifocal or generalized tonic dystonia of complex regional pain syndrome: a distinct clinical entity associated with HLA-DR13. Annals of Neurology 48:113–116

Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D et al 2000 Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. Journal of Rheumatology 27:1477–1483

Veldman P H, Goris R J 1996 Multiple reflex sympathetic dystrophy. Which patients are at risk for developing a recurrence of reflex sympathetic dystrophy in the same or another limb [see comments]. Pain 64:463–466

Veldman P H, Reynen H M, Arntz I E et al 1993 Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. Lancet 342:1012–1016

Wallace M S, Ridgeway B M, Leung A Y et al 2000 Concentration–effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. Anesthesiology 92:75–83

Wasner G, Heckmann K, Maier C et al 1999 Vascular abnormalities in acute reflex sympathetic dystrophy (CRPS I) – complete inhibition of sympathetic nerve activity with recovery. Archives of Neurology 56:613–620

Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K et al 2001 Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. Brain 124:587–599

Wasner G, Schattschneider J, Baron R 2002 Skin temperature side differences – a diagnostic tool for CRPS? Pain 98:19–26

Wasner G, Schattschneider J, Binder A et al 2003 Complex regional pain syndrome – diagnostic, mechanisms, CNS involvement and therapy. Spinal Cord 41:61–75

Weber M, Birklein F, Neundorfer B et al 2001 Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. Pain 91:251–257

Zollinger P E, Tuinebreijer W E, Kreis R W et al 1999 Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. Lancet 354:2025–2028

Zuurmond W W, Langendijk P N, Bezemer P D et al 1996 Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 40:364–367

Zyluk A 1998 The natural history of post-traumatic reflex sympathetic dystrophy. Journal of Hand Surgery [Br] 23:20–23

Fig. 64.1•Cuadro clínico de paciente con SDRC tipo I de la extremidad superior izquierda tras esguince de muñeca izquierda.

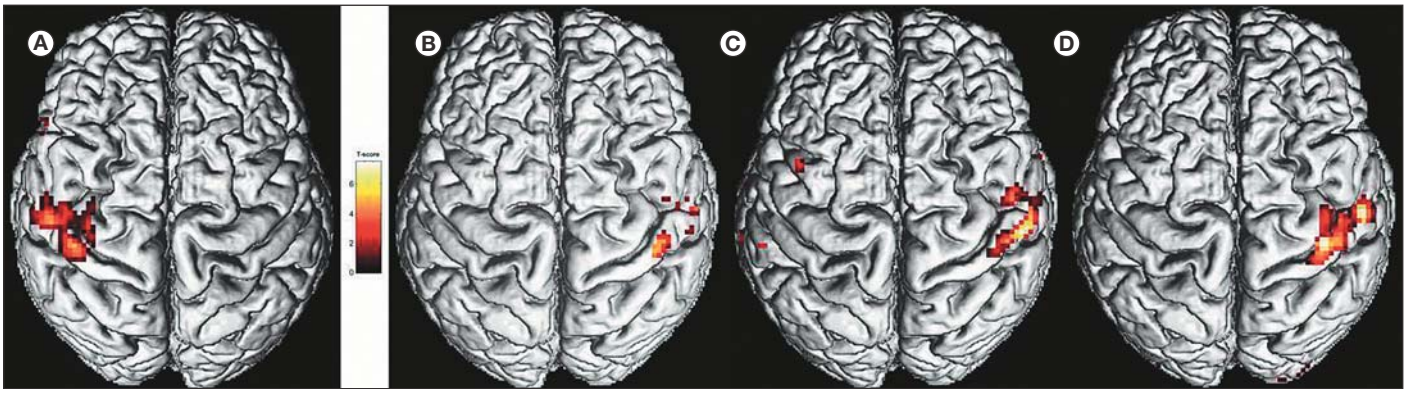


Fig. 64.2•Reorganización central de la corteza somatosensorial en un paciente con SDRC I en la mano derecha. RM funcional tras estimulación mecánica de los dedos 1 y 5 de ambos lados. Representación del encogimiento de la mano, que se recupera después de un tratamiento acertado. **A** Estado agudo: ausencia casi completa de la señal de RM en el hemisferio izquierdo; representación normal en el lado contralateral. **B-D** Normalización de la representación tras 3 (**B**), 6 (**C**) y 12 (**D**) meses de evolución.

CAPÍTULO 65

Trastornos radiculares y aracnoiditis

David Dubuisson

Resumen

El dolor crónico, frecuentemente, es debido a trastornos de las raíces de los nervios espinales, especialmente aquellos asociados con alteraciones degenerativas y neoplásicas de las vértebras. Los pacientes con dolor radicular persistente con frecuencia representan un desafío diagnóstico y terapéutico, y requieren un conocimiento de la anatomía dermatómica y de los síndromes neurológicos segmentarios. Habitualmente, es posible definir el nivel de lesión radicular por el patrón característico del déficit sensitivo, debilidad de los músculos centinelas y reflejos tendinosos disminuidos o ausentes. Las exploraciones clínicas neurofisiológicas pueden ayudar en la identificación. Los estudios de imagen son importantes para identificar la causa de la patología radicular. Esto puede incluir hernia discal, espondilosis, estenosis del canal espinal, herpes zóster, enfermedad metastásica, fibrosis epidural y aracnoiditis. Los síndromes de dolor seudorradicular pueden confundir el cuadro. Los síndromes seudorradiculares pueden estar causados por estimulación dolorosa del tejido somático profundo, que provoca un dolor referido que puede irradiarse a las extremidades, o por lesiones focales en el sistema nervioso central, particularmente en la médula espinal, que pueden originar déficit neurológicos focales. Es importante identificar los pacientes que pueden beneficiarse de la cirugía, así como aquellos con hernias discales agudas, quistes sinoviales, tumores benignos y estenosis espinal. Sin embargo, cuando las raíces están lesionadas crónicamente con fibrosis epidural, aracnoiditis o franca destrucción, es prudente evitar cirugías espinales descompresivas repetidas. La estimulación eléctrica de la médula espinal es un tratamiento menos invasivo que puede proporcionar alivio en muchos pacientes con dolor radicular crónico.

INTRODUCCIÓN

Este capítulo revisa los trastornos asociados con aleraciones de las raíces nerviosas espinales. Los problemas que afectan a las raíces son frecuentes en la consulta del médico general, así como en clínicas especializadas en el tratamiento del dolor crónico. El abanico de trastornos radiculares oscila desde los que son bastante sencillos y susceptibles de tratamiento hasta los que son complejos. Entre los anteriores estarían la compresión radicular por una protrusión discal. La mayoría de pacientes con compresión radicular simple se alivian de sus síntomas eventualmente, bien mediante tratamiento conservador y el paso del tiempo o mediante descompresión quirúrgica. Es atrayente diagnosticar estos trastornos por medio de una historia clínica cuidadosa, exploración neurológica y técnicas radiológicas no invasivas. Sin embargo, es importante para los médicos ser prudentes en el abuso de la cirugía en dichos pacientes. Un caso frecuente, pero desafortunado, es el paciente cuya condición subyacente y una cirugía fallida se han combinado para dar lugar a una lesión nerviosa radicular crónica, intratable. La lesión radicular crónica con fibrosis epidural, o aracnoiditis, es una de las causas de dolor crónico más frecuentes y difíciles de tratar.

Con frecuencia, el dolor no es la única consecuencia en los trastornos radiculares. La debilidad muscular, pérdida de sensibilidad, alteración de la marcha, o pérdida del control urinario o intestinal pueden sobrevenir y, en algunos casos, dirigir el abordaje de un nuevo tratamiento. La exploración neurológica debería ser cuidadosa y repetidamente documentada en estos pacientes. La progresión de la lesión neurológica puede necesitar intervención quirúrgica incluso cuando el dolor se está resolviendo.

En la valoración de los pacientes con alteraciones radiculares, debería pensarse en dar el número y localización de las raíces afectadas. Los esfuerzos dirigidos a un único disco o raíz pueden llevar al médico a ignorar problemas relevantes a otros niveles de la columna, o fuera de la misma. Los procesos subyacentes causantes de compresión radicular tienden, especialmente en la población anciana, a producirse en múltiples niveles de la columna. A veces, cirugías previas u otros tratamientos invasivos han aumentado la extensión del problema. Un concepto importante para aprender en la era de la imagen computarizada es que la espondilosis es con frecuencia de lejos más extensa de lo pensado en una primera visita de un paciente con problemas radiculares, y no todas las alteraciones radiológicas son sintomáticas.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La calidad esencial del dolor asociado con una lesión radicular se irradia a lo largo de la distribución periférica de las fibras de la raíz. En muchos casos, pero no en todos, ésta sigue uno de los dermatomas hacia abajo del brazo o la pierna, o alrededor del tronco. Aunque los territorios aferentes cutáneos de las raíces espinales están razonablemente bien definidos en los seres humanos, realmente los dermatomas con certeza no son constantes de un individuo a otro, y no hay dos gráficos dermatómicos que estén de acuerdo en todos los detalles. Existe particular incertidumbre acerca de las uniones cervicotorácicas y lumbosacras. No todos los ilustradores están de acuerdo que los segundos y terceros dermatomas torácicos involucren el brazo, o que los dermatomas cuarto lumbar y segundo sacro se extiendan hasta los dedos de los pies. Algunos gráficos muestran el cuarto y quinto dermatoma lumbar formando una espiral a través de la cara anterior del fémur; otros, localizan aquí el segundo dermatoma lumbar.

La falta de acuerdo de los gráficos dermatómicos, frustrante para el médico, es debida a los diferentes métodos utilizados para definir los dermatomas. Los estudios de Sherrington (1898) en monos dejaron claro que existe una superposición extensa de los dermatomas limítrofes. Foerster (1933) trazó un mapa de los dermatomas en pacientes humanos en los que había seccionado varias raíces adyacentes, dejando una banda de sensibilidad cutánea restante. Estos estudios confirmaron que los dermatomas adyacentes son amplios y superponibles (Figs. 65.1 y 65.2). En zonas de permanencia de sensibilidad, los límites para la anestesia completa son menores que para la analgesia con alguna preservación de la sensación táctil. Son frecuentes las variaciones individuales en el tamaño y la forma de los dermatomas aislados. Los diagramas de Foerster todavía proporcionan algunas de nuestras mejores informaciones acerca de la extensión y variabilidad de los dermatomas en los humanos.

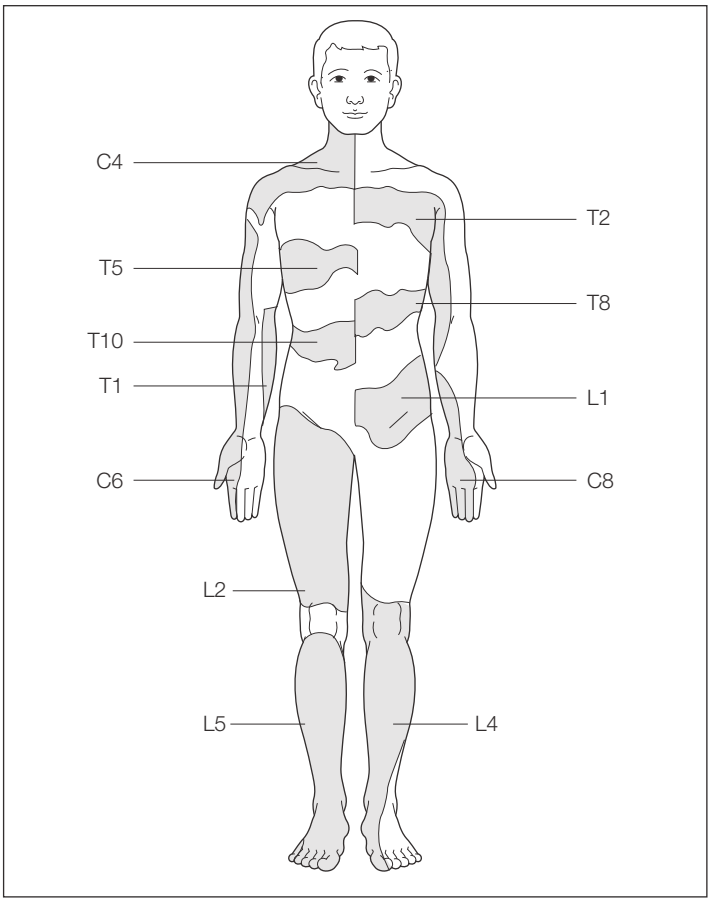


Fig. 65.1 Ejemplos de dermatomas aislados por sección radicular múltiple: visión anterior. (De Foerster 1933. Copyright 1933. Oxford University Press.)

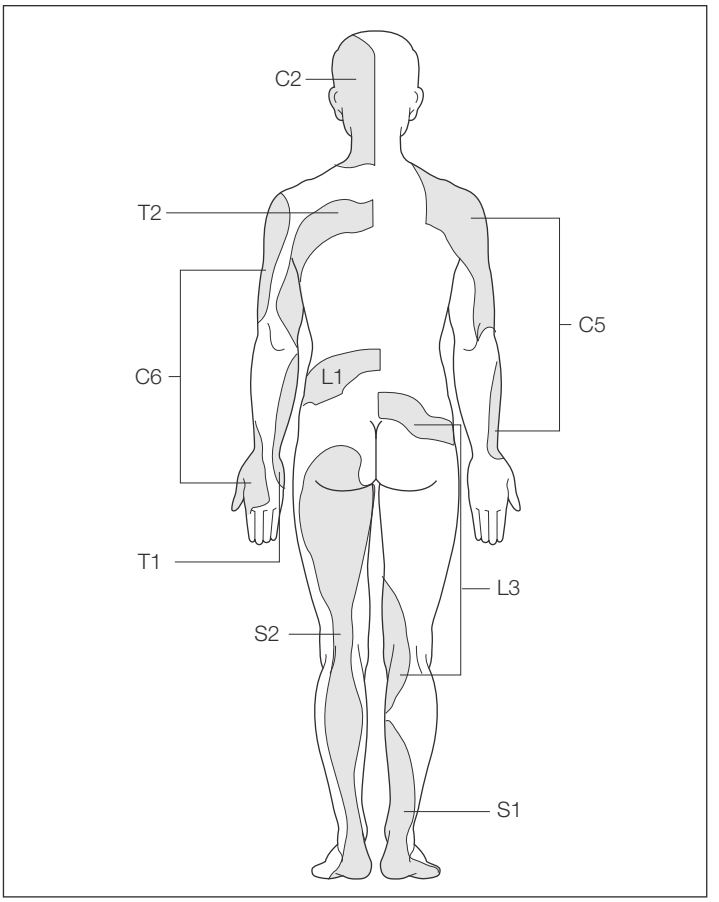


Fig. 65.2 Otros ejemplos de dermatomas aislados por sección radicular múltiple: visión posterior. (De Foerster 1933. Copyright 1933. Oxford University Press.)

La compresión radicular por discos intervertebrales herniados puede producir distintas áreas de pérdida de sensibilidad. Sobre esta base, Keegan & Garrett (1948) construyeron un mapa de los dermatomas, que ellos representaron como bandas claramente demarcadas, extendiéndose hacia la línea media por delante y detrás. En algunas áreas, las zonas de hiposensibilidad se extendían mucho más lejos proximalmente que lo que los mapas de Foerster habían indicado. La organización precisa de los dermatomas mostrada por Keegan y Garrett ha recibido poca confirmación experimental. En lugar de eso, estudios fisiológicos en monos sugieren que la región cutánea inervada por cada raíz espinal es, incluso, más amplia y variable en localización que lo imaginado por Sherrington o Foerster (Dykes & Terzis 1981).

Las distribuciones segmentarias de las fibras radiculares individuales al músculo, a la fascia y a las articulaciones no son tan bien conocidas. Se sabe que puede aparecer un patrón radicular de dolor de una afectación de las articulaciones interapofisarias posteriores (facetas). El patrón puede ser difícil de interpretar, debido a que cada articulación facetaria es inervada por ramas procedentes de dos raíces. Sin duda, el patrón de inervación sensitiva en músculos y otras estructuras profundas no se ajusta estrictamente a los dermatomas suprayacentes. Una situación clínica que ilustra este principio es el dolor referido al tórax y a la parte superior de la espalda en la compresión de raíces cervicales. Los músculos que forman la cintura escapular están inervados por estas raíces, mientras que los dermatomas correspondientes están restringidos al brazo y la mano. Una recopilación detallada de las inervaciones musculares segmentarias fue realizada por Kendall y colaboradores en su excelente monografía sobre función y pruebas musculares (Kendall et al 1971).

LESIONES RADICULARES ESPECÍFICAS

Raíces cervicales superiores

El dolor en el territorio de las raíces cervicales superiores puede afectar a la parte posterior del cuero cabelludo, a las regiones periorbitaria, temporal y mandibular, y al cuello y hombro. Por medio de la sección radicular selectiva, Foerster demostró una región inervada por las raíces posteriores C2 y C3 (Fig. 65.3). Las raíces posteriores están ausentes en el segmento medular C1 humano en el 50-70% de casos (Dubuisson 1995, Rhoton & Oliveira 1990). Los dermatomas C2 y C3 también han sido representados individualmente (Bogduk 1980, 1982, Poletti 1991). El dermatoma C2 implica, principalmente, el territorio del nervio mayor occipital, el cual es una extensión directa de la raíz C2. Esto incluye la región occipital desde el foramen magno al vértice craneal, y desde la línea media a la región mastoidea. El dermatoma C3 implica, principalmente, el territorio del nervio menor occipital, que también recibe una contribución de C2. Esto incluye el oído, mastoides, ángulo de la mandíbula y cara lateral de la cabeza. Poletti (1996) describe un síndrome clínico asociado con la compresión de la raíz o ganglio de C3 dando lugar a un dolor irradiado, disestesias, entumecimiento y déficit sensorial en el territorio C3. El dolor radicular de C4 implica, principalmente, la región cervical y parte superior del hombro. En la experiencia del autor, se asocia con frecuencia con cefaleas crónicas, y puede comprender un déficit sensitivo sutil en la parte lateral del cuello. Las raíces C4 no inervan habitualmente músculos u otras estructuras del brazo.

El dolor en la unión craneocervical se asocia con frecuencia con traumatismo o alteraciones estructurales de la columna cervical superior y no es infrecuentemente bilateral. La neuralgia occipital es un síndrome de crisis recurrentes de dolor en el territorio C2 y, algunas veces, C3.

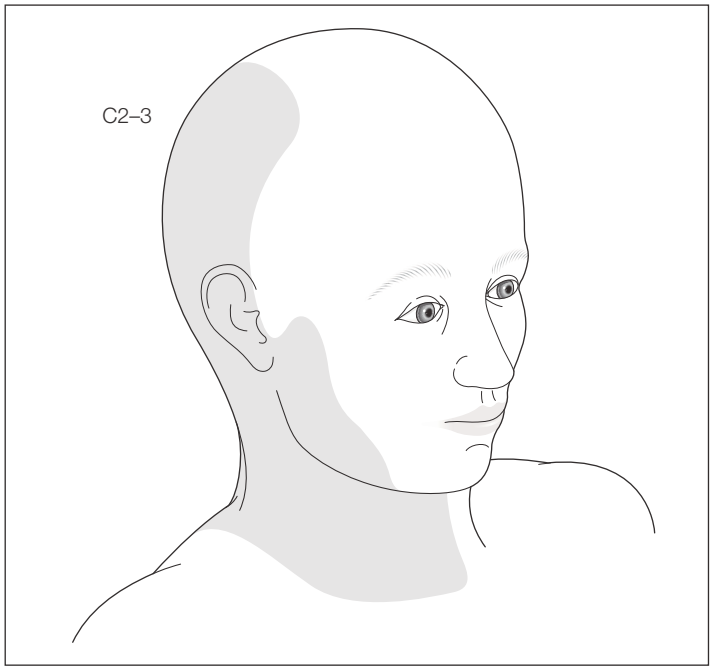


Fig. 65.3 Zona cutánea de las raíces cervicales superiores. (De Foerster 1933. Copyright 1933. Oxford University Press.)

Cuadro 65.1 Hallazgos clásicos en la compresión radicular cervical

Compresión raíz C5 (disco C4-C5)
- Dolor: cuello, hombro, escápula medial, tórax anterior, cara lateral de la parte superior del brazo
- Entumecimiento: algunas veces, cara lateral de la parte superior del brazo o área sobre el deltoides
- Debilidad: deltoides, supraespinoso, infraespinoso, bíceps, músculo supinador largo
- Hiporreflexia: bíceps, reflejos braquiorradiales

Compresión raíz C6 (disco C5-C6)
- Dolor: cuello, hombro, escápula medial, tórax anterior, cara lateral de la parte superior del brazo, cara dorsal del antebrazo
- Entumecimiento: pulgar y dedo índice (a veces, ausente)
- Debilidad: bíceps (leve a moderada), extensor radial del carpo
- Hiporreflexia: reflejo bicipital

Compresión raíz C7 (disco C6-C7)
- Dolor: igual que en la compresión de la raíz C6
- Entumecimiento: dedos índice y medio (algunas veces, ausente)
- Debilidad: tríceps
- Hiporreflexia: reflejo tricipital

Compresión raíz C8 (disco C7-T1)
- Dolor: cuello, escápula medial, tórax anterior, cara medial del brazo y antebrazo
- Entumecimiento: cuarto y quinto dedos, ocasionalmente, dedo medio
- Debilidad: tríceps, todos los extensores de la muñeca y dedos excepto extensor radial del carpo, todos los flexores de la muñeca y los dedos excepto el flexor radial del carpo y el palmar largo, todos los músculos intrínsecos de la mano
- Hiporreflexia: reflejo tricipital

Compresión raíz T1 (disco T1-T2)
- Dolor: igual que en la compresión de la raíz C8
- Entumecimiento: cara cubital del antebrazo (normalmente, subjetivo)
- Debilidad: únicamente músculos intrínsecos de la mano
- Hiporreflexia: ninguna
- Miscelánea: síndrome de Horner

(Reproducido de Murphey et al 1973. Copyright 1973 Lippincott Williams & Wilkins.)

Los pacientes pueden referir irradiación frontal, periorbital o retroorbital del dolor que se alivia algunas veces mediante una rizotomía parcial posterior de C1-C3 (Dubuisson 1995). Las crisis de la neuralgia occipital pueden ser paroxísticas y lancinantes en algunos casos, o prolongadas durante horas en otros. Rara vez se encuentran zonas gatillo, pero el dolor normalmente puede reproducirse mediante presión sobre el nervio occipital mayor en la base del cráneo. En algunos casos, el dolor puede ser desencadenado mediante presión alrededor de la localización de una craniectomía antigua o una fractura de cráneo hundida. Con frecuencia, el dolor suele reproducirse por factores mecánicos, como los movimientos del cuello, presión sobre la apófisis espinosa de C2 o presión hacia abajo de la cabeza. Pueden sentirse parestesias en el cuero cabelludo o en el oído, y, con frecuencia, se encuentra una sensación de adormecimiento y punzante en la parte posterior del cuero cabelludo, si el paciente se examina cuidadosamente.

Raíces cervicales bajas

En las lesiones radiculares asociadas con protrusión de discos intervertebrales, son constantes ciertos patrones de dolor (Murphey et al 1973). Algunos signos neurológicos clásicos que acompañan al dolor radicular cervical bajo son enumerados en el Cuadro 65.1. Es un poco inusual encontrar un paciente con dolor en la mano debido a una compresión radicular cervical, incluso a pesar de que los dermatomas de C6, C7 y C8 incluyen claramente los dedos. Con frecuencia, se describen parestesias y entumecimiento («alfileres y agujas») en una zona más amplia que la dolorosa. Estas sensaciones inocuas, pero molestas, irradian con frecuencia hacia los dedos, mientras que no lo hace el dolor. Por tanto, proporciona pistas del nivel de afectación.

El dolor asociado con protrusiones discales cervicales suele ser constante y sordo, con sensaciones punzantes y cortantes superpuestas, relacionadas con la actividad, especialmente con los movimientos del cuello. La tos, los estornudos o los movimientos de los brazos pueden agravar el dolor y reproducir las parestesias. Cuando el agujero intervertebral está reducido por protrusiones discales y por cambios espondilósicos de las vértebras (osteófitos), las raíces pueden estar sometidas a compresión dolorosa durante la extensión del cuello o la inclinación de la cabeza hacia el lado afectado.

Un tipo especial de dolor observado en casos de avulsión traumática de las raíces cervicales fue descrito por Wynn Parry (1980), que encontró que de 108 casos de lesión por avulsión de las raíces del plexo braquial, 98 pacientes sufrieron dolor significativo. El dolor no fue un problema en los pacientes cuyas lesiones del plexo braquial eran distales al ganglio de la raíz dorsal. Se dio una descripción remarcablemente consistente del dolor, la cual difería sustancialmente del de las protrusiones discales cervicales. El dolor se sentía, casi invariablemente, en la mano y el antebrazo después de las avulsiones de las raíces C6, C7, C8 o T1, adecuándose bastante bien al dermatoma de la raíz avulsionada. Algunos pacientes con una avulsión de la raíz C5 sintieron dolor en el hombro. Aproximadamente todos los pacientes utilizaron los términos urente o quemante para describir el dolor. Algunos tuvieron una sensación de presión intensa, golpe o corriente eléctrica. Paroxismos de dolor, normalmente de pocos segundos de duración, aparecieron sin aviso y, algunas veces, de intensidad insufrible. Las parestesias también fueron frecuentes, y en casi todos los pacientes se acompañaron de sensaciones de hormigueo, punzantes o como electricidad. Aproximadamente todos eran conscientes de un miembro fantasma, con sensaciones de movimiento cuando se hacía un esfuerzo para usar los músculos paralizados.

El dolor de la avulsión se agravaba con las preocupaciones o el estrés emocional, y se aliviaba con la relajación y la distracción. Algunos pacientes refirieron menos dolor cuando el miembro doloroso se apretaba, estiraba o masajeaba. Otros tuvieron un alivio moderado al mover el cuello o el brazo paralizado. En estas series, todos los pacientes eran hombres jóvenes entre los 18 y los 30 años, y prácticamente todos tuvieron sus lesiones en accidentes de motocicleta.

Raíces torácicas

Las lesiones radiculares de T2 a L1 afectan, principalmente, al tronco. El dolor radicular a nivel del tronco con frecuencia aparece como una discreta banda alrededor del tórax o del abdomen. Cuando es debido a un tumor espinal, puede ser constante, empeorando por la noche, cuando el paciente está acostado durante horas. Puede afectar a una única raíz inicialmente, y, más tarde, a una raíz adyacente o a la raíz contralateral del mismo nivel. El dolor radicular de los tumores espinales o protrusiones discales está agravado clásicamente por la tos, los estornudos o los estiramientos. Con frecuencia, tiene unas características punzantes o constrictivas. Cuando es debido a un herpes zóster, es apropiado describirlo como punzante, hipersensible, desgarrador o como tirantez (Dubuisson & Melzack 1976). La piel puede estar insensible o extremadamente sensible en el dermatoma afectado. Habitualmente, aparecen vesículas características, ya que las partículas virales están distribuidas a lo largo de las ramas periféricas del nervio espinal. Un entumecimiento subjetivo, hormigueo y otras parestesias son frecuentes.

La debilidad de los músculos del tronco no es característica de las lesiones radiculares torácicas únicas o, por lo menos, no es clínicamente detectable. Si están dañadas varias raíces adyacentes, puede observarse debilidad de la pared abdominal con un aumento visible del abdomen (Boulton et al 1984). Una marcada sensibilidad sobre la columna al nivel correspondiente puede indicar una infección o destrucción tumoral del hueso. Las lesiones metastásicas de las vértebras pueden anunciar su presencia con un colapso súbito, seguido de un dolor radicular. Un dolor radicular acompañado de fiebre, dolor espinal con sensibilidad local, rigidez de nuca o paraparesia es un signo de alarma de discitis o abceso epidural, los cuales son frecuentes en la región torácica (Baker et al 1975).

Raíces lumbosacras

Este grupo incluye dos amplias categorías: afectación de raíces individuales y afectación de la cauda equina como un grupo de raíces. Aquí se tratarán las lesiones radiculares únicas. Como con las lesiones radiculares cervicales, los patrones de dolor, entumecimiento, debilidad y pérdida de reflejos son bastante constantes en la región lumbosacra (Cuadro 65.2). Un dolor continuo sólo en el pie no es clásico de protrusiones discales lumbosacras y sugiere, en vez de eso, algún problema local del pie. El entumecimiento tiene un buen valor de localización, debido a que, con frecuencia, se extiende distalmente en el dermatoma cuando el dolor no lo hace.

El dolor radicular asociado con protrusiones discales lumbosacras es descrito como punzante, sensible y terebrante por la mayoría de pacientes a los que se dio un cuestionario verbal. Otros términos descriptivos frecuentemente utilizados son: como un calambre, latido, dolorimiento, pesadez y punzante. Bertrand (1975) describió un grupo de pacientes que sufrían de «una raíz lesionada», una radiculopatía permanente con dolor intenso y parestesias en la extremidad inferior tras una cirugía discal lumbar fallida. El dolor de las raíces lesionadas era constante, no intermitente como en la mayoría de las protrusiones discales. Se describió como urente o helado por muchos pacientes, y con frecuencia superpuesto en una zona de adormecimiento residual. Dolores parecidos eran referidos tras una rizotomía o ganglioctomía de la raíz dorsal. Este tipo de dolor es distinto del malestar de la compresión radicular normal en su intensidad y en los términos utilizados por el paciente para describirlo.

La inclinación de la cintura suele estar limitada en las radiculopatías lumbosacras dolorosas. La elevación recta pasiva de la pierna en la posición supina es casi siempre dolorosa cuando hay una compresión mecánica focal de la raíz L4, L5 o S1. Esta maniobra, que estira el nervio ciático y sus tributarios, causa dolor irradiado hacia el dermatoma o los músculos correspondientes. En pacientes nerviosos y en simuladores una manipulación postural similar puede realizarse con frecuencia sin el conocimiento de los pacientes, estirando pasivamente la rodilla mientras ellos están sentados. La elevación pasiva de la pierna contraria con la rodilla flexionada estira el nervio femoral y es, con frecuencia, dolorosa cuando está afectada la raíz L2, L3 o L4.

Raíces sacras bajas y coccígeas

Los dermatomas sacrococcígeos se conocen, principalmente, de la estimulación de las raíces en el momento de la rizotomía para trastornos dolorosos sacros y pélvicos. La estimulación de S2 provoca dolor en las nalgas, ingles, parte posterior del muslo y genitales. Foerster (1933) hizo un plano de porciones de un dermatoma de S2 aislado en la planta del pie (véase Fig. 65.2). Durante la estimulación de S3, el dolor se siente en la región perianal, recto y genitales. La estimulación de S4 puede producir dolor en la vagina. El dolor en el ano y alrededor del cóccix se siente con la estimulación de S4, S5 y las raíces coccígeas (Bohm & Franksson 1959, White & Sweet 1969).

Cuadro 65.2 Hallazgos clásicos de la compresión radicular lumbosacra

Compresión de la raíz L3 (disco L2-L3)
- Dolor: lumbar bajo, cara anterior o anteromedial del muslo, cara anterior de la rodilla
- Entumecimiento: cara anterior del muslo, de la rodilla (algunas veces, ausente)
- Debilidad: cuádriceps, psoas ilíaco
- Hiporreflexia: rotuliano (puede ser normal)
- Miscelánea: test invertido de elevación recta de la pierna positivo

Compresión de la raíz L4 (normalmente, disco L3-L4)
- Dolor: lumbar bajo, cara anterior del muslo, algunas veces cara medial de la pierna
- Entumecimiento: cara medial de la pierna (puede estar ausente)
- Debilidad: cuádriceps, algunas veces tibial anterior
- Hiporreflexia: rotuliano
- Miscelánea: test de elevación recta de la pierna y test revertido positivos

Compresión de la raíz L5 (normalmente, disco L4-L5)
- Dolor: lumbar bajo, nalga, cara posterolateral del muslo, cara lateral de la pierna, maléolo externo, algunas veces el dorso del pie
- Entumecimiento: dorso del pie, dedo gordo, ocasionalmente segundo dedo o cara lateral de la pierna
- Debilidad: tibial anterior, músculos peroneos, extensor largo del dedo gordo, extensor corto de los dedos, algunas veces glúteos
- Hiporreflexia: ocasionalmente reflejo del bíceps femoral, reflejo tibial posterior
- Miscelánea: test de elevación recta de la pierna positivo

Compresión de la raíz S1 (normalmente, disco L5-S1)
- Dolor: lumbar bajo, nalga, cara posterior del muslo, pantorrilla, talón
- Entumecimiento: borde lateral del pie, talón, planta del pie, algunas veces cuarto y quinto dedos
- Debilidad: músculo gastrocnemio o sóleo, glúteos, ocasionalmente los de la parte posterior (semimembranoso, semitendinoso y bíceps femoral)
- Hiporreflexia: aquílea
- Miscelánea: test de elevación recta de la pierna positivo

Un dolor urente inteso alrededor del cóccix en ausencia de tumor u otra enfermedad es denominado algunas veces coccigodinia. El dolor puede ser unilateral o bilateral, y habitualmente se produce en mujeres de mediana edad o ancianas. Las raíces S4, S5 y coccígeas están afectadas en algunos casos (White & Sweet 1969). En otros, este tipo de dolor se cree que es referido de L4, L5 o S1 (Long 1982). No son típicos los déficit sensitivos, no hay signos de afectación intestinal o vesical, a pesar de la inervación conocida de los esfínteres por las raíces S2-4. La pérdida objetiva de sensibilidad del tono de los esfínteres sugiere destrucción de las raíces.

Un tipo especialmente intratable de dolor puede aparecer en los dermatomas sacros en asociación con quistes sacros. Estos quistes son dilataciones anómalas de las meninges alrededor de las raíces nerviosas sacras, rellenas de líquido cefalorraquídeo, que algunas veces dilatan el agujero sacro o el canal neural. La anatomía de la alteración quística meníngea varía de caso en caso, pero la sintomatología parece tener en común algunas sensaciones dolorosas inusuales y continuas, y disestesias alrededor de la zona de la silla de montar, recto o vagina.

SÍNDROMES RADICULARES MULTISEGMENTARIOS

Espondilosis cervical

La espondilosis cervical algunas veces declara su existencia por dolor en la distribución de una raíz, pero con mayor frecuencia el cuadro es multisegmentario, difuso y bilateral. Una característica clínica de la espondilosis cervical es la restricción de la movilidad del cuello, con malestar al intentar la gama completa de movimiento. La compresión radicular múltiple en el agujero intervertebral lleva a la aparición de síntomas de adormecimiento en las manos y en los antebrazos. La debilidad y la disminución de reflejos indica la pérdida de inervación de los músculos. La debilidad de los extensores de la muñeca, tríceps y cintura escapular es detectable en un caso clásico. Signos de vías largas como reflejo cutáneo plantar en extensión, dificultad de mantenimiento del equilibrio talón-puntillas al andar y torpeza en los movimientos finos de los dedos de las manos y de los pies pueden sugerir una compresión medular en un canal medular estrecho. En la experiencia del autor, ha sido frecuente encontrar espondilosis lumbar de grado parecido al encontrado en el cuello, por lo que los cambios de los reflejos de las piernas son impredecibles. En casos con espondilosis cervical y lumbar, puede haber pérdida de los reflejos osteotendinosos en las extremidades inferiores, en lugar de la hiperreflexia esperada, debido a la compresión de la médula cervical. También es corriente que en pacientes con espondilosis lumbar documentada, las exploraciones de la columna cervical revelen normalmente espondilosis cervical.

Ocasionalmente, pueden aparecer parestesias, como sensaciones de hormigueo o corriente eléctrica en el tronco y en las piernas, en la espondilosis cervical, en especial durante la extensión del cuello. Sin embargo, un dolor franco en las piernas raramente es debido a una espondilosis cervical; por lo menos, el autor no ha visto nunca un ejemplo de ello. El dolor occipital debido a invasión ósea de las raíces cervicales superiores puede añadir confusión al cuadro de un paciente con dolor y parestesias en toda la parte superior del cuerpo. El carácter del dolor en la espondilosis cervical se asemeja al de la compresión crónica de las raíces por separado, y pueden estar presentes los mismos factores agravantes (Wilkinson 1971). En general, los pacientes con protrusiones discales cervicales únicas tienden a ser un grupo más joven que los pacientes con múltiples discos cervicales degenerados y osteófitos óseos extensos.

Espondilosis lumbar

El dolor distribuido en varios dermatomas de las extremidades inferiores, con frecuencia bilateral y similar a veces al dolor de una protrusión discal única, puede ser debido a cambios espondilóticos extensos de la columna lumbar. A pesar de todo, si existen protrusiones discales, el dolor lumbar y de la extremidad inferior son trastornos importantes. Weinstein y colaboradores encontraron que el 66% de los pacientes con canales lumbares estrechos debido a espondilosis sufrían de dolor lumbar; el 36% tenían dolor unilateral en la extremidad inferior, y el 36% tenían dolor en ambas extremidades (Weinstein et al 1977). El dolor se localizaba en las nalgas, caderas, muslos, ingle o genitales, y en muchos casos se agravaba con la extensión de la columna lumbar. Estaban presentes alteraciones sensitivas objetivas solamente en la mitad de los casos, y con frecuencia no siguieron un patrón dermatómico específico. Se observó debilidad muscular en el 64% de casos, y con frecuencia más marcada en el extensor largo del dedo gordo y tibial anterior, sugiriendo una afectación predominante de la raíz L5. Los reflejos osteotendinosos de las extremidades superiores estaban disminuidos o ausentes en el 70% de casos. En alrededor del 10%, habían evidencias adicionales de afectación de la cola de caballo, con incontinencia fecal y urinaria, retención urinaria o impotencia. Una respuesta positiva a la elevación recta de la pierna se encontró solamente en el 30% de 227 casos, un punto útil en la distinción del dolor de la espondilosis lumbar y estenosis de canal del de una simple protrusión discal.

Se conoce como claudicación neurógena un síndrome característico causado por una estenosis de canal lumbar. Clásicamente, hay una sensación realmente incómoda en las piernas, que puede ser francamente dolorosa en muchos casos. Es descrito variablemente como entumecimiento, frío, quemazón o calambre. Esta sensación aparece como característica tras la adopción de una postura en bipedestación o durante una extensión prolongada de la columna lumbar. Los síntomas pueden iniciarse en los pies y extenderse proximalmente o viceversa. Pueden aparecer parestesias incluso cuando el paciente está aún parado, pero se presenta con más frecuencia al andar alguna distancia. Estos puntos ayudan a distinguir el síndrome de estenosis de canal lumbar de la claudicación vascular periférica, en la que los calambres afectan a los músculos de las extremidades inferiores después del ejercicio, sin tener en cuenta la postura. Los déficit sensitivos objetivos en casos de claudicación neurógena son ligeros o están ausentes, y la elevación recta de la pierna, normalmente, no causa dolor.

Aracnoiditis

En la aracnoiditis crónica espinal existe una afectación difusa de las raíces nerviosas. En décadas recientes, los casos han sido predominantemente lumbosacros, y más frecuentes en los hombres que en las mujeres, pero puede afectarse cualquier parte del canal espinal. Casi siempre, el dolor es el primer síntoma. El dolor de la aracnoiditis puede obedecer a un patrón radicular, pero con mayor frecuencia se afectan porciones de dos o más distribuciones radiculares. En algunos casos, zonas ampliamente separadas están afectadas en una distribución irregular. En otros, la región dolorosa es amplia con límites mal delimitados. El dolor tiende a ser bilateral, distribuido de la zona lumbar a las extremidades inferiores. Las localizaciones de las zonas dolorosas en las extremidades pueden cambiar en días o semanas, y también puede hacerlo la descripción del paciente de sus síntomas. El dolor, normalmente, es continuo, y resulta agravado por los movimientos. Las sacudidas, los esfuerzos, la tos o los estornudos pueden aumentar el dolor. Los signos y síntomas de aracnoiditis con frecuencia coexisten con los de la espondilosis lumbar y la fibrosis epidural. La prueba de elevación recta de la pierna con frecuencia es positiva. Clásicamente, hay rigidez e hipersensibilidad de los músculos paravertebrales lumbares, y una marcada limitación de la flexión de la columna lumbar. El entumecimiento y las parestesias son frecuentes, siendo a menudo generalizados, pobremente localizados, e inconstantes de día en día. La exploración sensitiva objetiva con el tacto y pinchazos puede ser vaga o enteramente normal, a pesar de quejas subjetivas infrecuentes.

Carcinomatosis meníngea

Múltiples raíces nerviosas pueden estar afectadas a diferentes niveles por metástasis leptomeníngeas de tumores sólidos. El síndrome clínico clásico de la carcinomatosis meníngea consiste en una disfunción neurológica a distintos niveles del neuroeje, con frecuencia sin evidencia radiológica de metástasis cerebrales o metástasis epidurales. El cáncer de mama o pulmón, y el melanoma maligno son tumores primarios frecuentes en los adultos. La infiltración de raíces espinales también es un problema frecuente en los pacientes leucémicos, que, frecuentemente, son niños. Los síntomas radiculares, incluyendo el dolor radicular, pueden ser el primer signo de carcinomatosis meníngea. Puede presentarse dolor lumbar o dolor cervical, debilidad, normalmente en las piernas; parestesias en las extremidades, y disfunción intestinal o vesical. La tendencia a la afectación radicular lumbosacra se piensa que es debida a la gravitación de las células malignas en el líquido cefalorraquídeo, así como al relativamente largo trayecto de las raíces lumbosacras en el espacio subaracnoideo. La cefalea y la rigidez de nuca son síntomas asociados frecuentes.

SÍNDROMES SEUDORRADICULARES

Esclerosis múltiple

El dolor en miembros y el dolor paroxístico no es infrecuente en pacientes con esclerosis múltiple. El dolor asociado con las placas de desmielinización en la médula espinal puede adoptar la forma de un síndrome radicular imitando el dolor de la compresión radicular y provocando una búsqueda diagnóstica de una protrusión discal u otra enfermedad espinal. Es importante no ignorar el hecho de que las protrusiones discales y la espondilosis todavía son las causas más frecuentes de dolor radicular en los pacientes con esclerosis múltiple, y el diagnóstico de enfermedad desmielinizante no necesariamente impide el tratamiento quirúrgico de la compresión radicular o medular. El diagnóstico de dolor seudorradicular debido a esclerosis múltiple se establece mejor por resonancia magnética (RM), que es totalmente sensible a la presencia de placas en la médula espinal.

Neurosífilis y diabetes

Con la aparición del tratamiento antibiótico, las manifestaciones tardías de la neurosífilis han llegado a ser infrecuentes en el mundo industrializado. La tabes dorsal puede aparecer 10-20 años después de la infección primaria no tratada. En la neurosífilis tabética, la degeneración de las raíces dorsales y de la columna dorsal se asocia con un síndrome clínico de dolores lancinantes y crisis viscerales. Los pacientes, clásicamente, tienen entre 40-60 años de edad. Los síntomas más frecuentes son de dolores lancinantes: dolor súbito, intenso y momentáneo en las piernas, con menor frecuencia en la espalda y en los brazos. Ellos lo describen como calambre, opresivo, urente, lancinante o como una corriente eléctrica. Tiende a aparecer en grupos, y puede cambiar impredeciblemente de localización. El entumecimiento u hormigueo y las parestesias dolorosas son frecuentes en el tronco y en las plantas de los pies. Puede aparecer hiperestesia al tacto, y la tabes dorsal es, clásicamente, una de las causas de hiperpatía. Con frecuencia, la ataxia y la pérdida de sensibilidad en las articulaciones es evidente.

La seudotabes diabética es un síndrome seudorradicular que se observa en la diabetes mellitus, y puede asemejarse a las alteraciones sencillas de la compresión radicular o neurosífilis. Dolores breves, punzantes, pueden estar restringidos a un único dermatoma. Pueden encontrarse parestesias y signos de disfunción de la columna dorsal.

Lesiones pélvicas

Los tumores pélvicos y las enfermedades inflamatorias que afectan al plexo lumbosacro pueden imitar estrechamente la compresión radicular lumbosacra espinal. Cuando estudios adecuados de tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) de la columna lumbosacra no pueden demostrar la causa de una ciática, probablemente es acertado reflejar la región pélvica. En pacientes con enfermedad vascular avanzada, aneurismas arterioescleróticos de las arterias hipogástrica o ilíacas comunes pueden producir ciática. La enfermedad vascular pélvica con insuficiencia circulatoria en las piernas también puede provocar dolor y claudicación, que debe distinguirse de la observada en la estenosis espinal.

Dolor referido de las articulaciones interapofisarias posteriores

Debido a que las articulaciones interapofisarias posteriores de la columna (facetas) están inervadas por las ramas mediales de la rama principal posterior de las raíces nerviosas (Bogduk & Long 1979), existe un sustrato anatómico para el dolor referido a la extremidad por alteraciones de estas articulaciones. Las inyecciones en las articulaciones facetarias pueden provocar un aparente dolor radicular, como también lo pueden hacer infiltraciones en varios ligamentos, fascias y otras partes blandas de alrededor de la columna (North et al 1994). El diagnóstico del dolor referido de la enfermedad facetaria es, algunas veces, complicado, y depende de un proceso de eliminación. La imagen de los discos y los agujeros intervertebrales debería fracasar en demostrar compresión radicular directa, y no deberían encontrarse déficit neurológicos radiculares objetivos. Es posible provocar un aumento de sensibilidad a la palpación sobre las articulaciones facetarias. El dolor puede provocarse mediante la infiltración dentro de la articulación, y consecuentemente, debería aliviarse mediante bloqueos anestésicos selectivos repetidos dirigidos a las ramas nerviosas que inervan las articulaciones (Barnsley et al 1993).

Atrapamiento nervioso periférico

Los síndromes por atrapamiento nervioso periférico pueden provocar sintomatología muy parecida al dolor de la compresión radicular en una extremidad. Saal y colaboradores identificaron 45 pacientes con atrapamientos nerviosos periféricos como causa primaria de dolor seudorradicular en la pierna, de una población de aproximadamente 4.000 pacientes evaluados por ciática (Saal et al 1988). Las localizaciones del atrapamiento nervioso incluyeron el nervio femoral proximal al ligamento inguinal, el nervio safeno alrededor de la rodilla, el nervio peroneo común por encima del hueco poplíteo, y el nervio tibial en el hueco poplíteo. El diagnóstico se estableció mediante electromiografía y estudios de conducción nerviosa, y por bloqueos nerviosos periféricos y espinales selectivos. Se registró dolor lumbar en el 49% de estos pacientes, y el 44% mostró un signo de elevación recta de la pierna positivo.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La compresión radicular debida a protrusión discal, con frecuencia, es asintomática. En unas series de 300 pacientes que no tenían síntomas atribuibles a radiculopatías cervical o lumbar, la mielografía mostró deformidades en la vaina de la raíz nerviosa y otras alteraciones características de la protrusión discal en 110 (37%). Se encontraron múltiples lesiones en el 18% (Hitselberger & Witten 1968). En un estudio similar utilizando TC de la columna lumbar en individuos asintomáticos, hubo una incidencia del 35% de alteraciones. En el grupo de edad de más de 40 años, hubo una incidencia de alteraciones del 50%, incluyendo protrusión discal, degeneración de las articulaciones interapofisarias posteriores, y estenosis espinal (Wiesel et al 1984).

Muchos casos de compresión radicular por protrusión discal son transitorios, solucionándose una vez que el disco vuelve a su lugar. En un estudio de 47 pacientes seguidos prospectivamente por hernias dis-

cales sintomáticas, sin enfermedad articular o estenosis significativas, 42 pacientes toleraron el tratamiento conservador sin cirugía hasta que los signos de radiculopatía disminuyeron (Maigne et al 1992). Escáneres seriados (TC) documentaron retrocesos de las hernias discales en períodos entre 1-40 meses, con la mayoría de las hernias más grandes tendiendo a disminuir.

El clásico paciente con dolor radicular debido a protrusión discal cervical o lumbosacra tiene una historia de uno o más episodios previos de dolor cervical o lumbar mejorando con el reposo durante los meses o años anteriores. De nuevo, empiezan con síntomas más graves de dolor cervical o lumbar, con frecuencia provocado por el ejercicio u otras actividades físicas, con el desarrollo de dolor radicular en el brazo o la pierna. Unos pocos pacientes no siguen este patrón, pero en cambio desarrollan dolor súbito, grave e irradiado con síntoma inicial. Después que se ha establecido un patrón radicular, algunos pacientes con protrusión discal aún obtienen alivio con el reposo y limitando sus actividades físicas, pero son muy susceptibles a nuevas crisis de naturaleza similar. Con mayor frecuencia, el dolor persiste con fluctuaciones estrechamente relacionadas con la actividad física. La desaparición brusca del dolor radicular, acompañada de entumecimiento o déficit neurológicos nuevos, puede indicar lesión radicular progresiva.

En muchos casos, particularmente cuando el paciente es incapaz de trabajar, la secuencia de acontecimientos se interrumpirá con la cirugía discal. Spangfort (1972) concluyó que el alivio completo del dolor lumbar y de la extremidad se producía en el 60% de pacientes sometidos a discectomía, sobre la base de unos hallazgos mecánicos y neurológicos claros, apoyados por alteraciones radiológicas irrefutables. La mayoría de cirujanos de columna encontrarían que esta cifra es una tasa de éxito infraestimada de la cirugía discal hoy día, ya que las técnicas de imagen radiológica y de microcirugía han mejorado. Existe una buena correlación entre el grado de alivio del dolor y la extensión del disco herniado, la cual normalmente indica la gravedad de la compresión radicular previa a la cirugía. Es entre la desafortunada minoría de pacientes con cirugía fallida donde encontramos casos de dolor crónico asociado con lesión radicular, fibrosis epidural y aracnoiditis.

Algunos pacientes que no han mejorado con la intervención pueden seguir experimentando dolor debido a fibrosis epidural, lesión de las raíces o aracnoiditis. En este grupo de pacientes que tienen dolor prolongado y parestesias, la cronología con frecuencia es difícil de seguir, debido a que el paciente, insatisfecho con el resultado, cambia de un lugar a otro buscando alivio. Puede llegar a ser imposible de reconstruir el curso de los acontecimientos, pero es necesario en estos casos. Si los registros previos y los estudios radiológicos son recogidos y revisados, puede aparecer uno de los tres patrones cronológicos (Bertrand 1975). La secuencia *dolor radicular-operación-alivio de semanas a meses-reaparición del dolor en la misma o en una distribución diferente*, normalmente, no indica lesión radicular permanente sino que más bien sugiere que está presente una compresión radicular recurrente en el mismo nivel o a un nivel diferente. La secuencia *dolor radicular-operación-ningún cambio* sugiere que la causa del dolor no fue identificada o corregida adecuadamente en el momento de la cirugía. Un fragmento discal puede haber migrado fuera del alcance, o la raíz puede haber sido atrapada en una zona más allá del campo de visión del cirujano. La secuencia *dolor radicular-operación-alivio del dolor pero entumecimiento* sugiere lesión quirúrgica de la raíz o de su aporte vascular. Podría añadirse un cuarto patrón: *dolor radicular-operación-dolor radicular aumentado con calambres severos en las piernas-mejoría temporal-dolor crónico bilateral*. Este patrón sugiere el desarrollo de aracnoiditis (Auld 1978). En este síndrome, se inician calambres y espasmos importantes en ambas piernas, acompañados algunas veces de fiebre y escalofríos, en el primer, segundo o tercer día postoperatorio, y dura de 4 a 20 días. Habitualmente, hay alguna mejoría, pero se desarrollan signos de aracnoiditis crónica durante los siguientes meses o años, con nuevos déficit neurológicos y dolor inexorable lumbar y en ambas extremidades.

El pronóstico de la aracnoiditis a largo plazo es malo; en ella, los déficit neurológicos tienden a persistir permanentemente. Se observó un inicio tardío de frecuencia, urgencia o franca incontinencia urinaria en el 23% de un grupo de pacientes con aracnoiditis seguidos entre 10-21 años (Guyer et al 1989). De los pacientes de este estudio, al 90% se les había realizado una mielografía con iofendilato (Pantopaque) y cirugía discal previa al desarrollo de aracnoiditis. Sin embargo, la progresión de la discapacidad neurológica no parecía seguir el curso natural de la enfermedad. Cuando se observó un aumento de los déficit neurológicos, con frecuencia la mayoría eran debidos a una intervención quirúrgica adicional. Una mayoría de pacientes dependieron de analgésicos opioides diarios.

La evolución de las radiculopatías debidas a fracturas y otros trastornos mecánicos es similar a la descrita anteriormente para las protrusiones discales; en ellas hay una tendencia del dolor a persistir mientras la raíz esté deformada o comprimida, o se convierte en crónica si la raíz está lesionada significativamente. Las exacerbaciones están estrechamente relacionadas con la actividad física, y pueden reaparecer cuando los pacientes regresan al trabajo. El dolor asociado con espondilosis cervical o lumbar, incluyendo el síndrome de claudicación neurógena, puede considerarse permanente en ausencia de tratamiento, aunque los síntomas neurológicos tienden a ser lentamente progresivos durante años. Muchos pacientes con espondilosis crónica importante presentan atrofia de las raíces comprimidas y no son conscientes de la extensión de su enfermedad. En los pacientes sintomáticos, la descompresión de las raíces afectadas suele frenar el proceso.

En casos de herpes zóster, el dolor segmentario puede preceder a la aparición de vesículas cutáneas en 3-4 días. La curación de las lesiones cutáneas tiene lugar en 2-3 semanas. El dolor dura una o dos semanas más en pacientes jóvenes y, normalmente, desaparece, dejando hipoestesia o hiperestesia. El dolor persiste durante más de 2 meses en el 70% de pacientes de más de 60 años de edad, incluso cuando las lesiones cutáneas sanan normalmente (Ray 1980). La neuralgia postherpética intratable se observa principalmente en pacientes ancianos. Cuando se presenta durante 6 meses o más, el pronóstico de recuperación es muy malo (Lipton 1979).

El dolor de la radiculopatía diabética puede mejorar espontáneamente en algunos casos. Esto es impredecible y no depende necesariamente de un control riguroso de los niveles sanguíneos de la glucemia. El pronóstico de la carcinomatosis meníngea depende de la respuesta a la quimioterapia intratecal y a la radioterapia, así como de la histología tumoral y de la extensión de la enfermedad. El dolor de la avulsión de plexos clásicamente es permanente, con un síndrome de desaferenciación gravemente debilitante.

ETIOLOGÍA Y ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Algunas condiciones frecuentes asociadas con dolor radicular están enumeradas en el Cuadro 65.3. La mayoría de éstas ya han sido mencionadas en la anterior discusión de síntomas, evolución y pronóstico. Aquí se tratará la fisiopatología y la investigación clínica del dolor radicular, el cual puede variar ampliamente, dependiendo de los niveles segmentarios afectados.

Como se indicó anteriormente, el dolor en el territorio de las raíces cervicales superiores puede ser debido a una neuralgia occipital, pero este diagnóstico incluye muchas posibles etiologías. Algunos casos son idiopáticos, mientras muchos otros están asociados con traumatismo de partes blandas, artritis, fracturas o artrosis de las articulaciones interapofisarias cervicales superiores (Ehni & Benner 1984). En algunos casos, un traumatismo del cuero cabelludo o del cráneo, o cirugía cra-

Cuadro 65.3 Algunas etiologías frecuentes de dolor radicular

Raíces cervicales superiores
- Neuralgia occipital
  - Idiopática
  - Asociada con artrosis C1-C2
  - Asociada con artritis reumatoide
  - Postraumática
- Metástasis en columna o cráneo
- Malformación de Chiari

Raíces cervicales inferiores
- Protrusión discal cervical
- Espondilosis cervical
- Tumor metastásico
- Lesión por avulsión del plexo braquial
- Fractura o luxación de la columna cervical
- Tumor intradural

Raíces torácicas
- Neuralgia postherpética
- Protrusión discal torácica
- Tumor intradural
- Tumor metastásico
- Absceso epidural
- Fractura o luxación de la columna torácica

Raíces lumbares y primera sacra
- Protrusión discal
- Espondilosis lumbar
  - Estenosis espinal
  - Síndrome facetario superior
- Quiste sinovial epidural
- Cicatriz posquirúrgica
  - Fibrosis epidural
  - Aracnoiditis
- Espondilolistesis
  - Degenerativa
  - Con espondilólisis
- Fractura facetaria postoperatoria oculta
- Tumor intradural
- Tumor metastásico
- Discitis y absceso epidural
- Carcinomatosis meníngea
- Fractura o luxación de la columna lumbar

Raíces sacrococcígeas
- Coccigodinia idiopática
- Tumor metastásico
- Quistes sacros

neal, lesiona directamente ramas de los nervios occipitales mayor y menor, con dolor neuropático persistente. La neuralgia occipital, con frecuencia bilateral, puede aparecer tras una cirugía descompresiva posterior para tratar una malformación de Chiari o una espondilosis cervical, presumiblemente debido a que la incisión quirúrgica y la retracción lesiona los orígenes de los nervios occipitales mayores. Tras un traumatismo accidental, el dolor occipital es debido probablemente más a menudo a la lesión por estiramiento y al consiguiente edema y espasmo de los músculos cervicales posteriores, algunos de los cuales están unidos al hueso occipital en el territorio de las raíces C2 y C3. Los nervios occipitales por sí mismos pueden estar elongados o comprimidos por bandas fibróticas en los músculos y ligamentos circundantes. Ocasionalmente, el dolor en la región occipital puede llevar al diagnóstico de una malformación de Chiari, tumor espinal o metástasis craneales. Una investigación adecuada del dolor occipital persistente debería incluir un conjunto de radiografías de la columna cervical con proyección oblicua, flexión-extensión, y con la boca abierta, e imágenes por planos y TC o RM con contraste. Los bloqueos diagnósticos de los nervios occipitales mayor y menor en el cuero cabelludo, o de las raíces C2 justo por detrás de las carillas articulares, pueden ser diagnósticos y, combinados con pequeñas cantidades de esteroides de depot, pueden ser terapéuticos.

La irradiación del dolor a la región frontal y orbitaria en pacientes con neuralgia occipital es debida, probablemente, a la superposición de entradas sinápticas de aferentes trigeminales y cervicales superiores a las neuronas del núcleo caudal trigeminal, que se extienden hacia la médula cervical superior y se mezclan con el asta dorsal cervical. Kerr (1961) demostró en pacientes despiertos que el dolor irradiaba a la región frontal y periorbitaria durante la estimulación eléctrica de las salidas radiculares dorsales de C1, pero no de C2. Esto podría implicar una contribución de C1 en casos de neuralgia occipital con irradiación periorbitaria, pero Dubuisson (1995) encontró dolor periorbitario en cuatro pacientes en los que no se pudieron encontrar las salidas radiculares de C1, alivio del dolor periorbitario en dos pacientes tras la radicotomía posterior parcial de C2-3, e imposibilidad de aliviar el dolor en un paciente cuando, identificadas las salidas radiculares de C1, fueron completamente divididas.

Las raíces nerviosas espinales a niveles cervicales bajos, torácicas y lumbares pueden estar comprimidas o distorsionadas en una gran variedad de sitios (Figs. 65.4 y 65.5). Una faceta articular agrandada y un ligamento amarillo engrosado pueden comprimir posteriormente la raíz. El material discal puede estar atrapado en el canal espinal o en el agujero intervertebral. En la columna lumbar, cambios espondilósicos de las carillas articulares pueden atrapar las raíces que pasan caudalmente en los recesos laterales del canal espinal, produciendo estenosis de los recesos laterales. Esta condición se conoce también como síndrome facetario superior (Epstein et al 1972), ya que la carilla articular superior de la vértebra inferior es propensa a hipertrofiarse directamente por detrás de la raíz, con síntomas indistinguibles de los de una hernia discal (Figs. 65.5 y 65.6). La compresión de las raíces nerviosas en el foramen puede estar producida o agravada por inestabilidad de la columna, debido a degeneración discal o articular (espondilolistesis degenerativa) o a un defecto lítico congénito de la parte articular de una vértebra, normalmente bilateral (espondilólisis congénita con espondilolistesis). Las partes del arco óseo defectuoso unido todavía a la vértebra superior pueden ser arrastradas hacia delante contra las raíces en su foramen (Fig 65.4E). Un nuevo atrapamiento radicular puede resultar de una fibrosis crónica alrededor de las raíces cerca de las localizaciones de los defectos óseos. Una causa menos frecuentemente reconocida de dolor radicular tras cirugía es una fractura oculta del proceso articular inferior de una vértebra. Esto, clásicamente, sigue generalmente a la extirpación ósea agresiva alrededor de la parte articular o aspecto medial de la carilla articular en el momento de la extirpación discal o laminectomía por estenosis, y puede no desarrollarse hasta que el paciente reanuda las actividades físicas normales en una postura erguida. El proceso articular superior no opuesto de la vértebra de debajo puede invadir hacia el foramen para pellizcar una raíz saliente (Fig. 65.4D). Se encontraron fracturas facetarias ocultas en TC rutinarios postoperatorios en el 6% de pacientes que fueron sometidos a una cirugía de la columna lumbar (Rothman et al 1985). Este tipo de fractura oculta no es identificado fácilmente en una imagen axial rutinaria y, probablemente, se muestra mejor por TC, sagital con cortes axiales espaciados estrechamente.

Los quistes sinoviales epidurales son masas llenas de fluido procedentes de la membrana sinovial y tejidos periarticulares de las articulaciones interapofisarias. Algunos contienen un revestimiento sinovial y un líquido claro que comunica con el espacio articular, mientras otros llegan a tener una pared gruesa y actúan como una masa inflamatoria adherida a la dura y a las vainas de las raíces nerviosas. Estas lesiones, algunas veces, son asintomáticas, pero normalmente se presentan con dolor radicular similar a una hernia discal o, si el quiste es grande,

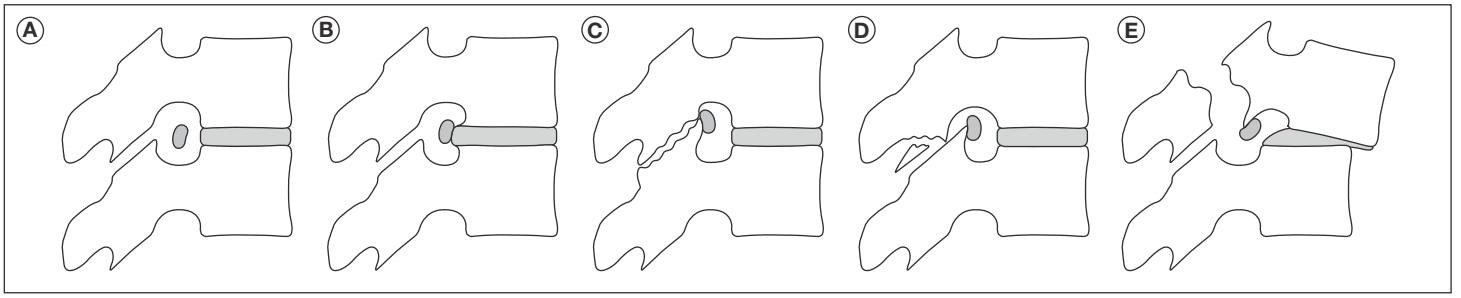


Fig. 65.4 Lesiones radiculares mecánicas (visión lateral). **A** Relación normal de la raíz nerviosa con el disco y la vértebra. **B** Protrusión discal y osteófitos. **C** Degeneración de la carilla articular. **D** Fractura del proceso articular interior. **E** Espondilólisis con espondilolistesis.

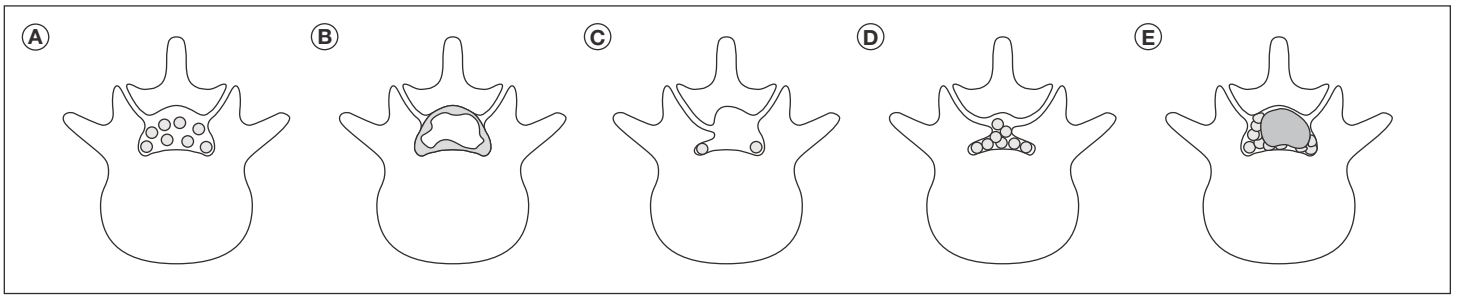


Fig. 65.5 Lesiones radiculares lumbosacras (visión horizontal). **A** Configuración normal del canal espinal y la cola de caballo. **B** Aracnoiditis adhesiva crónica y raíces atróficas. **C** Atrapamiento de una raíz descendente en un suceso lateral estrecho (síndrome facetario superior). **D** Estenosis espinal lumbar debido a espondilosis. **E** Tumor intradural que comprime la cola de caballo.

Fig. 65.6 Tomografía computarizada en el plano horizontal que muestra una articulación interapofisaria posterior hipertrófica, gravemente degenerada en el nivel L4-L5 (lado izquierdo de la fotografía; compárese ésta con la Fig. 65.5C).

con un síndrome de claudicación neurógena. Los quistes sinoviales suelen aparecer como masas extradurales dentro del canal espinal, situados asimétricamente cerca de una carilla articular. Algunas veces son calcificados o hemorrágicos, y se diagnostican mejor mediante una combinación de TC y RM con contraste de gadolinio (Pirotte et al 2003).

La fibrosis epidural postoperatoria es un hallazgo frecuente tras laminectomías y cirugía discal. Generalmente, se creía que la fibrosis epidural puede provocar adherencias alrededor de las raíces nerviosas, con compresión y unión de las raíces, que puede por tanto conducir a un dolor radicular recurrente y empeoramiento físico. Cervellini y colaboradores utilizaron la TC para estudiar 20 pacientes asintomáticos operados y 20 pacientes con dolor radicular recurrente tras cirugía discal, ninguno con estenosis, hernia discal recurrente ni otras causas sin fibrosis (Cervellini et al 1988). Ellos encontraron que el grado y el tipo de fibrosis no está relacionado con síntomas recurrentes. Sin embargo, en un artículo posterior, la correlación de dolor radicular recurrente con la cantidad de fibrosis epidural lumbar se estudió en un estudio clínico multicéntrico, controlado, doble ciego, randomizado, utilizando RM con gadolinio (Ross et al 1996). Los pacientes se estudiaron a los 1 y 6 meses tras un primer tiempo de discectomías de un único nivel. A los 6 meses, los resultados mostraron que en los pacientes que tenían una fibrosis epidural extensa era 3,2 veces más probable que experimentaran dolor radicular recurrente. Las descripciones de dolor «en promedio» y «cuando era más intenso» fueron analizadas, y solamente el dolor cuando era más intenso mostró una correlación significativa con la cantidad de tejido cicatrizal.

La fibrosis epidural también ha sido registrada como una complicación de catéteres epidurales implantados, apareciendo de 21-320 días tras la implantación y se manifiesta por dolor o resistencia al flujo a la inyección del catéter (Aldrete 1995). Esto parece ser un tipo de reacción de cuerpo extraño debido a la presencia del catéter en el espacio epidural, y puede limitar la permanencia del catéter.

La fibrosis epidural en la región lumbosacra fija las raíces nerviosas y la duramadre a las estructuras circundantes, como el anillo discal y el ligamento longitudinal posterior, y probablemente evita el estiramiento elástico normal y el deslizamiento de las vainas radiculares durante la movilización espinal y la elevación de la pierna. La fibrosis también puede ocupar espacio en el canal espinal, contribuyendo al grado global de estenosis del canal espinal. La fisiopatología de la disfunción radicular que causa dolor y claudicación en casos de estenosis espinal lumbar no se conoce con certeza. Cuando existe un canal lumbar estrecho, la compresión de la cola de caballo cuando la columna lumbar está en

extensión, o la postura de aguantar peso puede causar distorsión mecánica de las raíces e isquemia relativa e hipoxia de los axones sensitivos ante una demanda metabólica neuronal aumentada durante el ejercicio. En un estudio reciente del deslizamiento de la raíz nerviosa y flujo sanguíneo intrarradicular durante la cirugía discal, la microscopia intraoperatoria confirmó que los discos herniados estaban adheridos a las vainas radiculares en todos los casos, con un movimiento de deslizamiento normal de la raíz, reducido algunas veces a solamente unos pocos milímetros (Kobayashi et al 2003). Además, una maniobra de elevación recta de la pierna causó una reducción brusca en el flujo sanguíneo intrarradicular en el mismo ángulo, que provocó una ciática preoperatoriamente. La isquemia fue revertida inmediatamente tras la discectomía.

Las razones para la formación de una fibrosis tras la cirugía espinal están empezando a comprenderse y pueden incluir una reacción inflamatoria a cuerpo extraño. Fueron identificados histológicamente en el tejido fibroso densos trazos de restos quirúrgicos retenidos en el espacio epidural en el 55% de los casos remitidos para biopsia (Hoyland et al 1988). Los discos herniados son una potente fuente de fosfolipasa A_2, un marcador enzimático de inflamación. De acuerdo con Saal y colaboradores, la actividad de la fosfolipasa A_2 discal lumbar humana es de 20 a 100.000 veces más activa que cualquier fuente descrita anteriormente (Saal et al 1990). Debido a que la enzima es responsable de la liberación de ácido araquidónico de las membranas celulares, la fosfolipasa A_2 representa el escalón limitante en la producción de prostaglandinas y leucotrienos, algunos de los cuales pueden afectar las raíces nerviosas adyacentes, ya que pueden causar inflamación radicular, congestión venosa y edema (Lundborg 1988, Vishnawath et al 1988) e hiperalgesia (Levine et al 1984).

El dolor radicular asociado con tumores puede tener múltiples causas. La compresión radicular mecánica directa puede producirse tanto con tumores primarios como metastásicos de la columna. Los tumores intradurales espinales pueden crecer directamente de la raíz (p. ej., schwannoma y neurofibroma) o tan cerca que la compresión es inevitable (p. ej., meningioma y ependimoma). Los tumores del canal lumbar y de la cola de caballo con frecuencia producen un apiñamiento de las raíces, desplazándolas a la periferia con un efecto parecido al de la estenosis de canal. Los tumores metastásicos con frecuencia se desarrollan en los pedículos de las vértebras, donde, probablemente, rodean y comprimen las raíces en los forámenes adyacentes. Se sabe que los tumores de próstata metastásicos, y muchos otros tipos de tumores metastásicos, segregan altas concentraciones de endotelina 1, un potente vasoconstrictor molecular que ha sido demostrado que causa un comportamiento doloroso cuando se aplicó directamente al nervio ciático en roedores (Davar et al 1998, Farred et al 2000). Estos estudios son parte de una creciente literatura que apoya el concepto de que el dolor de las metástasis de la columna puede ser debido, al menos parcialmente, a una transmisión directa mediada por un receptor desde los tumores a estructuras nerviosas adyacentes.

Depósitos focales de células leucémicas, linfoma o carcinoma metastásico en el líquido cefalorraquídeo causan dolor radicular. Actualmente, algunos tipos de carcinoma infiltran las raíces dorsales, troncos nerviosos espinales y el ganglio de la raíz dorsal (Barron et al 1960). Además, ha sido descrito un síndrome de neuropatía sensitiva lentamente progresiva, que puede ser dolorosa, como un efecto remoto del carcinoma. En tres casos autopsiados, este síndrome estaba asociado con inflamación y degeneración del ganglio de la raíz dorsal y raíces dorsales (Horwich et al 1977).

La coccigodinia es un síndrome escasamente definido que, indudablemente, tiene más de una etiología. La fibrosis, inflamación y desmielinización de las raíces sacras han sido registradas en algunos casos de coccigodinia (Bohm & Franksson 1959). En otros casos, se han encontrado quistes radiculares sacros o aracnoiditis. Algunos casos de coccigodinia se pensó que eran un dolor referido de una enfermedad degenerativa de las articulaciones interapofisario lumbosacras.

Aracnoiditis

La aracnoiditis es una condición de inflamación crónica y, algunas veces, de atrofia de las estructuras neurales en el espacio subaracnoideo. Han sido identificados múltiples factores predisponentes (Cuadro 65.4). Aunque la aracnoiditis suele ser un proceso aséptico observado en pacientes que han sufrido múltiples cirugías espinales, algunos casos están asociados con enfermedades infecciosas activas o curadas, como la tuberculosis.

Cuadro 65.4 Algunos factores predisponentes de aracnoiditis

Compresión radicular lumbosacra crónica
- Protrusión discal
- Estenosis espinal

Cirugía de columna

Infección
- Meningitis bacteriana, incluyendo tuberculosis
- Meningitis fúngica
- Meningitis criptocócica
- Meningitis viral
- Sífilis

Hemorragia
- Malformación vascular espinal
- Tras un traumatismo
- Tras punción lumbar
- Tras cirugía

Catéteres epidurales implantados

Irritantes químicos
- Agentes de contraste mielográficos
  - Iofendilato
  - Iocarmato de meglumina
  - Metiodal
  - ¿Metrizamida?
- Agentes anestésicos
- Anfotericina B
- Metotrexato
- ¿Corticoides?
- Polietilenglicol
- 2-cloroprocaína

La literatura antigua sobre la aracnoiditis se basa ampliamente en descripciones mielográficas de defectos de repleción en el espacio subaracnoideo, ausencia de vainas radiculares, un patrón de contraste irregular asemejándose a velas que gotean, quistes aracnoideos y algunas veces un bloqueo completo del flujo (Seaman et al 1953, Smith & Loeser 1972). En pacientes ancianos que, en años anteriores, podían haberse realizado una mielografía con agentes de contraste liposolubles, como el iofendilato (Myodil, Pantopaque), no es infrecuente encontrar gotitas y algunas veces grandes colecciones de material de contraste residual alojado permanentemente en las loculaciones y adherencias aracnoideas. La aracnoiditis adhesiva importante asociada con estos agentes de contraste raramente se observa hoy día, particularmente porque fueron desarrollados nuevos agentes de contraste hidrosolubles y, sobre todo, porque la mielografía ha dado paso a imágenes no invasivas espinales mediante TC y RM. Aunque el iofendilato está incriminado frecuentemente en la aracnoiditis lumbar, dos estudios de seguimiento retrospectivos de gran número de pacientes que fueron sometidos a ventriculografía con este agente de contraste no mostraron una incidencia aumentada de dolor lumbar (Hill et al 1992, Hughes & Isherwood 1992).

El proceso de laminectomía y discectomía puede, por sí mismo, contribuir al desarrollo de aracnoiditis. Exploraciones seriadas de RM de

10 pacientes tras cirugía lumbar por estenosis o hernia discal mostraron adherencias en la cola de caballo, que fueron más importantes a nivel de la laminectomía (Matsui et al 1995). La retracción focal transitoria de la membrana dural y del espacio subaracnoideo fueron también observadas por un intervalo de 3 semanas tras la cirugía; con una eventual reexpansión en todos los casos.

La metrizamida puede producir signos de irritación meníngea, incluyendo fiebre, rigidez de nuca, y la aparición de células inflamatorias en el líquido cefalorraquídeo (Junck & Marshall 1983). La mielografía metiodal fue la causa demostrada de cambios radiográficos conocidos de aracnoiditis en el 29% de casos sin cirugía, y el 48% de aquellos que tuvieron cirugía espinal posterior (Skalpe 1976). La aracnoiditis adhesiva clásica ha sido demostrada tras la administración a largo plazo de metrizamida en monos (Haughton et al 1977). Incluso aunque se sabe que la sangre aumenta la probabilidad de aracnoiditis tras una mielografía con iofendilato, la adición de sangre al líquido cefalorraquídeo junto con agentes de contraste acuosos no logró aumentar la incidencia de aracnoiditis experimental en monos (Haughton & Ho 1982). La aracnoiditis adhesiva fue descrita en 15 pacientes que fueron sometidos a una radiculografía lumbar con una combinación de iocarmato de meglumina y esteroides de depósito. Esta complicación puede haber sido debida en parte a los esteroides, debido a que los pacientes estudiados con iocarmato de meglumina sola no mostraron aracnoiditis (Dullerud & Morland 1976). La utilización de esteroides intratecales ha sido culpada algunas veces de provocar aracnoiditis. Sin embargo, Wilkinson (1992) revisó la literatura sobre metilprednisolona intratecal, y concluyó que la mayoría de las evidencias que implicaban a este fármaco en la aracnoiditis eran circunstanciales; también, la mayoría de complicaciones de los esteroides intratecales parecían estar relacionadas con inyecciones frecuentes en grandes dosis.

Las raíces nerviosas lumbares y el ganglio de la raíz dorsal comprimidos crónicamente pueden desarrollar edema y signos histológicos de una reacción inflamatoria dentro de la vaina de la raíz nerviosa (Lindahl & Rexed 1951). En la aracnoiditis crónica, algunas o todas las raíces lumbosacras pueden estar encerradas por adherencias leptomeníngeas en la dura. El estadio final de este proceso es un canal lumbar en el que las raíces están rodeadas circunferencialmente por la dura (véase Figura 65.5). Burton (1978) sugirió la siguiente secuencia de eventos.

1. La piamadre de una raíz está inflamada, con edema radicular e hiperemia (radiculitis).
2. Las raíces se adhieren una a la otra, y a las trabéculas aracnoideas de alrededor, y los fibroblastos proliferan.
3. Hay una atrofia de las raíces, las cuales están desplazadas circunferencialmente y revestidas de depósitos de colágeno.

Los cambios característicos de la aracnoiditis con frecuencia pueden demostrarse por RM o TC. Las raíces nerviosas lumbares, algunas veces, pueden mostrarse apiñadas o juntas en grupo, y adheridas a las meninges circundantes, dejando el centro del canal espinal desprovisto de raíces. En muchos casos antiguos de aracnoiditis, se observa material de contraste radiológico de alta densidad atrapado en las imágenes de TC. Una RM diagnostica con exactitud la aracnoiditis, comparándola favorablemente con la mielografía para este propósito (Delamarter et al 1990). Sin embargo, el uso de gadolinio en la RM, no revela información adicional acerca de esta enfermedad (Johnson & Sze 1990).

La causa exacta de la alteración radicular en la aracnoiditis no se conoce, pero la compresión directa por un revestimiento cicatricial, quistes aracnoideos y loculaciones líquidas a tensión pueden contribuir. Posiblemente, el recubrimiento de las raíces por depósitos de colágeno lleva a la atrofia sobre una base de isquemia. Es razonable pensar también que las raíces que son comprimidas por cicatrices meníngeas no son capaces, a largo plazo, de deslizarse durante los movimientos de flexión o extensión de la columna y de las extremidades, de modo que sería probable una lesión por estiramiento recurrente e isquemia intermitente de los axones sensitivos.

Exploraciones

Para el diagnóstico de las alteraciones de la columna, las radiografías convencionales y la mielografía han sido desplazadas casi por completo por la TC y la RM. Sin embargo, la inestabilidad de la columna se diagnostica mejor mediante radiografías en flexión-extensión o, si está disponible, con la fluoroscopia. La utilización de TC con contraste intravenoso tiene una exactitud del 67-100% en distinguir la fibrosis epidural del material discal (Braun et al 1985, Teplick & Haskin 1984). La RM con gadolinio distingue la fibrosis del disco con una exactitud del 96% (Hueftle et al 1988, Ross et al 1989). Generalmente, el material discal herniado está escasamente vascularizado y no muestra la captación de contraste clásica de la fibrosis epidural. La TC de alta resolución puede ser muy útil en la demostración de patología ósea. La mielografía por TC es un procedimiento adecuado para la demostración de la avulsión de raíces tras lesiones del plexo braquial o lumbosacro, que causan bolsas fuera de las vainas radiculares y, a veces, un escape franco de líquido cefalorraquídeo. Una técnica de superposición de cortes coronales-oblicuos de RM también ha sido presentada para demostrar la avulsión radicular, con una sensibilidad comparable con la de la mielografía por TC (Doi et al 2002).

En opinión de los autores, los bloqueos selectivos de las raíces nerviosas con anestésico local no son tan útiles como una buena imagen radiológica para el diagnóstico de las alteraciones de las raíces nerviosas, pero los bloqueos radiculares algunas veces son útiles cuando se planifica un nuevo tratamiento. Un buen ejemplo sería un bloqueo selectivo de la raíz C2 cuando se considera una rizotomía o gangliectomía para tratar una neuralgia occipital refractaria. Varias técnicas electromiográficas son útiles para identificar las localizaciones de la lesión de la raíz nerviosa (Stewart 1987). En el dolor radicular de inicio reciente, pueden aparecer signos de denervación activa en los músculos inervados por la raíz lesionada, y no en otros músculos. Estos signos de denervación en curso incluyen potenciales de fibrilación y ondas puntiagudas positivas. En las lesiones crónicas, la denervación activa no se observa mucho. En su lugar, aparecen signos eléctricos de reinervación, y un número aumentado de potenciales polifásicos puede ser la única evidencia de lesión radicular.

Correlaciones fisiológicas de dolor radicular

Los hechos fisiológicos que causan dolor radicular son controvertidos. La compresión radicular por sí misma no siempre es dolorosa. Esto puede ser así en muchos casos de protrusión discal asintomática, como se indicó anteriormente. Las lesiones mecánicas agudas de las raíces nerviosas en animales de laboratorio causan cortos períodos (1-50 s) de disparos repetitivos en axones sensitivos (Wall et al 1974). Claramente, esta breve descarga lesional no es la correlación fisiológica de la ciática crónica en los humanos, aunque estímulos mecánicos ligeros de las raíces dorsales, como un golpe o un ligero estiramiento, pueden provocar dolor segmentario en personas despiertas (Smyth & Wright 1958).

Las raíces crónicamente comprimidas, isquémicas, inflamadas o lesionadas de cualquier otro modo pueden contener zonas de desmielinización focal o pérdida de axones. Dada la localización anatómica de la mayoría de la patología espinal, esta desmielinización sería más probable que ocurriera en localizaciones entre el ganglio de la raíz dorsal y la zona de entrada de la raíz dorsal (DREZ) de la médula espinal. Se sabe que la generación de impulsos ectópicos se produce en fibras de nervios lesionados crónicamente y en el ganglio de la raíz dorsal comprimido (Howe et al 1977). Por lo menos, en axones mielinizados, puede

haber largos períodos (5-15 min) de disparos repetitivos. El ganglio de la raíz dorsal por sí mismo es objeto de compresión en algunos casos de hernia discal lateral, fibrosis epidural, quiste sacro u otras patologías de alrededor del foramen intervertebral. Las células del ganglio de la raíz dorsal pueden ser fuente de impulsos aferentes ectópicos en las fibras sensitivas. Ligeros movimientos de la raíz pueden servir como gatillos mecánicos de la generación de impulsos anómalos en las raíces y ganglios mecanosensitivos lesionados crónicamente. El grupo de Nordin demostró actividad neuronal ectópica en aferentes de la raíz dorsal en humanos, por medio de la microneurografía, y lo correlacionó con disestesias subjetivas referidas al pie durante una maniobra de elevación recta de la pierna (Nordin et al 1984).

TRATAMIENTO

El énfasis en esta parte del capítulo es sobre el tratamiento del dolor radicular crónico que es refractario al tratamiento conservador. Se dan también algunos consejos con respecto al tratamiento del dolor radicular agudo.

La mayoría de casos de neuralgia occipital pueden ser tratados de forma conservadora con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), amitriptilina o nortriptilina, e inyecciones periódicas de anestésico local y corticoides alrededor del nervio occipital mayor o raíz C2. Están disponibles varias opciones quirúrgicas efectivas para el tratamiento de la neuralgia occipital refractaria, incluyendo la descompresión de las raíces cervicales superiores comprimidas (Poletti 1983, 1996), gangliectomía C2 (Lozano et al 1998), y rizotomía parcial posterior en C1-C3 (Dubuisson 1995). Algunos casos que implican una enfermedad estructural o inestabilidad de la columna cervical superior pueden beneficiarse de una estabilización quirúrgica. La estimulación eléctrica de la médula espinal puede utilizarse también para el dolor crónico en las regiones cervical y occipital (Barolat 1998).

El dolor y las disestesias asociadas con la avulsión radicular en lesiones del plexo braquial o lumbosacro pueden, normalmente, aliviarse mediante un programa de tratamiento conductual del dolor y rehabilitación vocacional (Wynn Parry 1980). Para casos graves e intratables, las lesiones por DREZ han demostrado ser efectivas en muchas series quirúrgicas, con un alivio del dolor a largo plazo del 37-100% de los casos (Iskandar & Nashold 1998). Una mayoría de autores informan de tasas de éxito de alrededor del 65%.

La neuralgia postherpética es un dolor radicular persistente 3 o más meses después de un herpes zóster agudo. Los procedimientos quirúrgicos ablativos no han sido especialmente eficaces en el tratamiento de la neuralgia postherpética. La rizotomía dorsal conlleva alrededor del 29% de resultados a largo plazo tras las lesiones de DREZ (Iskandar & Nashold 1998). Resultados algo mejores se obtienen con la estimulación eléctrica de la médula espinal. En una revisión de la literatura, se observó que 19 de 21 casos registrados respondieron bien a esta modalidad más allá de los primeros 3 meses (Spiegelmann & Friedman 1991).

La mayoría de pacientes con compresión de la raíz nerviosa por una protrusión discal necesitará un período temporal de analgésicos orales y una actividad física reducida mientras se completan las pruebas diagnósticas. Algunos pacientes con protrusiones discales cervicales agudas se beneficiarán del uso de un collarín cervical blando, especialmente durante el sueño, cuando los pacientes pueden ser totalmente inconscientes de la posición de su cuello. En casos de un nuevo dolor radicular lumbar asociado con protrusión discal o hipertrofia facetaria, un corto período de reposo en la cama puede ser de ayuda. Un estudio clínico aleatorio mostró que un período de 2 días de reposo en cama era tan efectivo como períodos más largos, incluso cuando existían déficit motores y sensitivos leves (Deyo et al 1986). La mayoría de casos de dolor radicular leve se normalizarán en unas pocas semanas. En la práctica del autor, para las radiculopatías leves ha sido útil prescribir una combinación de paracetamol más un AINE como el ibuprofeno, tomados juntos cada 4-6 horas por día, permaneciendo dentro del intervalo de las dosis de seguridad recomendadas. Normalmente, se añade un analgésico opioide, la elección del cual depende de la intensidad del dolor. La utilización de ciclobenzaprina, trazodona o nortriptilina por la noche puede garantizar un sueño adecuado, si el paciente es capaz de tolerar los prolongados efectos sedantes de estas medicaciones. Cuando los calambres y los espasmos musculares forman parte del cuadro, la utilización de calor o hielo, masajes, ejercicios de estiramientos ligeros y relajantes musculares pueden ser de utilidad. Para un dolor radicular más persistente, muchos pacientes experimentarán por lo menos un alivio transitorio con una serie corta (6-10 días) de corticoides orales en dosis decrecientes. Los corticoides orales tienen efectos secundarios potencialmente graves, la mayoría de los cuales pueden prevenirse con una duración breve de su uso y precauciones para reducir la acidez gástrica.

La inyección epidural de corticoides se utiliza con frecuencia para tratar el dolor de la compresión de una raíz nerviosa. Sin embargo, cuando la lesión franca de la raíz nerviosa aún está presente, las probabilidades del beneficio de los corticoides epidurales están muy disminuidas. Los pacientes con cirugía previa, atrapamiento de las raíces nerviosas por hueso o tejido cicatrizal o alteraciones conductuales demostradas es improbable que respondan (White et al 1980). Los corticoides administrados por vía epidural son absorbidos sistémicamente y pueden suprimir la función adrenal por 3 semanas (Gorski et al 1982). La descompresión quirúrgica de las raíces nerviosas comprimidas está justificada por una progresión de los déficit neurológicos o por dolor intratable. Muchos cirujanos de columna recomiendan la discectomía para el dolor radicular intenso que no mejora en alrededor de 4-6 semanas, pero no hay una regla incontrovertible sobre este precepto. El éxito de la cirugía discal disminuye claramente tras los 2-3 primeros meses. Cuando el dolor de una protrusión discal cervical ha estado presente durante 3 meses o más, la terapia física o la utilización de un collarín cervical puede ser tan efectiva como la cirugía (Persson et al 1997).

El tratamiento de los quistes sinoviales epidurales lumbares puede ser conservador inicialmente, especialmente si el quiste es pequeño. Sin embargo, estas lesiones tienen una tendencia a crecer gradualmente y a producir dolor discapacitante y déficit neurológicos, requiriendo extirpación quirúrgica. La laminectomía y una extirpación quirúrgica completa de la pared del quiste, que puede mostrar una neovascularización y una densa adherencia a la dura y a las vainas de las raíces nerviosas adyacentes, casi siempre alivian el dolor y los déficit del paciente, pero algunas veces aparecen quistes sinoviales adicionales en el lado opuesto o a un nivel distinto de la columna (Pirotte et al 2003).

La fibrosis epidural postoperatoria, una causa frecuente conocida de fallo de la cirugía discal, puede ser demostrada radiológicamente mediante RM realzada con gadolinio, o con TC con contraste intravenoso, como se expuso anteriormente. Las cicatrices epidurales tienden a desarrollarse a las 5-6 semanas, y su aparición se estabiliza a los 3-6 meses después de la cirugía (Boden & Wiesel 1992, Van Goethem et al 1996). El curso clínico de los pacientes sometidos a discectomía también parece alcanzar una meseta alrededor de este tiempo, de manera que los resultados a los 3-6 meses después de la cirugía predicen los resultados a largo plazo (Abramovitz & Neff 1991). Han sido propugnados numerosos métodos para reducir la fibrosis postoperatoria tras la cirugía espinal, la mayoría con poco o ningún valor probado. Los implantes de grasa epidural no previenen consistentemente la fibrosis, y algunas veces pueden contribuir a ello (Martin-Ferrer 1989). Se llevó a cabo un estudio prospectivo multicéntrico aleatorio de un gel antiadhesivo reabsorbible, ADCON-L, en 298 pacientes con una primera discectomía lumbar (De Tribolet et al 1998). Este estudio mostró una inhibición significativa de la formación de fibrosis epidural, con mejoría de resultados en el tratamiento de los pacientes, comparado con un grupo control. Sin embargo, un estudio posterior de 398 pa-

cientes falló en demostrar cualquier efecto positivo del tratamiento con gel ADCON-L en pacientes sometidos a microdiscectomía lumbar a un solo nivel (Richter et al 2001).

En casos de dolor radicular crónico tras cirugía fallida de espalda, pueden identificarse otros factores formadores de cicatriz en estudios postoperatorios. Si se encuentra una distorsión o compresión radicular marcada, persistente por osteófitos, ligamento amarillo o material discal herniado, debería considerarse la reintervención y la descompresión de la raíz. Sin embargo, el dolor de las raíces lesionadas crónicamente raramente responde a estas medidas. La exploración y descompresión repetidas de las raíces lesionadas es inútil y, con frecuencia, aumenta el dolor del paciente. En un estudio de pacientes que sufrieron una cirugía fallida de espalda, algunos con fibrosis epidural documentada por RM, estudios de epidurografía e intentos de lisis de las adherencias mediante la inyección de líquidos produjeron alguna mejoría de la difusión del contraste, sin ninguna mejoría duradera del dolor (Devulder et al 1995). La rizotomía en el momento de la reexploración no es beneficiosa, y puede conducir a un síndrome de desaferenciación muy molesto (Bertrand 1975). Aproximadamente el 2-3% de pacientes con síndrome de cirugía fallida de espalda pueden ser aliviados temporalmente mediante bloqueo con anestésico local de una o dos raíces lumbosacras. La ganglioectomía de la raíz dorsal ha sido propuesta para tratar la ciática en este subgrupo de pacientes (Taub et al 1995), pero el procedimiento no alivia el dolor lumbar y comporta un alto riesgo de disestesias, requiriendo con frecuencia medidas de tratamiento adicionales posteriores. Otros autores han encontrado ineficaz la ganglioectomía para la ciática crónica en el síndrome de cirugía fallida de espalda (Gybels & Sweet 1989, North et al 1991a). La estimulación eléctrica de la médula espinal es un tratamiento mucho más seguro y menos destructivo para este proceso, y debería considerarse el procedimiento neuroquirúrgico de elección actual, como se expondrá posteriormente.

El tratamiento del dolor en la aracnoiditis crónica continúa siendo un problema descorazonador. Inicialmente, deberían realizarse cultivos de líquido cefalorraquídeo si parece existir la posibilidad de una infección crónica de bajo grado. La presencia de fibrosis en el canal espinal puede ser peligrosa para intentar la administración de fármacos epidurales para el tratamiento del dolor en estos casos (O'Connor et al 1990). Los corticoides han sido propuestos; no hay pruebas de su eficacia a largo plazo y, como se indicó anteriormente, su utilización intratecal puede incluso contribuir a la aracnoiditis. La razón del tratamiento corticoideo tiene su base en estudios en animales que muestran una disminución de la reacción inflamatoria meníngea aséptica a la sangre y los agentes de contraste radiológicos (Howland & Curry 1966). Esto no puede ser análogo al proceso adhesivo crónico grave en los humanos. La introducción de aire y la radioterapia lumbar no han demostrado tener ningún valor en esta enfermedad (Whisler 1978). La rotura de las adherencias intradurales mediante microcirugía cuidadosa ha tenido sus impulsores, pero los resultados son equívocos. La lisis microscópica en 28 pacientes no produjo mejores resultados que aquellos sin tratamiento quirúrgico, y las adherencias y loculaciones aracnoideas reaparecieron en todos los casos estudiados radiológicamente (Johnston & Matheny 1978). Wilkinson & Schuman (1979) informaron de alivio inicial del dolor en el 76% de los casos tras disección microquirúrgica extensa de las adherencias, y el 50% todavía presentaban mejoría tras 1 año. Gourie-Devi & Satish (1984) describieron la utilización intratecal de la enzima proteolítica hialuronidasa en la aracnoiditis crónica, con mejoría precoz de la función neurológica afirmada en 11 de 15 pacientes sin toxicidad importante. De los 66 pacientes con aracnoiditis secundaria a meningitis tuberculosa, a 39 se les administró hialuronidasa intratecal, además de los fármacos antituberculosos normales. Estos pacientes parecieron tener una mortalidad reducida y una mejoría de la función en comparación con el grupo que no recibieron hialuronidasa (Gourie-Devi & Satishchandra 1991). El tratamiento con hialuronidasa no ha tenido una utilización amplia fuera de la India, y su eficacia para el tratamiento de las aracnoiditis no infecciosas permanece incierto.

Actualmente, el tratamiento más efectivo para el dolor radicular crónico asociado con fibrosis epidural y aracnoiditis es la estimulación eléctrica de la médula espinal. Los avances tecnológicos en los equipos de estimulación han hecho este procedimiento muy atractivo para gran número de pacientes. En particular, los aparatos con electrodos bilaterales y sistemas de estimulación multicanal han hecho esto posible para tratar la ciática bilateral y algunas veces incluso el dolor lumbar bajo en casos de síndromes de cirugía fallida de espalda. Aunque la estimulación de la médula espinal tiene una tasa de éxito a largo plazo igual o mejor que la de la reintervención (North et al 1991b), la estimulación de la médula espinal es claramente menos arriesgada. Aunque los pacientes muy habituados a los opioides y aquellos con trastornos de conducta importantes o demandas de compensación no resueltas pueden ser malos candidatos, la estimulación de la médula espinal es todavía aplicable a una gran proporción de la población de pacientes con ciática crónica. La implantación de un estimulador en la médula espinal es un procedimiento reversible que es muy improbable que deje disestesias permanentes u otras complicaciones neurológicas. La localización de los electrodos para el dolor radicular lumbar es clásicamente entre T8 y T12. Por tanto, los pacientes temerosos de una nueva cirugía espinal normalmente son animados a conocer que un estudio de estimulación medular no necesitará la reabertura quirúrgica de una antigua cicatriz de laminectomía.

En una revisión de la literatura de North (1998), una mayoría de autores registraron resultados a largo plazo de la estimulación de la médula espinal específicamente para el síndrome de cirugía fallida de espalda, observando buenos o excelentes resultados en más del 60% de sus casos. Sin embargo, éstos excluyen casos sometidos a estudios preliminares de estimulación sin implantación permanente. La estimulación de la médula espinal es, a veces, más efectiva para la ciática unilateral que bilateral (Kumar et al 1991, Meilman et al 1989). Cuando existe una aracnoiditis, el resultado de la estimulación de la médula espinal parece estar relacionado principalmente con el número de raíces afectadas (Meilman et al 1989). Como podría esperarse, los pacientes con lesión de una única raíz responden más favorablemente que los pacientes con lesión radicular múltiple. Las dificultades técnicas, como infección del material, migración del electrodo, fibrosis alrededor de los electrodos, y dificultad de encontrar o mantener un objetivo efectivo en la médula puede impedir el éxito de la estimulación de la médula espinal. Sin embargo, cuando la estimulación de la médula espinal es eficaz, puede proporcionar un bienvenido descanso para estos pacientes.

Bibliografía

Abramovitz J N, Neff S R 1991 Lumbar disc surgery: results of the prospective lumbar discectomy study of the Joint Section on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves of the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons. Neurosurgery 29:301–308

Aldrete J A 1995 Epidural fibrosis after permanent catheter insertion and infusion. Journal of Pain and Symptom Management 10:624–631

Auld A W 1978 Chronic spinal arachnoiditis. A postoperative syndrome that may signal its onset. Spine 3:88–91

Baker A S, Ojemann R G, Swartz M N et al 1975 Spinal epidural abscess. New England Journal of Medicine 293:463–468

Barnsley L, Lord S M, Bogduk N 1993 Comparative local anaesthetic blocks in the diagnosis of cervical zygapophyseal joint pain. Pain 55:99–106

Barolat G 1998 Spinal cord stimulation for persistent pain management. In: Gildenberg P L, Tasker R R (eds) Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. McGraw-Hill, New York, p 1519–1537

Barron K D, Rowland L P, Zimmerman H M 1960 Neuropathy with malignant tumour metastases. Journal of Nervous and Mental Diseases 131:10–31

Bertrand G 1975 The 'battered' root problem. Orthopedic Clinics of North America 6:305–309

Boden S C, Wiesel S W 1992 The multiply operated low back patient. In: Rothman R H, Simeone F A (eds) The spine, 3rd edn. Saunders, Philadelphia, p 1899–1906

Bogduk N 1980 The anatomy of occipital neuralgia. Clinical and Experimental Neurology 17:167–184
Bogduk N 1982 The clinical anatomy of the cervical dorsal rami. Spine 7:319–330
Bogduk N, Long D M 1979 The anatomy of the so-called 'articular nerves' and their relationship to facet denervation in the treatment of low back pain. Journal of Neurosurgery 51:172–177
Bohm E, Franksson C 1959 Coccygodynia and sacral rhizotomy. Acta Chirurgica Scandinavica 116:268–274
Boulton A M J, Angus E, Ayyar D R et al 1984 Diabetic thoracic polyradiculopathy presenting as abdominal swelling. British Medical Journal 289:798–799
Braun I F, Hoffman J C, David P C et al 1985 Contrast enhancement in CT differentiation between recurrent disc herniation and postoperative scar: prospective study. American Journal of Radiology 145:785–790
Burton C V 1978 Lumbosacral arachnoiditis. Spine 3:24–30
Cervellini P, Curri D, Volpin L et al 1988 Computed tomography of epidural fibrosis after discectomy: a comparison between symptomatic and asymptomatic patients. Neurosurgery 23:710–713
Davar G, Hans G, Fareed M U et al 1998 Behavioral signs of acute pain produced by application of endothelin-1 to rat sciatic nerve. NeuroReport 9:2279–2283
De Tribolet N, Porchet F, Lutz T W et al 1998 Clinical assessment of a novel antiadhesion barrier gel: prospective, randomized, multicenter, clinical trial of ADCON-L to inhibit postoperative peridural fibrosis and related symptoms after lumbar discectomy. American Journal of Orthopedics 27:111–120
Delamarter R B, Ross J S, Masaryk T J et al 1990 Diagnosis of lumbar arachnoiditis by magnetic resonance imaging. Spine 15:304–310
Devulder J, Bogaert L, Castille F et al 1995 Relevance of epidurography and epidural adhesiolysis in chronic failed back surgery patients. Clinical Journal of Pain 11:147–150
Deyo R A, Diehl A K, Rosenthal M 1986 How many days of bed rest for acute low back pain? A randomized clinical trial. New England Journal of Medicine 315:1064–1070
Doi K, Otsuka K, Okamoto Y et al 2002 Cervical nerve root avulsion in brachial plexus injuries: magnetic resonance imaging classification and comparison with myelography and computerized tomography myelography. Journal of Neurosurgery 96(suppl 3):277–284
Dubuisson D 1995 Treatment of occipital neuralgia by partial posterior rhizotomy at C1–3. Journal of Neurosurgery 82:581–586
Dubuisson D, Melzack R 1976 Classification of clinical pain descriptions by multiple group discriminant analysis. Experimental Neurology 51:480–487
Dullerud R, Morland T J 1976 Adhesive arachnoiditis after lumbar radiculography with Dimer-X and Deo-Medrol. Radiology 119:153–155
Dykes R W, Terzis J K 1981 Spinal nerve distributions in the upper limb: the organization of the dermatome and afferent myotome. Philosophical Transactions of the Royal Society of London (Biology) 293:509–554
Ehni G, Benner B 1984 Occipital neuralgia and the C1–2 arthrosis syndrome. Journal of Neurosurgery 61:961–965
Epstein J A, Epstein B S, Rosenthal A D et al 1972 Sciatica caused by nerve root entrapment in the lateral recess: the superior facet syndrome. Journal of Neurosurgery 36:584–589
Fareed M U, Hans G, Atanda A et al 2000 Pharmacological characterization of acute pain behavior produced by application of endothelin-1 to rat sciatic nerve. Journal of Pain 1:46–53
Foerster O 1933 The dermatomes in man. Brain 56:1–39
Gorski D W, Rao T L K, Glisson S N et al 1982 Epidural triamcinolone and adrenal response to hypoglycemic stress in dogs. Anesthesiology 57:364–366
Gourie-Devi M, Satish P 1984 Intrathecal hyaluronidase treatment of chronic spinal arachnoiditis of noninfective etiology. Surgical Neurology 22:231–234
Gourie-Devi M, Satishchandra P 1991 Hyaluronidase as an adjuvant in the management of tuberculous spinal arachnoiditis. Journal of the Neurological Sciences 102:105–111
Guyer D W, Wiltse L L, Eskay M L et al 1989 The long-range prognosis of arachnoiditis. Spine 14:1332–1341
Gybels J M, Sweet W H 1989 Neurosurgical mechanisms of persistent pain. Physiological and pathological mechanisms of human pain. Karger, New York
Haughton V M, Ho K C 1982 Effect of blood on arachnoiditis from aqueous myelographic contrast media. American Journal of Roentgenology 139:569–570
Haughton V M, Ho K C, Larson S J et al 1977 Experimental production of arachnoiditis with water soluble myelographic media. Radiology 123:681–685
Hill C A, Hunter J V, Moseley I F et al 1992 Does Myodil introduced for ventriculography lead to symptomatic lumbar arachnoiditis? British Journal of Radiology 65:1105–1107
Hitselberger W E, Witten R M 1968 Abnormal myelograms in asymptomatic patients. Journal of Neurosurgery 28:204–206
Horwich M S, Cho L, Porro R S et al 1977 Subacute sensory neuropathy: a remote effect of carcinoma. Annals of Neurology 2:7–19
Howe J F, Loeser J D, Calvin W H 1977 Mechanosensitivity of dorsal root ganglia and chronically injured axons: a physiological basis for the radicular pain of nerve root compression. Pain 3:25–41
Howland W J, Curry J L 1966 Pantopaque arachnoiditis. Experimental study of blood as a potentiating agent and corticosteroids as an ameliorating agent. Acta Radiologica 5:1032–1041
Hoyland J A, Freemont A J, Denton J et al 1988 Retained surgical swab debris in post-laminectomy arachnoiditis and peridural fibrosis. Journal of Bone and Joint Surgery 70:659–662
Hueftle M G, Modic M T, Ross J S et al 1988 Lumbar spine: postoperative MR imaging with Gd-DPTA. Radiology 167:817–824
Hughes D G, Isherwood I 1992 How frequent is chronic lumbar arachnoiditis following intrathecal Myodil? British Journal of Radiology 65:758–760
Iskandar B J, Nashold B S 1998 Spinal and trigeminal DREZ lesions. In: Gildenberg P L, Tasker R R (eds) Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. McGraw-Hill, New York, p 1573–1583
Johnson C E, Sze G 1990 Benign lumbar arachnoiditis: MR imaging with gadopentetate dimeglumine. American Journal of Neuroradiology 11:763–770
Johnston J D H, Matheny J B 1978 Microscopic lysis of lumbar adhesive arachnoiditis. Spine 3:36–39
Junck L, Marshall W H 1983 Neurotoxicity of radiological contrast agents. Annals of Neurology 13:469–484
Keegan J J, Garrett F D 1948 The segmental distribution of the cutaneous nerves in the limbs of man. Anatomical Record 102:409–437
Kendall H O, Kendall F P, Wadsworth G E 1971 Muscles: testing and function. Williams & Wilkins, Baltimore
Kerr F W L 1961 A mechanism to account for frontal headache in cases of posterior fossa tumors. Journal of Neurosurgery 18:605–609
Kobayashi S, Shizu N, Suzuki Y et al 2003 Changes in nerve root motion and intraradicular blood flow during an intraoperative straight-leg-raising test. Spine 28:1427–1434
Kumar K, Nath R, Wyant G M 1991 Treatment of chronic pain by epidural spinal cord stimulation: a 10 year experience. Journal of Neurosurgery 75:402–407
Levine J D, Lau W, Kwiat G et al 1984 Leukotriene B_4 produces hyperalgesia that is dependent on polymorphonuclear leukocytes. Science 225:743–745
Lindahl O, Rexed B 1951 Histologic changes in spinal nerve roots of operated cases of sciatica. Acta Orthopaedica Scandinavica 20:215–225
Lipton S 1979 Relief of pain in clinical practice. Blackwell, Oxford, p 231–248
Long D M 1982 Pain of spinal origin. In: Youmans J R (ed) Neurological surgery. Saunders, Philadelphia, p 3613–3626
Lozano A M, Vanderlinden G, Bachoo R et al 1998 Microsurgical C2 ganglionectomy for chronic occipital pain. Journal of Neurosurgery 89:359–365
Lundborg G 1988 Intraneural microcirculation. Orthopedic Clinics of North America 19:1–12
Maigne J-Y, Rime B, Deligne B 1992 Computed tomographic follow-up study of forty-eight cases of nonoperatively treated lumbar intervertebral disc herniation. Spine 17:1071–1074
Martin-Ferrer S 1989 Failure of autologous fat grafts to prevent postoperative epidural fibrosis in surgery of the lumbar spine. Neurosurgery 24:718–721
Matsui H, Tsuji J, Kanamori M et al 1995 Laminectomy-induced arachnoradiculitis: a postoperative serial MRI study. Neuroradiology 37:660–666
Meilman P W, Leibrock L G, Leong F T 1989 Outcome of implanted spinal cord stimulation in the treatment of chronic pain: arachnoiditis versus single nerve root injury and mononeuropathy. Clinical Journal of Pain 5:189–193
Murphey F, Simmons J C H, Brunson B 1973 Ruptured cervical discs, 1939 to 1972. Clinical Neurosurgery 20:9–17
Nordin M, Nystrom B, Wallin U et al 1984 Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns. Pain 20:231–245
North R B 1998 Spinal cord stimulation for the failed back surgery syndrome. In: Gildenberg P L, Tasker R R (eds) Textbook of functional and stereotactic neurosurgery. McGraw-Hill, New York, p 1611–1620
North R B, Kidd D H, Campbell J N et al 1991a Dorsal root ganglionectomy for failed back surgery syndrome: a 5-year follow-up study. Journal of Neurosurgery 74:236–242
North R B, Campbell J N, James C S et al 1991b Failed back surgery syndrome: five year follow-up in 102 patients undergoing repeated operation. Neurosurgery 28:685–691
North R B, Han M, Zahurak M et al 1994 Radiofrequency lumbar facet denervation: analysis of prognostic factors. Pain 57:77–83
O'Connor M, Brighouse D, Glynn C J 1990 Unusual complications in the treatment of chronic spinal arachnoiditis. Clinical Journal of Pain 6:240–242
Persson L C, Carlsson C A, Carlsson J Y 1997 Long-lasting cervical radicular pain managed with surgery, physiotherapy, or a cervical collar. A prospective, randomized study. Spine 22:751–758
Pirotte B, Gabrovsky N, Massager N et al 2003 Synovial cysts of the lumbar spine: surgery-related results and outcome. Journal of Neurosurgery 99(suppl 1):14–19
Poletti C E 1983 Proposed operation for occipital neuralgia: C2 and C3 root decompression. Neurosurgery 12: 221–224
Poletti C E 1991 C2 and C3 pain dermatomes in man. Cephalalgia 11:155–159
Poletti C E 1996 Third cervical nerve root and ganglion compression: clinical syndrome, surgical anatomy, and pathological findings. Neurosurgery 39:941–949
Ray C G 1980 Chickenpox (varicella) and herpes zoster. In: Isselbacher K J et al (eds) Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill, New York, p 801–804
Rhoton A L Jr, Oliveira E 1990 Microsurgical anatomy of the region of the foramen magnum. In: Wilkins R H, Rengachary S S (eds) Neurosurgery update I. McGraw-Hill, New York, p 434–460
Richter H P, Kast E, Tomczak R et al 2001 Results of applying ADCON-L gel after lumbar discectomy: the German ADCON-L study. Journal of Neurosurgery 95(suppl 2):179–189
Ross J S, Delamarter R, Hueftle M G et al 1989 Gadolinium-DPTA-enhanced MR imaging of the postoperative lumbar spine. American Journal of Neuroradiology 10:37–46
Ross J S, Robertson J T, Frederickson R C A et al 1996 Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: magnetic resonance evaluation. Neurosurgery 38:855–863
Rothman S L G, Glenn W V, Kerber C W 1985 Postoperative fractures of lumbar articular facets: occult cause of radiculopathy. American Journal of Neuroradiology 145:779–784
Saal J A, Dillingham M F, Gamburd R S et al 1988 The pseudoradicular syndrome. Lower extremity peripheral nerve entrapment masquerading as lumbar radiculopathy. Spine 13:926–930
Saal J S, Franson R C, Dobrow R et al 1990 High levels of inflammatory phospholipase A_2 activity in lumbar disc herniations. Spine 15:674–678

Seaman W B, Marder S N, Rosenbaum H E 1953 The myelographic appearance of adhesive spinal arachnoiditis. Journal of Neurosurgery 10:145–153
Sherrington C S 1898 Experiments in the examination of the peripheral distribution of the fibres of the posterior roots of some spinal nerves. Part II. Philosophical Transactions B 190:45–186
Skalpe I O 1976 Adhesive arachnoiditis following lumbar radiculography with water-soluble agents. A clinical report with special reference to metrizamide. Radiology 121:647–651
Smith R W, Loeser J D 1972 A myelographic variant in lumbar arachnoiditis. Journal of Neurosurgery 36:441–446
Smyth M J, Wright V 1958 Sciatica and the intervertebral disc. Journal of Bone and Joint Surgery 40A:1401–1418
Spangfort E V 1972 The lumbar disc herniation. Acta Orthopaedica Scandinavica 142(suppl):1–95
Spiegelmann R, Friedman W A 1991 Spinal cord stimulation: a contemporary series. Neurosurgery 28:65–71
Stewart J D 1987 Focal peripheral neuropathies. Elsevier, New York
Taub A, Robinson F, Taub E 1995 Dorsal root ganglionectomy for intractable monoradicular sciatica. In: Schmidek H H, Sweet W H (eds) Operative neurosurgical techniques, 3rd edn. Saunders, Philadelphia, p 1585–1593
Teplick J G, Haskin M E 1984 Intravenous contrast-enhanced CT of the postoperative lumbar spine: improved identification of recurrent disk herniation, scar, arachnoiditis, and diskitis. American Journal of Roentgenology 143:845–855
Van Goethem J W, Van de Kleft E, Biltjes I G et al 1996 MRI after successful lumbar discectomy. Neuroradiology 38(suppl 1):S90–S96
Vishnawath B, Fawzy A, Franson R 1988 Edema inducing activity of phospholipase A_2 purified from human synovial fluid and inhibition by aristolochic acid. Inflammation 12:549
Wall P D, Waxman S, Basbaum A I 1974 Ongoing activity in peripheral nerve: injury discharge. Experimental Neurology 45:576–589
Weinstein P R, Ehni G, Wilson C B 1977 Lumbar spondylosis. Year Book, Chicago
Whisler W W 1978 Chronic spinal arachnoiditis. In: Vinken P J, Bruyn G W (eds) Handbook of clinical neurology, vol. 33. North-Holland, New York, p 263–274
White J C, Sweet W H 1969 Pain and the neurosurgeon. Charles C Thomas, Springfield
White A A, Derby R, Wynne G 1980 Epidural injections for the diagnosis and treatment of low back pain. Spine 5:78–86
Wiesel S W, Tsoumas N, Feffer H L et al 1984 A study of computer-assisted tomography. The incidence of positive CAT scans in an asymptomatic group of patients. Spine 9:549–551
Wilkinson M 1971 Cervical spondylosis. Heinemann, London
Wilkinson H A 1992 Intrathecal Depo-Medrol: a literature review. Clinical Journal of Pain 8:49–52
Wilkinson H A, Schuman N 1979 Results of surgical lysis of lumbar adhesive arachnoiditis. Neurosurgery 4:401–409
Wynn Parry C B 1980 Pain in avulsion lesions of the brachial plexus. Pain 9:41–53

CAPÍTULO 66

Dolor tras la lesión de la médula espinal

Philip J. Siddall

Resumen

El dolor es, con frecuencia, una consecuencia de la lesión de la médula espinal (LME). La mayoría de estudios indican que alrededor de dos tercios de pacientes con LME experimentan dolor persistente. No solamente es su alta prevalencia, sino que el impacto sobre el paciente es significativo. Alrededor de dos tercios de pacientes definen su dolor como intenso, con efectos adversos sobre el estado de ánimo y la funcionalidad. Habitualmente, se observan varios tipos de dolor, con diferentes características distintivas. Éstos pueden dividirse ampliamente en varios tipos, incluyendo dolor musculoesquelético, visceral y neuropático. De éstos, el dolor neuropático generalmente es clasificado como el más importante, es el peor entendido, y es el más difícil de tratar.

Estudios recientes han proporcionado evidencias que sugieren que el dolor neuropático por LME puede ser debido a una actividad neuronal anómala a varios niveles, incluyendo las raíces nerviosas, la médula espinal cercana a la lesión, y las estructuras cerebrales. Los intentos de regeneración, la pérdida de inhibición y las influencias excitatorias aumentadas pueden influir todas en la presencia de una población de neuronas que tengan una influencia excitatoria aumentada, provocando la generación y amplificación de señales nociceptivas. Existen algunas evidencias que apoyan la utilización de varios agentes para el tratamiento del dolor neuropático por LME. Sin embargo, con frecuencia es difícil obtener un alivio satisfactorio del dolor, particularmente a largo plazo.

Este capítulo revisa los tipos de dolor que aparecen tras una LME, la prevalencia y el impacto del dolor, los mecanismos que pueden subyacer al desarrollo de dolor neuropático por LME, y las evidencias de la eficacia de los tratamientos actuales.

INTRODUCCIÓN

La pérdida de función suele ser considerada como la consecuencia más significativa de la LME. Sin embargo, el dolor también es un problema importante. No sólo es una causa de sufrimiento sino que también tiene una relación directa sobre la capacidad de la persona con la médula espinal lesionada para participar en la rehabilitación y recuperar su nivel óptimo de actividad (Anke et al 1995, Widerström-Noga et al 1999). El impacto del dolor tras una LME está demostrado por un estudio que informó que el 37% de los pacientes tendrían un nivel alto de dolor por LME, y el 23%, un nivel bajo, y si ellos tuviesen la oportunidad, cambiarían el alivio del dolor por la pérdida de la función urinaria, intestinal o sexual (Nepomuceno et al 1979). Otro estudio examinó cómo la población con LME tasaba la dificultad percibida en tratar con las consecuencias de su lesión. Este estudio encontró que el dolor crónico se tasó muy alto, y fue sobrepasado solamente por la disminución de la capacidad para andar y moverse, la pérdida de función sexual, y una disminución de la capacidad para controlar la función intestinal o urinaria (Widerström-Noga et al 1999).

PREVALENCIA DEL DOLOR

Varios estudios han presentado datos sobre la prevalencia de dolor tras LME. Una revisión de 10 publicaciones durante el período entre 1950 y 1990 reveló que el 69% de pacientes con LME registrado experimentaron dolor, y aproximadamente en un tercio de estos pacientes, el dolor era intenso (Bonica 1991). Aunque los estudios por correo y en la comunidad han registrado por lo general una prevalencia ligeramente mayor de alrededor del 75-80% (Ravenscroft et al 2000, Rintala et al 1999, Widerström-Noga et al 1999), la mayoría de estudios ha confirmado estos resultados anteriores y demuestran una prevalencia de dolor crónico por LME de alrededor del 65%, con un tercio, aproximadamente, de éstos refiriendo dolor intenso (Levi et al 1995, New 1997, Störmer et al 1997).

Aunque hay muchos estudios que han registrado la prevalencia de dolor tras LME, hay pocos que hayan investigado la prevalencia de los tipos específicos de dolor. Como se ha dicho, existen varios tipos de dolor que pueden aparecer tras la LME, incluyendo dolor musculoesquelético, visceral y dos tipos distintos de dolor neuropático bien por debajo o al nivel de la lesión. Cuando se identifican estos tipos específicos de dolor, se ha registrado que el dolor musculoesquelético es el más frecuente (58% de pacientes a los 5 años tras la lesión), pero que el 42% tuvo dolor neuropático al mismo nivel y el 34% tuvo dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión (Fig. 66.1; Siddall et al 2003). El dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión es el que se describe con mayor frecuencia como intenso o angustioso, y muchos desarrollan este tipo de dolor meses e incluso años tras la lesión inicial. Aquellos que experimentan dolor neuropático en los primeros 3-6 meses es probable que continúen experimentando dolor a los 3-5 años tras la lesión, con aproximadamente la mitad de los pacientes que describen este dolor como intenso (Siddall et al 2003).

FACTORES RELACIONADOS CON EL DOLOR

Aunque se ha demostrado que el dolor es un problema relativamente frecuente en la población que ha sufrido una LME, los diversos factores que están involucrados en el desarrollo del dolor por LME no son claros. Se ha sugerido que las lesiones que dan lugar a una lesión grave de la médula, como una herida por disparo, son más probables que provoquen dolor (Nashold 1991). Con respecto al nivel de la lesión, se ha alegado que la lesión en todos los niveles de la médula, incluyendo la cervical, toracolumbar (Davis & Martin 1947), el cono medular y la cola de caballo (Nashold 1991), es más probable que se asocien con la presencia de dolor. Sin embargo, otros estudios no han podido encontrar una relación significativa entre la presencia o intensidad del dolor y el nivel de la lesión (Richards et al 1980, Summers et al 1991).

Tampoco está claro si es más o menos probable que una lesión completa de la médula espinal produzca dolor. Varios estudios han propuesto, desde la observación clínica, que el dolor neuropático es más frecuente en pacientes con lesiones incompletas (Beric et al 1988, Davidoff et al 1987a), y esto ha sido apoyado por hallazgos en autopsias (Kakulas et al 1990). Sin embargo, un estudio por correo más reciente encontró que la lesión completa estaba relacionada significativamente con la presencia de dolor (Ravenscroft et al 2000), y otros no han encontrado relación

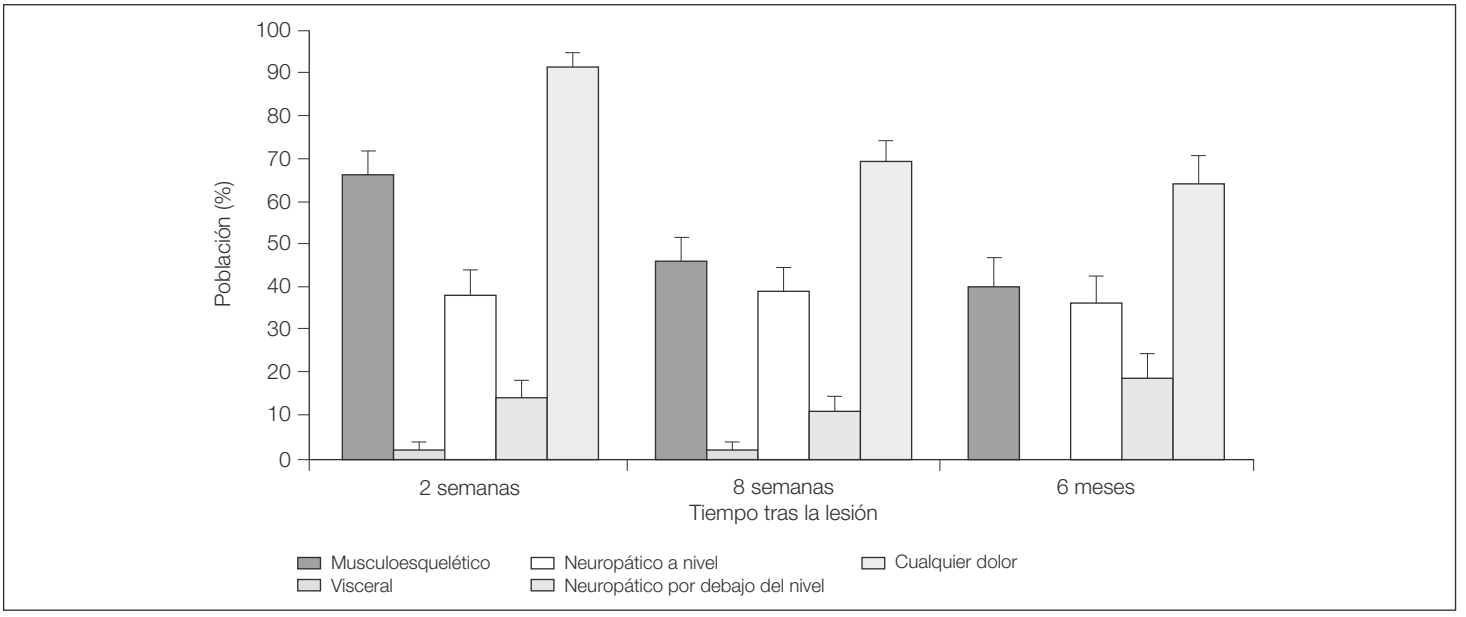


Fig. 66.1•Prevalencia de la población (± error estándar de la media) que refiere diferentes tipos de dolor a las 2 semanas, 8 semanas y 6 meses tras LME

entre la extensión de la lesión y la presencia de dolor (Richards et al 1980, Summers et al 1991). Si se produce una lesión completa o incompleta, la mayor parte de evidencias clínicas sugieren firmemente que la lesión de los tractos espinotalámicos es un ingrediente importante en el desarrollo de dolor neuropático tras una LME (Defrin et al 2001).

Aunque la relación entre los factores físicos y la presencia de cualquier tipo de dolor es incierta, existe una fuerte relación cuando se examinan subtipos específicos de dolor. Existe un número de registro de casos de dolor neuropático, segmentario, espontáneo y evocado tras lesiones de la médula cervical central, con los pacientes refiriendo con frecuencia dolor urente e hiperestesia en los brazos y las manos. La asociación entre lesiones cervicales incompletas e hiperestesia segmentaria también ha sido referida en un estudio prospectivo, longitudinal que encontró que la única asociación significativa entre cualquier factor físico y el dolor fue que la alodinia era más frecuente en los pacientes que tenían lesiones incompletas de la médula central cervical.

Por último, varios estudios han encontrado que los factores psicosociales, más que los factores físicos, estaban asociados más estrechamente con la experiencia o gravedad del dolor tras una LME (Richards et al 1980, Störmer et al 1997, Summers et al 1991). Es difícil sacar conclusiones definitivas sobre la relación entre dolor y factores psicológicos, y atribuir la causalidad de estos estudios. Sin embargo, está claro que el dolor tiene un mayor impacto sobre la capacidad de la persona en participar en las actividades de la vida diaria (Ravenscroft et al 2000, Widerström-Noga et al 2001), y puede tener una influencia más fuerte sobre la calidad de vida que la de la extensión de la LME (Rintala et al 1999, Westgren & Levi 1998). La alteración del humor y otros factores psicológicos siempre necesitan ser considerados en la valoración y tratamiento de un paciente con dolor crónico por LME.

TAXONOMÍA DEL DOLOR

Han sido utilizados muchos sistemas de clasificación para categorizar los tipos de dolor que se observa que aparecen tras una LME. Sin embargo, existe poco consenso sobre qué sistema de clasificación debería utilizarse. Se desarrolló y publicó como modelo una taxonomía propuesta por la LME Pain Task Force of the International Association for the Study of Pain (Tabla 66.1; Siddall et al 2000a). Esta taxonomía propone una clasificación en filas en las que los tipos de dolor están divididos en dolor nociceptivo (musculoesquelético o visceral) y neuropático (por debajo del nivel, al nivel o por encima del nivel). La última fila intenta identificar un tipo de dolor basado en estructuras y patología específicas, cuando esto es posible. Aunque éste es un hecho relativamente nuevo y esta taxonomía todavía no se utiliza ampliamente, será usada en este capítulo para clasificar los tipos de dolor asociados con LME.

TIPOS DE DOLOR POR LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

Dolor musculoesquelético

La mayoría de pacientes que sufren una lesión de la médula espinal han sufrido también un traumatismo masivo en la columna vertebral y en sus estructuras de apoyo, y tendrán dolor nociceptivo originado por lesiones de estructuras como huesos, ligamentos, músculos, discos intervertebrales y facetas articulares. Algún dolor musculoesquelético agudo está también relacionado con una lesión estructural e inestabilidad de la columna, sin tener necesariamente una lesión de la médula espinal. En este tipo de dolor, existe una relación con la actividad o posición, y aunque no sea radicular, el dolor puede irradiar hacia el tronco y las extremidades.

Las radiografías, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) pueden ayudar a identificar un movimiento espinal anormal y una inestabilidad. Este tipo de dolor se alivia mediante inmovilización y normalmente es sensible a los opioides y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El dolor secundario a inestabilidad mecánica casi siempre se alivia mediante una fijación quirúrgica de la zona de la inestabilidad.

El dolor por espasmo muscular es otro tipo de dolor musculoesquelético que se observa con frecuencia en pacientes con lesiones incompletas, y suele suceder tras su lesión. Al aliviar los espasmos musculares se alivia este dolor. Los analgésicos pueden ser útiles, pero raramente son adecuados, de aquí que los tratamientos antiespásticos orales o intratecales, como el baclofeno, sean el tratamiento principal para este tipo de dolor.

El dolor musculoesquelético crónico puede suceder con el sobreuso o la utilización «anómala» de estructuras como el brazo y el hombro (Daylan et al 1999). Este tipo de dolor nociceptivo es muy frecuente en pacientes parapléjicos, y mucho menos frecuente en tetrapléjicos. El dolor aparece en regiones habitualmente inervadas rostralmente al nivel

Tabla 66.1•Taxonomía del dolor tras lesión de la médula espinal propuesta por la International Association for the Study of Pain

Tipo general (fila 1)	Sistema general (fila 2)	Estructuras o patología específicas (fila 3)
Nociceptivo	Musculoesquelético	Hueso, articulación, traumatismo muscular o inflamación Inestabilidad mecánica Espasmo muscular Síndromes secundarios a sobreutilización
	Visceral	Cálculos renales, intestino, disfunción esfinteriana, etc. Cefalea disrefléxica
Neuropático	Por encima del nivel	Mononeuropatías compresivas Síndromes de dolor regional complejo
	Al nivel	Compresión radicular (incluyendo la cauda equina) Siringomielia Traumatismo o isquemia de la médula espinal (zona transicional, etc.) Traumatismo medular a doble nivel y radicular (síndrome de lesión doble)
	Por debajo del nivel	Traumatismo o isquemia de la médula espinal

de la lesión. El dolor es descrito como punzante en el área de presión o sobreutilización, y empeora con la utilización de las articulaciones afectadas o presión sobre la zona. Con el reposo de la parte dolorosa o protegiéndola de un traumatismo puede aliviarse este tipo de dolor. Los AINE o los opioides también pueden ser útiles.

Dolor visceral

La patología en las estructuras viscerales, como infecciones del tracto urinario, impactación intestinal y cálculos renales, generalmente dan lugar a dolor nociceptivo, aunque el nivel de la lesión afecta a la calidad del dolor. Por tanto, los pacientes parapléjicos pueden sufrir dolor visceral idéntico al de aquellos pacientes que no tienen lesión de la médula espinal. Sin embargo, los pacientes tetrapléjicos pueden experimentar síntomas generalizados más vagos de malestar, que son difíciles de interpretar.

El dolor visceral puede identificarse por la localización (abdomen) y por las características del dolor (sordo, escasamente localizado, distensión y calambres) y puede ser intermitente. El inicio puede retrasarse durante meses o años tras la lesión de la médula espinal. El tratamiento, similar al de cualquier persona con dolor visceral, está dirigido hacia cualquier patología responsable del dolor. Sin embargo, con frecuencia el diagnóstico es difícil cuando los impulsos sensitivos de las estructuras viscerales están alterados. Si las exploraciones no encuentran evidencias de patología visceral, y los tratamientos dirigidos a la patología visceral no alivian el dolor, entonces debería considerarse clasificar el dolor como neuropático, más que visceral. Si se sospecha que el dolor es neuropático, entonces deben utilizarse tratamientos apropiados para este tipo de dolor.

El inicio de cefalea en una persona con una LME torácica superior y cervical debería alertar al médico de la posibilidad de una alteración visceral, como una impactación fecal o distensión urinaria que esté produciendo una disreflexia autónoma. Ésta es una situación posiblemente amenazante para la vida, con aumentos de la presión sanguínea muy importantes que deben ser reconocidos y tratados apropiadamente.

Dolor neuropático por encima del nivel de la lesión

Puede aparecer dolor neuropático por encima del nivel de la lesión, e incluye dolores que no son específicos de LME, como síndromes de dolor regional complejo (algunas veces referido como distrofia simpaticorrefleja, causalgia o síndrome hombro-mano) y dolor debido a compresión nerviosa periférica. Aunque algunos dolores están presentes en la población general, los pacientes con LME pueden ser más susceptibles a algunos de estos dolores a causa de la actividad asociada con la silla de ruedas o las transferencias. Los pacientes con LME, particularmente aquellos con lesiones cervicales, tienen riesgo de desarrollar síndromes de dolor regional complejo con afectación de las extremidades superiores.

Los pacientes son tratados con un abanico de tratamientos, incluyendo ejercicios, calor, AINE, corticoides sistémicos y bloqueo del ganglio estrellado. Los fármacos como los antidepresivos tricíclicos pueden ser útiles. Si el dolor es debido a compresión nerviosa en las extremidades afectadas, los estudios electrofisiológicos, así como la RM y los estudios de conducción nerviosa pueden ayudar en el diagnóstico. Cuando es necesario, una compresión nerviosa periférica puede aliviarse mediante descompresión quirúrgica.

Dolor neuropático al nivel de la lesión

El diagnóstico de dolor neuropático está basado ampliamente en descriptores (cortante, como sacudidas, eléctrico, urente y punzante), y el dolor está localizado en una región con una alteración sensitiva. El dolor neuropático al nivel de la lesión se refiere al dolor con estas características, y se presenta en un patrón segmentario o dermatómico entre dos segmentos por encima o por debajo del nivel de la lesión (Fig. 66.2). Este tipo de dolor también es referido como dolor segmentario, de la zona transicional, de la zona límite, de la zona final, de la zona circunferencial, nombres que reflejan su localización característica en los dermatomas cercanos al nivel de la lesión. Se asocia con frecuencia con alodinia o hiperestesia de los dermatomas afectados.

El dolor neuropático al nivel de la lesión puede ser debido a lesión bien de las raíces nerviosas o de la propia médula espinal. El dolor procedente de la lesión de una raíz nerviosa suele ser unilateral y sugerido por características como un aumento de dolor en relación con los movimientos de la columna. El dolor puede ser debido a lesión directa de la raíz nerviosa durante la lesión inicial, o puede ser secundario a inestabilidad de la columna e invasión por material facetario o discal. Pueden existir alteraciones electromiográficas o de los potenciales evocados somatosensoriales. El diagnóstico está asistido por radiografías, TC, o evidencia por RM de la compresión de la raíz nerviosa en el foramen por hueso o disco que se correlaciona con la localización del dolor. Si el dolor está asociado con inestabilidad, la estabilización proporcionará alivio. Si está asociado con la presencia de hueso o disco en el orificio neural, la descompresión quirúrgica normalmente es efectiva.

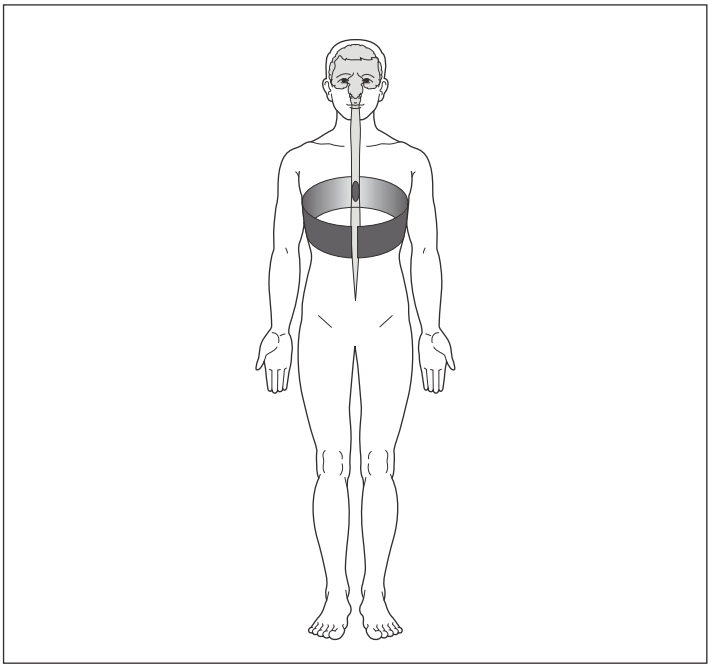


Fig. 66.2•Patrón típico de dolor neuropático a nivel tras LME en T7. El sombreado oscuro representa la distribución del dolor.

En el pasado, el dolor que aparecía al nivel de la lesión y que tenía características de dolor radicular con frecuencia se clasificaba como radicular, incluso en ausencia de evidencia definitiva de lesión de la raíz nerviosa. Sin embargo, el dolor neuropático segmentario puede aparecer en ausencia de lesión de la raíz nerviosa, y puede ser debido a patología de la médula espinal más que de la raíz nerviosa. En modelos animales de LME, los animales que tienen una lesión confinada a la médula espinal sin afectación de la raíz presentan conductas dolorosas que son parecidas a las observadas en pacientes con dolor neuropático a nivel de la lesión (Hao et al 1992, Yezierski et al 1998). Aunque este tipo de dolor puede ser difícil de distinguir del dolor de la raíz nerviosa sobre la base de los descriptores, es importante porque los mecanismos subyacentes y, por tanto, el tratamiento puede ser diferente.

El dolor neuropático a nivel normalmente no responde a los opiáceos. pero sí puede responder a medicaciones que alivian el dolor neuropático, como anticonvulsivos y antidepresivos. Los bloqueos de raíces nerviosas epidurales o somáticos que anestesian el área dolorosa pueden aliviar el dolor, aunque de forma no sostenida. Las lesiones de la zona de entrada de la raíz posterior pueden aliviar este dolor, quizá por su efecto de rizotomía posterior o por ser un análogo de la cordectomía distal que eleva el nivel sensitivo a la parte superior de la región dolorosa.

La siringomielia debería considerarse siempre en el paciente que tiene un inicio retardado del dolor segmentario, especialmente cuando hay un nivel creciente de pérdida sensitiva. La pérdida de sensación dolorosa y térmica es característica, pero pueden estar afectadas todas las funciones sensitivas y motoras. Nashold (1991) registra que el 65% de un grupo de pacientes parapléjicos que tuvieron un inicio retardado del dolor presentaron una siringomielia, con un promedio de inicio de 6 años tras la lesión espinal inicial. Los pacientes describen un dolor constante, urente, que puede estar asociado con alodinia o hiperalgesia. El diagnóstico se establece por RM. El tratamiento más efectivo para la cavidad siringomiélica es la liberación quirúrgica de la cicatriz aracnoidea al nivel de la lesión, de manera que exista flujo libre del líquido cefalorraquídeo alrededor de la médula espinal. El tratamiento de la cavidad insertando un tubo de drenaje que vaya al espacio subaracnoideo o a la cavidad peritoneal no proporciona tan buenos resultados a largo plazo. Incluso aunque la cavidad pueda colapsarse, en este caso no siempre se obtiene alivio del dolor. Los fármacos utilizados para el dolor neuropático, como se describió anteriormente, pueden ser de ayuda cuando el dolor siringomiélico persiste tras el colapso de la cavidad.

Una variante importante de dolor neuropático a nivel de la lesión se observa tras una lesión de la cola de caballo. Existen varias etiologías potenciales para el dolor tras esta lesión. Primero, la médula espinal puede estar significativamente desaferenciada, provocando cambios en la conectividad central y la actividad neuronal, que causarían dolor. Segundo, las raíces lesionadas de la cola de caballo serían activadas espontáneamente y generarían señales que son interpretadas como dolor. La aracnoiditis que sigue a la lesión principal de la cola de caballo puede limitar el movimiento normal de las raíces nerviosas y provocar una irritación mecánica de las raíces con movimientos muy ligeros. Tercero, los estímulos periféricos conducirían a una actividad anómala en el lugar de la lesión axonal. El dolor es referido en los dermatomas lumbares inferiores y sacros y, normalmente, se describe como urente, punzante y caliente. Es constante, pero puede fluctuar con la actividad o la activación autónoma.

Dolor neuropático por debajo de la lesión

Este tipo de dolor, que también es referido como síndrome de disestesia central, dolor central, dolor fantasma o dolor por desaferenciación, se presenta con dolor espontáneo y/o evocado que, a menudo, se presenta difusamente caudal al nivel de la LME (Fig. 66.3). Está caracterizado por sensaciones de quemazón, malestar, pinchazo o corrientes eléctricas, con frecuencia con hiperalgesia, y se desarrolla tras algún tiempo de la lesión inicial. Es constante, pero puede fluctuar con el estado de ánimo, la actividad, las infecciones u otros factores, y no está relacionado con la posición o la actividad. Los ruidos bruscos o los movimientos de sacudida pueden desencadenar este tipo de dolor. Las diferencias en la naturaleza del dolor neuropático por debajo de la lesión pueden ser aparentes en los pacientes con lesiones completas e incompletas. Ambas lesiones, completas y parciales, pueden estar asociadas con el dolor difuso, urente, que parece estar asociado con la lesión del tracto espinotalámico.

Sin embargo, es más probable que las lesiones incompletas tengan un componente alodínico, debido a la escasez de tractos conductores de sensaciones táctiles.

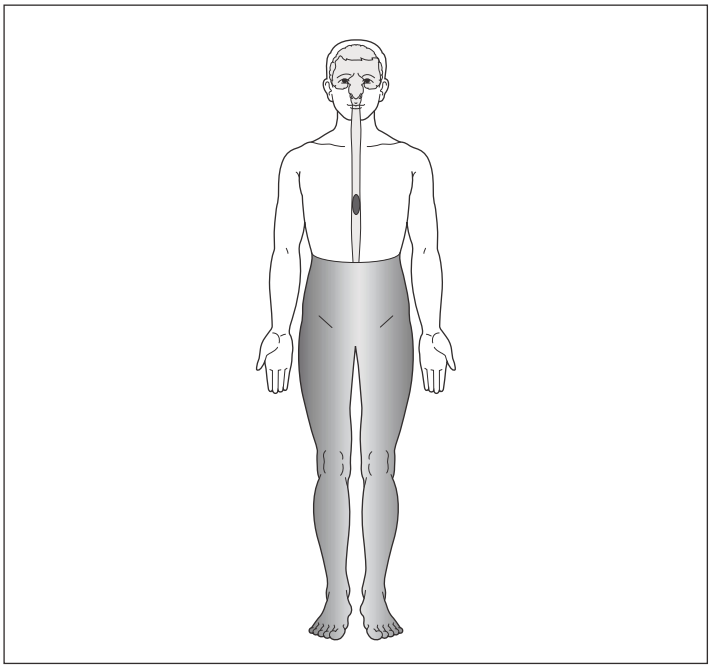


Fig. 66.3•Patrón típico de dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión tras LME en T7. El sombreado oscuro representa la distribución del dolor.

Aunque es difícil en muchos estudios señalar tipos de dolor para categorías específicas, parece que de todos los tipos de dolor, el dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión es el más difícil de tratar con éxito (Bonica 1991). Alrededor de un tercio de pacientes con LME se quejan de dolor persistente (Siddall et al 2003). Un fenómeno de doble lesión que ocurre en pacientes con lesiones de la médula cervical o torácica que desarrollaron signos de neurosis motora inferiores en los segmentos lumbosacros también ha sido descrito, y puede estar presente en la persona que presenta este tipo de dolor (Beric 1987).

El dolor por debajo del nivel de la lesión responde escasamente a los opioides orales u otros fármacos. Puede responder a los opioides intratecales, o a una combinación de bupivacaína intratecal, clonidina y opioides, cuando las vías sistémicas no son eficaces. Los procedimientos quirúrgicos como la cordotomía o cualquier otro procedimiento ablativo raramente son eficaces, y es improbable que respondan a la estimulación de la médula espinal o cerebral.

Sensaciones fantasma

Otra alteración de la función sensitiva tras una LME son las sensaciones fantasma. Aunque no dolorosas, algunas veces son molestas para el paciente, y con frecuencia infravaloradas. Sin embargo, los estudios de prevalencia indican que alrededor del 90% de pacientes describen sensaciones anómalas en la zona de la pérdida sensitiva (Berger & Gerstenbrand 1981, Siddall & McClelland 1999). Estas manifestaciones pueden variar desde simples sensaciones de hormigueo o presión hasta sensaciones complejas que incluyen ilusiones sensitivas posicionales, de movimiento y funcionales, como micción y orgasmo (Berger & Gerstenbrand 1981, Siddall & McClelland 1999). Estas complejas sensaciones fantasma son menos frecuentes que las sensaciones simples, pero son experimentadas por alrededor del 60% de pacientes con LME. Los mecanismos responsables de las sensaciones fantasma son desconocidos, pero se ha sugerido que son debidas a una «impresión» sensitiva en el momento de la lesión (Berger & Gerstenbrand 1981, Ettlin et al 1980). Ello puede estar relacionado también con sensaciones confortables o familiares prelesionales (Siddall & McClelland 1999).

Aspectos psicológicos del dolor

Como debería esperarse, la LME da lugar a una disrupción psicológica significativa. El dolor persistente tras una LME está asociado con más síntomas depresivos y con la percepción de más ansiedad (Rintala et al 1999). También existe una fuerte relación entre dolor, espasticidad, «sensaciones anómalas no dolorosas» y tristeza (Widerström-Noga et al 1999). Sin embargo, la prevalencia y gravedad de la disrupción no es tan alta como muchos médicos predicen, y en aquellos que presentan morbilidad psicológica, muchos vuelven a límites normales dentro del primer año después de la lesión.

No hay duda de que los factores psicológicos tienen una gran importancia en la experiencia y expresión del dolor. Verdaderamente, la discapacidad asociada al dolor crónico es altamente probable que esté relacionada primariamente con factores psicosociales. También es posible que la totalidad de las conductas dolorosas del paciente estén relacionadas con factores afectivos o ambientales, pero esto ciertamente no es frecuente. Algunos han incluido el psicológico o psicógeno como un tipo de dolor que aparece tras una LME. Sin embargo, la aplicación de una etiqueta psicológica al dolor puede no ser de ayuda. Más bien, los factores psicológicos deberían ser considerados como una contribución a cualquiera de estos dolores, más que considerar el «dolor psicógeno» como una entidad en sí misma. Contrariamente, el dolor por sí mismo también tiene un impacto sobre el estado psicológico y la calidad de vida (Lundqvist et al 1991, Rintala et al 1999, Westgren & Levi 1998), y cualquier paciente con dolor tras una LME puede beneficiarse de la aplicación de estrategias de tratamiento psicológico (Summers et al 1991).

MECANISMOS

Dolor nociceptivo

Los mecanismos del dolor de la LME deben considerarse en el sistema de la taxonomía descrita anteriormente. Primero, una LME aguda se asocia con frecuencia con una lesión extensa de estructuras somáticas profundas, como huesos, articulaciones, discos, ligamentos y músculos. Las energías generadas por cualquiera de estas estructuras pueden dar lugar a dolor nociceptivo. A largo plazo, el sobreuso, los espasmos y problemas posturales también pueden dar lugar a dolor nociceptivo. Igualmente, el dolor nociceptivo puede proceder de la estimulación de nociceptores viscerales. Los mecanismos subyacentes de los dolores musculoesqueléticos y viscerales son similares a los de la gente sin LME y se describen bien en otros capítulos de este libro.

Sin embargo, mientras los mecanismos subyacentes del dolor nociceptivo procedente de estructuras somáticas y viscerales son relativamente bien comprendidos, los mecanismos precisos responsables de la presencia de dolor neuropático por LME no están claros. Aunque no sólo para el LME, los mecanismos subyacentes del dolor neuropático de la LME (dolor neuropático al nivel, y por debajo de la lesión) son más específicos de la condición y, por tanto, serán valorados con más detalle. Como con los dolores musculoesqueléticos y viscerales, las condiciones de dolor neuropático por encima del nivel de la lesión, así como los síndromes de compresión del nervio periférico y de dolor regional complejo, no son solamente de LME, y nuevamente se refiere al lector a los capítulos adecuados de este libro.

Dolor neuropático

El dolor neuropático por LME puede aparecer como resultado de una fisiopatología a tres amplios niveles: periférico, espinal y supraespinal. La lesión de las estructuras espinales puede dar lugar a una invasión de las raíces nerviosas, introduciéndose en la médula espinal. Esto puede llevar a la generación de impulsos en los aferentes primarios y a la producción de dolor radicular a nivel del dolor neuropático. Los mecanismos responsables de este tipo de dolor son similares, si no idénticos, a los mecanismos subyacentes de otras condiciones en las que el dolor neuropático periférico aparece tras una lesión de las raíces nerviosas.

Sin embargo, el dolor neuropático a nivel de la lesión, puede ser dependiente de la presencia de un generador espinal. Se han reportado varios casos de bloqueos espinales con anestésico local en pacientes con dolor por LME que describen una abolición completa (aunque temporal) del dolor con bloqueo sensitivo por encima del nivel de la lesión (Davis 1954, Loubser & Clearman 1993). Por tanto, la mayoría de pacientes con evidencia de obstrucción del canal espinal, en los que no se lograría un bloqueo sensitivo por encima del nivel de la LME, tuvieron pequeños o ningún cambio en su dolor. Esta posibilidad de bloqueo con anestésico local para aliviar el dolor neuropático tras una LME condujo a la proposición de que existía un foco irritado o un generador de dolor neural que estaba localizado en la médula espinal, en la parte distal del segmento proximal de la médula espinal. Esto fue apoyado por un caso en el que los registros electrofisiológicos demostraron una actividad neuronal espontánea anómala en las células, justo por encima del nivel de la lesión en un hombre con una LME lumbar alta (Loeser et al 1968).

Estas observaciones clínicas han sido apoyadas, en algún punto, por investigaciones ulteriores que han utilizado modelos animales de dolor por LME. En un estudio anterior, Loeser & Ward (1967) encontraron actividad espontánea anómala en la médula espinal próxima al nivel de la lesión, la cual ayudaría a confirmar el concepto de un generador de dolor neural en la médula espinal. Desde entonces, se han desarrollado varios modelos animales de dolor neuropático por LME en los que se induce una LME por transección medular completa o parcial (Christen-

sen et al 1996, Levitt & Levitt 1981, Vierck & Light 1999), irradiación a la médula (Hao et al 1991, Xu et al 1992), inyecciones intraespinales excitotóxicas de quiscualato (Yezierski & Park 1993), y por contusión (Hubscher & Johnson 1999, Hulsebosch et al 2000, Lindsey et al 2000, Siddall et al 1995). Aunque no idénticos, estos modelos dan lugar a hechos conductuales variables pero similares, sugestivos de dolor neuropático, como un aumento de sensibilidad a la estimulación mecánica y térmica, y sobreprotección. Estos cambios de conducta sugestivos de dolor e hiperestesia se producen predominantemente, aunque no exclusivamente, en los dermatomas cercanos al nivel de la LME. Considerablemente, los animales en los que son utilizados estos modelos mostraron rasgos conductuales de dolor neuropático al nivel de la lesión, incluso cuando los exámenes histológicos no mostraban evidencias de lesión de la raíz nerviosa (Hao et al 1991, Yezierski & Park 1993). Así, el dolor neuropático, por lo menos en algunos pacientes, puede ser debido a un generador espinal, más que a un generador periférico.

Los cambios fisiológicos y bioquímicos fundamentales de estas conductas han sido investigados en varios modelos. Registros electrofisiológicos de neuronas de la médula espinal en tales animales demuestran un aumento de respuesta a estímulos periféricos, un aumento en el nivel de la actividad neuronal basal, y una duración incrementada de respuestas tras la descarga después del cese de un estímulo (Christensen et al 1996, Drew et al 2001, Hao et al 1992, Hoheisel et al 2003, Yezierski & Park 1993). Se ha sugerido que los cambios en la respuesta neuronal descrita pueden ser debidos a la alteración de los procesos inhibitorios normales en la médula espinal afectando a opioides, monoaminas, GABA y glicina.

Un traumatismo de la médula espinal da lugar a una cascada de lesiones que incluyen componentes excitotóxicos, neuroquímicos e inflamatorios. Esta cascada de lesiones puede afectar a las neuronas inhibitorias y, por tanto, a la producción y liberación de neurotransmisores inhibidores. Muchos de los objetivos de la búsqueda han sido sobre la interferencia de la inhibición GABAérgica. La transección de la médula espinal da lugar a una disminución a largo plazo en la unión del $GABA_B$ en el asta dorsal superficial, la cual puede persistir durante varias semanas. En el modelo isquémico de dolor neuropático por LME, la hipersensibilidad está asociada con una inmunorreactividad reducida al GABA en la médula espinal, y puede reducirse mediante la activación de los receptores $GABA_B$ por la administración de baclofeno. Alternativamente, la inhibición puede estar disminuida debido a la acción de sistemas antiopioides como la colecistocinina.

También ha sido propuesto que el dolor puede ser debido a un aumento de los efectos excitatorios, con un aumento en la actividad excitatoria glutamatérgica en receptores NMDA y no NMDA, receptores glutamato metabotrópicos. Una sobrerregulación del canal del sodio $Na_v1.3$ sensible a la tetrodotoxina ha sido demostrada también en neuronas sensitivas de segundo orden del asta dorsal de ratas con LME por contusión, y esta sobrerregulación puede ser la base de la hiperexcitabilidad neuronal y del dolor (Hains et al 2003). También como los cambios farmacológicos y funcionales, la lesión de la médula espinal puede dar lugar a cambios anatómicos o morfológicos que producen dolor. Tras una hemisección, existen varios cambios que parecen reflejar intentos de reorganización anatómica en la médula espinal, con fibras en crecimiento que contienen péptido relacionado con el gen de la calcitonina desde su región normal de terminación en la lámina superficial a la profundidad del asta dorsal (láminas III y IV) (Christensen & Hulsebosch 1997). Este crecimiento de fibras terminales parecía estar relacionado con las conductas dolorosas, y debería ser atenuado mediante la aplicación de factor de crecimiento antinervio, sugiriendo un posible abordaje terapéutico.

Aunque prometedor e intuitivamente atrayente, el concepto de un generador espinal no siempre fue apoyado por la evidencia de la observación clínica. El bloqueo anestésico local espinal no siempre es efectivo en el alivio del dolor, a pesar de la presencia de un bloqueo sensitivo demostrado por encima del nivel de la lesión. Más notablemente, Melzack & Loeser (1978) describieron un grupo de pacientes con dolor neuropático por LME que continuó a pesar del bloqueo periférico, simpático, espinal, e incluso extirpación quirúrgica de segmentos medulares por encima del nivel de la lesión. Estos hallazgos sugirieron la posibilidad que el dolor neuropático en algunos pacientes puede ser debido a un generador en estructuras supraespinales.

Si están involucradas estructuras supraespinales, ¿cuáles son las candidatas más probables? La evidencia más fuerte apunta a anomalías de la función talámica. El dolor neuropático por LME por debajo del nivel de la lesión ha sido observado extensamente como dependiente de una desaferenciación parcial de dianas espinotalámicas rostrales predominantemente (Bowsher 1996, Defrin et al 2001) con relativa preservación de la función de la columna dorsal (Beric et al 1988). Estudios electrofisiológicos en humanos han demostrado que neuronas talámicas en pacientes con LME con dolor que no tienen un campo receptivo discernible, y que por tanto han perdido sus conexiones, tienen patrones de actividad anómalos, incluyendo tasas altas de descargas espontáneas (Jeanmonod et al 1993, Lenz et al 1989), aunque se ha sugerido que la presencia de una única descarga neuronal talámica no es suficiente para la existencia de dolor (Radhakrishnan et al 1999).

Nuevas evidencias de ambos registros extracelulares en un modelo de dolor de LME por contusión (Gerke et al 2003) y magnetoencefalografía en pacientes con dolor por LME (Llinas et al 1999) demuestran que la LME está asociada con un incremento en la proporción de neuronas talámicas con disparo oscilatorio de baja frecuencia. Esto sugiere que el desarrollo de dolor neuropático puede ser, como mínimo, parcialmente dependiente de una disritmia talamocortical subyacente. La RM espectroscópica del tálamo en pacientes con dolor tras LME ha demostrado una correlación entre intensidad del dolor y concentraciones de N-acetil aspartato y mioinositol en el tálamo, con una disminución significativa en el N-acetil aspartato talámico en aquellos con dolor (Pattany et al 2002). Estos hallazgos proporcionan un nuevo apoyo a la sugerencia de una alteración en la función talámica en los pacientes con dolor neuropático por LME.

Los estudios realizados utilizando modelos animales proporcionan nueva información, observando anomalías a nivel supraespinal. Se ha demostrado que la sección transversal de los haces espinotalámicos da lugar a un incremento dependiente de NMDA de las respuestas neuronales talámicas espontáneas y evocadas, y un aumento en el tamaño de los campos receptivos (Koyama et al 1993, Weng et al 2000). Aunque ha sido demostrado un incremento de la excitación mediante la activación de receptores NMDA, una disfunción GABAérgica con una reducción consecuente en el proceso inhibitorio normal también puede ser la base de un procesamiento talámico anómalo. Las lesiones en la columna dorsal y espinotalámicas en primates dan lugar a una disminución significativa en el número de axones terminales y dendritas interneurona que contienen GABA en la región desaferenciada del tálamo ventrobasal (Ralston et al 2000). Por tanto puede ser que neuronas sensitivas en el sistema nervioso central muestren estos cambios tras una LME y actúen como mecanismo de generación y amplificación del dolor.

La magnitud por la que tales cambios supraespinales son dependientes de descargas ascendentes anómalas continuas no está clara. Sin embargo, existe una evidencia creciente de que se producen cambios fisiopatológicos a niveles periférico, espinal y supraespinal, y cualquiera de ellos o todos pueden contribuir al desarrollo de dolor neuropático por LME (Fig. 66.4).

EVALUACIÓN DEL PACIENTE

La valoración de cada paciente con LME y dolor crónico requiere una historia detallada que describa el inicio del dolor y su cualidad, distribu-

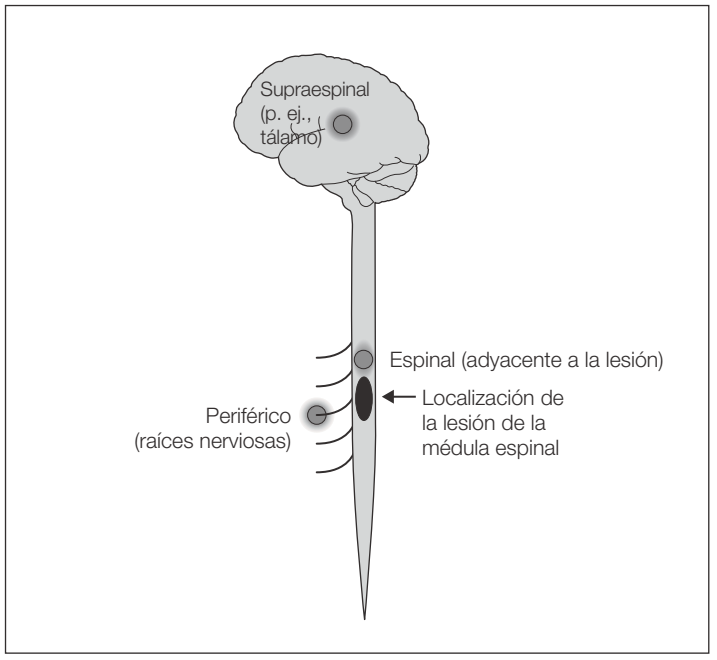


Fig. 66.4•Localizaciones posibles (periférica, espinal y supraespinal) de actividad neuronal anómala que pueden ser responsables del dolor tras LME. Las posibles causas de actividad anormal son una excitación aumentada (canales del sodio, receptores de glutamato ionotrópicos y receptores de glutamato metabotrópicos), una inhibición disminuida (GABA, opioide, colecistocinina, monoaminas y, posiblemente, glicina), y cambios morfológicos («redistribución»).

ción y factores de mejoría o agravantes. También es importante averiguar cómo han influido en el dolor las intervenciones quirúrgicas y los tratamientos. La exploración física debe describir precisamente el estado neurológico del paciente. Si éste es cambiante, la relación con el dolor también debería determinarse. La estabilidad de la columna lesionada debe determinarse mediante historia, exploración física y estudios de imagen. Los estudios electrodiagnósticos pueden ser útiles en la determinación de los niveles exactos de la lesión del sistema nervioso y la función nerviosa periférica específica, cuando se indican. Los bloqueos nerviosos diagnósticos también deben ayudar a delinear el nivel de una lesión dolorosa. Sobre la base de la historia, exploración física y estudios apropiados de imagen y eléctricos, debería ser posible clasificar el tipo de dolor como se describió anteriormente. La asignación del paciente a uno o más de estos tipos de dolor permitirá una planificación y ejecución óptima del tratamiento.

TRATAMIENTO

Introducción

Se expone aquí un resumen de los tratamientos utilizados para el dolor por LME, con especial atención a los estudios que son controlados aleatorios (v. Tabla 66.2 para un resumen de estudios controlados aleatorios de tratamientos farmacológicos). Lamentablemente, pocos de los tratamientos utilizados en el tratamiento del dolor tras una LME han sido valorados en este modo. Se revisan brevemente los tratamientos utilizados para el dolor musculoesquelético. Muchos de los tratamientos utilizados para este tipo de dolor son similares a los que se aplican para otros tipos de dolor musculoesquelético y, por tanto, no se explican con detalle. Por tanto, el enfoque principal serán los tratamientos que son más específicos de la LME, como el dolor neuropático por LME. Aunque se utilizan tratamientos similares en otros tipos de dolor neuropático, se revisarán aquí evidencias de estudios en poblaciones específicamente con LME.

Tratamiento farmacológico

Analgésicos

Los analgésicos simples y los AINE son útiles para el dolor musculoesquelético pero, debido a su mecanismo de acción, en general son ineficaces en el tratamiento del dolor neuropático. Algunos pacientes con dolor neuropático por LME pueden responder a los opioides sistémicos y, en un estudio cruzado controlado (Eide et al 1995), el agonista del receptor opioide μ alfentanilo produjo un alivio significativo del dolor neuropático por LME continuo y evocado, con pocos efectos secundarios. Igualmente, en otro estudio controlado aleatorio, la administración intravenosa de morfina produjo un alivio significativo de la alodinia inducida por el roce, aunque tuvo mucho menos efecto sobre el dolor espontáneo. Sin embargo, normalmente es difícil obtener alivio satisfactorio del dolor neuropático por LME con opioides orales, y los resultados a largo plazo son generalmente decepcionantes (Attal et al 2002).

La administración de opioides espinales ha demostrado ser efectiva en algunos pacientes. Un estudio cruzado doble ciego no aleatorio encontró que la morfina epidural (5 mg) tuvo un «efecto de alivio del dolor» en 5 de 14 pacientes con dolor neuropático tras LME (Glynn et al 1986). Utilizando la vía intratecal, la administración continua de morfina puede dar lugar a una mejoría tanto en el dolor como en la espasticidad (Fenollosa et al 1993). Seis pacientes en este estudio estaban vivos a los 3 años de seguimiento, y ninguno de ellos desarrolló dependencia ni un grado significativo de tolerancia.

Agonistas α-adrenérgicos

La clonidina administrada por vía espinal, sola o en combinación con morfina, también puede ser efectiva para el control del dolor neuropático por LME. En un estudio, la clonidina administrada por vía epidural fue hallada más efectiva que la morfina para el alivio del dolor en pacientes con dolor por LME (Glynn et al 1986). En un estudio cruzado doble ciego, no aleatorio, 10 de 15 pacientes tuvieron «un efecto de alivio del dolor» tras la clonidina epidural (150 μg; Glynn et al 1986). Las combinaciones de clonidina con otros agentes también pueden ser efectivas. Un estudio aleatorio placebo controlado demostró que una combinación de morfina intratecal y clonidina produjo un alivio significativo del dolor neuropático por LME comparado con placebo salino (Siddall et al 2000b). Sin embargo, solamente 7 de 15 pacientes tuvo un alivio del 50% o más de su dolor.

Antidepresivos

Existe un número anecdótico de informaciones sobre que los antidepresivos tricíclicos pueden ser efectivos para el dolor neuropático por LME (Donovan et al 1982, Heilporn 1977), aunque algunas veces ha sido asumido que este efecto es debido a los efectos sobre la alteración del humor de estos fármacos. El supuesto mecanismo de acción es conocido por su capacidad de inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina, y, por tanto, aumentar los mecanismos de inhibición del dolor. Sin embargo, tienen un número de acciones, que incluyen la estabilización de la membrana; efectos sobre receptores muscarínicos, colinérgicos, histaminérgicos y α-adrenérgicos; y un efecto bloqueante de los receptores NMDA.

A pesar del amplio uso de los antidepresivos, existen pocos estudios que documenten la eficacia en el tratamiento del dolor neuropático por LME. Incluso los mejores estudios, que utilizan un diseño controlado aleatorio, tienen resultados negativos. El primero de éstos encontró que la trazodona en dosis de 150 mg/día no produjo una diferencia significativa en el alivio del dolor cuando se comparó con placebo (Davidoff et al 1987b). El segundo examinó la efectividad de la amitriptilina, y no

Tabla 66.2• Estudios controlados aleatorios de tratamientos farmacológicos para el dolor neuropático por LME

Estudio	Tipo de dolor	Fármaco[a]	Duración del estudio, dosis	Número de pacientes	Diseño	Resultado	Número necesario para tratar (intervalo de confianza del 95%)[b]
Davidoff et al 1987b	Neuropático por debajo del nivel	Hidroclorato de trazodona	6 semanas, 150 mg/día	18	Paralelo	Trazodona = placebo	–
Cardenas et al 2002	Nociceptivo mixto y neuropático	Amitriptilina (*vs* benzotropina)	6 semanas, más de 125 mg/día	44	Paralelo	Amitriptilina = placebo[c]	–
Loubser et al 1991	Neuropático mixto	Lidocaína s.a	50-100 mg (titulado cada 5 min en fracciones de 25 mg)	21	Cruzado	Lidocaína > placebo	3,5 (1,8–37)
Attal et al 2000	Neuropático mixto	Lidocaína i.v.	5 mg/kg (más de 30 min)	10	Cruzado	Lidocaína > placebo[d]	5 (1.6–∞)[e]
Chiou-Tan et al 1996	Neuropático mixto	Mexiletina	2-4 semanas, 450 mg/día	11	Cruzado	Mexiletina = placebo	–
Drewes et al 1994	Neuropático mixto	Valproato	2-3 semanas, dosis final 600-2.400 mg/día	20	Cruzado	Valproato = placebo	–
Finnerup et al 2002a	Neuropático mixto	Lamotrigina	2-9 semanas, dosis final 200-400 mg/día	22	Cruzado	Lamotrigina = placebo,	[12 (2–∞)[e]]
Eide et al 1995	«Dolor disestésico»	Ketamina i.v. o alfentanilo i.v.	Ketamina, bolo de 60 μg/kg + 6 μg/kg por min (17-20 min); alfentanilo, bolo de 7 μg/kg + 0,6 μg/kg por min (17-20 min)	9	Cruzado	Ketamina > placebo, alfentanilo > placebo, ketamina = alfentanilo	NA
Attal et al 2002	Neuropático mixto	Morfina i.v.	2 h, 9-30 mg en más de 20 min	15 (9)	Cruzado	Morfina = placebo	
Siddall et al 2000	Neuropático mixto	Morfina i.t. y/o clonidina i.t.	Morfina, bolo de 0,2-1,5 mg; clonidina, bolo de 50-100 μg o 300-500 μg (en (en más de 6 h); combinación: mitad de cada dosis	15	Cruzado	Morfina = placebo, morfina + clonidina > placebo	7,5 (2,1–∞)[f] clonidina = placebo,
Herman et al 1992	«Dolor disestésico»	Baclofeno i.t.	Bolo de 50 μg	7	Cruzado	Baclofeno > placebo	NA
Canavero et al 1995	Neuropático	Propofol i.v.	Bolo de 0,2 mg/kg	8	Cruzado	Propofol > placebo	NA

[a] *i.t., intratecal; i.v., intravenoso; s.a., subaracnoideo.*
[b] *NA, no disponible del artículo.*
[c] *Basado en todos los sujetos en estudio.*
[d] *Basado en todos los sujetos en estudio (LME y AVC).*
[e] *Basado en los sujetos con LME.*
[f] *Número necesario para tratar con la combinación de morfina y clonidina.*
(Reproducido de Finnerup et al 2002b.)

encontró diferencias significativas en el alivio del dolor ni otros resultados, comparado con el placebo activo benzotropina (Cardenas et al 2002). Sin embargo, solamente el 55% de los sujetos tenían dolor neuropático, y a pesar de la falta de diferencias significativas entre grupos, el 18% de los pacientes eligió seguir con el fármaco tras la finalización del estudio.

Varios estudios no controlados han examinado la efectividad de los antidepresivos en combinación con otros fármacos. En un estudio, 5 de 11 pacientes con dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión obtuvieron una mejoría sustancial tras la utilización del antidepresivo tricíclico melitracén en combinación con el fármaco antagonista de la dopamina y antipsicótico flupentixol (Heilporn 1977). En una serie de casos se informó que la amitriptilina en combinación con otros tratamientos –clonazepam, AINE, estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS), 5-hidroxitriptófano, y estimulación de la médula espinal– fue efectiva en aliviar el dolor neuropático tras LME (Fenollosa et al 1993). Tres estudios informaron del uso de una combinación de un antidepresivo y un antiepiléptico. Dos informaron que la utilización de carbamazepina con amitriptilina es más efectiva que la utilización de estos agentes solos, en el tratamiento del dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión (Erzurumlu et al 1996, Sandford et al 1992). El otro informó que la amitriptilina combinada con 600 mg de lamotrigina redujo el dolor continuo y paroxístico en un paciente con una siringomielia cervical (Canavero & Bonicalzi 1996).

Anticonvulsivos

La extrapolación de otros tipos de dolor relacionados con la lesión del sistema nervioso central o periférico ha llevado a una amplia utilización de fármacos anticonvulsivos, con algún éxito (Ness et al 1998, Sandford et al 1992). Su efecto es debido, probablemente, a la supresión de una actividad nerviosa aberrante a un nivel espinal o superior. Anecdóticamente, anticonvulsivos como la carbamazepina son más efectivos en el tratamiento del dolor neuropático por LME a nivel, particularmente cuando hay un componente cortante, de sacudida (Farkash & Portenoy 1986, Gibson & White 1971). Como se describió anteriormente, hay dos estudios de la eficacia de la carbamazepina en el tratamiento del dolor neuropático por LME (Erzurumulu et al 1996, Sandford et al 1992). Aunque ambos son positivos, la carbamazepina fue utilizada en conjunción con amitriptilina, y no hay estudios que examinen su eficacia como agente único.

Dos estudios controlados han sido publicados observando la utilización de anticonvulsivos para el tratamiento del dolor neuropático por LME. En el primer estudio, el valproato no produjo un efecto analgésico significativo comparado con el placebo, aunque la concentración y la dosis alcanzó un nivel alto (Drewes et al 1994). En el segundo estudio, se utilizó el nuevo anticonvulsivo lamotrigina, pero de nuevo no hubo diferencias significativas entre el fármaco activo y el placebo (Finnerup et al 2002a). Otros anticonvulsivos, como el clonazepam, también son utilizados, aunque la evidencia de su eficacia es limitada. La gabapentina se utiliza actualmente con frecuencia para el tratamiento del dolor neuropático tras una LME. Aunque empleado en muchos pacientes, la evidencia de los datos está limitada a registros de casos y revisiones retrospectivas de registros de pacientes (Ness et al 1998, To et al 2002).

Anestésicos locales

Los anestésicos locales actúan, probablemente, de manera similar a los anticonvulsivos por amortiguación de una actividad neuronal aberrante central. En dos estudios controlados aleatorios, la administración intravenosa de lidocaína produjo una mejoría significativa en los niveles de dolor comparado con placebo (Attal et al 2000, Backonja et al 1992). En uno de estos estudios, la lidocaína fue significativamente superior al placebo en la reducción de la intensidad del dolor mecánico espontáneo y evocado, pero no térmico, a los 45 minutos tras la inyección (Attal et al 2000). Lamentablemente, los resultados con la utilización de mexiletina oral han sido menos alentadores. En el estudio mencionado previamente (Attal et al 2000), 12 pacientes fueron tratados subsecuentemente con mexiletina oral, pero la mayoría tuvieron efectos secundarios molestos y poca mejoría (25%) en el alivio del dolor. Otro estudio aleatorio controlado evaluó la mexiletina y no encontró un efecto significativo sobre el dolor neuropático por LME cuando se comparó con placebo (Chiou Tan et al 1996). La lidocaína también ha sido administrada intratecalmente, y en un estudio placebo controlado se encontró que era más efectiva que el placebo en el alivio del dolor constante (con más frecuencia, urente) o punzante, paroxístico al nivel o por debajo de la lesión en un grupo de pacientes con LME traumática (Loubser & Donovan 1991).

Antagonistas de receptores NMDA

Un estudio controlado aleatorio ha evaluado la eficacia de la infusión intravenosa de ketamina en el tratamiento del dolor neuropático por LME (Eide et al 1995). Este estudio encontró que la infusión intravenosa de ketamina (bolo de 60 μg/kg/min) dio lugar a una disminución significativa en los dolores neuropáticos evocados y espontáneos asociados con la LME. El efecto secundario más grave de la ketamina fue un molesto vértigo en un paciente.

Agonistas de los receptores GABA

Como se indicó previamente, la evidencia de estudios en animales experimentales apoyan el papel de una influencia inhibitoria disminuida de la neurotransmisión GABAérgica en el dolor neuropático por LME. El efecto del agonista del receptor GABA baclofeno sobre el dolor por LME ha sido valorado en un estudio controlado y algunos estudios no controlados. Hay buenas evidencias de que el baclofeno tanto oral como intratecal es efectivo para el alivio del dolor por espasmo muscular (Loubser & Akman 1996). Sin embargo, mientras las evidencias de estudios en animales apoyan su utilización para el tratamiento del dolor neuropático, los estudios clínicos no han sido tan positivos. Un estudio controlado que valoró el efecto del baclofeno intratecal agudo (50 μg) en el dolor crónico, «disestésico», y por espasmo muscular entre pacientes con espasticidad espinal encontró que el baclofeno suprimió significativamente el dolor neuropático espontáneo y evocado y por espasmo muscular, pero no influyó en el dolor inducido por pellizco y musculoesquelético (lumbar bajo) (Herman et al 1992). Otro estudio valoró el efecto de un bolo intratecal de baclofeno, en algunos pacientes con dolor neuropático por LME, informando de un alivio «sustancial» del dolor (Taira et al 1995). Sin embargo, en un estudio no controlado, mientras 5 de 6 pacientes tuvieron un alivio significativo de su dolor musculoesquelético, 7 de 12 pacientes con dolor neuropático no mostraron cambios significativos en la intensidad del dolor (Loubser & Akman 1996).

La administración intravenosa de propofol, un agonista del receptor $GABA_A$, ha sido informada como más efectiva que el placebo en el alivio del dolor neuropático en un estudio cruzado de 32 pacientes, incluyendo 8 con dolor neuropático por LME (Canavero et al 1995).

Bloqueo anestésico

El bloqueo anestésico a varios niveles puede ser útil en la disminución del dolor tras una LME. Esto puede incluir la utilización del bloqueo simpático, epidural o espinal. Como se mencionó anteriormente, hay evidencias anecdóticas de que los bloqueos espinales dan lugar a una desaparición del dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión (Davis 1954, Loubser & Clearman 1993), y la lidocaína intratecal puede producir un alivio significativo del dolor neuropático por LME (Loubser & Donovan 1991). Sin embargo, el alivio del dolor solamente es temporal, y no hay evidencia de

que incluso bloqueos con anestésicos locales den lugar a un alivio a largo plazo del dolor. Los resultados del bloqueo simpático también son decepcionantes. Por tanto, aunque posiblemente útil como un procedimiento diagnóstico en la valoración del dolor visceral, el bloqueo simpático tiene un papel limitado en el tratamiento del dolor neuropático por LME.

La inyección de toxina botulínica es otro tratamiento que ha atraído interés recientemente y puede ser útil para el tratamiento del dolor asociado con espasmo muscular (O'Brien 2002).

Técnicas de estimulación

Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea

La evidencia de la eficacia de la TENS en el tratamiento de dolor por LME es limitada, y no hay estudios controlados disponibles. Los resultados han sido contradictorios. Algunos pacientes con dolor neuropático al nivel de la lesión pueden lograr algún alivio con la estimulación en el área del dolor y sensibilidad parcial. En un estudio, 7 de 11 pacientes con LME (6 de los cuales tenían dolor a nivel de la lesión) siguieron sintiendo alivio del dolor a los 3 meses, aunque no están disponibles datos de seguimiento más prolongados (Eriksson et al 1979). En otro estudio, pareció que la TENS fue más efectiva en controlar el dolor en el lugar de la lesión, más que en el dolor radicular o en el dolor neuropático difuso por debajo del nivel de la lesión (Davis & Lentini 1975). Sin embargo, no está claro por qué muchos de ellos con dolor a nivel de la lesión tenían dolor musculoesquelético. Otro estudio informó de la falta de éxito en el tratamiento del dolor neuropático a nivel de la lesión, que en este caso se pensó que era debido a afectación de la raíz nerviosa, pero sin descripción de cómo se identificó esto (Heilporn 1977).

No han sido señalados efectos secundarios de la TENS. La utilización a largo plazo de la TENS puede asociarse con disinergia postural del detrusor en algunos pacientes tetrapléjicos. Por tanto este posible efecto secundario necesita ser considerado en este grupo de pacientes.

Estimulación de la médula espinal

La estimulación de la médula espinal puede ser efectiva en algunos pacientes con dolor neuropático por LME, aunque esto puede ser dependiente del tipo de lesión y del tipo de dolor. En contraste con su utilización en el dolor neuropático periférico, es difícil en muchos casos obtener parestesias en el área del dolor. Hay informes de que la estimulación medular puede ser más útil si la lesión de la médula espinal es incompleta (Cioni et al 1995). La eficacia también puede depender del tipo de dolor. La estimulación de la médula espinal parece ser más efectiva en el dolor neuropático por LME a nivel, que por debajo de la lesión. Otros han informado un aumento de eficacia basado en la descripción del dolor, aunque esto algunas veces es contradictorio. En el estudio de Cioni (Cioni et al 1995), solamente 1 de 15 pacientes que se quejaban de dolor urente refirieron un alivio de más del 50% (Eriksson et al 1979). Por otro lado, Nashold & Friedman (1972) estudiaron 20 pacientes con dolor crónico intratable que tenían implantes en la columna dorsal, y encontraron que el dolor urente debido a la lesión del sistema nervioso central era aliviado con mayor frecuencia. Siete pacientes tenían LME, y de éstos dos tuvieron un buen efecto, tres bueno, y dos un efecto escaso (Nashold & Friedman 1972). En otro estudio, 35 pacientes con dolor central causado por lesiones en la médula espinal recibieron estimulación de la médula espinal. La estimulación dio lugar a disminución del dolor en el 36% de los pacientes con dolor continuo, ninguno de los pacientes con dolor intermitente (normalmente, como sacudidas), y en el 16% de los pacientes con dolor evocado (alodinia, hiperpatía o hiperestesia) (Tasker et al 1992).

Existen pocos datos a largo plazo sobre la eficacia de la estimulación de la médula espinal en pacientes con dolor por LME. La evidencia de series de casos sugiere que la estimulación de la médula espinal puede ser efectiva inicialmente en el 20-75% de pacientes seleccionados, pero la eficacia a largo plazo desciende al 10-40% (Cioni et al 1995, Richardson et al 1980).

Estimulación cerebral

La estimulación eléctrica del tálamo (Hosobuchi 1986), sustancia gris periventricular (Hosobuchi 1986), cápsula interna (Hosobuchi 1986) y corteza motora (Nguyen et al 1999) ha sido utilizada para el tratamiento del dolor neuropático por LME, y puede ser beneficiosa cuando todo ha fallado (Kumar et al 1997). El tipo de dolor en estos artículos fue, generalmente, dolor neuropático por debajo de la lesión y, así como con la estimulación de la médula espinal, es difícil obtener parestesias en la región del dolor (Hosobuchi 1986). La mayoría de informaciones de tratamiento de dolor neuropático por LME con estimulación cerebral están contenidas en series recogidas de varias patologías, y algunas veces es difícil extraer información. Los datos acumulados de seis estudios (series de casos y registros de casos) demuestran alivio precoz en algunos pacientes, pero la eficacia a largo plazo suele ser escasa (6 meses a 15 años) (Hosobuchi 1986, Kumar et al 1997, Nguyen et al 1999).

Procedimientos quirúrgicos

Los procedimientos ortopédicos y neuroquirúrgicos que estabilizan la columna inmediatamente después de un traumatismo y descomprimen las raíces comprimidas pueden ser muy efectivos en la eliminación de los dolores de la inestabilidad o compresión radicular. La cirugía descompresiva con lisis de las adherencias en la zona de la LME también es efectiva en el tratamiento de la siringomielia, aunque el dolor asociado con esta patología puede seguir incluso aunque la cavidad esté colapsada. Varios procedimientos quirúrgicos ablativos han intentado proporcionar alivio a pacientes con dolor neuropático por LME. Estos procedimientos ablativos en la médula espinal incluyen cordotomía, cordectomía y mielotomía en la línea media (comisural). Sin embargo, actualmente se ha reconocido que el éxito de estos distintos procedimientos con frecuencia es desesperanzador, y varía según la naturaleza del dolor (Tasker et al 1992). La cirugía ablativa, incluyendo cordotomía, cordectomía distal y talamotomía, y la administración intratecal de agentes como el fenol y el alcohol, tienen una baja probabilidad de éxito en el dolor neuropático por LME por debajo de la lesión. A pesar de esto, dos procedimientos tienen un papel limitado en el tratamiento de dolor neuropático a nivel de la lesión. Éstos son las lesiones de la zona de entrada de la raíz dorsal (DREZ) y la cordectomía.

Lesiones de la zona de entrada de la raíz dorsal

Las DREZ que afectan dos o tres segmentos espinales han sido propuestas como efectivas en el tratamiento del dolor por LME (Edgar et al 1993, Nashold & Bullitt 1981, Sindou et al 2001). Se piensa que la eficacia es debida a la abolición de la actividad anormal en las neuronas del asta dorsal cerca del nivel de la lesión, la interrupción de las vías ascendentes del dolor o el reequilibrio de las fuerzas inhibitorias y excitatorias en una red sensitiva lesionada (Nashold & Bullitt 1981).

La eficacia registrada de las lesiones DREZ varía. La mayoría de estudios indican que el 50-85% obtienen un buen alivio (más del 50%) de su dolor (Nashold & Bullitt 1981, Sindou et al 2001). Sin embargo, los tiempos de seguimiento son variables, y aquellos estudios que tienen tiempos de seguimiento más largos (más de 6 años) están en la parte más baja de este rango. La excepción es una serie de casos que utilizaron microcoagulación asistida por ordenador, en la que el 92% de 46 pacientes tuvieron más del 50% de alivio del dolor durante el seguimiento (2 meses a 8 años; Edgar et al 1993).

Como en la estimulación de la médula espinal, la eficacia puede depender del tipo de dolor. Los que tienen un dolor radicular unilateral, dolor por cauda equina o intermitente, dolor neuropático a nivel de la lesión, es más probable que tengan un resultado favorable, mientras que los que tienen dolor sacro, continuo, difuso, distal o urente, o por siringomielia es menos probable que el resultado sea bueno (Edgar et al 1993, Nashold & Bullitt 1981, Sindou et al 2001).

Pueden aparecer varias complicaciones con las lesiones DREZ con todas las técnicas. Esto incluye la pérdida de función motora (Edgar et al 1993, Nashold & Bullitt 1981), la pérdida del control reflejo de la vejiga (Nashold & Bullitt 1981), la pérdida de líquido cefalorraquídeo (Edgar et al 1993, Sindou et al 2001), la pérdida de la propiocepción (Young 1990), las infecciones (Sindou et al 2001), el hematoma subcutáneo (Sindou et al 2001), la inestabilidad de la columna (Edgar et al 1993), los cambios en el nivel sensitivo o parestesias, e incluso un aumento en el dolor y disestesias.

Cordotomía

La cordotomía ha sido utilizada durante mucho tiempo como tratamiento del dolor neuropático por LME, con registros de buenos resultados en varias series de casos (Davis & Martin 1947, White & Sweet 1969). Una vez más, el procedimiento puede afectar a distintos tipos de dolor diferencialmente. Las complicaciones de la cordotomía incluyen nuevas pérdidas de fuerza muscular, espasticidad, un ascenso del nivel sensitivo o del nivel de hiperalgesia, dolor contralateral y disestesias, pérdida de función urinaria, y pérdida de la función de la preexcitación sexual. Por tanto, incluso cuando existe alivio del dolor, en un número de pacientes el dolor reaparecerá, y deberían considerarse las consecuencias de la elevación del nivel de pérdida sensitiva en el paciente ya comprometido.

Cordectomía

La utilización de la cordectomía como medida de alivio del dolor está controvertida. Algunos estudios han sugerido un buen alivio del dolor neuropático al nivel de la lesión con la eliminación de la médula por lo menos dos o tres segmentos por encima del nivel de la lesión (Nashold 1991). Este éxito es debido, presumiblemente, a la eliminación del foco de actividad neuronal aberrante en la médula espinal. A pesar de estos informes de alivio del dolor, muchos pacientes lesionados espinalmente son reacios, comprensiblemente, a considerar la extirpación de secciones de su médula espinal. Su renuencia está apoyada por un número de publicaciones que sugieren que, incluso con la sección anatómica completa de la médula espinal, existe poco o ningún alivio del dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión (Davis 1954, Davis & Martin 1947, Tasker et al 1992).

Otros procedimientos

Otros procedimientos quirúrgicos que han sido utilizados con resultados variables en el tratamiento del dolor por LME incluyen la descompresión anterior de la médula espinal, la comisurotomía y la simpatectomía quirúrgica. Pagni & Canavero (1955) describieron el caso de tres pacientes parapléjicos tratados con cordomielotomía para el tratamiento del dolor neuropático por LME. Dos pacientes tuvieron excelentes resultados tras más de 10 años. Los autores concluyen que la cordomielotomía está indicada en casos de dolor por paraplejía en el que el componente paroxístico es predominante y el paciente está parapléjico y sin control esfinteriano.

Terapia física

La terapia física es importante en el tratamiento del dolor por LME, particularmente en los casos con dolor musculoesquelético. Los cambios posturales, ejercicios, ajustes a la silla de ruedas y otras formas de modalidad de terapia física pueden ser útiles en el tratamiento del dolor que procede de un origen mecánico. Los síndromes de dolor que están asociados con sobreuso o presión con frecuencia pueden ser tratados con medidas físicas solamente. Los dispositivos protésicos, ortesis y ejercicios rutinarios pueden ayudar en el tratamiento de estos problemas.

Tratamiento psicológico

El paciente con LME sufre un gran ajuste en las relaciones, estilo de vida, vocación y autoimagen que necesita ser dirigido, y los pacientes con una LME importante normalmente tienen un malestar psicológico significativo (Rintala et al 1999). La superimposición de dolor crónico es un factor importante que impide la rehabilitación esperada y el retorno al uso y función en la vida doméstica.

La valoración psicológica debería ser parte de la evaluación de cada paciente con LME con dolor persistente de cualquier tipo; los factores psicológicos pueden contribuir y también ser consecuencia de dolor persistente. El registro de dolor puede ser una expresión de dificultad en la adaptación, y, por tanto, las aproximaciones psicológicas que intentan tratar con estos principios pueden ser útiles en la disminución de la experiencia del dolor. La utilización de estrategias de tratamiento de dolor y terapia cognitivo-conductual pueden facilitar el tratamiento del dolor, mejorar el humor, y ayudar a la adaptación a largo plazo, y retornar al estado funcional máximo (Craig et al 1997, Umlauf 1992). Se ha demostrado que la terapia cognitivo-conductual puede ser útil en la mejoría del humor en pacientes con LME, particularmente en los casos con niveles elevados de depresión (Craig et al 1997). La terapia cognitivo-conductual también puede ser útil en la adaptación a largo plazo del paciente a las consecuencias de la LME. La asociación con grupos de pacientes con LME también es un paso positivo para la mayoría de pacientes. Así, la contribución de los factores psicológicos debería ser valorada siempre en personas con dolor persistente tras LME y ofrecer estrategias apropiadas para ayudar con el tratamiento de su dolor.

Bibliografía

Anke A G W, Stenehjem A E, Stanghelle J K 1995 Pain and life quality within 2 years of spinal cord injury. Paraplegia 33:555–559

Attal N, Gaudé V, Brasseur L et al 2000 Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. Neurology 54:564–574

Attal N, Guirimand F, Brasseur L et al 2002 Effects of IV morphine in central pain—a randomized placebo-controlled study. Neurology 58:554–563

Backonja M, Gombar K A 1992 Response of central pain syndromes to intravenous lidocaine. Journal of Pain and Symptom Management 7:172–178

Berger M, Gerstenbrand F 1981 Phantom illusions in spinal cord lesions. In: Siegfried J, Zimmermann M (eds) Phantom and stump pain. Springer-Verlag, Berlin, p 66–73

Beric A 1987 A clinical syndrome of rostral and caudal spinal injury: neurological, neurophysiological and urodynamic evidence for occult sacral lesion. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 50:600–606

Beric A, Dimitrijevic M R, Lindblom U 1988 Central dysesthesia syndrome in spinal cord injury patients. Pain 34:109–116

Bonica J J 1991 Introduction: semantic, epidemiologic, and educational issues. In: Casey K L (ed) Pain and central nervous system disease: the central pain syndromes. Raven Press, New York, p 13–29

Bowsher D 1996 Central pain of spinal origin. Spinal Cord 34:707–710

Canavero S, Bonicalzi V 1996 Lamotrigine control of central pain. Pain 68:179–181

Canavero S, Bonicalzi V, Pagni C A et al 1995 Propofol analgesia in central pain—preliminary clinical observations. Journal of Neurology 242:561–567

Cardenas D D, Warms C A, Turner J A et al 2002 Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. Pain 96:365–373

Chiou Tan F Y, Tuel S M, Johnson J C et al 1996 Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 75:84–87

Christensen M D, Hulsebosch C E 1997 Spinal cord injury and anti-NGF treatment results in changes in CGRP density and distribution in the dorsal horn of the rat. Experimental Neurology 147:463–475

Christensen M D, Everhart A W, Pickelman J T et al 1996 Mechanical and thermal allodynia in chronic central pain following spinal cord injury. Pain 68:97–107

Cioni B, Meglio M, Pentimalli L et al 1995 Spinal cord stimulation in the treatment of paraplegic pain. Journal of Neurosurgery 82:35–39

Craig A R, Hancock K, Dickson H et al 1997 Long-term psychological outcomes in spinal cord injured persons: results of a controlled trial using cognitive behaviour therapy. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 78:33–38

Dalyan M, Cardenas D D, Gerard B 1999 Upper extremity pain after spinal cord injury. Spinal Cord 37:191–195

Davidoff G, Roth E, Guarracini M et al 1987a Function-limiting dysesthetic pain syndrome among traumatic spinal cord injury patients: a cross-sectional study. Pain 29:39–48

Davidoff G, Guarracini M, Roth E et al 1987b Trazodone hydrochloride in the treatment of dysesthetic pain in traumatic myelopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Pain 29:151–161

Davis L 1954 Treatment of spinal cord injuries. AMA Archives of Surgery 69:488–495

Davis R, Lentini R 1975 Transcutaneous nerve stimulation for treatment of pain in patients with spinal cord injury. Surgical Neurology 4:100–101

Davis L, Martin J 1947 Studies upon spinal cord injuries. Journal of Neurosurgery 4:483–491

Defrin R, Ovry A, Blumen N et al 2001 Characterization of chronic pain and somatosensory function in spinal cord injury subjects. Pain 89:253–263

Donovan W H, Dimitrijevic M R, Dahm L et al 1982 Neurophysiological approaches to chronic pain following spinal cord injury. Paraplegia 20:135–146

Drew G M, Siddall P J, Duggan A W 2001 Responses of spinal neurones to cutaneous and dorsal root stimuli in rats with mechanical allodynia after contusive spinal cord injury. Brain Research 893:59–69

Drewes A M, Andreasen A, Poulsen L H 1994 Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study. Paraplegia 32:565–569

Edgar R E, Best L G, Quail P A et al 1993 Computer-assisted DREZ microcoagulation: posttraumatic spinal deafferentation pain. Journal of Spinal Disorders 6:48–56

Eide P K, Stubhaug A, Stenehjem A E 1995 Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on *N*-methyl-D-aspartate receptor activation. Neurosurgery 37:1080–1087

Eriksson M B, Sjolund B H, Nielzen S 1979 Long term results of peripheral conditioning stimulation as an analgesic measure in chronic pain. Pain 6:335–347

Erzurumlu A, Dursun H, Gunduz S 1996 The management of chronic pain in spinal cord injured patients. The comparison of effectiveness of amitriptyline and carbamazepine combination and electroacupuncture application. Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation 7:176–180

Ettlin T M, Seiler W, Kaeser H E 1980 Phantom and amputation illusions in paraplegic patients. European Neurology 19:12–19

Farkash A E, Portenoy R K 1986 The pharmacological management of chronic pain in the paraplegic patient. Journal of the American Paraplegia Society 9:41–50

Fenollosa P, Pallares J, Cervera J et al 1993 Chronic pain in the spinal cord injured: statistical approach and pharmacological treatment. Paraplegia 31:722–729

Finnerup N B, Sindrup S H, Flemming W B et al 2002a Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. Pain 96:375–383

Finnerup N B, Johannesen I L, Sindrup S H et al 2002b Pharmacological treatment of spinal cord injury pain. In: Burchiel K J, Yezierski R P (eds) Spinal cord injury pain: assessment, mechanisms, management. Progress in pain research and management, vol. 23. IASP Press, Seattle, p 341–351

Gerke M B, Duggan A W, Xu L et al 2003 Thalamic neuronal activity in rats with mechanical allodynia following contusive spinal cord injury. Neuroscience 117:715–722

Gibson J C, White L E J 1971 Denervation hyperpathia: a convulsive syndrome of the spinal cord responsive to carbamazepine therapy. Journal of Neurosurgery 35:287–290

Glynn C J, Jamous M A, Teddy P J et al 1986 Role of spinal noradrenergic system in transmission of pain in patients with spinal cord injury. Lancet ii:1249–1250

Hains B C, Klein J P, Saab C Y et al 2003 Upregulation of sodium channel $Na_v1.3$ and functional involvement in neuronal hyperexcitability associated with central neuropathic pain after spinal cord injury. Journal of Neuroscience 23:8881–8892

Hao J X, Xu X J, Aldskogius H et al 1991 Allodynia-like effects in rat after ischaemic spinal cord injury photochemically induced by laser irradiation. Pain 45:175–185

Hao J X, Xu X J, Yu Y X et al 1992 Transient spinal cord ischaemia induces temporary hypersensitivity of dorsal horn wide dynamic range neurons to myelinated, but not unmyelinated, fiber input. Journal of Neurophysiology 68:384–391

Heilporn A 1977 Two therapeutic experiments on stubborn pain in spinal cord lesions: coupling melitracen–flupenthixol and the transcutaneous nerve stimulation. Paraplegia 15:368–372

Herman R M, D'Luzansky S C, Ippolito R 1992 Intrathecal baclofen suppresses central pain in patients with spinal lesions: a pilot study. Clinical Journal of Pain 8:338–345

Hoheisel U, Scheifer C, Trudrung P et al 2003 Pathophysiological activity in rat dorsal horn neurones in segments rostral to a chronic spinal cord injury. Brain Research 974:134–145

Hosobuchi Y 1986 Subcortical electrical stimulation for control of intractable pain in humans: report of 122 cases. Journal of Neurosurgery 64:543–553

Hubscher C H, Johnson R D 1999 Changes in neuronal receptive field characteristics in caudal brain stem following chronic spinal cord injury. Journal of Neurotrauma 16:533–541

Hulsebosch C E, Xu G Y, Perez-Polo J R et al 2000 Rodent model of chronic central pain after spinal cord contusion injury and effects of gabapentin. Journal of Neurotrauma 17:1205–1217

Jeanmonod D, Magnin M, Morel A 1993 Thalamus and neurogenic pain: physiological, anatomical and clinical data. NeuroReport 4:475–478

Kakulas B A, Smith E, Gaekwad U et al 1990 The neuropathology of pain and abnormal sensations in human spinal cord injury derived from the clincopathological data base at the Royal Perth Hospital. In: Dimitrijevic M R, Wall P D, Lindblom U (eds) Recent achievements in restorative neurology, vol. 3. Altered sensation and pain. Karger, Basel, p 37–41

Koyama S, Katayama Y, Maejima S et al 1993 Thalamic neuronal hyperactivity following transection of the spinothalamic tract in the cat: involvement of *N*-methyl-D-aspartate receptor. Brain Research 612:345–350

Kumar K, Toth C, Nath R K 1997 Deep brain stimulation for intractable pain: a 15 year experience. Neurosurgery 40:736–746

Lenz F A, Kwan H C, Dostrovsky J O et al 1989 Characteristics of the bursting pattern of action potentials that occurs in the thalamus of patients with central pain. Brain Research 496:357–360

Levi R, Hultling C, Nash M S et al 1995 The Stockholm spinal cord injury study: 1. Medical problems in a regional SCI population. Paraplegia 33:308–315

Levitt M, Levitt J H 1981 The deafferentation syndrome in monkeys: dysaesthesias of spinal origin. Pain 10:129–147

Lindsey A E, LoVerso R L, Tovar C A et al 2000 An analysis of changes in sensory thresholds to mild tactile and cold stimuli after experimental spinal cord injury in the rat. Neurorehabilitation and Neural Repair 14:287–300

Llinas R R, Ribary U, Jeanmonod D et al 1999 Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 96:15222–15227

Loeser J D, Ward A A Jr 1967 Some effects of deafferentation on neurons of the cat spinal cord. Archives of Neurology 17:629–636

Loeser J D, Ward A A, White L E 1968 Chronic deafferentation of human spinal cord neurons. Journal of Neurosurgery 29:48–50

Loubser P G, Akman N M 1996 Effects of intrathecal baclofen on chronic spinal cord injury pain. Journal of Pain and Symptom Management 12(4):241–247

Loubser P G, Clearman R R 1993 Evaluation of central spinal cord injury pain with diagnostic spinal anesthesia. Anesthesiology 79:376–378

Loubser P G, Donovan W H 1991 Diagnostic spinal anaesthesia in chronic spinal cord injury pain. Paraplegia 29:25–36

Lundqvist C, Siosteen A, Blomstrand C et al 1991 Spinal cord injuries: clinical, functional, and emotional status. Spine 16:78–83

Melzack R, Loeser J D 1978 Phantom body pain in paraplegics: evidence for a central 'pattern generating mechanism' for pain. Pain 4:195–210

Nashold B S 1991 Paraplegia and pain. In: Nashold B S, Ovelmen-Levitt J (eds) Deafferentation pain syndromes: pathophysiology and treatment. Raven Press, New York, p 301–319

Nashold B S Jr, Bullitt E 1981 Dorsal root entry zone lesions to control central pain in paraplegics. Journal of Neurosurgery 55:414–419

Nashold B S Jr, Friedman A H 1972 Dorsal column stimulation for control of pain. Preliminary report on 30 patients. Journal of Neurosurgery 36:590–597

Nepomuceno C, Fine P R, Richards J S et al 1979 Pain in patients with spinal cord injury. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 60:605–609

Ness T J, San Pedro E C, Richards J S et al 1998 A case of spinal cord injury-related pain with baseline rCBF brain SPECT imaging and beneficial response to gabapentin. Pain 78:139–143

New P 1997 A survey of pain during rehabilitation after acute spinal cord injury. Spinal Cord 35:658–663

Nguyen J-P, Lefaucheur J-P, Decq P et al 1999 Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. Pain 82:245–251

O'Brien C F 2002 Treatment of spasticity with botulinum toxin. Clinical Journal of Pain 18:S182–S190

Pagni C A, Canavero S 1995 Cordomyelotomy in the treatment of paraplegia pain—experience in two cases with long-term results. Acta Neurologica Belgica 95:33–36

Pattany P M, Yezierski R P, Widerström-Noga E G et al 2002 Proton magnetic resonance spectroscopy of the thalamus in patients with chronic neuropathic pain after spinal cord injury. American Journal of Neuroradiology 23:901–905

Radhakrishnan V, Tsoukatos J, Davis K D et al 1999 A comparison of the burst activity of lateral thalamic neurons in chronic pain and non-pain patients. Pain 80:567–575

Ralston D D, Dougherty P M, Lenz F A et al 2000 Plasticity of the inhibitory circuitry of the primate ventrobasal thalamus following lesions of somatosensory pathways. In: Devor M, Rowbotham M C, Wiesenfeld-Hallin Z (eds) Proceedings of the 9th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle, p 427–434

Ravenscroft A, Ahmed Y S, Burnside I G 2000 Chronic pain after SCI. A patient survey. Spinal Cord 38:611–614

Richards J S, Meredith R L, Nepomuceno C et al 1980 Psycho-social aspects of chronic pain in spinal cord injury. Pain 8:355–366

Richardson R R, Meyer P R, Cerullo L J 1980 Neurostimulation in the modulation of intractable paraplegic and traumatic neuroma pains. Pain 8:75–84

Rintala D, Loubser P G, Castro J et al 1999 Chronic pain in a community-based sample of men with spinal cord injury: prevalence, severity, and relationship with impairment, disability, handicap, and subjective well-being. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 79:604–614

Sandford P R, Lindblom L B, Haddox J D 1992 Amitriptyline and carbamazepine in the treatment of dysesthetic pain in spinal cord injury. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 73:300–301

Siddall P J, McClelland J 1999 Non-painful sensory phenomena after spinal cord injury. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 66:617–622

Siddall P J, Xu C L, Cousins M J 1995 Allodynia following traumatic spinal cord injury in the rat. NeuroReport 6(9):1241–1244

Siddall P J, Yezierski R P, Loeser J D 2000a Pain following spinal cord injury: clinical features, prevalence, and taxonomy. International Association for the Study of Pain Newsletter 3:3–7

Siddall P J, Molloy A R, Walker S et al 2000b Efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of neuropathic pain following spinal cord injury. Anesthesia and Analgesia 91:1493–1498

Siddall P J, McClelland J M, Rutkowski S B et al 2003 A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. Pain 103:249–257

Sindou M, Mertens P, Wael M 2001 Microsurgical DREZotomy for pain due to spinal cord and/or cauda equina injuries: long-term results in a series of 44 patients. Pain 92:159–171

Störmer S, Gerner H J, Grüninger W et al 1997 Chronic pain/dysaesthesiae in spinal cord injury patients: results of a multicentre study. Spinal Cord 35:446–455

Summers J D, Rapoff M A, Varghese G et al 1991 Psychosocial factors in chronic spinal cord injury pain. Pain 47:183–189

Taira T, Kawamura H, Tanikawa T et al 1995 A new approach to control central deafferentation pain: spinal intrathecal baclofen. Stereotactic and Functional Neurosurgery 65:101–105

Tasker R R, DeCarvalho G T C, Dolan E J 1992 Intractable pain of spinal cord origin: clinical features and implications for surgery. Journal of Neurosurgery 77:373–378

To T P, Lim T C, Hill S T et al 2002 Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury. Spinal Cord 40:282–285

Umlauf R L 1992 Psychological interventions for chronic pain following spinal cord injury. Clinical Journal of Pain 8:111–118

Vierck C J, Light A R 1999 Effects of combined hemotoxic and anterolateral spinal lesions on nociceptive sensitivity. Pain 83:447–457

Weng H R, Lee J I, Lenz F A et al 2000 Functional plasticity in primate somatosensory thalamus following chronic lesion of the ventral lateral spinal cord. Neuroscience 101:393–401

Westgren N, Levi R 1998 Quality of life and traumatic spinal cord injury. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 79:1433–1439

White J C, Sweet W H 1969 Pain and the neurosurgeon: a forty-year experience. Charles C. Thomas, Springfield

Widerström-Noga E G, Felipe-Cuervo E, Broton J G et al 1999 Perceived difficulty in dealing with consequences of spinal cord injury. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 80:580–586

Widerström-Noga E G, Felipe-Cuervo E, Yezierski R P 2001 Chronic pain after spinal injury: interference with sleep and daily activities. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 82:1571–1577

Xu X-J, Hao J X, Aldskogius H et al 1992 Chronic pain-related syndrome in rats after ischemic spinal cord lesion: a possible animal model for pain in patients with spinal cord injury. Pain 48:279–290

Yezierski R P, Park S H 1993 The mechanosensitivity of spinal sensory neurons following intraspinal injections of quisqualic acid in the rat. Neurosciences Letters 157:115–119

Yezierski R P, Liu S, Ruenes G L et al 1998 Excitotoxic spinal cord injury: behavioural and morphological characteristics of a central pain model. Pain 75:141–155

Young R F 1990 Clinical experience with radiofrequency and laser DREZ lesions. Journal of Neurosurgery 72:715–720

CAPÍTULO 67

Dolor central

Jörgen Boivie

Resumen

El dolor central (DC) se define como el dolor causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso central (SNC). Parece que pueden inducir dolor central todo tipo de lesiones. Las más frecuentes son las lesiones vasculocerebrales (LVC), la esclerosis múltiple (EM) y las lesiones traumáticas de la médula espinal (LME). En estas enfermedades la incidencia está alrededor del 8, 28 y 30%, respectivamente. En los accidentes vasculares cerebrales (AVC) hay una prevalencia especialmente alta entre pacientes con lesiones del tronco cerebral y talámicas, mientras que no hay diferencias en la prevalencia tras un AVC isquémico y hemorrágico. En la EM no ha sido posible determinar la localización de las lesiones que causan dolor central, pero observaciones clínicas indican que muchas de ellas están localizadas en la médula espinal. Todas las lesiones que causan dolor central afectan las vías somatosensoriales. Pueden estar localizadas a cualquier nivel del neuroeje.

En el AVC y en las LME el inicio del dolor con frecuencia está retrasado. En la EM puede estar entre los primeros síntomas o iniciarse tardíamente en la enfermedad, y en algunos pacientes puede aparecer durante las recaídas, por lo menos durante algunos años. El dolor central es, para muchos pacientes, de larga evolución.

Es mayoritariamente constante, pero puede ser intermitente o paroxístico, y su intensidad difiere mucho entre pacientes. En el AVC el dolor más frecuente es un dolor hemicorporal (75%). En la EM afecta uno o ambos lados, y predomina en las piernas (87%). Alrededor del 31% experimentan el dolor en las extremidades superiores. La neuralgia del trigémino causada por una lesión en el tronco cerebral aparece en el 5% de todos los pacientes con EM. En todos los procesos existe una gran variación en la calidad del dolor central.

El dolor central está correlacionado con alteraciones sensoriales, dominadas por anomalías en la sensibilidad a la temperatura y al dolor, e hiperestesias que, con frecuencia, son dolorosas, pero no con síntomas neurológicos no sensoriales. También es frecuente una disminución de la sensibilidad táctil, vibratoria y artrocinética, pero con frecuencia es menos pronunciada. Se ha postulado que el dolor central se produce solamente en pacientes que tienen lesiones de las vías espinotalamicocorticales. Una actividad excesiva en las sinapsis glutaminérgicas parece ser parte del mecanismo.

El dolor central es un dolor verdaderamente crónico que, con frecuencia, dura el resto de la vida del paciente, y habitualmente le causa mucho sufrimiento. Es importante, por tanto, que el paciente tenga una relación firme, de larga duración, con el médico y sepa con quién contactar cuando llega a desesperarse por el dolor, de modo que con el tiempo puede estar indicado apoyo psicológico. Existen también razones para incluir la fisioterapia en el programa de tratamiento con la intención de aumentar la actividad y la rehabilitación.

Cuando se utilizan fármacos, los aumentos en la dosificación deben ser graduales. También es importante informar al paciente que el tratamiento puede no aliviar completamente el dolor, ya que raramente lo hace. Los tratamientos específicos de primera línea son la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), fármacos antidepresivos y antiepilépticos. Algunos pacientes con dolor central experimentan algún alivio con analgésicos, pero, en general, el dolor central responde mal o no responde a todos los analgésicos.

DEFINICIONES

La International Association for the Study of Pain (IASP) ha definido el dolor central como el dolor causado por una lesión o disfunción en el SNC (Merskey & Bogduk 1994). Debería notarse que, para un diagnóstico del dolor central, la causa ha de ser un proceso primario en el SNC; el dolor inducido periféricamente con mecanismos centrales no es dolor central, incluso si los mecanismos centrales son importantes.

El término *dolor talámico* se utiliza con frecuencia en un sentido general para todo el dolor central, y la expresión *dolor seudotalámico* es utilizada algunas veces para el dolor central causado por lesiones extratalámicas. El término *dolor disestésico* también es utilizado algunas veces para el dolor central en general. El dolor disestésico puede tener causas centrales o periféricas. Se recomienda que el término general dolor central sea utilizado en la mayoría de casos, y que solamente el dolor central causado por lesiones en el tálamo debería llamarse dolor talámico.

El término *anestesia dolorosa* ha sido utilizado principalmente para el dolor de la cabeza y la cara, y, en particular, para el dolor neuropático tras cirugía destructiva o bloqueos nerviosos para tratar la neuralgia.

El término *dolor por desaferenciación* es utilizado para casos similares, pero se utiliza con mayor frecuencia en pacientes con lesiones de los nervios espinales.

INTRODUCCIÓN Y PERSPECTIVA HISTÓRICA

Frecuentemente, el dolor central se describe como un dolor que es insoportable, con un carácter extraño y que abarca grandes áreas del cuerpo. Sin embargo, esto sólo es una parte de la verdad, ya que el dolor central puede adoptar muchas apariencias. Puede tener un carácter trivial y estar restringido a un área relativamente pequeña, como el dolor distal en un brazo, o en la cara. Sin embargo, es cierto que el dolor central, mayoritariamente, es intenso en el sentido de que provoca mucho sufrimiento al paciente, incluso aunque su intensidad pueda ser relativamente baja. Esto es debido al hecho de que el dolor central es, con frecuencia, irritante y constante.

El dolor central ha sido ignorado muchas veces como una posibilidad en pacientes con enfermedades del SNC debido al escaso conocimiento de sus características. Puede causar síntomas extraños cuando existen varios dolores coexistentes de naturaleza inusual. No infrecuentemente se había pensado que el dolor central era de origen psicógeno.

La falta de modelos experimentales para el dolor central ha contribuido hasta hace poco a tal situación, ya que esto ha provocado la falta de investigación de sus mecanismos. Para una discusión amplia del dolor central tras lesiones de la médula espinal, véase el Capítulo 66.

Históricamente, el dolor central parece haber sido descrito de forma explícita a principios de 1883 por Greiff en un paciente que, tras lesiones vasculares cerebrales, desarrolló un dolor persistente (*reisende Schmerzen*: dolor desgarrador) (Greiff 1883). La lesión incluía el tálamo. Ocho años más tarde, Edinger (1891) presentó argumentos para la existencia del dolor central. Por entonces se creía que las vías sensoriales se

proyectaban hacia el tálamo, el cual por tanto se pensaba que era una etapa inicial para tener un papel crucial en el dolor central. A lo largo de los años, el dolor talámico, es decir, el dolor causado por lesiones talámicas, ha permanecido como la forma mejor conocida de dolor central, pero solamente una minoría de dolores centrales está relacionada con lesiones talámicas.

La descripción citada más temprana de dolor central es el artículo clásico de Dejérine y Roussy de 1906. Estudiaron a seis pacientes con síndromes talámicos, incluyendo dolor central. De acuerdo con ello, el síndrome está caracterizado por:

1. Hemiplejía ligera.
2. Alteraciones de la sensibilidad superficial y profunda.
3. Hemiataxia y hemiastereognosia.
4. Dolor insoportable, persistente y paroxístico.
5. Movimientos coreoatetoides.

La causa del síndrome es, habitualmente, un accidente vascular talámico (Garcin 1968), pero estas lesiones con frecuencia se han extendido al tálamo lateral para incluir la parte posterior de la cápsula interna, donde las fibras talamocorticales de la región talámica anteroposterior pasan al córtex cerebral.

Aunque el interés por el dolor central fue enfocado durante muchos años principalmente sobre el dolor talámico, Edinger introdujo ya en 1891 la idea de que las lesiones corticales también podrían causar dolor (Edinger 1891). Mencionó también que el aura de los ataques epilépticos puede incluir la sensación de dolor, lo cual ya había sido notificado por varios autores. Desde entonces, se ha demostrado más allá de toda duda que las lesiones por encima del tálamo pueden provocar dolor central (Ajuraguerra 1937, Biemond 1956, Bowsher et al 1998, Davidson & Schick 1935, Garcin 1968, Leijon et al 1989, Michel et al 1990, Pagni 1998, Schmahmann & Leifer 1992, Schuster 1936), pero aún es incierto si una lesión limitada estrictamente al córtex puede provocar dolor central, ya que en todos los casos publicados las lesiones habían afectado también algo de sustancia blanca subcortical (Breuer et al 1981, Michel et al 1990, Sandyk 1985).

Las evidencias que muestran que las lesiones en el tronco cerebral pueden provocar dolor central han sido acumulativas (Bowsher et al 1998, Cassinari & Pagni 1969, Garcin 1968, MacGowan et al 1997, Pagni 1998, Riddoch 1938, Tasker 2001). La localización más frecuente de estas lesiones ha sido la médula oblonga, y se han registrado escasos casos de lesiones pontinas y de la región cerebral media con dolor central. Las lesiones pontobulbares han estado dominadas por infartos en el territorio de la arteria cerebelosa inferior posterior (ACIP); no obstante, la siringobulbia, la EM y los tumores pueden dar lugar también a dolor central.

El dolor central es frecuente en otras formas de mielopatía, por ejemplo en LME, EM, siringomielia y malformaciones vasculares (véase Cap. 65).

Muchas descripciones del síndrome de dolor central fueron publicadas durante las tres primeras décadas del siglo XX, mostrando que el carácter de este dolor puede variar considerablemente de paciente a paciente, y que el dolor central puede ser insoportable. Desde entonces, estos registros de casos ilustran vivamente esta clase de dolor, y algunas de las descripciones dadas por Head y Holmes son: «sensación de aplastamiento, sensación de escaldadura como si agua hirviendo hubiera caído sobre el brazo, calambre, dolorimiento, inflamación, como si la pierna fuese a explotar, algo arrastrándose bajo la piel, dolor palpitante arriba y abajo de un lado, como si la región dolorosa estuviese cubierta de úlceras, como si arrancasen una venda de una herida, como si un tronco de árbol estuviera colgando del hombro, como si pequeñas agujas estuvieran clavándose en los dedos, como una rueda corriendo sobre el brazo, sensación de escozor frío» (Head & Holmes 1911); «como si cuchillos calentados en el fuego del infierno estuviesen rasgándome a pedazos» (Holmes 1919). En un estudio más reciente de un paciente con dolor central postaccidente vascular cerebral (PAVC) con localización desconocida fueron descritos los siguientes componentes de dolor: «hirviendo, profundo como en los huesos, tormentas de dolor como corrientes eléctricas o agujas calentadas al rojo provocados por el tacto, como si el brazo o la pierna estuvieran siendo retorcidos, sensación continua de agujas o pinchazos, una extraña sensación de que las extremidades estuvieran anormalmente llenas» (Loh et al 1981).

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Lesiones causantes de dolor central

Estructura y localización de la lesión

Parece que lesiones etiológicamente muy diversas en el cerebro y en la médula espinal pueden causar dolor central (Cuadro 67.1). Estas lesiones y alteraciones son debidas a muchas enfermedades distintas. La macroestructura de la lesión es, probablemente, menos importante que su localización para considerar la probabilidad de que pueda inducir dolor central. Esto no significa que la estructura de la lesión no tenga importancia, ya que es posible que la microestructura de la lesión, en algunos casos, sea crucial, pero no existen datos sobre investigaciones en esta materia.

Las lesiones que provocan dolor central incluyen lesiones de desarrollo rápido o lento. No parece haber diferencias en la tendencia a causar dolor central entre hemorragias, infartos de rápida evolución (Bowsher et al 1998, Leijon et al 1989, Pagni 1998) y lesiones traumáticas de la médula espinal, y desmielinización de lenta evolución o malformaciones arteriovenosas. La siringomielia con frecuencia provoca dolor central, pero es improbable que esto tenga nada que ver con el hecho de que la lesión se desarrolle de forma extremadamente lenta. Dado que la prevalencia de dolor central es muy baja en pacientes con tumores intracraneales y tumores espinales es difícil saber si difiere o no en este aspecto, y si existe cualquier diferencia entre tumores intraparenquimatosos y extraparenquimatosos. Además del tipo común de dolor central constante, los tumores también pueden causar ataques epilépticos dolorosos.

Actualmente está claro que lesiones a cualquier nivel del neuroeje pueden causar dolor central. Así, las lesiones en la primera sinapsis en el asta dorsal de la médula espinal o núcleo trigeminal, a lo largo de las vías ascendentes a través de la médula espinal y tronco cerebral, en el tálamo, en la sustancia blanca subcortical y, probablemente, en la corteza cerebral han sido presentadas todas como causa de dolor central (Bowsher 1996, Bowsher et al 1998, Cassinari & Pagni 1969, Garcin 1968, Leijon et al 1989, Pagni 1998, Riddoch 1938, Tasker 2001). Las prevalencias más altas han sido registradas tras lesiones en la médula espinal, tronco cere-

Cuadro 67.1•Causas de dolor central

Lesiones vasculares en el cerebro y en la médula espinal:
– Infarto
– Hemorragia
– Malformación vascular
Esclerosis múltiple
Lesión traumática de la médula espinal, incluyendo cordotomía
Lesión cerebral traumática
Siringomielia y siringobulbia
Tumores
Abscesos
Enfermedades inflamatorias distintas de la esclerosis múltiple; mielitis causadas por virus; sífilis
Epilepsia
Enfermedad de Parkinson

bral inferior y parte anteroposterior del tálamo (Bowsher et al 1998, MacGowan et al 1997, Tasker 2001).

La localización de las lesiones que producen dolor central ha sido estudiada mejor en el PAVC. El papel que pueden desempeñar las lesiones talámicas es una de las cuestiones recurrentes en este contexto. En su estudio retrospectivo, Andersen et al (1995) encontró una afectación talámica del 25% entre sus pacientes con PAVC valorado por tomografía computarizada (TC); pero en un estudio publicado recientemente de 70 pacientes utilizando un método más sensible de resonancia magnética (RM) se encontró que alrededor del 60% tenían lesiones que afectaban al tálamo (Bowsher et al 1998).

La importancia de la localización de la lesión en el tálamo fue aclarada en un estudio de infartos talámicos. Los resultados mostraron que solamente los pacientes con lesiones que afectaban la región anteroposterior del tálamo desarrollaron dolor central (Bogousslavsky et al 1988). Tres de 18 pacientes con tales infartos tuvieron dolor central durante el seguimiento, mientras que ninguno de los 22 pacientes con lesiones en otras localizaciones, incluyendo uno localizado medialmente, tuvo dolor central. En los estudios de Bowsher et al (1998) y Leijon et al (1989) todas las lesiones talámicas incluían parte de la región talámica anteroposterior. Esta región recibe una proyección espinotalámica especialmente densa en primates (Boivie 1979).

En una etapa inicial se reconoció que las lesiones subcorticales pueden inducir dolor central, pero se ha estado argumentando continuamente si las lesiones superficiales en la corteza cerebral pueden tener también este efecto. Las lesiones restringidas a la corteza son infrecuentes y, normalmente, las lesiones también afectan más o menos zonas de la sustancia blanca subcortical. Han sido publicados varios estudios de pacientes con dolor central con tales lesiones combinadas, especialmente con lesiones en la región insular, en la segunda región somatosensorial (Bender & Jaffe 1958, Biemond 1956, McNamara et al 1991, Michel et al 1990, Pagni 1998, Schmahmann & Leifer 1992). Algunos pacientes con lesiones superficiales han experimentado también crisis epilépticas parciales dolorosas, que son fenómenos verdaderamente corticales.

Lesiones que afectan la sensibilidad somática

Parece ser que el primer requisito para que un proceso provoque dolor central es que afecte estructuras involucradas en la sensibilidad somática, lo cual no es sorprendente, dado que el dolor es una parte de la somatoestesia. Esta noción está basada en revisiones previas, registros de casos y estudios recientes en pacientes con dolor central causado por accidentes vasculares, EM, o siringomielia, lo que indica que el dolor central es independiente de los síntomas y signos no sensoriales (Andersen et al 1995, Bowsher 1996, Bowsher et al 1998, Leijon et al 1989, Pagni 1998, Tasker 2001). Esto exluye muchas localizaciones de lesión como posibles causas de dolor central. Sin embargo, afortunadamente, sólo una minoría de pacientes con lesiones que conllevan un riesgo desarrolla dolor central. Este riesgo difiere mucho entre enfermedades y localizaciones de la lesión (véase más adelante).

La mayoría de pacientes con dolor central registrados en la literatura han tenido alteraciones sensoriales, las características dominantes de las cuales han sido sensibilidad anormal a la temperatura y al dolor, e hiperestesia (Pagni 1998, Riddoch 1938, Tasker 2001). Dependiendo de la localización de la lesión, el perfil de sensibilidad difiere, con frecuencia, en una previsible dirección.

Estas observaciones, y los resultados de estudios en pacientes con dolor central debido a LVC, EM, lesiones traumáticas de la médula espinal y siringomielia empleando métodos cuantitativos para valorar las alteraciones sensoriales, forman la base para la hipótesis de que el dolor central sólo se produce tras lesiones que afectan las vías espinotalámicas, o sea, las vías que son más importantes para la sensibilidad térmica y el dolor (Beric et al 1988, Vestergaard et al 1995). Si esta hipótesis resulta ser cierta supone que las lesiones de las vías columna dorsal-lemnisco medial no son un requisito para la aparición de dolor central. Tales lesiones fueron, durante muchos años, consideradas esenciales en el mecanismo del dolor central (véase más adelante). Ellas afectan, por supuesto, la sensibilidad (Finnerup et al 2003). Sin embargo, no parecen haber sido publicados estudios en pacientes con dolor central y lesiones inequívocamente restringidas a las vías lemniscales, mientras que han sido registrados muchos casos de lesiones limitadas estrictamente a las vías espinotalámicas, por ejemplo en el síndrome de Wallenberg y tras una cordotomía.

Epidemiología

Existen grandes diferencias en la prevalencia de dolor central entre los trastornos que pueden provocar tal dolor (Tabla 67.1; Bonica 1991). Hasta cierto punto, las cifras son estimadas debido a que se han realizado pocos estudios epidemiológicos.

Han sido publicados dos estudios epidemiológicos prospectivos, uno sobre PAVC (Andersen et al 1995) y otro sobre dolor tras LME (Siddall et al 2003). En el estudio de accidente vascular cerebral, 191 pacientes fueron seguidos durante 12 meses tras un AVC con observación de alteraciones sensoriales y desarrollo de dolor central espontáneo y provocado. Dieciséis de éstos desarrollaron dolor central (8,4%), lo cual es una incidencia mucho mayor de la que había sido predecida o sospechada anteriormente. Entre los pacientes con déficit somatosensoriales (42% de todos los pacientes con AVC) la incidencia de dolor central fue del 18%. La cifra correspondiente en un importante estudio retrospectivo de dolor central en 63 pacientes con infartos del tronco cerebral fue del 44% (MacGowan et al 1997). En este estudio la incidencia global para el PAVC fue del 25%. En el estudio de LME 73 pacientes fueron seguidos durante 5 años. En el segmento de la lesión el dolor estuvo presente en el 41%, y por debajo del nivel, en el 34% de los pacientes (Siddall et al 2003).

Un estudio reciente de prevalencia de dolor central en 371 pacientes con EM ha encontrado que el 28% de pacientes con EM experimentan, o han experimentado, dolor central (Österberg et al 2005). La prevalencia de dolor central en la EM no ha sido investigada específicamente en estudios previos de dolor en la EM, pero la información dada en algunos de ellos apoya la conclusión de que la prevalencia está en el orden del 25-30% (véase Tabla 67.8). La neuralgia del trigémino aparece en el 5% de pacientes con EM.

Al parecer, la mayor prevalencia se encontró con lesiones traumáticas de la médula espinal, esclerosis múltiple y siringomielia. Esta última es

Tabla 67.1•Prevalencia estimada de trastornos principales con dolor central (DC) en EE.UU. en 1989 (población de alrededor de 250 millones)

Enfermedad	Total de pacientes (N.º)	Pacientes con DC (N.º)	Pacientes con DC (%)
Lesión de la médula espinal	225.000	68.000	30
Esclerosis múltiple	150.000	42.000	28
Accidente vascular cerebral	2.000.000	168.000	8,4
Epilepsia	1.600.000	44.800	2,8
Enfermedad de Parkinson	500.000	50.000	10

Reproducido de Bonica (1991) y Osterberg et al (2005).

una rara enfermedad con una elevada incidencia de dolor central, probablemente mayor que en cualquier otra enfermedad. En un reciente estudio de 22 pacientes se encontró que la mayoría tenían dolor central en algún estadio de la enfermedad (J. Boivie & U. Rollsjö, observaciones no publicadas).

FISIOPATOLOGÍA

Hipótesis sobre los mecanismos involucrados

Las lesiones que causan dolor central varían enormemente en localización, tamaño y estructura. No hay estudios que indiquen que una lesión pequeña en el asta dorsal de la médula espinal tenga menos riesgo de causar dolor central que un infarto masivo que afecte la mayoría del tálamo y gran parte de la sustancia blanca lateral y superior del tálamo. Esto plantea la cuestión de si la misma fisiopatología subyace o no en todo el dolor central. El hecho de que el carácter del dolor también difiere ampliamente entre pacientes con el mismo tipo de lesión, y entre grupos, apunta en la misma dirección. Sin embargo, esto no excluye la posibilidad de que algunos factores fisiopatológicos comunes puedan estar involucrados en el dolor central. Esto ha estimulado a varios investigadores a proponer hipótesis sobre los mecanismos involucrados.

Desinhibición por lesiones en las vías del lemnisco medial

La idea de que el dolor central está causado por lesiones en la vía columna dorsal-lemnisco medial fue una de las hipótesis más favorecidas en la primera mitad del siglo XX. La consecuencia fisiológica crucial de las lesiones fue pensar en una desinhibición de las neuronas en el sistema de señalización del dolor. Head & Holmes (1911) fueron de los primeros en abrazar esta teoría, y hablaron de ello con respecto a las conexiones corticotalámicas. Más tarde, Foerster (1927) formuló una hipótesis ligeramente diferente cuando argumentó que aquello que en aquel tiempo fue denominado sensibilidad epicrítica (modalidades pensadas para depender sobre la actividad a través de las vías lemniscales, o sea, tacto, presión y vibración) normalmente ejerce control sobre la sensibilidad protopática (dolor y temperatura).

Lesiones en la vía espinotalámica

En las últimas dos décadas, la mayoría de investigadores han encontrado indicios de que el sistema espinotalámico está afectado en la mayoría de pacientes con dolor central (Beric et al 1988, Boivie et al 1989, Bowsher 1995, Bowsher et al 1998, Pagni 1998, Tasker 2001, Vestergaaerd et al 1995). Por ejemplo, estas indicaciones incluyen, el hallazgo de que los pacientes con dolor central tienen una sensibilidad alterada a la temperatura y al dolor, pero, sin embargo, pueden tener un umbral normal al tacto, a la vibración y a los movimientos articulares (Berić et al 1988, Boivie et al 1989, Bowsher et al 1998, Vestergaard et al 1995), y que causan dolor central los infartos dorsolaterales del tronco cerebral inferior (síndrome de Wallenberg) y las cordotomías en las que las vías espinotalámicas, pero no las lemniscales, están lesionadas. Ésta es la base para la hipótesis preferida actualmente de que el dolor central solamente aparece tras lesiones que afectan el sistema espinotalámico (Boivie et al 1989, Bowsher 1995, Bowsher et al 1998, Pagni 1998). En muchos pacientes, las vías lemniscales también están afectadas, pero esto no parece ser necesario para la aparición de dolor central. Incluso parece posible que la afectación de las vías lemniscales no afecte al carácter del dolor, pero, por supuesto, afecta al carácter de las alteraciones sensoriales.

Se ha realizado una nueva elaboración de esta hipótesis, y se ha propuesto que la lesión crucial es una que afecta las proyecciones neoespinotalámicas, o sea, a las proyecciones a la región talámica ventroposterior (Bowsher 1995, Garcin 1968, Pagni 1998). Se piensa que este tipo de lesión deja anatómicamente intactas las proyecciones paleoespinotalámicas terminales más mediales e inferiores. Esta idea está quizá relacionada con la hipótesis que propone que una lesión lemniscal es crucial porque está basada sobre la idea de que las proyecciones espinotalámicas conducen los aspectos sensoriales discriminativos del dolor y la sensibilidad a la temperatura (localización, intensidad, carácter sensorial). Existe algún apoyo en la literatura para esta teoría, pero no puede considerarse probada.

Basado en resultados de investigaciones en pacientes con dolor central tras lesiones de la médula espinal se ha concluido que las lesiones del tracto espinotalámico son necesarias para el desarrollo de dolor central, pero que algunos otros tipos de alteraciones también pueden ser necesarias para su desarrollo (Defrin et al 2001, Finnerup et al 2003).

Desinhibición por extirpación de proyecciones espinotalámicas activadas por frío

Basado en resultados de estudios experimentales en gatos, monos y humanos, Craig ha adelantado una nueva hipótesis sobre los mecanismos del dolor central. La hipótesis afirma que «el dolor central es debido a la disrupción de la integración termosensorial y la pérdida de la inhibición al frío del dolor urente» (Craig 1998). De acuerdo con esta hipótesis, esta disrupción está causada por una lesión en algún punto a lo largo de las proyecciones espinotalámicas hacia el tálamo (a las regiones ventroposterior, posterior y nuclear mediodorsal; núcleo VPI, Vmpo, MDvc). Se supone que estas proyecciones inhiben tónicamente neuronas talamocorticales nociceptivas, las cuales por la lesión aumentan su salva de disparos, y producen dolor. La vía es activada por receptores al frío en la periferia, que activan células específicas al frío (COOL) y polimodales (calor, pinchazo, frío; HPC) en la lámina I de la médula espinal. Los resultados en humanos incluyen estudios psicofísicos y de imagen funcional con la «parrilla térmica», un dispositivo que puede estimular simultáneamente la piel con frío y una barra caliente en un modo entrelazado. Por combinaciones de estímulos calientes y fríos inocuos, pueden provocarse las sensaciones dolorosas sin utilizar temperaturas que, en su caso, normalmente provocarían dolor. Como otras hipótesis, ésta podría ser aplicable en algunos pacientes, pero no en otros, debido a la localización de las lesiones y a las características del dolor (solamente alrededor del 40-60% de todo el dolor central tiene un carácter urente).

Eliminación de la inhibición ejercida por el núcleo talámico reticular y la actividad oscilatoria neuronal en el tálamo

Hace más de 80 años se propuso una teoría de «dolor celular» (Foix et al 1922). La hipótesis proponía que el dolor central es el resultado de la «desorganización de la integración de la retransmisión celular» (citado de Garcin 1968). Se ha propuesto que el núcleo talámico reticular desempeña un papel en el desarrollo del dolor central. De acuerdo con esta hipótesis, las lesiones eliminan la actividad supresora ejercida por el núcleo talámico reticular sobre el núcleo talámico medial e intralaminar, a través de la liberación de la actividad anormal en esta región, la cual lleva al dolor y a la hipersensibilidad (Cesaro et al 1991, Mauguière & Desmedt 1988, Schott et al 1986). Más recientemente se ha encontrado, en un modelo de LME en una rata, que hay una actividad neuronal oscilatoria aumentada en el tálamo ventroposterior que podría relacionarse con la conducta de dolor en animales (Gerke et al 2003).

Mecanismos talámicos y celulares

En la mayoría de hipótesis se creía que el tálamo desempeña un papel principal en el mecanismo del dolor central. Tres de sus regiones están

en un foco, denominado parte ventroposterior, que incluye los núcleos localizados posterior e inferiormente bordeando esta región, la región medial-intralaminar y el núcleo reticular (véase anteriormente). Las tres zonas reciben proyecciones espinotalámicas, directa o indirectamente (para detalles, véase el Cap. 11). Más detalles sobre la organización de la región ventroposterior en humanos han sido publicados recientemente (Blomqvist et al 1999). El papel de esta región fue analizado en una serie de artículos (Boivie 1992, Jones 1992, Lenz 1992, Salt 1992). Lenz propuso que la región talámica ventroposterior está fuertemente involucrada en el mecanismo del dolor central, y resumió los datos mostrando que, en primates, grandes partes del núcleo ventroposterior (VP) reciben entradas nociceptivas, aunque éstas pueden estar restringidas a las denominadas zonas vaina en la parte exterior del complejo. Muchas de estas neuronas talámicas parecen ser neuronas de amplio rango dinámico, las cuales también reciben entradas a través de las vías lemniscales; sin embargo, también existen neuronas nociceptivas específicas en el núcleo.

Lesiones en el tálamo ventroposterior y dolor central

Una pregunta importante sobre la hipótesis de Lenz es si la actividad anormal observada en el tálamo ventroposterior es el principal evento, o si es principalmente un reflejo de los eventos primarios que se producen en otra parte del SNC, por ejemplo en la médula espinal, el tronco cerebral, alguna otra parte del tálamo o en la corteza cerebral. Esta cuestión no puede responderse actualmente.

Las observaciones mencionadas anteriormente han sido realizadas en pacientes con lesiones de la médula espinal. Es razonable sospechar algunos mecanismos comunes en todas las situaciones de dolor central, pero también es concebible que haya diferencias dependiendo de dónde está localizada la lesión primaria. Así, sería sorprendente si las alteraciones fisiológicas fuesen idénticas en un paciente con una gran lesión vascular cerebral supratentorial afectando la mayoría del tálamo, incluyendo la región ventroposterior, y uno con una pequeña lesión en la médula espinal afectando principalmente el asta dorsal. Como indica la hipótesis postulando un papel crucial para la actividad neuronal anómala en la región talámica ventroposterior en el dolor central, la mera localización de las lesiones hace esto imposible, ya que en algunos pacientes con dolor central esta región es completamente silente, a saber, en algunos pacientes con dolor central debido a lesiones talámicas. En efecto, parece que es aquí donde han sido localizadas las lesiones talámicas que causan dolor central (véase «Lesiones en la vía espinotalámica» anteriormente).

Núcleo mediodorsal (MDvc)

Se ha propuesto que este núcleo talámico localizado medialmente, que corresponde al núcleo submedio (Sm) del gato, desempeña un papel en la fisiopatología del dolor central (Craig 1991, 1998). Las proyecciones nociceptivas de las células de la lámina I de la médula espinal se han mostrado en el MDvc, el cual se proyecta a la corteza orbitaria ventral lateral (OVL). Esta zona cortical está conectada recíprocamente con la tercera área, el aspecto caudal de la segunda región somatosensorial (SII), quinta área y la región cingulada anterior. Tienen proyecciones descendentes a la sustancia gris periacueductal ventrolateral. Estas conexiones apoyan un papel sensorial del núcleo submedio, posiblemente en aspectos afectivos del dolor. «Una lesión de las terminaciones espinotalámicas laterales en la parte caudal ventral del núcleo VP que producía una hiperalgesia contralateral daría lugar a una liberación del control corticocortical por las áreas de proyección VP ventrales sobre el área de proyección Sm en el OVL» (Craig 1991). Esto conduciría a una «actividad disfuncional» en el Sm y OVL, la cual sería, posiblemente, parte del mecanismo causante del dolor central.

Atención y dolor central

Este tema no ha sido estudiado sistemáticamente, pero un interesante caso publicado plantea preguntas sobre los mecanismos corticales parietales en el dolor central. El paciente desarrolló dolor central tras un infarto en la región cortical parietal derecha. Además de una hemiparesia, presentó una pronunciada falta de acción de su brazo izquierdo, donde tenía su dolor central urente (Hoogenraad et al 1994). Sin embargo, el paciente tenía solamente este dolor cuando su brazo era tocado por alguien distinto de él mismo, y solamente cuando él veía que iba a ser tocado. Esto no era exactamente un patrón de alodinia táctil, ya que tocando el brazo con su mano derecha no provocaba el dolor.

La influencia del dolor central por estímulos emocionales por algunos pacientes es de una clase diferente, y uno esperaría más estas reacciones en afectación de las regiones cinguladas anteriores.

Potenciación a largo plazo de una posible memoria del dolor

Lenz, Tasker, Dostrovsky et al mostraron que la estimulación eléctrica en una zona ventroposterior privada de su entrada periférica debido a una lesión o amputación de la médula espinal podía provocar dolor en la región desaferenciada pero dolorosa (Lenz et al 1988, 2000). La estimulación en estas zonas talámicas en pacientes sin dolor no provocarían dolor. El hecho de que la estimulación provocase dolor en regiones desaferenciadas indica que permanece una representación en el SNC de la sensibilidad somática para la región desaferenciada –un tipo de memoria a largo plazo–, la cual no necesitaría estar localizada en el tálamo. Hipotéticamente, es posible que esta memoria pudiera activarse mucho después de que la lesión apareciese, lo cual puede explicar el largo retraso en el inicio del dolor central en algunos pacientes.

Se pensó que una potenciación a largo plazo es un aspecto importante en el proceso de memoria. Parece probable que algún tipo de potenciación a largo plazo esté involucrada en el dolor central crónico, el cual es realmente un proceso a largo plazo. Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y la conducción de calcio asociada han estado implicados en la potenciación a largo plazo, representando así otra posible conexión con aminoácidos excitadores (Bear & Molinka 1994).

Resumen de la fisiopatología

1. El proceso de la enfermedad involucra a las vías espinotalámicas, incluyendo las proyecciones espinorreticulotalámica indirecta y espinomesencefálica o sus equivalentes trigeminales, indicado así por alteraciones en la sensibilidad al dolor y a la temperatura. Las lesiones talamocorticales también son capaces de precipitar el dolor central.
2. La lesión, probablemente, no ha de involucrar las vías de la columna dorsal-lemniscal medial para provocar el dolor central.
3. La lesión puede estar localizada en cualquier nivel del neuroeje, desde el asta dorsal hasta la corteza cerebral.
4. Es probable que muchos procesos etiológicamente diversos puedan causar dolor central, pero la probabilidad de aparición de este dolor varía ampliamente entre estas enfermedades, desde raro hasta aparición en la mayoría de pacientes.
5. Aún no ha demostrado ser crucial una única región en el proceso subyacente del dolor central, pero tres regiones talámicas han sido focalizadas, a saber, las regiones ventroposterior, reticular y medial/intralaminar. El papel de la corteza cerebral en el dolor central está poco claro, pero este tema no ha sido bien estudiado.
6. El dolor y la hipersensibilidad experimentada por pacientes con dolor central se creyó el resultado de una actividad neuronal aumentada y una reactividad neuronal aumentada a lo largo de las vías somatosensoriales y unos mecanismos inhibitorios disminuidos.

7. Los procesos celulares subyacentes del dolor central todavía son desconocidos, pero han sido implicados procesos que involucran a aminoácidos excitadores y, en particular, los receptores NMDA.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Diagnóstico de un proceso del SCN

El primer escalón en el procedimiento diagnóstico es de asegurarse de que el paciente tiene una alteración del SNC. Esto con frecuencia es obvio, como en muchos pacientes con AVC o EM, pero en algunas ocasiones no está claro que existe una lesión del SNC, como en algunos pacientes con un traumatismo moderado de la médula espinal o la sospecha de un AVC menor. Una historia detallada y una exploración neurológica son partes importantes del procedimiento diagnóstico, complementado por análisis de laboratorio, incluyendo TC, RM, análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) y exploraciones neurofisiológicas.

Además, para confirmar la presencia de un proceso del SNC, debería considerarse también si el paciente ha tenido o no dolor debido a una neuropatía periférica. La polineuropatía no es infrecuente en, por ejemplo, pacientes con AVC, un grupo con una elevada incidencia de diabetes. La electroneurografía y la electromiografía están, por tanto, indicados en algunos pacientes; sin embargo, solamente valoran la función de las fibras grandes. Las pruebas sensoriales cuantitativas pueden ayudar también en el diagnóstico (Lindblom 1994), pero las alteraciones en estas pruebas no diferencian entre una lesión periférica y una central.

Características del dolor

Localización del dolor

Se ha afirmado con considerable énfasis que el dolor central está localizado de forma difusa. Esta noción parece estar derivada, en gran parte, del hecho de que el dolor central con frecuencia se extiende a grandes áreas del cuerpo, por ejemplo al lado derecho o izquierdo completo, o a la mitad inferior del cuerpo. Sin embargo, el dolor central puede afectar también solamente una mano, o solamente la cara cubital o radial de la mano, o un lado de la cara. Incluso pacientes con dolor central extenso encuentran relativamente fácil describir la extensión de las regiones dolorosas, como muestran estudios de pacientes con PAVC y EM (Leijon et al 1989, Österberg et al 2005). Por tanto, es más correcto indicar que la mayoría del dolor central es extenso, más que describirlo como difuso.

La localización de las lesiones determina la localización del dolor (Cuadro 67.2). Así, grandes lesiones en la región talámica ventroposterior o en el miembro posterior de la cápsula interna tienden a causar dolor hemicorporal, mientras que lesiones amplias de la médula espinal causan dolor bilateral que afecta a las regiones corporales inervadas por los segmentos caudales a la lesión.

Incluso lesiones que causan una pérdida extensa de la sensibilidad somática pueden conducir a un dolor central restringido a una pequeña porción de la región desaferenciada. Ejemplos de dolor central que afecta a pequeñas regiones fueron mostradas en pacientes con lesiones vasculares superficiales corticales/subcorticales (Michel et al 1990).

Lesiones vasculares cerebrales en la médula oblongada, o sea, lesiones causadas principalmente por trombosis en la arteria cerebelar posteroinferior provocando síndromes de Wallenberg, pueden inducir dolor central en ambos lados, la cara y la cabeza, estando afectado el lado de la lesión y el resto del cuerpo del lado contralateral (Bowsher et al 1998, Leijon et al 1989, Riddoch 1938). Este patrón es debido a la lesión del fascículo trigeminal entrante ipsolateral, el núcleo trigeminal espinal y al tracto espinotalámico cruzado (Fitzek et al 2001). Lesiones que afectan el tracto espinotalámico en la médula espinal provocarán dolor en el lado contralateral (tras cordotomía). En la siringomielia, el dolor central puede estar restringido a parte de un lado del tórax, pero también puede ser más extenso, e incluir el brazo e incluso zonas de la mitad inferior del cuerpo.

Cuadro 67.2•Localizaciones frecuentes del dolor central

Accidente vascular cerebral
Todo un lado
Todo un lado, excepto la cara
Brazo y/o pierna de un lado
Cara de un lado, extremidades del otro lado
La cara
Esclerosis múltiple
Mitad inferior del cuerpo
Una o ambas piernas
Brazo y pierna de un lado
Neuralgia del trigémino
Lesión de la médula espinal
Todo el cuerpo por debajo del cuello
Mitad inferior del cuerpo
Una pierna
Al nivel de la lesión

El dolor central se siente como dolor superficial o profundo, o con componentes tanto superficiales como profundos, pero la alta incidencia de hiperestesias cutáneas contribuyen a la impresión de que el dolor superficial domina, aunque el dolor profundo también es frecuente. Entre 27 pacientes con PAVC, 8 describieron el dolor como superficial, 8 como profundo y los restantes tanto superficial como profundo (Leijon & Boivie 1989b).

Cualidad del dolor

La cualidad del dolor no es patognomónica del dolor central. Así, el dolor central no siempre es urente o «disestésico». De hecho, el dolor central puede tener cualquier cualidad, y la variación entre pacientes es grande, aunque algunas cualidades son más frecuentes que otras (Cuadro 67.3).

Otra característica básica es la presencia de más de una cualidad del dolor en muchos pacientes. Los diferentes dolores pueden coexistir en una región corporal, o pueden estar presentes en diferentes partes del cuerpo. Por ejemplo, un paciente con PAVC puede tener dolor urente y dolorimiento en la pierna y el brazo, y urente y punzante en la cara. Otros pacientes tienen un dolor menos complejo, con dolorimiento en el brazo o la pierna. Algunos pacientes tienen dolor con carácter bizarro, como se ilustró mediante citas de la literatura en la introducción.

Uno esperaría que la localización de la lesión fuese un factor decisivo observando la cualidad del dolor. Esto parece ser parcialmente cierto, pero también es verdad que lesiones similares pueden provocar diferentes cualidades de dolor, como se ilustró en el PAVC causado por lesiones en el tálamo (Leijon et al 1989b). Nueve pacientes con este dolor refi-

Cuadro 67.3•Características del dolor registradas por pacientes con dolor central:
*Indica las características más frecuentes

*Urente	Fugaz	Punzada
*Doloroso	Apretado	Calambre
*Lancinante	Palpitante	Escozor
*Punzante	Cortante	Tirón
*Lacerante	Aplastante	Inflamación
*Opresivo	Desgarramiento	Sensación de frialdad
	Picazón	

rieron más de ocho tipos de dolor, y ninguna de estas cualidades fue experimentada por todos los pacientes.

La cualidad más frecuente del dolor central es, probablemente, el dolor urente, el cual se encontró que era el más frecuente en la mayoría de situaciones de dolor central (Berić et al 1988, Bowsher 1996, Bowsher et al 1998, Cassinari & Pagni 1969, Leijon et al 1989b, Moulin et al 1988, Pagni 1998, Schott et al 1986, Tasker 2001). Sin embargo, se registró que el dolor urente es raro en pacientes con lesiones corticales o subcorticales (Michel et al 1990). Como se mencionó anteriormente, el dolor disestésico ha sido referido como frecuente en algunos trastornos (p. ej., EM). El dolor central causado por procesos de la médula espinal suelen incluir un dolor opresivo, como en cinturón (p. ej., un dolor en faja) al nivel del borde superior de la lesión, además de otros dolores. El dolor aparece en pacientes con EM y LME traumática, y es similar al dolor causado por lesiones o inflamaciones que afectan las raíces dorsales espinales, que pueden presentar un problema diagnóstico en pacientes con LME.

Intensidad del dolor

La intensidad del dolor varía entre baja y extremadamente alta. Sin embargo, incluso si el dolor es de intensidad baja, los pacientes valoran el dolor como intenso, ya que causa mucho sufrimiento debido a su carácter irritante y a su presencia constante. Así, un paciente puede indicar una intensidad de dolor de 28 sobre una escala analógica visual (EVA; 0-100) y explicar que el dolor es una gran carga que hace su vida miserable. Las entrevistas con pacientes muestran que muchos de ellos con dolor central y discapacidad motora grave tras un accidente cerebral vascular, EM o LME con frecuencia tasan su dolor como lo más discapacitante (Britell & Mariano 1991).

En un estudio de pacientes con PAVC con diferentes localizaciones de la lesión, se encontró que la intensidad del dolor era mayor en el grupo con lesiones en el tálamo y lesiones en la parte inferior del tronco cerebral, con una EVA media de 79 y 61, respectivamente, comparado con pacientes con lesiones supratalámicas, que puntuaron 50 (Tabla 67.2; Leijon et al 1989). Las lesiones talámicas, probablemente, tienden a causar más intensidad de dolor que las lesiones no talámicas, ya que todos los pacientes con estas lesiones puntúan alto.

El dolor central puede tener una intensidad constante, o la intensidad puede variar. Estas variaciones parecen producirse espontáneamente o bajo la influencia de estímulos somáticos, externos o psicológicos, o debido a acontecimientos internos.

Patrón temporal de dolor

El dolor central puede iniciarse inmediatamente tras la aparición de la lesión, o puede retrasarse durante varios años. Por su naturaleza, con frecuencia no es posible definir esto en las enfermedades diseminadas o lentamente progresivas, como la EM o la siringomielia. Las demoras son bien conocidas en PAVC. Esta demora puede ser tan larga como 2-3 años, pero en la mayoría de pacientes el dolor se inicia en un intervalo de semanas tras el accidente vascular (Fig. 67.1; Andersen et al 1995, Bowsher 1996, Leijon & Boivie 1991, Mauguière & Desmedt 1988, Michel et al 1990). En algunos pacientes, el dolor empieza inmediatamente tras el ataque. En un estudio prospectivo de accidente vascular se encontró que el 63% tenían dolor dentro del primer mes tras el accidente vascular (Andersen et al 1995). Cuando el inicio está retrasado, con frecuencia coincide con cambios en alteraciones sensitivas subjetivas. Por ejemplo, un paciente con una pérdida sensitiva importante puede empezar a experimentar parestesias o disestesias, con un dolor que empieza muy pronto.

La mayoría del dolor central espontáneo está presente constantemente, sin intervalos libres de dolor. En un estudio de PAVC, 23 de 27 pacientes refirieron dolor constante, mientras los otros 4 pacientes tenían algunos intervalos libres de dolor por lo menos unas pocas horas cada día (Leijon et al 1989). Además del dolor espontáneo, muchos pacientes experimentan dolor intermitente provocado por estímulos externos e internos. El dolor intermitente es bien conocido en la EM como parte de los ataques tónicos dolorosos, así como en la neuralgia del trigémino. Los pacientes con EM también pueden desarrollar dolor intermitente durante la actividad física (p. ej., durante la marcha).

Desafortunadamente, el dolor central con frecuencia es permanente, pero ocasionalmente puede remitir por completo. Esto ocurre de forma espontánea, o como resultado de nuevas lesiones u otros cambios en la enfermedad subyacente. Algunos dolores centrales postaccidente vascular cesan completamente, pero la mayoría continúan a lo largo de toda la vida (Leijon & Boivie 1996). Han sido registrados unos pocos casos en los que un nuevo ataque supratentorial abolió el dolor (Soria & Fine 1991). En el LME el dolor central puede retrasarse temporalmente sólo unos pocos meses, pero con mayor frecuencia es permanente (Beric et al 1988, Britell & Mariano 1991, Siddall et al 2003), lo que es parecido al dolor central en la EM. Unos pocos pacientes con siringomielia han descrito dolor temporal con rasgos característicos de dolor central durante la fase precoz de la enfermedad, pero no dolor central tardío (J. Boivie & U. Rollsjö, observaciones no publicadas).

Estímulos que afectan al dolor central

Muchos sucesos internos y externos afectan al dolor central, como estímulos cutáneos, movimientos corporales, estímulos viscerales, emocio-

Tabla 67.2•Intensidad del dolor en pacientes con dolor central postaccidente vascular: valoración mediante EVA 0-100

Localización de la lesión	N.º	Media	Rango
Tronco cerebral	8	61	39-94
Tálamo	9	79	68-98
Extratalámico	6	50	30-91

Reproducido de Leijon et al (1989). Copyright 1989, de la International Association for the Study of Pain.

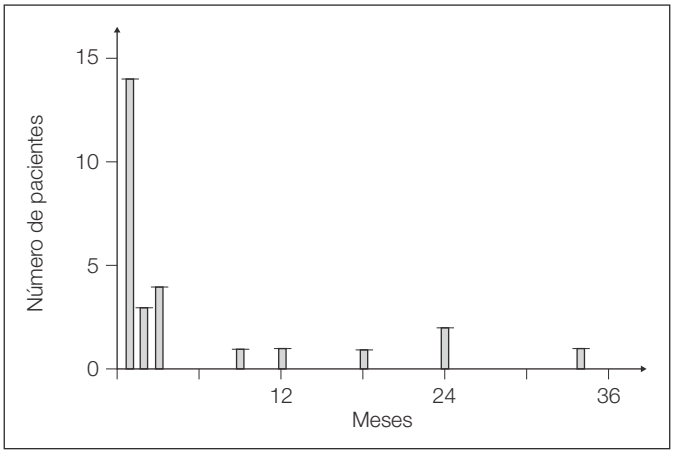


Fig. 67.1•Intervalo entre el inicio del accidente vascular y el inicio del dolor central postaccidente vascular en 27 pacientes. (Reproducido de Boivie & Leijon 1991.)

nes y cambios en el humor. La alodinia al tacto o a la presión ligera y la hiperalgesia al calor o al frío son frecuentes en pacientes con dolor central (Boivie 1992, Boivie et al 1989, Bowsher 1996, Finnerup et al 2003, Pagni 1989, Riddoch 1938, Siddall et al 2003, Tasker 2001). Tales estímulos con frecuencia tienen efectos posteriores prolongados, y pueden aumentar el dolor continuo.

Los pacientes con dolor central experimentan con frecuencia un aumento en el dolor asociado con movimientos corporales, como cambios en la postura corporal, andar o movimiento suave de las extremidades (Leijon et al 1989, Österberg et al 2005). Se conoce desde hace tiempo la influencia de los estímulos viscerales, particularmente de un recto o vejiga llenos, en el dolor central (Defrin et al 2001, Riddoch 1938).

También es frecuente que pacientes con dolor central experimenten un aumento inmediato en el dolor tras un miedo súbito, alegría, sonido fuerte o luz brillante (Bowsher 1996, Defrin et al 2001, Leijon et al 1989, Riddoch 1938, Tasker 1990). La experiencia en la práctica clínica indica que el dolor central está afectado por factores psicológicos, como otros tipos de dolor; la ansiedad y la depresión agravan el dolor central. Esto no ha sido bien documentado; sin embargo, estudios de pacientes con LME apuntan en esa dirección (Britell & Mariano 1991). Por otro lado, no existen razones para creer que los factores psicológicos por ellos mismos son importantes en el desarrollo del dolor central, el cual es claramente un dolor orgánico somático causado por lesiones en el SNC.

Síntomas y signos neurológicos

Dado que el dolor central es un síntoma neurológico procedente de procesos en el SNC es de interés conocer si este dolor va acompañado de otros síntomas y signos neurológicos, los cuales entonces deberían incluirse en los criterios para el diagnóstico. Todos los investigadores están de acuerdo en que el dolor central está causado por alteraciones de los sistemas somatosensoriales, normalmente una lesión. De este modo, es un síntoma somatosensorial y, por tanto, es natural que las alteraciones en la sensibilidad somática sean los únicos síntomas y signos, además del dolor, que están presentes en todos los pacientes con dolor central. Varios estudios han mostrado que el dolor central es independiente de las alteraciones en la función muscular, funciones de coordinación, visión, audición, vestibular y funciones de la corteza superior (Berić et al 1988, Bowsher 1996, Leijon et al 1989, Pagni 1989, Riddoch 1938, Tasker 2001). En un estudio sobre PAVC, todos los pacientes (27) presentaban trastornos sensitivos, mientras que sólo el 48% tenían paresia y el 58% ataxia (véase Tabla 67.5; Leijon et al 1989). Otros síntomas neurológicos estaban presentes en unos pocos pacientes. Resultados similares han sido obtenidos en pacientes con EM con dolor central (véase Tabla 67.5).

El punto importante es que los síntomas no sensitivos no son necesarios para el desarrollo de dolor central. Esto está apoyado por el hecho que muchos pacientes con dolor central no presentan síntomas no sensitivos.

Alteraciones somatosensitivas

Las alteraciones en la sensibilidad somática son importantes en pacientes con dolor central, como criterio para el diagnóstico y como síntomas contribuyentes a la discapacidad del paciente. Todo dolor central va acompañado por tales síntomas y signos, aunque pueden ser sutiles y pueden eludir la detección con métodos diagnósticos clínicos que solamente proporcionan una estimación cualitativa aproximada. Para ser capaz de demostrar pequeños cambios en la sensibilidad, se necesita utilizar pruebas sensitivas cuantitativas (QST) (Greenspan et al 2004). Los mecanismos para tales pruebas están actualmente disponibles para uso clínico. Incluyen vibrómetros calibrados, juegos de filamentos de Von Frey y mecanismos Peltier para la valoración cuantitativa de la sensibilidad a la temperatura con estimuladores de resistencia Peltier (Boivie et al 1989, Lindblom 1994, Yarnitsky & Sprecher 1994).

Existe una gran variación en el espectro de alteraciones sensitivas entre pacientes con dolor central. Varían desde un umbral ligeramente aumentado para una de las submodalidades hasta una completa pérdida de toda la sensibilidad somática en la región dolorosa. La hiperestesia se observa con frecuencia, así como sensaciones anómalas. Las alteraciones sensitivas incluyen cambios en los umbrales de detección y en la función estímulo-respuesta, sensaciones anómalas espontáneas o provocadas, irradiación de sensaciones desde el lugar del estímulo, latencia de respuesta prolongada, y sumación espacial y temporal. Representan tanto alteraciones cuantitativas como cualitativas. La aparición de estos trastornos en pacientes con dolor central se resume brevemente a continuación.

Hipoestesia

Este término suele utilizarse para denotar un umbral aumentado, pero puede significar también que la sensación provocada por un estímulo es más débil de lo normal. Los umbrales aumentados o la pérdida total de sensibilidad es frecuente en el dolor central. Puede afectar alguna o todas las submodalidades. En estudios de PAVC se ha encontrado que todos los pacientes presentan hipoestesia a la temperatura, mientras que pocos tienen hipoestesia al tacto, vibración y cinestesia (Boivie et al 1989, Bowsher & Nurmikko 1996, Bowsher et al 1998, Vestergaard et al 1995). También se encontró hipoestesia a noxas térmicas y a estímulos mecánicos (calor, frío, pinchazo o pellizco), o sea, hipoalgesia. En otros estudios utilizando QST, se hicieron observaciones similares en pacientes con EM (Boivie 1995, Östenberg et al 1994), en LME con dolor central (Beric et al 1988) y en siringomielia (J. Boivie & U. Rollsjö, observaciones no publicadas). Esto apoya la idea de que el dolor central aparece solamente en pacientes que tienen alteraciones en los sistemas espinotalámico o talamocortical, pero no en las vías columna dorsal-lemnisco medial (Defrin et al 2001, Finnerup et al 2003).

Hipersensibilidad, parestesias y disestesias

La hiperestesia al tacto, frío y calor moderado, así como la alodinia o hiperalgesia mecánica y térmica, son frecuentes en muchas condiciones de dolor central, y con frecuencia coexisten (Boivie et al 1989, Bowsher 1996, Garcin 1968, Hansson & Lindblom 1992, Pagni 1989, Riddoch 1938, Tasker 2001). Por ejemplo, algunos pacientes con PAVC con una disminución importante o completa de la sensibilidad táctil pueden experimentar alodinia táctil (Boivie et al 1989). A principios de 1911, Head & Holmes afirmaron que la sobrerreacción a un estímulo somático era el signo más característico del dolor central. Es interesante destacar que en pacientes con PAVC se encontró alodinia solamente en pacientes con dolor central (Finnerup et al 2003), y con mayor frecuencia a nivel de la lesión, y no en los dermatomas caudales (Siddall et al 2003).

Las relaciones entre cambios en el umbral para una submodalidad sensitiva e hipersensibilidad (alodinia, hiperalgesia) son de interés para la discusión de los mecanismos del dolor central. Un estudio reciente aporta información sobre este hecho, que de otro modo, no ha sido estudiado específicamente. En un grupo de 13 pacientes con PAVC se encontró que la alodinia táctil y al frío apareció en pacientes con umbrales normales y anómalos al tacto y al frío, pero que la alodinia era más frecuente en pacientes con umbrales de detección normales (Greenspan et al 2004).

La parestesia (una sensación anormal, no dolorosa) y la disestesia (una sensación anómala, desagradable, pero no necesariamente dolorosa) son frecuentes en el dolor central (Pagni 1989, Tasker 2001). En un estudio de PAVC, el 85 y el 41% de los pacientes refirieron disestesias espontáneas y provocadas, respectivamente, mientras que el 41% experimentaron parestesias (Boivie et al 1989). Las disestesias con frecuencia eran provocadas por el tacto y el frío.

Irradiación, latencia de respuesta prolongada, sensaciones retrasadas, adición

Estas características son indicativas de dolor neuropático, y parecen ser más frecuentes en el dolor central que en el dolor neuropático periférico. El término irradiación significa que la sensación se extiende fuera del lugar del estímulo, por ejemplo cuando tocamos con un algodón o pinchamos en el dorso del pie provocamos una sensación en la pierna y el pie. La irradiación fue demostrada en 12 de 24 pacientes con PAVC (Boivie et al 1989), y también se encuentra en otras condiciones de dolor central (Finnerup et al 2003, Garcin 1968, Riddoch 1938).

La latencia prolongada entre el estímulo y la percepción de la sensación puede demostrarse en algunos pacientes con estimulación táctil y al pinchazo. Esto parece suceder solamente cuando existe una respuesta hiperestésica o hiperalgésica, que incluye una sumación espacial y temporal. También puede ser de una naturaleza explosiva si el umbral del dolor está aumentado por encima de lo normal.

Exploraciones neurofisiológicas

Las vías somáticas sensitivas centrales pueden examinarse con técnicas neurofisiológicas, que ofrecen información objetiva, observando la función de las vías. El método utilizado con mayor frecuencia es el estudio de los potenciales evocados somatosensitivos (PES) provocados mediante estimulaciones eléctricas de los nervios mediano y tibial/sural. Este método prueba la función de las vías columna dorsal-lemnisco medial, porque la estimulación activa grandes fibras aferentes primarias que inervan mecanorreceptores de bajo umbral. Se ha demostrado en estudios que anomalías en los PES evocados con esta técnica se correlacionan bien con alteraciones en la sensibilidad al tacto y a la vibración (Holmgren et al 1990, Mauguière & Desmedt 1988, Schott et al 1986).

Como las alteraciones sensoriales en el dolor central indican que las lesiones afectan a las vías espinotalámicas, es de interés estudiar los PES por estimulación periférica de aferentes que activan las vías espinotalámicas. Esto puede hacerse utilizando láser para estimular los receptores cutáneos al calor (Bromm & Treede 1987, Garcia-Larrea et al 2002, Pertovaara et al 1988, Treede et al 1988). Un estudio con esta técnica en pacientes con PAVC mostró que alteraciones en los potenciales evocados por láser corticales, que tenían una latencia larga, se correlacionan bien con anomalías en la sensibilidad a la temperatura y al dolor, pero no al tacto y a la vibración (Casey et al 1996). Resultados parecidos fueron referidos para pacientes con EM (Spiegel et al 2003).

Willer et al han estudiado extensamente la flexión refleja en pacientes con dolor central, y encontraron que la latencia de este reflejo está alargada en estos pacientes. Este reflejo, el reflejo RIII, es dependiente de la activación de nociceptores aferentes, y la latencia prolongada se correlaciona con una sensibilidad disminuida al dolor (Dehen et al 1983).

Factores psicológicos

Los pacientes con dolor central tienen una enfermedad del SNC que, en la mayoría de casos, es crónica y en muchos casos causa una discapacidad grave. Por tanto, es natural que estas enfermedades por ellas mismas puedan provocar una depresión, por ejemplo una depresión postaccidente vascular, y depresión en la EM y en pacientes con LME. Debido a que muchas investigaciones han demostrado que existe una correlación mutua entre dolor y depresión, debería esperarse encontrar una elevada incidencia de depresión en los pacientes con dolor central; sin embargo, estudios que han examinado pacientes con PAVC no identificaron ningún aumento de incidencia en la depresión (Andersen et al 1995, Leijon et al 1989).

TRATAMIENTO

Aspectos generales

El tratamiento del dolor central no es una tarea fácil, debido a que no existe un tratamiento universalmente eficaz. Esto significa que, con frecuencia, se deben escoger varias modalidades de tratamiento para lograr buenos resultados, lo cual algunas veces se alcanza con combinaciones de tratamientos (Cuadro 67.4). Con cada tratamiento es importante que el paciente esté bien informado sobre los posibles efectos secundarios. El tratamiento normalmente reduce el dolor, más que dar un alivio completo, y los pacientes deben estar informados de esto, de manera que sus expectativas sean realistas. En este contexto, es interesante destacar que disminuciones relativamente pequeñas en la intensidad del dolor con frecuencia son altamente valoradas por los pacientes, con el resultado de que ellos quieren continuar el tratamiento incluso si la respuesta clínica es dudosa con respecto a hacerlo.

Pocos tratamientos han sido probados en estudios clínicos bien diseñados. Existe por ello una necesidad clínica de tales estudios en grupos homogéneos de pacientes. Además, ya que es concebible que el tratamiento afecte a algunos aspectos del dolor central pero no a otros, sería deseable valorar el efecto del tratamiento en cada modalidad de dolor por separado.

Una cuestión importante, pero todavía no suficientemente contestada, sobre el tratamiento es si las diferentes condiciones de dolor central responden o no de manera diferente a un tratamiento en particular. Esto no ha sido estudiado sistemáticamente, pero tales diferencias parecen existir. Desde un estudio de la literatura y desde la experiencia clínica da la impresión de que el PAVC responde mejor a los antidepresivos que el dolor central de la LME y la EM. Por el contrario, el dolor paroxístico en la EM parece responder mucho mejor a los fármacos antiepilépticos (FAE) que otros tipos de dolor central.

Una de las similitudes entre dolor central y dolor neuropático periférico es el tratamiento. En ambos tipos de dolor los antidepresivos y los FAE son los fármacos más frecuentemente utilizados. También son los que tienen mejor documentados los efectos adversos, y prácticamente, los únicos probados en estudios clínicos bien realizados.

Todavía se desconoce qué número de pacientes con dolor central se benefician de la utilización de analgésicos opioides. La conclusión es que

Cuadro 67.4•Modalidades de tratamiento utilizadas para el dolor central

Farmacológico
Fármacos antidepresivos (FAD):
– Amitriptilina
– Desipramina
– Doxepina
– Imipramina
– Nortriptilina
– Fármacos antiepilépticos (FAE):
– Carbamazepina
– Gabapentina
– Lamotrigina
– Oxcarbazepina
Analgésicos
Fármacos antiarrítmicos, anestésicos locales

Estimulación sensitiva
Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS)
Estimulación de la médula espinal (EME)
Estimulación cerebral profunda (ECP)
Estimulación cortical motora (ECM)

Neurocirugía
Cordotomía
Lesiones de la zona de entrada de la raíz dorsal (ZERD)

solamente una minoría de los pacientes experimentan suficiente alivio para seguir un tratamiento a largo plazo con analgésicos.

Antidepresivos

Pocos estudios controlados han sido realizados en PAVC solamente. Un estudio cruzado en 15 pacientes (edad media de 66 años) en el que los efectos de la amitriptilina (25 más 50 mg), carbamazepina (400 mg dos veces al día) y placebo, dado en un orden aleatorio, fueron valorados durante tres períodos de tratamiento, cada 4 semanas (Leijon & Boivie 1989a). El punto final para los que respondieron fue una disminución del dolor del 20%. De los 15 pacientes, 10 respondieron a la amitriptilina con ambos modos de valoración, y fue una disminución del dolor estadísticamente significativa, comparado con el placebo (Fig. 67.2). Sin embargo, la magnitud del efecto del tratamiento fue pequeña, con un promedio de disminución de 0,5 puntos sobre una escala verbal, comparado con un 0,2 del placebo. No se encontraron diferencias entre los pacientes con lesiones talámicas (cinco pacientes) y no talámicas, pero los grupos eran pequeños. Las valoraciones mostraron que los resultados podrían no depender de una mejoría de la depresión.

Estos resultados contrastan con los de un estudio controlado de amitriptilina en dolor central en 44 pacientes con LME (Cardenas et al 2002) en el que no se encontraron efectos significativos comparado con un placebo activo. Una posible explicación para la diferencia en efecto sobre dos trastornos de dolor es la diferencia en la susceptibilidad al tratamiento con antidepresivos en los dos trastornos de dolor central. La idea de que las alteraciones de dolor central pueden responder de manera distinta al tratamiento antidepresivo está apoyada por la experiencia clínica. Es nuestra impresión que el PAVC puede ser más capaz de ser aliviado mediante antidepresivos que el dolor central de la EM y la LME, una idea apoyada por otros (Bowsher & Nurmikko 1996).

Fármacos antiepilépticos

Estos fármacos son ampliamente utilizados para el dolor neuropático central y periférico. Sin embargo, solamente ha sido demostrado un efecto sobre el dolor central para la lamotrigina en el dolor central postaccidente vascular (Vestergaard et al 2001). En este estudio controlado con placebo, de 27 pacientes con dolor estable hubo un discreto alivio del dolor puntuado sobre una escala verbal de una mediana de 7 (rango de cuartil 4-7) a 5 (rango de cuartil 5-8) con una dosis de 200 mg/día. Ninguna diferencia fue notificada con dosis menores.

En un estudio controlado con carbamazepina no pudo demostrarse un efecto significativamente mejor que con placebo en 15 pacientes con PAVC (Leijon & Boivie 1989a), similar a una publicación sobre tres pacientes con EM (Espir & Millac 1970). Sin embargo, experiencias clínicas se inclinan claramente a favor de un efecto de la carbamazepina en la neuralgia del trigémino y en las convulsiones tónicas dolorosas en la EM (Osterman & Westerberg 1975). Un estudio controlado con valproato sódico tras LME no mostró ningún efecto analgésico del fármaco (Drewes et al 1994).

En años recientes, la gabapentina ha sido recomendada en el tratamiento del dolor neuropático, y dos estudios han demostrado un efecto positivo sobre la neuralgia postherpética y la polineuropatía dolorosa (Backonja et al 1998, Rowbotham et al 1998). Se han publicado varios registros de casos de tratamientos con éxito de dolor central, pero no han sido publicados buenos estudios controlados. No pueden sacarse conclusiones de un pequeño estudio en pacientes con LME (Tai et al 2002). En la práctica clínica los resultados con gabapentina han variado de buenos a malos.

Relaciones dosis-respuesta. Efectos secundarios adversos

En la neuralgia del trigémino está claro que los efectos de alivio del dolor de la carbamazepina están fuertemente correlacionados con la concentración plasmática, como en la epilepsia (Tomson 1980). Se desconoce si es o no también el caso con los FAE en el dolor central. No se encontró tal correlación en el estudio sobre PAVC (Leijon & Boivie 1989a).

Al igual que los antidepresivos, los FAE tienen una tendencia a causar efectos secundarios molestos; por tanto, deberían manejarse con precaución. Es posible que algunos grupos de pacientes sean más susceptibles a los efectos secundarios que otros pacientes con enfermedades neurológicas, ya que muchos neurólogos tienen la impresión de que la carbamazepina, y posiblemente también otros FAE, causan más problemas en pacientes con EM que en pacientes con neuralgia del trigémino idiopática o epilepsia. Esto podría explicarse por el hecho de que la carbamazepina tiene efectos sobre los centros cerebelosos para la coordinación de los movimientos, los cuales están frecuentemente afectados por el proceso de la enfermedad en la EM.

Muchos FAE podrían causar reacciones alérgicas, principalmente en la piel. La más grave se observa en raras circunstancias con la lamotrigina. La mejor manera de prevenir esto es aumentar la dosis lentamente.

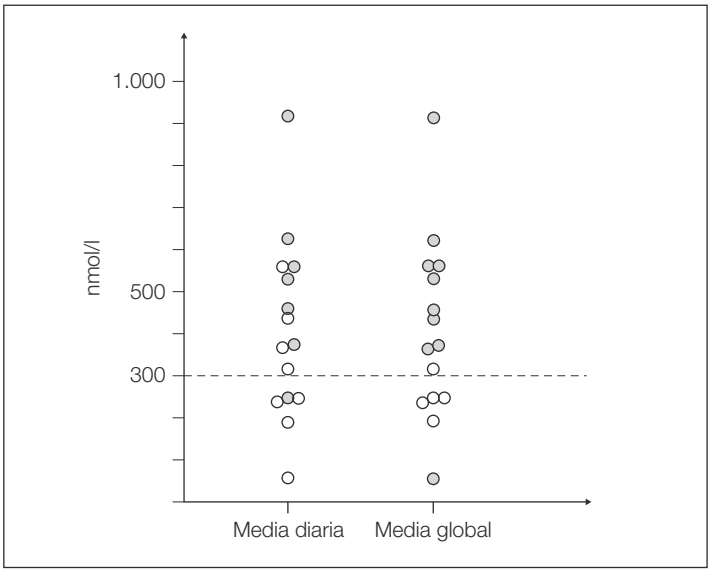


Fig. 67.2•La relación entre concentración plasmática de amitriptilina y respuesta en 15 pacientes con dolor central postaccidente vascular (PAVC). ● = respondedor (media 497 mmol/l); ○ = no respondedor (media 247 mmol/l). (Reproducido de Leijon & Boivie 1989a. Copyright 1989, de la International Association for the Study of Pain.)

Anestésicos locales. Fármacos antiarrítmicos

Estas sustancias tienen similitudes estructurales y son conocidas por actuar sobre el mismo tipo de fisiopatología, como los FAE, para reducir la actividad neuronal patológica a un nivel más normal, actuando principalmente sobre los canales iónicos en los sistemas nerviosos central y periférico (Chabal et al 1989). En el único estudio clínico controlado de un anestésico local (lidocaína i.v.) para el dolor central, fueron estudiados 6 pacientes con AVC y 10 con LME (Attal et al 2000); 10 respondieron a la lidocaína y 6 al placebo, pero las respuestas duraron solamente alrededor de 45 minutos. Efectos similares pero de más larga duración fueron observados por otros (Backonja & Gombar 1992). La mexiletina oral administrada a siete pacientes con PAVC dio lugar a cinco respuestas (Awerbuch 1990). El papel de estos fármacos en el tratamiento del dolor central todavía es incierto.

Analgésicos, canabinoides

Los resultados de pruebas simple ciego con opioides sobre el dolor central proporcionan evidencias de una baja sensibilidad a los opioides (Kalman et al 2002, Kupers et al 1991). En un estudio clínico que incluyó pacientes con dolor neuropático central, se encontró un alivio del dolor dependiente de la dosis para dos dosis del agonista μ-opioide levorfanol (Rowbotham et al 2003).

En un estudio de 5 pacientes con accidente vascular y 10 con LME (Attal et al 2002) la morfina intravenosa no dio un alivio del dolor más significativo que el placebo, pero algunos pacientes parecieron responder mejor que otros. Sin embargo, en el período abierto posterior con medicación oral sólo tres pacientes (17%) continuaron con morfina durante por lo menos 12 semanas. Los otros abandonaron antes debido a los efectos secundarios y al escaso alivio del dolor. La conclusión fue que los opioides pueden ser útiles para una minoría de pacientes con dolor central, y que el efecto es modesto en la mayoría de ellos. Esta experiencia clínica refleja que muchos pacientes con dolor central que reciben opioides para el alivio del dolor postoperatorio no experimentan alivio de su dolor central.

Se encontró alivio del dolor con el canabinoide oral dronabinol en 24 pacientes con EM durante 3 semanas de tratamiento (Svendsen et al 2004), mientras en otro gran estudio no se encontró ningún efecto sobre la espasticidad en la EM con el tetrahidrocanabinol (Zajicek et al 2003).

Fármacos adrenérgicos, colinérgicos, GABAérgicos y glutaminérgicos

Se ha postulado que los fármacos adrenérgicos pueden contribuir al alivio del dolor (Glynn et al 1988, Scadding et al 1982). Durante algunos años, el interés se focalizó sobre la α-agonista clonidina (más tarde, también sobre la tizanidina), que demostraron bloquear la liberación de transmisores y péptidos en las terminales aferentes primarias por una acción presináptica. En un estudio abierto en pacientes con EM y LME y espasmos dolorosos (Glynn et al 1986), que comparó la clonidina y la morfina, la clonidina provocó menos efectos secundarios y un alivio del dolor más duradero. Siddall et al (2000) encontraron escasos efectos en 15 pacientes con LME a los que se inyectó intratecalmente. La combinación con morfina aumentó el alivio del dolor.

Fármacos neurolépticos

Existe una larga tradición clínica para la utilización de fenotiacinas y otros neurolépticos en el tratamiento del dolor. Se pensó que aumentaban el efecto de los analgésicos y que tenían propiedades analgésicas por sí mismos. Han sido particularmente utilizados en el dolor neuropático para las disestesias y la hiperestesia. Sin embargo, estos efectos no han sido demostrados en estudios controlados en ninguna condición dolorosa ni en ninguna forma de estudio convincente. Sus efectos adversos potencialmente graves y parcialmente irreversibles, y la falta de efectos documentados son fuertes razones para prevenir contra la utilización de estos fármacos en el tratamiento del dolor central. Esto es especialmente cierto en muchos de estos pacientes que tienen lesiones cerebrales que aumentan el riesgo de aparición de discinesias tardías irreversibles, el efecto secundario más grave de los neurolépticos.

Estimulación sensitiva

Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS)

Se piensa que los mecanismos del TENS son principalmente segmentarios, pero también existen mecanismos suprasegmentarios. No está claro cómo se explica el efecto del TENS en el dolor central, y no existen estudios controlados que examinen este efecto. Parece que el TENS puede reducir solamente el dolor central si las vías columna dorsal-lemnisco medial no están lesionadas o sólo están levemente lesionadas, como se encontró en 3 de 15 pacientes que tenían un umbral normal o casi normal al tacto y a la vibración, indicando una buena función en las vías lemniscales (Leijon & Boibie 1989b).

Estimulación de la médula espinal y cerebral profunda

De una revisión de la literatura y de sus propios pacientes, Tasker (2001) concluyó que la estimulación de la médula espinal no es suficientemente efectiva en el dolor central para ser recomendada, una visión compartida por Gibels y Sweet (1989), Nashold y Bullitt (1981) y Pagni (1998), aunque él y otros han tenido pacientes con resultados satisfactorios con estimulación de la médula espinal en dolor central debido a LME. En cambio, está a favor de la estimulación cerebral profunda (ECP) o de la corteza motora (ECM).

Ambas, la ECP y la ECM, son formas exclusivas de tratamiento que deberían reservarse para trastornos dolorosos particularmente graves y resistentes al tratamiento. El dolor exquisito sufrido por muchos pacientes con dolor central cumple estos criterios. La sustancia gris periacueductal (SGPA) y periventricular (SGPV) son los principales objetivos para la ECP en el tratamiento del dolor nociceptivo, mientras que la estimulación para el dolor neuropático se hace habitualmente a lo largo de las vías lemniscales en la región talámica ventroposterior de la parte posterior de la cápsula interna. Experimentos previos han indicado que esta clase de ECP no es efectiva para pacientes con dolor central (Tasker 2001). Sin embargo, recientemente ha sido referido que la estimulación de la SGPV provoca un buen alivio del dolor en muchos pacientes (Nandi et al 2003). Aparte de esto, la estimulación superficial de la corteza motora (ECM) ha sido utilizada por varios grupos refiriendo buenos efectos (Mertens et al 1999, Nguyen et al 1999, Peyron et al 1995, Tsubokawa 1995, Yamamoto et al 1997), particularmente en el PAVC.

Procedimientos ablativos neuroquirúrgicos

Muchas lesiones quirúrgicas distintas han sido utilizadas para encontrar alivio para el dolor central, pero no se ha encontrado ninguna lesión que dé lugar a resultados positivos (Pagni 1998, Tasker 2001). Las lesiones han sido realizadas en casi todos los niveles del neuroeje desde la médula espinal hasta la corteza cerebral. Incluso han sido probadas lesiones de los nervios periféricos, principalmente rizotomías. Es interesante destacar que tales lesiones no han tenido efecto sobre el dolor continuo estable, pero en algunos casos ha habido mejoría de la hiperestesia (Tasker 2001). De acuerdo con Tasker, los procedimientos ablativos en la médula espinal y en el cerebro han dado también buenos resultados con los componentes intermitente y provocado del dolor central.

Las lesiones de la zona de entrada de la raíz dorsal (ZERD) han ganado interés en los últimos años para el tratamiento del dolor central por LME (Nashold & Bullitt 1981, Sindou et al 2001). El procedimiento intenta la destrucción de la parte lateral de la ZERD y la parte medial del tracto de Lissauer. Algunos cirujanos incluyen parte del asta dorsal superficial. Así, se esperaría que la lesión de la ZERD afecte el dolor procedente del segmento donde está localizada la lesión original, por ejemplo, en la zona transicional del tejido medular parcialmente lesionado. Los resultados no han sido consistentes, pero algunos centros han registrado una tasa de éxito de alrededor del 50% (Gybels & Sweet 1989, Nashold & Bullitt 1981, Tasker 2001).

Entre los muchos procedimientos ablativos intracraneales que se han probado para el dolor central, pueden mencionarse la tractotomía mesencefálica, las talamotomías medial y lateral, la cingulotomía y la ablación cortical. Ninguno de estos procedimientos ha producido resultados favorables a largo plazo. De una revisión de la literatura y de su propio material, Tasker (2001) concluyó que los únicos procedimientos

que pueden recomendarse en casos seleccionados son la tractotomía mesencefálica estereotáctica y/o talamotomía medial. La talamotomía medial ha sido fuertemente propugnada por Jeanmonod et al (1996), pero muchos neurocirujanos son escépticos acerca de la eficacia de estas lesiones en el tratamiento del dolor.

SITUACIONES INDIVIDUALES DE DOLOR CENTRAL

En esta sección se resumen algunas características de particular interés observando situaciones individuales de dolor central. Muchas de estas características de situaciones individuales de dolor central han sido discutidas anteriormente, por lo que parte de esta información no se repetirá aquí.

Dolor central postaccidente vascular

Las lesiones

Todos los tipos de lesión vascular cerebral (LVC) pueden causar PAVC. Aquí no parece haber diferencias entre hemorragias e infartos cuando se observa la tendencia a inducir dolor central (Bowsher 1996, Bowsher et al 1998, Leijon et al 1989). La consecuencia de esto es que existen muchos más pacientes con PAVC causado por un infarto que por una hemorragia, dado que aproximadamente el 85% de todos los AVC están causados por infartos.

Pueden utilizarse diferentes principios para clasificar las LVC. Un principio es según la arteria afectada, dando dos grupos principales, denominados accidentes vasculares cerebrales carotídeos y vertebrobasilares. Alrededor del 80% de todos los infartos se producen en el territorio carotídeo. Los infartos en los territorios de las arterias talamoestriadas y cerebelosa posteroinferior (ACPI) son especialmente importantes debido a que comunican la parte ventroposterior del tálamo y el tronco cerebral inferior, respectivamente. Estos infartos se hallan probablemente entre las causas más frecuentes de dolor central.

Las hemorragias solamente pueden inducir dolor central cuando lesionan el parénquima cerebral. Así, es inusual que una hemorragia subaracnoidea cause dolor central. Sin embargo, ello ocurre cuando se produce un vasoespasmo grave y conduce a un infarto, y cuando el sangrado causa una lesión tisular directa (Bowsher et al 1989).

Con respecto al dolor central causado por una malformación vascular, éste concierne principalmente a las malformaciones arteriovenosas (MAV) y el resultado es similar al LVC. Pueden causar dolor central por dos vías, a saber: mediante ruptura y hemorragia, o si aumentan de tamaño y causan una lesión del parénquima. Se han registrado pacientes con PAVC por ambas formas de lesión. Las lesiones estaban localizadas en la región parietal cortical y subcorticalmente, y en el tálamo (Fukuhara et al 1999, Stoodley et al 1995).

La localización de la LVC, y no su tamaño, es crucial respecto a la probabilidad de que produzca dolor central. Las siguientes localizaciones han demostrado estar asociadas con dolor central: médula oblongata lateral (ACPI), tálamo, parte posterior de la cápsula interna, zonas cortical y subcortical en el giro posterocentral (en las regiones de la primera área somatosensorial, SI) y las regiones insulares (segunda área somatosensorial, SII).

Un estudio prospectivo de 191 pacientes con AVC seguidos durante 12 meses mostró una incidencia de PAVC del 8,4% (Andersen et al 1995). Las cifras exactas a los 1, 6 y 12 meses de seguimiento fueron del 4,8, 6,5 y 8,4%, respectivamente. Parece que una LVC en el tronco cerebral inferior y el tálamo da lugar a dolor central con mayor frecuencia que un LVC en otras localizaciones, ya que éstas no son las localizaciones más frecuentes de LVC y, sin embargo, estas localizaciones son frecuentes en estudios sobre PAVC (Andersen et al 1995, Bowsher et al 1998, Garcin 1968, Leijon et al 1989, Riddoch 1938). La incidencia de dolor central tras infartos medulares laterales puede ser superior al 25% (MacGowan et al 1997). Para más detalles sobre dolor central tras infartos del tronco cerebral véase Fitzek et al (2001).

Características del dolor

El principal problema en el diagnóstico de PAVC es distinguir el dolor central de los dolores nociceptivos de varios tipos, particularmente dolor de hombro hemipléjico, que es frecuente en pacientes hemipléjicos por AVC. El desarrollo de dolor de hombro puede prevenirse en gran medida con fisioterapia y proporcionando información a todo el personal involucrado en el cuidado del paciente.

El inicio del PAVC se retrasa en muchos pacientes. En un estudio, alrededor de la mitad de los pacientes notificó dolor entre unos pocos días o durante el primer mes, pero en la otra mitad el inicio se retrasó más de 1 mes (véase Fig. 67.1; Leijon et al 1989). El retraso más largo fue de 34 meses. En un estudio prospectivo danés, el 63% tuvo un inicio del dolor en 1 mes (Andersen et al 1995) y tras infartos del tronco cerebral la cifra era del 56% (MacGowan et al 1997).

El PAVC es experimentado con frecuencia en una gran parte del lado derecho o izquierdo. Éste fue el caso en 20 de 27 pacientes en nuestro estudio, pero la cara solamente estaba afectada en seis de ellos (Leijon et al 1989). Sin embargo, algunos pacientes solamente tienen dolor en una zona pequeña, como la parte distal del brazo o la cara. En nuestro estudio, dos de los ocho pacientes con infartos del tronco cerebral tenían dolor en la cara en un lado, y en el resto del cuerpo en el otro lado. La localización más frecuente del dolor tras infartos de la médula lateral parecen estar ipsolateralmente alrededor del ojo (Fizeck et al 2001, MacGowan et al 1997).

En nuestro estudio, dos tercios de los pacientes tenían dolor en el lado izquierdo, lo cual estaba en consonancia con el estudio de Schott et al (1986) y un resumen publicado de pacientes con AVC talámicos (Nasreddine & Saver 1997), pero la dominancia de un lado no apareció en otro gran estudio (Bowsher et al 1998).

Los pacientes con PAVC refirieron una gran variedad de cualidades de dolor. La mayoría de pacientes experimentan de dos a cuatro cualidades. Una sensación urente es la cualidad referida con mayor frecuencia en alrededor del 60% de pacientes, con sensaciones de dolorimiento, pinchazo y laceración, por este orden (Tabla 67.3). En otro estudio, 32 pacientes lo describieron principalmente como urente, y 30 pacientes lo describieron como principalmente no urente (Bowsher et al 1998). Como se mencionó en la primera parte de este capítulo, se producen cualidades extrañas de dolor, pero son la excepción más que la regla.

Tabla 67.3• Característica del dolor central postaccidente vascular: proporción de pacientes (%)

	BS *n* = 8	TH *n* = 9	SE *n* = 6	UI *n* = 4	Todos *n* = 27
Urente	75	22	83	75	59
Doloroso	38	22	33	25	30
Punzante	25	22	33	50	30
Lacerante	0	44	33	25	26
Fugaz	13	22	0	0	11
Opresivo	13	22	0	0	11
Palpitante	0	22	17	0	11
Otro	13	22	17	25	19

BS, CVL en el tronco cerebral; TH, CVL afectando el tálamo; SE, supratentorial, extratalámico CVL; UI, localización del CVL, no identificado.
Reproducido de Leijon et al (1989). Copyright 1989, de la International Association for the Study of Pain.

La valoración de la intensidad del PAVC revela grandes variaciones individuales (Tabla 67.4). En un sentido global, la mayoría de pacientes consideran el dolor como intenso, aunque algunos de ellos tasan la intensidad del dolor más baja sobre escalas tales como la EVA, pero unos pocos pacientes tienen una forma leve de PAVC. También existen pacientes en los que es difícil determinar si la sensación experimentada debería clasificarse como dolor o no. Esto es así para algunas disestesias.

En muchos pacientes, el dolor está afectado por estímulos internos y externos. Tales estímulos normalmente aumentan el dolor (Leijon et al 1989). La Tabla 67.4 proporciona alguna información sobre esto (véase también Bowsher 1996). Muchos pacientes refieren que el movimiento corporal y el frío aumentan el dolor (véase también Michel et al 1990). En el estudio citado, pocos pacientes habían observado que las emociones fuertes afectaban al dolor, pero esto ha sido frecuente en registros de casos previos.

Síntomas y signos neurológicos

Los signos y síntomas somatosensitivos acompañan regularmente al PAVC, mientras que otros síntomas pueden estar presentes o no en pacientes con PAVC (Tabla 67.5). Entre 27 pacientes con PAVC más de la mitad no tenían paresia (Leijon et al 1989) y otros síntomas no sensitivos eran mucho más infrecuentes. En un subgrupo de nueve pacientes con lesiones talámicas, solamente uno tenía coreoatetosis, un síntoma que otros han encontrado con mayor frecuencia.

Algunas de las alteraciones sensitivas son sutiles, y no son notificadas por los pacientes o reveladas en la exploración clínica, pero pueden demostrarse mediante QST. Sin embargo, nosotros y otros autores hemos tenido unos pocos pacientes con PAVC, y otras formas de dolor central, en los que no ha sido posible, incluso con métodos cuantitativos, demostrar ninguna alteración sensitiva.

Algunas de las alteraciones sentitivas son de naturaleza cuantitativa, mientras que otras son más cualitativas. El espectro de alteraciones cuantitativas y cualitativas se muestra en las Tablas 67.6 y 67.7 para los pacientes con PAVC con distintas localizaciones de lesión (resultados de Boivie et al 1989). Las características dominantes son una sensibilidad anómala a la temperatura y dolor, que se encuentra en todos los pacientes examinados, y las hiperestesias y disestesias, que se encontraron en alrededor del 85% de pacientes. Las alteraciones en la sensibilidad a la temperatura eran pronunciadas. El 81% no podía identificar temperaturas entre 0 y 50 ºC. Alrededor de la mitad de estos pacientes tenían umbrales normales al tacto y a la vibración. Estos resultados indican que todos los pacientes con PAVC tienen lesiones que afectan a las vías espinotalámicas, que son las más importantes para la sensibilidad a la temperatura y el dolor, mientras solamente algunos de los pacientes tienen lesiones que afectan las vías columna dorsal-lemniscal medial. Una tendencia similar, pero menos pronunciada, se ha encontrado en otros estudios (Bowsher 1996, Bowsher et al 1998, Vestergaard et al 1995). Estos resultados son la base para la hipótesis que el PAVC aparece solamente en pacientes que tienen lesiones que afectan a las vías espinotalámicas (véase anteriormente).

Tabla 67.4• Factores que incrementan el dolor central postaccidente vascular: proporción de pacientes (%)

	BS *n* = 8	TH *n* = 9	SE *n* = 6	UI *n* = 4	Todo *n* = 27
Movimientos	38	89	83	75	70
Frío	63	33	33	75	48
Calor moderado	20	11	33	35	22
Tacto	63	4	17	50	44
Emociones	25	33	0	0	19

Para la definición de las abreviaciones, véase Tabla 67.3.
Reproducido de Leijon et al (1989). Copyright 1989 de la International Association for the Study of Pain.

Tabla 67.5• Signos neurológicos en 27 pacientes con dolor central postaccidente vascular (PAVC) y 72 pacientes con esclerosis múltiple (EM); proporción de pacientes (%)

	PAVC	EM
Alteración sensitiva	100	98
Paresia (moderado/intenso)	37/11	48/11
Ataxia	62	38
Coreoatetosis	4	0
Agnosia	17	
Apraxia	17	
Disfasia (ligera)	7	
Hemianopsia	22	0

Reproducido de Leijon et al (1989) y Österberg et al (2005).

Tabla 67.6• Alteraciones sensitivas en 27 pacientes con dolor central postaccidente vascular, reveladas con pruebas cuantitativas (Q) y clínicas (CL): proporción de pacientes (%)

	BS *n* = 8	TH *n* = 9	SE *n* = 6	UI *n* = 4	Todo *n* = 27
Vibración (Q):					
Moderada	0	22	0	0	7
Intenso	12	56	50	0	33
Tacto (Q):					
Moderada	0	22	33	50	23
Intenso	25	67	0	0	29
Temperatura inocua (Q):					
Moderada	25	11	17	25	19
Intensa	75	89	83	75	81
Temperatura dolorosa (Q):					
Moderada	12	0	33	25	15
Intensa	75	100	50	75	78
Tacto (CL):					
Hipo	50	33	50	75	48
Hiper	38	56	33	0	37
Punzante (CL):					
Hipo	63	11	33	50	37
Hiper	38	89	50	50	59
Cinestesia (CL):					
Hipo	0	78	25	33	37

Para la definición de las abreviaciones, véase Tabla 67.3.
Datos de Boivie et al (1989). Copyright 1989, de la International Association for the Study of Pain.

Tabla 67.7•Alteraciones sensitivas cuantitativas en 27 pacientes con dolor central postaccidente vascular; proporción de pacientes (%)

	BS	TH	SE	UI	Todo
Entumecimiento	3/8	5/9	6/8	4/4	18/22 (67%)
Parestesia	3/8	1/9	5/6	2/4	11/27 (41%)
Disestesia	7/8	7/9	5/6	4/4	23/27 (85%)
Hiperestesia	7/7	8/9	3/5	4/4	22/25 (88%)
Alodinia	2/7	3/8	0/4	0/3	5/22 (23%)
Irradiación	2/7	4/8	3/4	3/3	12/22 (55%)
Otras sensaciones	4/7	4/8	2/4	0/3	10/22 (45%)

Para la definición de abreviaciones, véase Tabla 67.3.
Datos de Boivie et al (1989). Copyright 1989, de la International Association for the Study of Pain.

Esclerosis múltiple

Epidemiología y características del dolor

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica crónica grave que, en muchos pacientes, causa una grave discapacidad y sufrimiento. El proceso de la enfermedad es de naturaleza neuroinflamatoria, y da lugar a una destrucción de la mielina, y eventualmente, de los axones y cuerpos celulares, en el SNC. La lesión característica es la placa, que es una zona de desmielinización. Estas placas pueden aparecer en cualquier lugar del SNC, y en los nervios ópticos, pero se encuentran con mayor frecuencia en la médula espinal, especialmente en la columna dorsal, en el tronco cerebral, en la fosa anterior periventricularmente. Las dos principales modalidades clínicas son las formas lentamente progresiva y la de remisión-recaída.

En una monografía completa sobre la EM, se indicaba que el dolor es infrecuente en esta enfermedad (Tourtellotte & Baumhefner 1983). Sin embargo, en cuanto se han hecho investigaciones sobre la prevalencia del dolor en la EM se hizo evidente que la mayoría de pacientes experimentan dolor. Cuatro estudios obtenidos de cifras de prevalencia indican que el 42-65% de todos los pacientes con EM tienen dolor clínicamente significativo (Tabla 67.8). Estos resultados estaban basados en entrevistas y exploraciones de 1.040 pacientes. Las cifras incluyen casi todas las formas de dolor, excepto la cefalea. En uno de los estudios se encontró que el 45% tenían dolor en el momento de la investigación, y que el 32% consideró el dolor como uno de los peores síntomas (Stenager et al 1991).

No todo el dolor de la EM es central. Los pacientes con paresia, espasticidad y descoordinación de movimientos desarrollan con frecuencia dolor nociceptivo musculoesquelético: el 14% según Moulin et al (1988), y el 20% según Vermote et al (1986). El dolor psicógeno primario, dolor como parte de una enfermedad psiquiátrica mayor, parece ser raro en la EM (2 de 83 pacientes en el estudio de Vermote et al 1986).

Es importante analizar cuidadosamente las características de los diferentes dolores experimentados por los pacientes con EM para tener una base para el tratamiento óptimo del dolor. De acuerdo con los estudios de prevalencia, la mayoría de pacientes de EM con dolor tienen dolor central causado por la enfermedad por sí misma. Las cifras de dolor central en la Tabla 67.8 son estimaciones hechas por los propios autores excepto por Österberg et al (2005).

La neuralgia del trigémino idiopática está considerada habitualmente como inducida periféricamente, pero en la EM este dolor está causado por la desmielinización en el tronco cerebral, y se clasifica, por tanto, como dolor central en este contexto. Actualmente, su prevalencia ha sido establecida en el 5%, la cual es mayor de la estimada previamente (Österberg et al 2005).

En un estudio retrospectivo se concluyó que el dolor aumenta con la edad en la EM (Clifford & Trotter 1984), y una tendencia similar fue encontrada por Moulin et al (1988). Sin embargo, esta tendencia no ha sido encontrada en nuestro estudio (Österberg et al 2005).

Características del dolor y síntomas neurológicos

Las características de la neuralgia del trigémino son similares en la EM y en la neuralgia del trigémino idiopática.

El signo de Lhermitte es clásico de la EM. Consiste en parestesias o disestesias de rápida propagación, algunas veces como una corriente eléctrica, hacia la columna lumbar e irradiando a las extremidades. Es mayoritariamente bilateral, y algunas veces doloroso. Normalmente, está provocado por la inclinación hacia delante de la cabeza, y se ha propuesto que es provocado cuando la parte cervical de la columna dorsal está extendida.

Las convulsiones tónicas dolorosas constituyen otro tipo de dolor paroxístico en la EM. Una descripción detallada de estos ataques se

Tabla 67.8•Resultados de estudios de prevalencia del dolor en la esclerosis múltiple

Estudio	Clifford & Trotter 1984	Vermote et al 1986	Moulin et al 1988	Stenager et al 1991	Österberg et al 2005
Pacientes (N.º)	317	83	159	117	364
Pacientes con dolor (%)	29	54	55	65	65
Pacientes con dolor central (%)	17	31	34	52	28
Neuralgia del trigémino (%)	1,6	4	4,4	1	4,9
Dolor paroxístico (%)	6	4	5	6	2
Cualidad del dolor/ N.º de pacientes	Urente/18 Dolor de muelas/15	Urente/12 Punzante/10 Punzante/9 Sordo/5	Urente/46		Urente/46 Dolorimiento/34 Punzante/21 Punzante/13 Opresivo/11

encontró en un estudio de Shibasaki y Kuroiwa (1974). Ellos encontraron 11 casos entre 64 pacientes con EM, lo cual es superior al de nuestro amplio material en el que solamente el 2% de los pacientes con dolor central (0,5% de todos los pacientes con EM) tienen este componente. Los ataques consisten en parestesias diseminadas, espasmo muscular y dolor en los segmentos de la médula espinal afectados. Son provocados por el tacto o el movimiento ligero. Las crisis suelen producirse durante la exacerbación de los síntomas de la médula espinal.

La forma más frecuente de dolor central en la EM es un dolor en la extremidad, no paroxístico, denominado normalmente dolor disestésico. La cualidad de este dolor muestra una gran variación interindividual, y la mayoría de pacientes experimentan más de una cualidad de dolor (Österberg et al 2005). Un dolor urente es lo más frecuente, y aparece en alrededor del 40%, siendo los siguientes en frecuencia la sensación de pinchazo, apuñalamiento y opresión (véase Tabla 67.8). En el cuadro 67.5 se enumeran los porcentajes para la localización del dolor central en la EM, mostrando que existe un gran predominio del dolor en las extremidades inferiores.

En muchos registros sobre dolor en la EM está establecido que la mayoría del dolor está causado por la espasticidad. Sin embargo, nuestro reciente estudio en 364 pacientes con EM ha demostrado que solamente una pequeña minoría de pacientes con EM han tenido dolor relacionado con la espasticidad (2%). Este dolor está clasificado como dolor nociceptivo.

La combinación de dolor central de localizaciones y cualidades diferentes se ilustra en la Figura 67.3. Es interesante saber que el primer síntoma que este paciente refirió fue la hiperestesia al calor, o sea, una indicación de la disfunción en las vías espinotalámicas.

La mayoría de investigadores han encontrado que los pacientes con EM con dolor central no paroxístico tienen alterada la sensibilidad somática. Normalmente, se ha encontrado que estos pacientes presentan alteraciones sensitivas, lo cual indica, una afectación de la columna posterior, mientras que no todos los pacientes han mostrado signos de disfunción en las vías espinotalámicas (Moulin et al 1988). Estos resultados están basados en exploraciones clínicas de sensibilidad. En nuestro estudio de 63 pacientes utilizando tanto la clínica como el QST solamente se encontró un paciente que tuviese una sensibilidad completamente normal (Österberg & Boivie, observaciones no publicadas). Las alteraciones estaban dominadas por una sensibilidad anómala al dolor y a la temperatura, y solamente dos pacientes tenían una sensibilidad normal al dolor y a la temperatura, mientras que más de un tercio de los pacientes tenían un umbral normal al tacto. La sensibilidad vibratoria también estaba gravemente afectada, pero no en el mismo grado que la temperatura y el dolor. Estos resultados tienen similitudes con los resultados de los pacientes con PAVC (véase anteriormente).

Con respecto a los síntomas y signos no sensoriales, parece que casi la mitad de los pacientes con EM con dolor central no paroxístico tienen paresia, ataxia o disfunción urinaria (Österberg et al 2005). Solamente 11 de 100 pacientes tenían una paresia grave, mientras que 38 tenían ataxia. Esto concuerda con los resultados de otros estudios que fallaron en encontrar cualquier variación entre dolor central y discapacidad (Moulin et al 1988, Stenager et al 1991, Vermote et al 1986). Esto también parece ser cierto para el dolor central y la depresión en la EM (Österberg et al 1993, Stenager et al 1991). Stenager et al (1991) no encontró diferencias entre pacientes con EM con y sin dolor con respecto a los síntomas depresivos.

Cuadro 67.5•Localización del dolor central en 86 pacientes con esclerosis múltiple

Extremidades inferiores	87%
Tronco	33%
Extremidades superiores	31%
Unilateralmente	24%
Bilateralmente	76%

Reproducido de Österberg et al (2005).

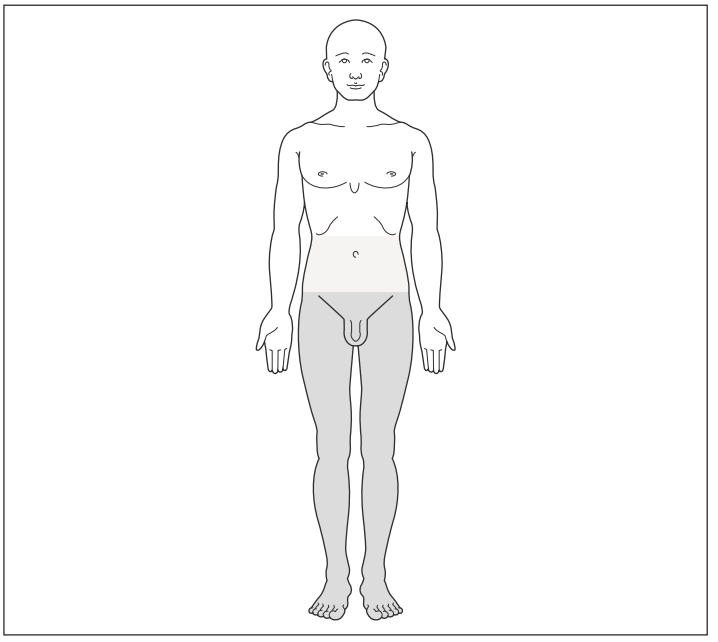


Fig. 67.3•Localización y cualidad del dolor central en un hombre de 53 años de edad, con mielitis transversa en la región T8-9 de la médula espinal. El dolor apareció 2 meses después del rápido desarrollo de una paraparesia total y pérdida total de toda la sensibilidad por debajo del dermatoma T8. El síntoma inicial en esta recaída fue una hiperestesia al frío. Entre los 40 y 44 años tuvo recaídas con ligeras paresias y ligeras alteraciones de la sensibilidad, principalmente en su brazo y mano derecha, de los que se recuperó completamente. Él describió tres tipos de dolor: un dolor opresivo, como un cinturón apretado alrededor de la cintura, en la zona transicional entre la sensibilidad normal y la perdida (azul claro); dolor urente por debajo de la cintura (azul), y dolor en la región perianal, que lo describió como si estuviera sentado sobre una pelota de tenis muy dura.

Tratamiento

Los fármacos antiepilépticos (FAE) son el tratamiento de elección para la neuralgia del trigémino y otros dolores paroxísticos en la EM (Shibasaki & Kuroiwa 1974). Estos tratamientos, generalmente, son muy acertados. La carbamazepina es el fármaco de primera línea, pero la mayoría de los otros FAE también tienen un buen efecto. Parece que muchos pacientes con EM tienen dificultad en tolerar dosis suficientemente altas de carbamazepina, probablemente más que otros grupos de pacientes. Los FAE, generalmente, no han mostrado ser efectivos en el dolor constante de extremidades (Clifford & Trotter 1984, Moulin et al 1988).

El resultado del tratamiento con antidepresivos ha variado. Así, Clifford y Trotter (1984) registraron excelentes resultados, mientras Moulin et al (1988) tenían un mal resultado con solamente 9 de 46 pacientes respondiendo bien a la amitriptilina y a la imipramina. Se ha apuntado que los pacientes con EM realmente tienen más problemas con los efectos secundarios que los que han sido encontrados en pacientes con dolor PAVC. Una alternativa más reciente sería probar la gabapentina, pero no han sido realizados estudios controlados con este fármaco hasta ahora.

El TENS puede utilizarse en pacientes con alguna preservación de la función de la columna dorsal. La estimulación eléctrica de la médula espinal (EEME) ha sido utilizada bastante extensamente, pero los resultados han sido malos (Rosen & Barsoum 1979, Tasker 2001, Young & Goodman 1979) y la técnica no está recomendada.

El baclofeno intratecal ha sido utilizado con éxito para tratar la espasticidad grave, pero la experiencia de su posible efecto sobre el dolor central en la EM no es prometedor, aunque algunos centros han referido buenos resultados (Herman et al 1992).

Siringomielia y siringobulbia

La siringomielia (en la médula espinal) y la siringobulbia (en el tronco cerebral inferior) son enfermedades infrecuentes, con una elevada incidencia de dolor central. Desde un punto de vista científico, son de particular interés para el entendimiento de los mecanismos que subyacen en el dolor central y las alteraciones sensoriales, debido a que ilustran las posibles consecuencias de las lesiones internas en la médula espinal y en el tronco cerebral.

La lesión es una cavidad quística llena con un líquido que es similar al CSF normal. El tamaño y extensión de la cavidad, la siringo (de la palabra griega flauta), varía enormemente entre pacientes, desde una pequeña lesión en la parte dorsal de la médula espinal sobre un par de segmentos hasta enormes cavidades que se extienden desde la parte más caudal de la médula espinal hacia la médula oblongata, como se ilustraba en hallazgos en autopsias, y en años recientes por exploración mediante RM (Foster & Hudgson 1973, Milhorat et al 1996, Schliep 1978). Las mayores cavidades dejan solamente una fina capa de tejido de la médula espinal no lesionada en las zonas ampliamente cavitadas.

Mucho se desconoce aún sobre el desarrollo de las cavidades, y particularmente sobre la causa de la enfermedad. De acuerdo con una hipótesis, las fuerzas hidromecánicas son importantes para la expansión de la cavidad, que se desarrolla como un agrandamiento del canal central. Así, parece que la cavidad empieza en el centro de la médula espinal, donde las fibras espinotalámicas cruzan la línea media. Una lesión en esta localización afecta la sensibilidad a la temperatura y al dolor, y aparece una pérdida sensitiva disociada. En efecto, hay estudios que han demostrado que esto ocurre así. Estas alteraciones sensitivas se han encontrado en 248 de 250 pacientes con siringomielia y siringobulbia (Foster & Hudgson 1973, Schliep 1978). La siringomielia también puede ser postraumática y estar causada por hematomas de la médula espinal.

El dolor –descrito con frecuencia como urente u opresivo– es frecuente en la siringomielia (cuando este término se utiliza en este capítulo también incluye la siringobulbia). En un estudio reciente de 22 pacientes, se encontró que todos tenían dolor, y que 16 (73%) tenían dolor central (J. Boivie & U. Rollsjö, observaciones no publicadas). En la mayoría de pacientes este dolor estaba localizado en una de las extremidades superiores, raramente en ambas. El tórax era otra de las localizaciones frecuentes, y unos pocos tenían dolor en las extremidades inferiores.

Los resultados de nuestro estudio proyectan dudas sobre la noción que los síntomas somatosensitivos de la siringomielia, incluyendo el dolor central, son causados principalmente por lesión de las fibras espinotalámicas cuando cruzan la línea media, debido a que se ha encontrado que los síntomas y signos son estrictamente unilaterales en la mayoría de pacientes que, probablemente, están en un estadio inicial de la enfermedad. Así, algunos pacientes tienen dolor central y pérdida sensitiva disociada en un brazo y mano. Esto podría explicarse bien por una lesión que afecte el asta dorsal, o por una afectación de las fibras espinotalámicas en ese lado antes de cruzar. Desafortunadamente, no hay disponible una verificación mediante RM de estos pacientes.

Las pruebas cuantitativas sensitivas muestran que todos los pacientes con siringomielia tienen una sensibilidad anómala a la temperatura y al dolor (Boivie 1984). Estas alteraciones son especialmente pronunciadas, con una pérdida total de la sensibilidad a la temperatura. Los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad también tienen anomalías en el tacto, la vibración y la cinestesia, lo cual indica que bien las fibras de la raíz dorsal o la columna dorsal están afectadas por la siringue. Algunos, pero no todos, los pacientes con dolor central tienen hiperpatía o alodinia.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) está considerada legítimamente como un trastorno del movimiento. Los síntomas dominantes son rigidez, bradicinesia, temblor y un déficit del control postural. Sin embargo, cada vez más está quedando claro que muchos pacientes con EP tienen dolor y síntomas sensoriales (Goetz et al 1985, Koller 1984, Quinn et al 1986, Schott 1985, Snider et al 1976). En algunos pacientes estos síntomas preceden al inicio de los síntomas motores. El mecanismo que hay detrás de estos síntomas es desconocido. Así, no está claro qué parte del dolor en la EP debería clasificarse como dolor central, pero parece probable que por lo menos parte de él sea primariamente de origen central.

En una investigación de 105 pacientes ambulatorios con EP se encontró que el 43% tenían síntomas sensoriales (dolor, hormigueo, entumecimiento, Snider et al 1976). El dolor era la queja más frecuente, referida por el 29%: «normalmente, era descrito como una sensación intermitente, pobremente localizada, como un calambre o sensación de dolorimiento, no asociada con un incremento de la contracción muscular y no afectada por el movimiento o la presión. Con frecuencia era proximal y en la extremidad de mayor déficit motor». El 11% tenía sensaciones urentes, y el 12% tenía espasmos musculares dolorosos o calambres. En el 7%, el dolor precedió a los síntomas motores. En un estudio similar de 95 pacientes, se encontró que el 46% tenía dolor (Goetz 1986). Los principales dolores eran «calambres musculares o pinchazos» (34% de todos los pacientes) y distonías dolorosas (13% de todos los pacientes).

Una clasificación para el dolor directamente relacionado con la EP fue propuesta por Quinn et al (1986):

A. Dolor que precede al diagnóstico de EP.
B. Período libre de dolor (sin distonía) en pacientes con respuesta fluctuante a la levodopa (cuatro subgrupos).
C. Espasmos distónicos dolorosos (cuatro subgrupos).
D. Dolor dosis-pico.

Quinn et al (1986) no dieron ninguna cifra de prevalencia para los cuatro grupos. Concluyeron que la mayoría del dolor está relacionado con la respuesta al fármaco de tratamiento. Estas observaciones eran compatibles con una influencia moduladora de los ganglios basales en la sensibilidad somática, incluyendo el dolor. Quinn et al han demostrado que también pacientes con atrofia multisistémica (AMS) tienen tipos y prevalencia similares de dolor (alrededor del 43%) como los pacientes con EP idiopática (Tison et al 1996).

Una clasificación diferente del dolor en la EP fue propuesta por Ford (1998): dolor musculoesquelético, radicular, distónico, central y acatísico.

En todos los estudios citados no se encontraron alteraciones significativas en la sensibilidad a los estímulos cutáneos.

De los registros de casos de Quinn et al (1986) parece que gran parte del dolor en la EP puede aliviarse mediante el ajuste cuidadoso de la medicación antiparkinsoniana.

Epilepsia y tumores cerebrales

En estudios de 858 y 604 pacientes con epilepsia se encontró que el 2,8 y el 4,1%, respectivamente, tenían dolor como parte de los ataques epilépticos (Nair et al 2001, Young & Blume 1983). En varios de los pacientes, la causa de la epilepsia era desconocida. Muchos eran niños. No se incluyeron pacientes con LVC. El dolor era bien un síntoma durante la mayor parte del ataque, o bien parte del aura, y, por tanto, no incluyó el dolor musculoesquelético que puede seguir a las crisis tonicoclónicas.

Fueron reconocidos tres grupos en el primer estudio (Young & Blume 1983):

1. Dolor unilateral en cara, brazo, pierna o tronco (10 pacientes). Varias cualidades de dolor fueron experimentadas, incluyendo, por

ejemplo, urente, punzante, como calambre, dolorimiento, palpitación, picadura, puñalada, o como una corriente eléctrica. Se creía que estos ataques procedían de una actividad en la primera región somatosensitiva en el giro poscentral.
2. Dolor de cabeza, principalmente cefalea (11 pacientes). El dolor era descrito como palpitación, pinchazo o cefalea difusa. El foco cortical de estas crisis no pudo determinarse.
3. Dolor abdominal (tres pacientes). Estas crisis eran diferentes de las sensaciones epigástricas ascendentes que, algunas veces, forman parte del aura de las crisis del lóbulo temporal, pero todavía eran consideradas como una característica de la epilepsia del lóbulo temporal.

Desde entonces, los mismos investigadores han descrito un paciente con dolor bilateral en las extremidades durante las crisis epilépticas, que se propuso que se originaban en la segunda región cortical somatosensorial (Young et al 1988).

Los pacientes con LVC que afectan a la corteza cerebral pueden desarrollar epilepsia. Fine (1967) refirió cinco pacientes así con crisis epilépticas, que tenían dolor intenso. Este dolor tenía cualidades similares al PAVC, pero aparecía espontáneamente en crisis cortas, y desaparecía completamente con fármacos antiepilépticos.

En general, los tumores cerebrales raramente inducen dolor central, pero han sido registrados varios pacientes con meningiomas y dolor central (Bender & Jaffe 1958). Sorprendentemente, incluso los tumores talámicos no tienen una tendencia a causar dolor central. En un estudio retrospectivo, solamente 1 de 49 pacientes con tumor talámico tenía dolor central (Tovi et al 1961).

Bibliografía

Ajuraguerra d J 1937 La douleur dans les affections du systéme nerveux central. Doin, Paris

Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M et al 1995 Incidence of central post-stroke pain. Pain 61:187–193

Attal N, Gaude V, Brasseur L et al 2000 Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. Neurology 54(3):564–574

Attal N, Guirimand F, Brasseur L et al 2002 Effects of IV morphine in central pain. A randomized placebo-controlled study. Neurology 58:554–563

Awerbuch G I 1990 Treatment of thalamic pain syndrome with mexiletine. Annals of Neurology 28:233

Backonja M, Gombar K A 1992 Response of central pain syndromes to intravenous lidocaine. Journal of Pain and Symptom Management 7:172–178

Backonja M, Beydoun A, Edwards K R et al 1998 Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 280(21):1831–1836

Bear M S, Molinka R C 1994 Synaptic plasticity: LTP and LTD. Current Opinion in Neurobiology 4:389–399

Bender M B, Jaffe R 1958 Pain of central origin. Medical Clinics of North America 49:691–700

Beric A, Dimitrijevic M R, Lindblom U 1988 Central dysesthesia syndrome in spinal cord injury patients. Pain 34:109–116

Biemond A 1956 The conduction of pain above the level of the thalamus opticus. Archives of Neurology and Psychiatry 75:231–244

Blomqvist A, Zhang E-T, Craig A D 1999 Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. Brain 123:601–619

Bogousslavsky J, Regli F, Uske A 1988 Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis. Neurology 38:837–848

Boivie J 1979 An anatomic reinvestigation of the termination of the spinothalamic tract in the monkey. Journal of Comparative Neurology 168:343–370

Boivie J 1984 Disturbances in cutaneous sensibility in patients with central pain caused by the spinal cord lesions of syringomyelia. Pain (Suppl 2):S82

Boivie J 1992 Hyperalgesia and allodynia in patients with CNS lesions. In: Willis W D J (ed) Hyperalgesia and allodynia. Raven Press, New York, p 363–373

Boivie J 1995 Pain syndromes in patients with CNS lesions and a comparison with nociceptive pain. In: Bromm B, Desmeth J E (eds) Advances in pain research and therapy. Raven Press, New York, p 367–375

Boivie J, Leijon G 1991 Clinical findings in patients with central post-stroke pain. In: Casey K L (ed) Pain and central nervous system disease: the central pain syndromes. Raven Press, New York, p 65–75

Boivie J, Leijon G, Johansson I 1989 Central post-stroke pain – a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. Pain 37:173–185

Bonica J J 1991 Introduction: semantic, epidemiologic, and educational issues. In: Casey K L (ed) Pain and central nervous system disease: the central pain syndromes. Raven Press, New York, p 13–29

Bowsher D 1995 Central pain. Pain Reviews 2:175–186

Bowsher D 1996 Central pain: clinical and physiological characteristics. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 61:62–69

Bowsher D, Nurmikko T 1996 Central post-stroke pain. Drug Treatment Options. CNS Drugs 5:160–165

Bowsher D, Foy P M, Shaw M D M 1989 Central pain complicating infarction following subarachnoid haemorrhage. Br Journal of Neurosurgery 3:435–442

Bowsher D, Leijon G, Thuomas K-Å 1998 Central post-stroke pain: correlation of MRI with clinical pain characteristics and sensory abnormalities. Neurology 51:1352–1358

Breuer A C, Cuervo H, Selkoe D J 1981 Hyperpathia and sensory level due to parietal lobe arteriovenous malformation. Archives of Neurology 38:722–724

Britell C W, Mariano A J 1991 Chronic pain in spinal cord injury. Physical Medicine and Rehabilitation: State of the Art Reviews 5:71–82

Bromm B, Treede R D 1987 Human cerebral potentials evoked by CO-2 laser stimuli causing pain. Experimental Brain Research 67:153–162

Cardenas D D, Warms C A, Turner J A et al 2002 Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. Pain 96:365–373

Casey K L, Boivie J, Holmgren H et al 1996 Laser-evoked laser potentials and sensory function in patients with central pain. Pain 64:485–491

Cassinari V, Pagni C A 1969 Central pain. A neurosurgical survey. Harvard University Press, Cambridge, MA

Cesaro P, Mann M W, Moretti J L et al 1991 Central pain and thalamic hyperactivity: a single photon emission computerized tomographic study. Pain 47:329–336

Chabal C, Russel L C, Burchiel K J 1989 The effect of intravenous lidocaine, tocainamide, and mexiletine on spontaneously active fibers originating in rat sciatic neuromas. Pain 38:333–338

Clifford D B, Trotter J L 1984 Pain in multiple sclerosis. Archives of Neurology 41:1270–1272

Craig A D 1991 Supraspinal pathways and mechanisms relevant to central pain. In: Casey K L (ed) Pain and central nervous disease: the central pain syndromes. Raven Press, New York, p 157–170

Craig A D 1998 A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. Pain Forum 7:1–14

Davidson C, Schick W 1935 Spontaneous pain and other subjective sensory disturbances: a clinicopathological study. Neurology 34:1204–1237

Defrin R, Ohry A, Blumen N et al 2001 Characterization of chronic pain and somatosensory function in spinal cord injury subjects. Pain 89:253–263

Dehen H, Willer J C, Cambier J 1983 Pain in thalamic syndrome: electrophysiological findings in man. Advances in Pain Research and Therapy 5:936–940

Dejérine J, Roussy G 1906 La syndrome thalamique. Revue Neurologique (Paris) 14:521–532

Drewes A M, Andreasen A, Poulsen L H 1994 Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study. Paraplegia 32:565–569

Edinger L 1891 Giebt es central antstehender Schmerzen. Deutche Zeitschrift fur Nervenheilkunde 1:262–282

Espir M L E, Millac P 1970 Treatment of paroxysmal disorders in multiple sclerosis with carbamazepine (Tegretol). Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 33:528–531

Fine W 1967 Post-hemiplegic epilepsy in the elderly. British Medical Journal 1:199–201

Finnerup N B, Johannesen I, Fuglsang-Frederiksen A et al 2003 Sensory function in spinal cord injury patients with and without central pain. Brain 126:57–70

Fitzek S, Baumgärtner U, Fitzek C et al 2001 Mechanisms and predictors of chronic facial pain in lateral medullary infarction. Annals of Neurology 49:493–500

Foerster O 1927 Die Lactungsbahnen des Schmerzgefuhls und die chirurgische Behandlung der Schmerzzustande. Urban and Schwarzenberg, Berlin, p 77–80

Foix C, Thevenard A, Nicolesco M 1922 Algie faciale dórigine bulbo-trigéminale au cours de la syringomyélie. Troubles sympathiques concomitants. Douleur á type cellulaire. Revue Neurologique 29:990–999

Ford B 1998 Pain in Parkinson's disease. Clinical Neuroscience 5:63–72

Foster J B, Hudgson P 1973 Clinical features of syringomyelia. In: Barnett H J, Foster J B, Hudgson P (eds) Syringomyelia. Saunders, London, p 1–123

Fukuhara T, McKhann G M, Santiago P et al 1999 Resolution of central pain after embolization of an arteriovenous malformation. Journal of Neurosurgery 90:575–579

Garcia-Larrea L, Convers P, Magnin M et al 2002 Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. Brain 125:2766–2781

Garcin R 1968 Thalamic syndrome and pain central origin. In: Soulairac A, Cahn J, Charpentier J (eds) Pain. Academic Press, London, p 521–541

Gerke M B, Duggan A W, Xu L et al 2003 Thalamic neuronal activity in rats with mechanical allodynia following spinal cord injury. Neuroscience 117:715–722

Glynn C J, Jamous M A, Teddy P J et al 1986 Role of spinal noradrenergic system in transmission of pain in patients with spinal cord injury. Lancet 2:1249–1250

Glynn C, Dawson D, Sanders R A 1988 A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain. Pain 34:123–128

Goetz C G, Tanner C M, Levy M et al 1985 Pain in idiopathic Parkinson's disease. Neurology 35:200

Greenspan J D, Ohara S, Sarlani E et al 2004 Allodynia in patients with post-stroke central pain (CPSP) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals. Pain 109:357–366

Greiff 1883 Zur Localisation der Hemichorea. Archiv fur Psychologie und Nervenkrankheiten 14:598

Gybels J M, Sweet W H 1989 Neurosurgical treatment of persistent pain. Karger, Basel

Hansson P, Lindblom U 1992 Hyperalgesia assessed with quantitative sensory testing in patients with neurogenic pain. In: Willis W D J (ed) Hyperalgesia and allodynia. Raven Press, New York, p 335–343

Head H, Holmes G 1911 Sensory disturbances from cerebral lesions. Brain 34:102–254

Herman R M, Luzansky S C D, Ippolito R 1992 Intrathecal baclofen suppresses central pain in patients with spinal lesions. Clinical Journal of Pain 8:338–345

Holmes G 1919 Pain of central origin. In: Osler W (ed) Contributions to medical and biological research. Hoeber, New York, p 235–246

Holmgren H, Leijon G, Boivie J et al 1990 Central post-stroke pain – somatosensory evoked potentials in relation to location of the lesion and sensory signs. Pain 40:43–52
Hoogenraad T U, Ramos L M P, van Gijn J 1994 Visually induced central pain and arm withdrawal after right parietal lobe infarction. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 57:850–852
Jeanmonod D, Magnin M, Morel A 1996 Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. Brain 119:363–375
Jones E G 1992 Thalamus and pain. APS Journal 1:58–61
Kalman S, Österberg A, Sörensen J et al 2002 Morphine responsiveness in a group of well-defined multiple sclerosis patients: a study with i.v morphine. European Journal of Pain 6:69–80
Koller W C 1984 Sensory symptoms in Parkinson's disease. Neurology 34:957–959
Kupers R C, Konings H, Adriasen H et al 1991 Morphine differentially affects the sensory and affective ratings in neurogenic and idiopathic forms of pain. Pain 47:5–12
Leijon G, Boivie J 1989a Central post-stroke pain – a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. Pain 36:27–36
Leijon G, Boivie J 1989b Central post-stroke pain – the effect of high and low frequency TENS. Pain 38:187–191
Leijon G, Boivie J 1991 Pharmacological treatment of central pain. In: Casey K L (ed) Pain and central nervous system disease: the central pain syndromes. Raven Press, New York, p 257–266
Leijon G, Boivie J 1996 Central post-stroke pain (CPSP) – a long-term follow up. In: Abstracts of the 8th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle, p 380
Leijon G, Boivie J, Johansson I 1989 Central post-stroke pain – neurological symptoms and pain characteristics. Pain 36:13–25
Lenz F A 1992 Ascending modulation of thalamic function and pain; experimental and clinical data. In: Sicuteri F (ed) Advances in pain research and therapy. Raven Press, New York, p 177–196
Lenz A F, Tasker R R, Dostrovsky J O et al 1988 Abnormal single-unit activity and response to stimulation in the presumed ventrocaudal nucleus of patients with central pain. In: Dubner R, Gebhart G F, Bond M R (eds) Pain research and clinical management. Elsevier, Amsterdam, p 157–164
Lenz F, Lee J, Garonzik I et al 2000 Plasticity of pain-related neuronal activity in the human thalamus. Progress in Brain Research 129:259–273
Lindblom U 1994 Analysis of abnormal touch, pain, and temperature sensation in patients. In: Boivie J, Hansson U, Lindblom U (eds) Touch, temperature, and pain in health and disease. IASP Press, Seattle, p 63–84
Loh L, Nathan P W, Schott G D 1981 Pain due to lesions of central nervous system removed by sympathetic block. British Medical Journal 282:1026–1028
MacGowan D J L, Janal M N, Clark W C et al 1997 Central post-stroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: frequency, character, and determinants in 63 patients. Neurology 49:120–125
Mauguière F, Desmedt J E 1988 Thalamic pain syndrome of Dejérine–Roussy. Differentiation of four subtypes assisted by somatosensory evoked potentials data. Archives of Neurology 45:1312–1320
McNamara P J, Tanaka Y, Miyazaki M et al 1991 Pain associated with cerebral lesions. Pain (Suppl 5):434
Merskey H, Bogduk N 1994 Classification of chronic pain. IASP Press, Seattle
Mertens P, Nuti C, Sindou M et al 1999 Precentral cortex stimulation for the treatment of central neuropathic pain. Stereotactic and Functional Neurosurgery 73:122–125
Michel D, Laurent B, Convers P et al 1990 Douleurs corticales. Étude clinique, électrophyiologique et topographie de 12 cas. Revue Neurologique (Paris) 146:405–414
Milhorat T H, Kotzen R M, Mu H T M et al 1996 Dysesthetic pain in patients with syringomyelia. Neurosurgery 38:940–947
Moulin D E, Foley K M, Ebers G C 1988 Pain syndromes in multiple sclerosis. Neurology 38:1830–1834
Nair D R, Najm I, Bulacio J et al 2001 Painful auras in focal epilepsy. Neurology 57:700–702
Nandi D, Aziz T, Carter H et al 2003 Thalamic field potentials in chronic central pain treated by periventricular gray stimulation – a series of eight cases. Pain 101:97–107
Nashold B S, Bullitt E 1981 Dorsal root entry zone lesions to control central pain in paraplegics. Journal of Neurosurgery 55:414–419
Nasreddine Z S, Saver J L 1997 Pain after thalamic stroke: right diencephalic predominance and clinical features in 180 patients. Neurology 48:1196–1199
Nguyen J-P, Lefaucheur J-P, Decq P et al 1999 Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. Pain 82:245–251
Österberg A, Boivie J, Henriksson A et al 1993 Central pain in multiple sclerosis. In: Abstracts of the 7th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle, p 407
Österberg A, Boivie J, Holmgren H et al 1994 The clinical characteristics and sensory abnormalities of patients with central pain caused by multiple sclerosis. In: Gebhart G F, Hammond D L, Jensen T S (eds) Progress in pain research and management. IASP Press, Seattle, p 789–796
Österberg A, Boivie J, Thuomas K-Å 2005 Central pain in multiple sclerosis – prevalence and clinical characteristics. European Journal of Pain (in press)
Osterman P O, Westerberg C-E 1975 Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. Brain 98:189–202
Pagni C A 1989 Central pain due to spinal cord and brainstem damage. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain, 2nd edn. Churchill Livingstone, p 634–655
Pagni C 1998 Central pain. A neurosurgical challenge. Edizioni Minerva Medica, Torino, p 211
Pertovaara A, Morrow T J, Casey K L 1988 Cutaneous pain and detection thresholds to short CO_2 laser pulses in humans: evidence on afferent mechanisms and the influence of varying stimulus conditions. Pain 34:261–269
Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber M P et al 1995 Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. Pain 62:275–286
Quinn N P, Koller W C, Lang A E et al 1986 Painful Parkinson's disease. Lancet 1:1366–1369
Riddoch G 1938 The clinical features of central pain. Lancet 234:1093–1098; 1150–1156; 1205–1209
Rosen J A, Barsoum A H 1979 Failure of chronic dorsal column stimulation in multiple sclerosis. Annals of Neurology 6:66–67
Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al 1998 Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 280(21):1837–1842
Rowbotham M, Twilling L, Davies P et al 2003 Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. New England Journal of Medicine 48:1223–1232
Salt T E 1992 The possible involvement of excitatory amino acids and NMDA receptors in thalamic pain mechanisms and central pain syndromes. ASP Journal 1:52–54
Sandyk R 1985 Spontaneous pain, hyperpathia and wasting of the hand due to parietal lobe haemorrhage. European Neurology 24:1–3
Scadding J W, Wall P D, Parry C B W et al 1982 Clinical trial of propranolol in post-traumatic neuralgia. Pain 14:283–292
Schliep G 1978 Syringomyelia and syringobulbia. In: Vinken G, Bruyn G (eds) Handbook of neurology. North-Holland, Amsterdam, p 255–327
Schmahmann J D, Leifer D 1992 Parietal pseudothalamic pain syndrome. Clinical features and anatomic correlates. Archives of Neurology 49:1032–1037
Schott B, Laurent B, Mauguière F 1986 Les douleurs thalamiques: étude critique de 43 cas. Revue Neurologique (Paris) 142:308–315
Schott G D 1985 Pain in Parkinson's disease. Pain 22:407–411
Schott G D, Loh L 1984 Anticholinesterase drugs in the treatment of chronic pain. Pain 20:201–206
Schuster P 1936 Beiträge zur patologie des thalamus opticus. Archiv fur Psychiatrie und Nervkrankheiten 105:550–622
Shibasaki H, Kuroiwa Y 1974 Painful tonic seizure in multiple sclerosis. Archives of Neurology 30:47–51
Siddall P, Molloy A, Walker S et al 2000 The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. Anesthesia and Analgesia 91:1493–1498
Siddall P J, McClelland J M, Rutkowski S B et al 2003 A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. Pain 103:249–257
Sindou M, Mertens P, Wael M 2001 Microsurgical DREZotomy for pain due to spinal cord and/or cauda equina injuries: long-term results in a series of 44 patients. Pain 92(1–2):159–171
Snider S R, Fahn S, Isgreen W P et al 1976 Primary sensory symptoms in parkinsonism. Neurology 26:423–429
Soria E D, Fine E J 1991 Disappearance of thalamic pain after parietal subcortical stroke. Pain 44:285–288
Spiegel J, Hansen C, Baumgartner U et al 2003 Sensitivity of laser-evoked potentials versus somatosensory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. Clinical Neurophysiology 114:992–1002
Stenager E, Knudsen L, Jensen K 1991 Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica 84:197–200
Stoodley M A, Warren J D, Oatey P E 1995 Thalamic syndrome caused by unruptured cerebral aneurysm. Journal of Neurosurgery 82:291–293
Svendsen K, Jensen T, Bach F 2004 Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind controlled crossover trial. British Medical Journal 329:253–258
Swerdlow M 1986 Anticonvulsants in the therapy of neuralgic pain. The Pain Clinic 1:9–19
Tai Q, Kirshblum S, Chen B et al 2002 Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, cross-over trial. Journal of Spinal Cord Medicine 25:100–105
Tasker R 1990 Pain resulting from central nervous system pathology (central pain). In: Bonica J J (ed) The management of pain. Lea and Febiger, Philadelphia, p 264–280
Tasker R R 2001 Central pain states. In: Loeser J (ed) Bonica's management of pain. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, p 433–457
Tison F, Wenning G, Volonte M et al 1996 Pain in multiple system atrophy. Journal of Neurology 243:153–156
Tomson T 1980 Carbamazepine therapy in trigeminal neuralgia. Archives of Neurology 37:699–703
Tourtellotte W W, Baumhefner W W 1983 Comprehensive management of multiple sclerosis. In: Hallpike J F, Adams C W M, Tourtellotte W W (eds) Multiple sclerosis. Williams and Wilkins, Baltimore, p 513–578
Tovi D, Schisano G, Liljequist B 1961 Primary tumours of the region of the thalamus. Journal of Neurosurgery 18:730–740
Treede R D, Kief S, Hölzer T et al 1988 Late somatosensory evoked cerebral potentials in response to cutaneous heat stimuli. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 70:429–441
Tsubokawa T 1995 Motor cortex stimulation for deafferentation pain relief in various clinical syndromes and its possible mechanisms. In: Besson J M, Guildbaud G, Ollat H (eds) Forebrain areas involved in pain processing. John Libby Eurotext, Paris, p 261–276
Vermote R, Ketelaer P, Carton H 1986 Pain in multiple sclerosis patients. Clinical Neurology and Neurosurgery 88:87–93
Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G et al 1995 Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. Pain 61:177–186
Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H et al 2001 Lamotrigine for central post-stroke pain – a randomised controlled trial. Neurology 56:184–190
Yamamoto T, Latayama Y, Hirayama T et al 1997 Pharmacological classification of central post-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. Pain 72:5–12
Yarnitsky D, Sprecher E 1994 Different algorithms for thermal threshold measurement. In: Boivie J, Hansson P, Lindblom U (eds) Touch, temperature, and pain in health and disease: mechanisms and assessments. IASP Press, Seattle, p 105–112
Young B G, Blume W T 1983 Painful epileptic seizures. Brain 106:537–554
Young G B, Barr H W K, Blume W T 1988 Painful epileptic seizures involving the second sensory area. Neurology 19:412
Young R F, Goodman S J 1979 Dorsal spinal cord stimulation in the treatment of multiple sclerosis. Neurosurgery 5:225–230
Zajicek J, Fox P, Sanders H et al 2003 Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 362:1515–1526

CAPÍTULO 68

Tratamiento farmacológico del dolor neuropático

Miroslaw Backonja y Michael C. Rowbotham

Resumen

Los trastornos del dolor neuropático son etiológicamente heterogéneos y consecuencia relativamente infrecuente de una lesión o enfermedad del sistema nervioso. El dolor neuropático ha conseguido una creciente atención de los médicos y científicos como resultado de un mejor conocimiento de los mecanismos subyacentes y al desarrollo de tratamientos analgésicos probados. Los tratamientos farmacológicos disponibles ofrecen un control sintomático paliativo, pero no son curativos. El tratamiento farmacológico debería basarse en una valoración amplia y formar parte de un plan de tratamiento multimodal y multidisciplinario. Aunque una minoría desafortunada de pacientes con dolor neuropático es refractaria a todos los tratamientos disponibles, el número de agentes farmacológicos probados está aún en crecimiento. Algunos de los fármacos disponibles, y muchos de los fármacos todavía en desarrollo, tienen mecanismos de acción altamente selectivos. Por lo menos conceptualmente, los fármacos altamente selectivos ofrecen la oportunidad a los médicos de explorar tratamientos basados en mecanismos, un abordaje que requiere un amplio desarrollo en el laboratorio clínico y validación en el marco clínico.

Los antidepresivos tricíclicos tienen acciones analgésicas potencialmente múltiples, y fueron los primeros fármacos en ser probados mediante estudios clínicos aleatorios. Algunos de los nuevos agentes farmacológicos, incluyendo los de la categoría de anticonvulsivos, tienen un perfil de efectos secundarios más favorable y han alcanzado una amplia aceptación. Más allá de las categorías de antidepresivos y anticonvulsivos, la facilidad de utilización de agentes tópicos los hace apropiados como primer escalón terapéutico en pacientes con neuralgia postherpética. Para los opioides, la eficacia en una alta proporción de pacientes sobre un espacio completo de trastornos del dolor neuropático hacen de ellos otra opción de primera línea. Guías más específicas basadas en la evidencia esperan datos de estudios clínicos más completos.

INTRODUCCIÓN

Aunque el tratamiento óptimo del dolor neuropático crónico refractario requiere una evaluación amplia y un abordaje multimodal o multidisciplinar, este capítulo se concentrará en el tratamiento farmacológico, porque éste es el soporte principal del tratamiento del dolor neuropático crónico. Nuevos métodos aplicables para la evaluación clínica de los mecanismos del dolor ofrecen promesas para mejorar el diagnóstico y el tratamiento del dolor crónico neuropático. Estas herramientas incluyen pruebas sensoriales cuantitativas, imagen de nervios periféricos, biopsia de la piel para valoración de la inervación cutánea, modelos de dolor experimentales, aplicaciones sistemáticas de sustancias productoras de dolor y de alivio del dolor, y pruebas de infusión de fármacos. Existe un número limitado de tratamientos efectivos. Ninguno es curativo; solamente proporcionan un alivio sintomático. El número de estudios clínicos controlados y bien diseñados está aumentando basándose en la evidencia necesaria para realizar unas recomendaciones de tratamiento racionales. Las cuatro categorías de medicaciones empleadas con mayor frecuencia para tratar el dolor neuropático serán revisadas con más detalle: anticonvulsivos, antidepresivos, opioides y agentes tópicos. Todos tienen limitaciones, y es improbable que más de la mitad de los pacientes tratados con un único fármaco obtengan un alivio moderado o bueno. En la actualidad, los algoritmos de tratamiento están basados en una combinación de evidencias publicadas de estudios clínicos controlados y no controlados, evidencias anecdóticas, y el consenso de expertos. Existen muchas lagunas en la información; son necesarios estudios aleatorios prospectivos sobre muchas cuestiones urgentes. La falta de herramientas validadas para la predicción de la eficacia en pacientes individuales es otra dificultad en la selección del tratamiento más adecuado.

PAPEL DE LA FARMACOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

El tratamiento farmacológico es un componente integral de un abordaje más completo del tratamiento. La farmacoterapia es la mejor utilizada en el contexto de un tratamiento donde la educación, el apoyo y la confianza caracterizan la relación entre el paciente y el médico. Pocos estudios han comparado el abordaje farmacoterápico con el no farmacoterápico. Por tanto, existe relativamente poca información disponible sobre cómo combinar mejor la farmacoterapia con otros tratamientos. Está asumido que la educación y las técnicas de rehabilitación orientadas hacia la funcionalidad complementan la farmacoterapia. En muchos casos, la utilización de técnicas no farmacológicas puede disminuir el dolor suficientemente para que los pacientes dependan de un número y cantidad mínimo de fármacos. Cómo combinar la farmacoterapia con tratamientos más invasivos, como infiltraciones, cirugía, estimuladores medulares, y bombas intratecales, es más una materia de preferencia del médico que una cuestión establecida mediante estudios prospectivos. Las dosis del fármaco y las fórmulas de titulación deberían ser ajustadas siempre individualmente tanto como fuera necesario, basado en una evaluación frecuente y cuidadosa de los efectos secundarios, seguimiento del tratamiento y grado de alivio del dolor. No existen unas guías ampliamente aceptadas sobre cómo escoger entre los muchos fármacos disponibles, pero una revisión reciente hace unas recomendaciones provisionales (Dworkin et al 2003).

MECANISMOS SUBYACENTES DEL DOLOR NEUROPÁTICO Y SU IMPLICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO

La lista de enfermedades del sistema nervioso periférico y central que pueden dar lugar a dolor neuropático agudo o crónico es larga (véase Cuadro 68.1), pero están disponibles múltiples estudios clínicos controlados solamente para una minoría de estas patologías. Para fines de tratamiento, parece que no existe mucha diferencia entre ninguno de estos síndromes, excepto en su origen en el sistema nervioso periférico o central. Es más que probable que cualquier paciente individual tenga dolor neuropático como resultado de muchos mecanismos subyacentes. Sin embargo, puede existir un mecanismo dominante que, cuando es trata-

Cuadro 68.1 Tipos frecuentes de dolor neuropático agudo y crónico

Dolor neuropático periférico
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y crónica
- Polineuropatía alcohólica
- Polineuropatía inducida por quimioterapia
- *Síndrome del dolor regional complejo tipo 2*
- Neuropatías por atrapamiento (síndrome del túnel carpiano)
- Enfermedad de Fabry
- Herpes zóster
- *Neuropatía sensorial por el VIH*
- *Neuralgias yatrogénicas (dolor posmastectomía, dolor postoracotomía)*
- *Neuropatía sensorial idiopática*
- Mononeuritis múltiple debida a una de muchas causas (p. ej., diabetes, vasculitis)
- Compresión o infiltración nerviosa por tumor
- Neuropatías relacionadas con deficiencias nutricionales
- *Neuropatía diabética dolorosa (focal y simétrica distal)*
- Dolor de miembro fantasma
- *Neuralgia postherpética*
- Plexopatía (braquial, lumbosacra) debida a una de muchas causas (p. ej., traumática, posradioterapia)
- Neuralgias postraumáticas
- *Radiculopatía (cervical, torácica, lumbosacra)*
- Avulsión radicular (p. ej., plexo braquial)
- Neuropatías relacionadas con exposición a tóxicos
- *Tic doloroso (neuralgia del trigémino)*
- Neuropatía vasculítica

Dolor neuropático central
- *Dolor postaccidente vascular cerebral*
- Mielopatía compresiva por estenosis espinal, tumor u otras lesiones ocupantes de espacio
- Mielopatía por el VIH
- *Dolor relacionado con la esclerosis múltiple*
- Dolor relacionado con la enfermedad de Parkinson
- Mielopatía postisquémica
- Mielopatía posradioterapia
- *Dolor por lesión de la médula espinal postraumática*
- Siringomielia

Existen múltiples estudios clínicos controlados solamente para una minoría de condiciones (indicado en cursiva).

do, disminuye el dolor a niveles mínimos. Por ejemplo, si puede demostrarse que generadores de impulsos ectópicos, debido a una actividad anómala de los canales del sodio, localizados en fibras aferentes primarias lesionadas o funcionando anormalmente están generando un aumento de corriente entrando en las vías del dolor del sistema nervioso central, el tratamiento con un agente bloqueador de los canales del sodio, que reduce los disparos ectópicos, puede disminuir en gran medida el dolor.

Se están haciendo intentos para desarrollar tratamientos que actúen específicamente sobre los presuntos mecanismos subyacentes del dolor neuropático. Éstos incluyen la disminución de la liberación de transmisores en las neuronas propioceptivas por fármacos opioides o agonistas $\alpha_2\delta$ de los canales del calcio, mediante la inhibición de receptores excitatorios postsinápticos, como los receptores NMDA o AMPA-kainato, potenciando los transmisores inhibidores mediante la reducción de la recaptación de transmisores o por administración de un agonista, y por la utilización de bloqueadores de los canales del sodio dependientes. Muchas dianas del tratamiento analgésico están re-reguladas tras la lesión nerviosa, incluyendo los canales del sodio y del potasio, la proteína accesoria del canal del calcio $\alpha_2\delta$, y receptores cannabinoides y opioides, aunque cómo contribuye esto al dolor neuropático y cómo interfiere con el tratamiento analgésico en los humanos no ha sido establecido.

Ha sido propuesta una clasificación basada en los mecanismos, la cual difiere de las actuales clasificaciones del dolor basadas en la enfermedad, duración y localización (Woolf & Decosterd 1999, Woolf et al 1998). Identificando en pacientes individuales qué mecanismos neurológicos son los responsables de su dolor, podrían emplearse tratamientos individualizados específicamente a las dianas de dichos mecanismos. Este recurso, por ejemplo, requerirá que tengamos vías para determinar qué mecanismos son los responsables de los dolores de cada paciente (Jensen & Baron 2003). Es necesaria una sustancial investigación para desarrollar y validar tales instrumentos de valoración del dolor.

Los mayores progresos en esta línea proceden del estudio y tratamiento de la neuralgia postherpética. Basándose en los resultados de estos estudios, se ha propuesto que el dolor de la neuralgia postherpética abarca un espectro mecanístico entre nociceptores irritables en el sistema nervioso periférico hasta cambios inducidos por desaferenciación en el sistema nervioso central (Fields et al 1998, Rowbotham et al 1998b). Estos mecanismos no son mutuamente excluyentes, y como principio, coexisten en la mayoría de pacientes con neuralgia postherpética. La evidencia de nociceptores irritables y los efectos de la desaferenciación ha sido probada en pacientes individuales con otros tipos de dolor neuropático.

Sin embargo, incluso para investigadores con acceso a complejas herramientas de investigación y diagnóstico, no pueden hacerse deducciones de mecanismos dominantes de dolor en pacientes individuales, con un alto grado de certeza. Son necesarios estudios clínicos utilizando fármacos diana selectivos en pacientes con diagnósticos uniformes que han tenido su dolor basado en estos mecanismos. Un algoritmo de tratamiento del dolor basado en el mecanismo todavía no es una realidad, pese a la llamada conceptual. En la práctica clínica será necesario cambiar de un tratamiento basado en la enfermedad a un tratamiento basado en el mecanismo para demostrar que el abordaje basado en el mecanismo produce mejores resultados.

VALORACIÓN DEL DOLOR NEUROPÁTICO

La valoración del dolor neuropático y de los síntomas asociados es necesaria para el diagnóstico y para guiar el tratamiento. Ningún síntoma o signo es patognomónico de dolor neuropático. Ha de considerarse el diagnóstico etiológico, y la evidencia de lesión neurológica ha de ser establecida. El dolor neuropático es el resultado de una enfermedad o lesión del sistema nervioso y, consecuentemente, las manifestaciones clínicas clásicamente incluyen tanto síntomas y signos sensoriales positivos como negativos. Una cuidadosa exploración física y neurológica puede ayudar a responder a la pregunta neurológica básica: ¿dónde está la lesión? Y valorar factores no neuropáticos (musculoesquelético, inflamatorio, miofascial y psicológico) que contribuyen a la presentación del dolor de los pacientes. El descubrimiento de fenómenos sensitivos negativos y positivos en el área del dolor es sugestivo, pero no diagnostica el dolor neuropático. Herramientas de valoración del dolor neuropático como el Neuropathic Pain Questionnaire (Backonja & Krause 2003, Krause & Backonja 2003) y el Neuropathic Pain Inventory (Bouhassira et al 2004) fueron desarrolladas con el objetivo de ayudar al diagnóstico inicial y a la valoración del dolor neuropático, y deberían utilizarse para las valoraciones de seguimiento. Igualmente, los médicos y pacientes pueden estar perplejos por la complejidad de las experiencias sensoriales debidas al dolor neuropático. Los pacientes, con frecuencia, tienen dificultad para describir la naturaleza inusual de sus síntomas, y miedo de que no serán creídos, y para evitar la pérdida de confianza de los pacientes es importante aceptar estas descripciones y su valor aparente.

Los estudios de imagen y de electromiografía de conducción nerviosa son, indudablemente, una parte integral del diagnóstico y valoración del dolor espinal, aunque los estudios de imagen pueden ser negativos

o incluso inducir a error. Debería recordarse que los estudios electromiográficos de conducción nerviosa son insensibles a las alteraciones de las fibras sensitivas de pequeño diámetro. Las pruebas sensitivas térmicas cuantitativas confían en la capacidad psicofísica del paciente para discriminar cambios finos en los estímulos termales, pero no son utilizados ampliamente porque requieren equipo especializado y entrenamiento. La resonancia magnética funcional (RMF) puede valorar más ampliamente el dolor relacionado con estructuras cerebrales, pero su papel en la práctica clínica permanecerá limitado en un futuro próximo. Un abordaje amplio basado en la historia, la exploración física y neurológica y los estudios diagnósticos establece el diagnóstico del dolor en la mayoría de casos.

RESULTADOS DE ESTUDIOS CLÍNICOS Y SU PAPEL EN EL DESARROLLO DE RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO PARA EL DOLOR NEUROPÁTICO

En la década de 1960, se realizaron estudios controlados de fármacos para el dolor neuropático con carbamazepina para el tratamiento de la neuralgia del trigémino. Los estudios realizados en la década de 1980 demostraron la eficacia de los antidepresivos tricíclicos para otros trastornos dolorosos. El primero fue publicado en 1982 por Watson et al sobre el antidepresivo tricíclico amitriptilina para la neuralgia postherpética (Watson et al 1982). Varios estudios posteriores de relevancia con antidepresivos de Max et al utilizaron diseños cruzados e informaron de resultados solamente en aquellos sujetos que completaron ambos períodos de tratamiento (Max et al 1987, 1991, 1992). Numerosos nuevos compuestos fueron desarrollados para el dolor neuropático al final de la década de 1990. Coincidiendo con la publicación de los resultados de dos estudios aleatorios controlados con placebo, de gabapentina para la neuralgia postherpética y la neuropatía diabética dolorosa en 1998 (Backonja et al 1998a, Rowbotham et al 1998a), los cuales juntos implicaron a cerca de 400 individuos, aparecieron otros estudios, la mayoría de ellos clínicos, para el dolor neuropático, extensos, placebo controlados, de diseño paralelo, estudios multicéntricos utilizando un intento de tratamiento conservador modificado para abordar el análisis de datos.

Desafortunadamente, muchos de los estudios que han sido realizados hasta ahora han sido publicados únicamente como pósters o en presentaciones en congresos, y los datos, por tanto, no están disponibles. Si los datos completos estuvieran disponibles, existirían actualmente suficientes estudios controlados patrocinados con medidas de resultados similares y los esquemas de análisis de datos para permitir metaanálisis rigurosos. Por ejemplo, la pregabalina, cuyo mecanismo de acción se cree que es similar al de la gabapentina, ha sido evaluada en estudios clínicos placebo controlados que implicaban a más de 6.000 pacientes con trastornos de dolor neuropático y no neuropático (Selak 2001). El topiramato, un anticonvulsivo comercializado que actúa sobre los canales del sodio y reduce la liberación de aminoácidos neurotransmisores excitadores, ha sido probado en cuatro estudios placebo controlados para la neuropatía diabética dolorosa, incluyendo a más de 1.200 pacientes. Los tres primeros estudios no demostraron eficacia analgésica para el topiramato en el dolor neuropático (Thienel et al 2004), pero un cuarto mostró una modesta eficacia (Raskin et al 2004). Ninguno de los estudios ha sido publicado en formato completo en la literatura revisada. Han sido publicados en formato completo pocos de los pequeños estudios con componentes experimentales que han fallado en demostrar analgesia, así como estudios de bloqueadores de los canales del sodio y un antagonista NMDA-glicina (Wallace et al 2002a, b). Estudios negativos de otros compuestos experimentales de corto desarrollo pueden no ser publicados nunca.

Recientemente, debido a la controversia del uso de antidepresivos en ciertas poblaciones de pacientes, ha habido un impulso para iniciar registros de estudios clínicos de manera que los resultados puedan ser distribuidos públicamente y rápidamente. Tales registros eliminarían efectivamente la publicación selectiva por la industria farmacéutica, investigadores individuales y diarios médicos.

Han sido publicadas revisiones sistemáticas múltiples en los últimos años, con el objetivo de evaluar la eficacia relativa de diferentes fármacos para el dolor neuropático (Kingery 1997, McQuay et al 1995, 1996, Sindrup & Jensen 2000). El concepto de número necesario para tratar (NNT) ha sido introducido como una herramienta de comparación de diferentes agentes, en ausencia de estudios comparativos, en el campo del dolor neuropático, un punto significativo es que casi todos los estudios publicados antes de 1997 son estudios pequeños de un único centro. Los NNT calculados de estos estudios necesitan ser interpretados con precaución. Las muestras de pequeño tamaño producen figuras de NNT de menos confianza, y excluyendo las retiradas de los análisis de datos, muy probablemente resultan en una sobrestimación del beneficio del tratamiento. Los estudios que incluyen 20-40 individuos tienen poco poder estadístico, y dada la tendencia natural a informar solamente de los resultados positivos y no publicar los resultados negativos, la literatura puede llegar a estar sesgada. En grandes estudios multicéntricos, el riesgo puede ir en la dirección contraria. Con una muestra de tamaño muy grande, la significación estadística puede establecerse incluso cuando las diferencias entre el placebo y el fármaco activo son pequeñas, necesitando que se haga una distinción entre mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa. Basado en los datos extraordinariamente amplios generados por los estudios de la pregabalina, Farrar et al han hecho progresos sustanciales en establecer que un cambio en la magnitud de la intensidad del dolor de aproximadamente el 30% es clínicamente significativa (Farrar et al 2001, Rowbotham & Watson 2001).

La mayoría de la evidencia base de estudios controlados procede del estudio de solamente dos síndromes de dolor neuropático crónico: la polineuropatía diabética dolorosa y la neuralgia postherpética. La aplicabilidad de los resultados de estudios clínicos de un síndrome neuropático crónico a otros síndromes neuropáticos no puede ser determinado, debido a que no existen datos que apoyen o rechacen esta aplicabilidad. Incluso desafíos más básicos derivando de las dificultades diagnósticas están ilustrados en el ejemplo del síndrome del dolor regional complejo tipo 1, en el que faltan estudios controlados de farmacoterapia analgésica y se piensa que el dolor crónico es debido a una disfunción del sistema nervioso sin lesión permanente de un tronco nervioso (Baron et al 1999, Merskey & Bogduk 1994). Temas similares son afrontados en el dolor lumbar neurópatico crónico, y el dolor radicular lumbar y cervical, probablemente el síndrome de dolor crónico con un componente neuropático más prevalente. No existe un criterio diagnóstico aceptado para la separación del componente neuropático, pero una combinación de mecanismos neuropáticos, esqueléticos y miofasciales sucede probablemente en la mayoría del dolor. El análisis de un subgrupo de un estudio aleatorio placebo controlado sugirió que los pacientes que tenían un dolor lumbar radicular crónico respondieron mejor al tratamiento con agentes noradrenérgicos como la nortriptilina o maprotilina (Atkinson et al 1998, 1999).

La Tabla 68.1 resume el diagnóstico de dolor neuropático y sus tratamientos farmacológicos basados en estudios clínicos de monoterapia, publicados y revisados en este capítulo. Así como en el campo del dolor neuropático se evoluciona para incorporar estudios rigurosos de todo el espectro de trastornos bajo un punto de vista diagnóstico, en el futuro se hará igualmente bajo el punto de vista terapéutico. Actualmente, estamos en las fases iniciales de este proceso, y probablemente confiemos demasiado en opiniones expertas y algoritmos de consenso para apoyar la limitada información de estudios clínicos aleatorios.

Tabla 68.1 Diagnósticos de dolor neuropático y sus tratamientos farmacológicos basados en estudios clínicos de monoterapia publicados

Diagnóstico	Tratamientos basados en estudios aleatorios con resultados positivos	Estudios clínicos con resultados negativos
Neuralgia postherpética	Amitriptilina, gabapentina, oxicodona, lidocaína (tópica), pregabalina	Carbamazepina
Neuropatía diabética	Carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, amitriptilina, venlafaxina, oxicodona, tramadol	–
Neuralgia del trigémino	Carbamazepina, lamotrigina	–
Dolor postaccidente vascular central	Amitriptilina, lamotrigina	Carbamazepina
Polineuropatía por el VIH	Lamotrigina	Mexiletina Amitriptilina
Dolor en lesión de la médula espinal, incluyendo el dolor en la esclerosis múltiple	Amitriptilina, lamotrigina	Divalproato

TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO: CLASES FARMACOLÓGICAS

Las recomendaciones de tratamiento basadas en la evidencia para el dolor neuropático deberían basarse, principalmente, en los resultados de estudios clínicos, aunque la información todavía es limitada cuando se compara con otras áreas de la medicina y la neurología. Los antidepresivos tricíclicos fueron los primeros en ser estudiados. Existen numerosos estudios clínicos publicados con antidepresivos tricíclicos, pero otras clases de agentes, como los anticonvulsivos, agentes tópicos y opioides, han acumulado también una evidencia sustancial. Las recomendaciones de tratamiento publicadas más recientemente reflejan que es un campo rápidamente cambiante (Dworkin et al 2003).

Anticonvulsivos y anestésicos locales sistémicos

Los anticonvulsivos son una categoría de fármacos que están agrupados juntos solamente por su capacidad para suprimir los ataques epilépticos. Sin embargo, cada uno de los anticonvulsivos tiene unas propiedades farmacológicas únicas, incluyendo sus mecanismos de acción. La capacidad de los anestésicos locales, como la lidocaína y la procaína, para aliviar el dolor neuropático crónico cuando se administran sistémicamente fue reconocida tempranamente en las décadas de 1940 y 1950. Los anestésicos locales sistémicos utilizados para el control de las arritmias cardíacas se denominan antiarrítmicos. Cuando se habla de ellos como una categoría, estas dos clases de agentes podrían verse desde la perspectiva de su efecto sobre los canales del sodio y otros canales involucrados en la regulación de la actividad neuronal. Existe evidencia suficiente para establecer firmemente a los fármacos anticonvulsivos y anestésicos locales como analgésicos especializados para el alivio del dolor neuropático (Fields et al 1997, McQuay et al 1996, Swerdlow & Cundill 1981, Tremont-Lukats et al 2001). Tratamientos antiguos y nuevos fármacos con evidencia insuficiente sobre su eficacia, como la fenitoína, el valproato sódico, el topiramato, el levetiracetam y la zonisamida, no se discutirán aquí.

Fármacos bloqueadores de los canales del sodio

Varios fármacos anticonvulsivos y anestésicos locales suprimen, mediante el bloqueo de los canales del sodio, las descargas anómalas originadas en las zonas de la lesión. Estos fármacos previenen la generación de impulsos ectópicos espontáneos a concentraciones dos o tres veces inferiores a las requeridas para bloquear la propagación del impulso normal. Esta sensibilidad de la generación del impulso ectópico, muy sensible al bloqueo del canal del sodio, es la base para que estos fármacos puedan administrarse sistémicamente sin una alteración importante de la conducción neuronal normal de los sistemas cardiovascular y nervioso. Los fármacos de esta categoría incluyen: los anticonvulsivos carbamazepina, fenitoína y lamotrigina; los antiarrítmicos mexiletina, flecainida y tocainida, y anestésicos locales, como la lidocaína. Las mejores evidencias de estudios clínicos son para los efectos analgésicos de la lamotrigina y la carbamazepina, mientras la tolerabilidad y la preocupación por la potencial toxicidad cardíaca son impedimentos para la utilización amplia de antiarrítmicos.

La carbamazepina es el fármaco de primera línea para el tratamiento de la neuralgia del trigémino; ha sido registrada como efectiva en una variedad de trastornos de dolor neuropático, pero los estudios disponibles son pequeños o no controlados o ambas cosas. Han sido documentados resultados positivos en la neuralgia del trigémino y la neuropatía diabética, pero los resultados fueron negativos para la neuralgia postherpética y el dolor central (Campbell et al 1966, Leijon & Boivie 1989, Nicol 1969, Rull et al 1969). Los efectos adversos más frecuentes de la carbamazepina son la sedación excesiva y la ataxia. Existe la necesidad de monitorización de las funciones hematológicas y hepática. Las interacciones con otros fármacos son frecuentes, y existe una rara pero grave aparición de anemia aplásica. La oxcarbazepina es estructuralmente similar a la carbamazepina, es activa en modelos animales, y parece tener un perfil de efectos adversos más benigno que los de la carbamazepina (Ichikawa et al 2001, Kiguchi et al 2001), excepto para el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y reacciones dermatológicas. Los resultados de estudios clínicos con oxcarbazepina para el dolor neuropático no han sido todavía presentados en la literatura revisada. La carbamazepina es un buen ejemplo de un fármaco que ha sido altamente efectivo para tratar la neuralgia del trigémino, pero no para aliviar el dolor de otros trastornos neuropáticos, lo cual probablemente es indicativo de una fisiofarmacología específica subyacente, que es diferente de otros trastornos neuropáticos dolorosos.

La lamotrigina bloquea los canales del sodio dependientes del voltaje, y consecuentemente, produciría la supresión de la actividad de impulsos ectópicos generados periféricamente, que conduciría a la reducción de la liberación central de los neurotransmisores excitadores glutamato y aspartato (Teoh et al 1995). El número de estudios clínicos

con lamotrigina ha aumentado, y proporcionan evidencias de la capacidad de la lamotrigina para disminuir el dolor neuropático (McCleane 2000). El primer estudio placebo controlado para demostrar un efecto analgésico de la lamotrigina en el dolor neuropático utilizó en la neuralgia del trigémino una dosis de mantenimiento de 400 mg de lamotrigina (Zakrzewska et al 1997). Los estudios placebo controlados han sido presentados recientemente en neuropatía diabética, dolor central y neuropatía asociada al VIH (Eisenberg et al 1998, Simpson et al 2000, 2003, Vestergaard et al 2001). No hubo disminución en el dolor con una dosis diaria de 200 mg en un estudio de 100 pacientes, demostrando que una dosis demasiado baja puede llevar a resultados erróneamente negativos (McCleane 1999). La implicación en la práctica clínica es que nuevos fármacos con amplios rangos terapéuticos deberían titularse a las dosis probadas como efectivas, más que juzgar estos fármacos como inefectivos a las dosis iniciales. Las erupciones cutáneas son un problema importante con la lamotrigina, conduciendo algunas veces al infrecuente pero fatal síndrome de Stevens-Johnson. La incidencia de erupción cutánea puede minimizarse con una titulación lenta de la lamotrigina. Las interacciones con otros fármacos están también presentes, pero son menos graves que con otros fármacos como la carbamazepina y la fenitoína.

Entre los fármacos antiarrítmicos, la mexiletina ha sido la más estudiada. Estructuralmente similar a la lidocaína, la mexiletina es un anestésico local y un antiarrítmico de clase IB. El dolor, las disestesias y parestesias disminuyeron en pacientes con neuropatía diabética dolorosa en un estudio cruzado, aleatorio, controlado con placebo y doble ciego (Dejgard et al 1988). Dosis relativamente altas de mexiletina fueron administradas basándose en el peso del sujeto. En estudios de neuropatía diabética y varias lesiones nerviosas utilizando dosis menores de 450-750 mg/día, el efecto analgésico ha sido limitado (Chabal et al 1992, Oskarsson et al 1997, Stracke et al 1992, Wright et al 1997). Dos estudios de pacientes con neuropatía relacionada con el VIH utilizando una dosis relativamente baja de 600 mg/día fallaron en demostrar un efecto analgésico de la mexiletina (Kemper et al 1998, Kieburtz et al 1998). Los inconvenientes específicos de la mexiletina son: contraindicaciones cardíacas, empeoramiento de arritmias, interacciones con otros fármacos, molestias gastrointestinales superiores (habitual y frecuentemente limitante del tratamiento) y temblores.

El antiarrítmico flecainida se utiliza ocasionalmente como un tratamiento alternativo para el dolor neuropático si la utilización de mexiletina está limitada por efectos secundarios (Ichimata et al 2001). Sin embargo, la flecainida ha sido utilizada con gran precaución debido a su significativo potencial proarrítmico, y existe una falta de grandes estudios clínicos publicados. La administración sistémica de lidocaína ha sido utilizada ampliamente por los médicos de dolor, pero la falta de protocolos estándar y la breve duración del alivio hace que las conclusiones y recomendaciones para el uso sistémico de la lidocaína sean difíciles en la actualidad (Backonja 1994, Mao & Chen 2000).

Gabapentina y otros anticonvulsivos que no bloquean los canales del sodio

La gabapentina fue desarrollada como un análogo del neurotransmisor GABA, pero desde entonces se ha demostrado que no interactúa con los receptores $GABA_A$ o $GABA_B$ (Taylor et al 1998). La gabapentina es eliminada sin metabolizar, y en consecuencia, los metabolitos activos no explicarían el efecto analgésico en los humanos. Su mecanismo de acción se debe a su unión al locus de unión $\alpha_2\delta$ en los canales del calcio de voltaje abierto, probablemente modulando la actividad de los canales del calcio de voltaje abierto (Taylor et al 1998).

La evidencia inicial de la eficacia analgésica procede de registros de casos, cartas de revisión, y estudios clínicos abiertos en varias condiciones dolorosas (Mellegers et al 2001). Dos grandes estudios clínicos, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, publicados en 1998 demostraron que la gabapentina en una dosis objetivo de 3.600 mg/día disminuyó el dolor de la neuralgia postherpética y de la neuropatía diabética. Ambos fueron analizados utilizando un análisis de intención de tratamiento. En el estudio de la neuralgia postherpética, el dolor fue reducido en un 33%, comparado con una reducción del 8% con placebo (Rowbotham et al 1998a). En el estudio de la neuropatía diabética, el dolor fue reducido en un 39% con la gabapentina, comparado con el 22% con placebo (Backonja et al 1998b). Existe actualmente un total de ocho estudios clínicos aleatorios, controlados con placebo y doble ciego, publicados de gabapentina para el dolor neuropático crónico. Estos estudios examinaron pacientes con neuralgia postherpética, neuropatía diabética dolorosa, síndromes de dolor neuropático mezclados, dolor de miembro fantasma, síndrome de Guillain-Barré, y dolor por lesión aguda y crónica de la médula espinal (Bone et al 2002, Gorson et al 1999, Levendoglu et al 2004, Pandey et al 2002, Rice et al 2001, Serpell & the Neuropathic Pain Study Group 2002, Tai et al 2002). La gabapentina en dosis diarias de hasta 3.600 mg disminuyó significativamente el dolor, comparado con placebo (Backonja & Glanzman 2003).

En dos estudios de neuropatía diabética y dolor por lesión de la médula espinal con muestras de pequeño tamaño o dosis relativamente bajas, o ambas, la evidencia de eficacia fue más limitada, arguyendo indirectamente que las dosis terapéuticas deberían administrarse antes de sacar conclusiones sobre la eficacia del fármaco. Los efectos positivos de la gabapentina, con mejoría en el sueño, humor y calidad de vida, fueron demostrados en la mayoría de los estudios. Basándose en un cálculo del NNT, una medida de eficacia, la gabapentina es comparable con los antidepresivos tricíclicos para el dolor neuropático. La gabapentina también se ha encontrado efectiva en el dolor postoperatorio y en la supresión de la hiperalgesia inducida experimentalmente en voluntarios sanos (Dierking et al 2004, Dirks et al 2001, 2002, Turan et al 2004a, b).

La gabapentina es utilizada con mayor frecuencia que ningún otro anticonvulsivo para el dolor crónico. Esta popularidad es debida a la fácil administración, falta de necesidad de monitorización, una incidencia relativamente baja de efectos adversos graves, y una percepción de eficacia sostenida por la evidencia de estudios controlados con placebo. Como con casi todos los anticonvulsivos, los efectos secundarios más frecuentes están relacionados con la depresión del sistema nervioso central, vértigo, ataxia y somnolencia. Comparado con otros anticonvulsivos, las interacciones con otros fármacos no son significativas. La dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal, pero no es necesario un ajuste en pacientes con afectación hepática, debido a que no es metabolizada en el hígado.

Agentes tópicos

Gran número de componentes farmacológicos han sido aplicados tópicamente para el control del dolor. Muchos están disponibles sin prescripción. Actualmente, está disponible comercialmente una crema que contiene el antidepresivo tricíclico doxepina, y numerosos fármacos están disponibles en forma tópica mediante compuestos farmacéuticos, incluyendo la clonidina, gabapentina y ketamina. Una revisión profunda está más allá del alcance de este capítulo para todos los agentes tópicos probados para el tratamiento del dolor neuropático, pero existen revisiones registradas en otros sitios (Kingery 1997, Rowbotham & Watson 2001). La neuralgia postherpética ha sido estudiada con seguridad más que ningún otro trastorno de dolor neuropático. La capsaicina tópica ha sido estudiada intensamente, pero los resultados han sido variables (Watson 1994, Watson et al 1993).

El gel de lidocaína tópica para la neuralgia postherpética ha presentado un estudio positivo, pero limitado (Rowbotham & Fields 1989,

Rowbotham et al 1995). El parche de lidocaína tópica es una estrategia de tratamiento efectiva para la neuralgia postherpética y, además de un efecto del anestésico local, se demostró un efecto «protector» del vehículo del parche en estudios controlados (Galer et al 1999, Rowbotham et al 1996). Para ambas preparaciones, los niveles en sangre están por debajo de los mínimos para la toxicidad sistémica (Campbell et al 2002). Estudios abiertos sugieren que los parches de lidocaína pueden tener utilidad para los trastornos de dolor neuropático, además de para la neuralgia postherpética (Devers & Galer 2000).

Antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos fueron la primera categoría de medicación que demostró alguna eficacia en estudios a doble ciego y controlados por placebo (Watson et al 1982). El alivio del dolor y el alivio de la depresión son efectos independientes (Max et al 1987, Sindrup et al 1992). Esencialmente, cada estudio clínico blindado de antidepresivos tricíclicos ha encontrado algún beneficio (véase Kingery 1997, McQuay et al 1996). Ha sido evaluada una amplia variedad de trastornos de dolor neuropático, incluyendo el dolor central postaccidente vascular y dolor tras lesión de la médula espinal (Cárdenas et al 2002, Leijon & Boivie 1989). Aproximadamente, todos los pacientes experimentan los efectos secundarios anticolinérgicos de boca seca y constipación de los antidepresivos tricíclicos, y muchos también experimentan retención urinaria y visión borrosa. El deterioro cognitivo, la sedación, la hipotensión ortostática y la disfunción sexual también son frecuentes y mal tolerados.

La amitriptilina, el fármaco más estudiado de esta clase, ha sido situada como uno de los fármacos que deberían evitarse en los ancianos.

Los antidepresivos distintos de los tricíclicos, incluyendo todas las nuevas clases, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos que modifican la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica, y antidepresivos selectivos de noradrenalina, han tenido interés debido a su mejor tolerabilidad y son ampliamente utilizados en el tratamiento del dolor. La evidencia de la eficacia analgésica con los nuevos antidepresivos continúa aumentando, pero el número de estudios controlados realizados en trastornos de dolor neuropático todavía es demasiado pequeño (Sawynok & Reid 2001). En una reciente búsqueda bibliográfica incluyendo todos los tipos de dolor y todos los tipos de informaciones literarias con ISRS, se encontraron 19 publicaciones con fluoxetina, 3 con sertralina, 6 con paroxetina, 3 con fluvoxamina, 3 con citalopram y 9 con trazodona. Los estudios controlados no han demostrado que los ISRS sean superiores al placebo para el dolor neuropático, excepto resultados limitados con la paroxetina. Las comparaciones directas de los antidepresivos tricíclicos con antidepresivos no tricíclicos son infrecuentes. El estudio cruzado comparando el antidepresivo tricíclico imipramina con el ISRS paroxetina para el dolor de la neuropatía diabética de Sindrup et al es muy instructivo (Sindrup et al 1992), y demostró que la paroxetina era igual a la imipramina en la mayoría de sujetos, inferior en el 30-40%, y nunca esencialmente superior.

El bupropión, más selectivo para la noradrenalina, se encontró que es más efectivo para el dolor neuropático mixto en un pequeño estudio cruzado y controlado con placebo (Semenchuk et al 2001), mientras la maprotilina pareció efectiva, pero menos cuando se la comparó con un antidepresivo tricíclico en la neuralgia postherpética (Watson et al 1992). Datos de estudios controlados recientes apoyan los efectos analgésicos de la venlafaxina (Rowbotham et al 2004).

Opioides y tramadol

El tratamiento opioide en el dolor neuropático ha sido un tema de controversia por algún tiempo, pero la evidencia de estudios controlados está proporcionando un fuerte apoyo (Foley 2003, Zochodne & Max 2003). En el pasado, estudios no controlados y mayoritariamente retrospectivos sugirieron que los opioides eran efectivos como tratamiento a largo plazo, con un bajo riesgo de adicción (France et al 1984, Portenoy & Foley 1986, Porter & Jick 1980, Taub 1982).

Portenoy et al utilizaron la respuesta a infusiones no controladas para proponer una respuesta continua de los opioides en las que el dolor neuropático podría necesitar dosis más altas para responder (Portenoy et al 1990). La evidencia que demostraba que el dolor neuropático responde a la administración intravenosa de opioides fue publicada en 1991. El primer estudio, una sesión triple, en un estudio cruzado doble ciego, comparó una infusión intravenosa de 1 hora de duración de 0,3 mg/kg de morfina, lidocaína 5 mg/kg y suero salino en 19 pacientes con neuralgia postherpética establecida (Rowbotham et al 1991). De los niveles preinfusión, las puntuaciones de la escala analógica visual de la intensidad del dolor disminuyeron el 33% durante las sesiones de morfina, comparado con el 13% que disminuyeron con placebo. Otro estudio cruzado en sesión doble (Dellemijn & Vanneste 1997) incluyó 50 pacientes con diferentes tipos de dolor neuropático, y comparó el efecto analgésico de infusiones intravenosas de 5 horas de fentanilo a 5 μg/kg por hora con otra de placebo salino o de benzodiazepina diazepam a 0,2 mg/kg por hora. El fentanilo disminuyó tanto las dimensiones afectivas como las sensitivas del dolor, con una disminución máxima del dolor del 65% con el fentanilo, comparado con el 15-20% de las infusiones control. Este estudio es especialmente importante porque los autores controlaron específicamente los efectos sedantes de los opioides incluyendo una benzodiazepina. Kalman et al estudiaron 14 pacientes con esclerosis múltiple y, con criterios muy estrictos para la respuesta a la morfina, encontraron cuatro pacientes respondedores a la morfina (Kalman et al 2002). Attal estudió la infusión de morfina intravenosa para el dolor central postaccidente vascular cerebral (Attal et al 2002). Estos estudios proporcionan evidencias forzadas a favor de un efecto analgésico específico de los opioides sobre la intensidad y sensaciones de malestar del dolor neuropático de origen en el sistema nervioso periférico; en el dolor por lesión del sistema nervioso central esta respuesta es menos importante.

Una importante evidencia a favor de los opioides en el tratamiento clínico del dolor neuropático procede de estudios clínicos aleatorios de fármacos administrados oralmente. Han sido publicados cinco estudios clínicos controlados aleatorios de tratamiento opioide oral para el dolor neuropático, y todos registraron resultados positivos. Watson & Babul (1998) describió un estudio cruzado de oxicodona de liberación controlada dos veces al día en 50 pacientes con neuralgia postherpética. Los períodos de tratamiento fueron de 4 semanas de duración, y la dosis máxima fue de 30 mg dos veces al día. Treinta y ocho pacientes completaron el estudio, con una tasa de retirada del 24%; la dosis total media diaria de oxicodona fue de 45 mg. La valoración de la escala analógica visual de intensidad de dolor durante la última semana de tratamiento fue de 35 mm, significativamente menor que los 54 mm del tratamiento con placebo. Se registraron significativamente más efectos adversos durante el tratamiento con oxicodona, especialmente estreñimiento, náuseas y sedación. A pesar de la mayor disminución del dolor durante el tratamiento con oxicodona, no hubo efectos del tratamiento sobre el humor, valorado en dos escalas, incluyendo el Beck Depression Inventory Profile of Mood States.

En otro estudio en el que se utilizó oxicodona de liberación controlada, pacientes con neuropatía diabética dolorosa registraron mejorías significativas en el dolor, interferencia con sus actividades y sueño, comparado con el placebo; la dosis promedio de oxicodona en este estudio fue de 37 mg/día, con un intervalo de 10-99 mg (Gimbel et al 2003). Raja et al compararon morfina de liberación controlada con el antidepresivo tricíclico nortriptilina y placebo, para la neuralgia postherpética en un complejo diseño cruzado en

tres períodos (Raja et al 2002). Aunque la disminución del dolor con morfina fue superior al placebo y casi superior a la nortriptilina, era mucho más probable que los pacientes se retirasen durante la fase de tratamiento opioide. La morfina de liberación controlada titulada a una dosis máxima de 300 mg día fue superior al placebo en pacientes con dolor de miembro fantasma (Huse et al 2001). En un estudio aleatorio, doble ciego, que comparó dos niveles de dosis distintas de levorfanol en pacientes con una variedad de síndromes de dolor neuropático periférico y central, los pacientes que recibieron la dosis mayor registraron una disminución del dolor significativamente mayor, pero no hubo diferencias entre los grupos en el humor, sueño e interferencia con las actividades diarias (Rowbotham et al 2003). Los pacientes con dolor central postaccidente vascular cerebral era menos probable que presentasen mejoría, y solamente el 30% con esta alteración completaron el estudio; el levorfanol fue mejor tolerado y un poco más efectivo para otros tipos de dolor por lesión del sistema nervioso central.

Como con todos los fármacos para el dolor neuropático, los efectos secundarios son, con frecuencia, un factor limitante, incluso con resultados positivos de estudios clínicos; los opioides también tienen numerosos efectos secundarios, la mayoría de los cuales pueden ser tratados con un ajuste de dosis, un régimen intestinal y rotación opioide. La sedación y el deterioro cognitivo son bastante variables, pero habitualmente mejoran con el tiempo. Las importantes consecuencias del funcionamiento cognitivo fueron analizadas en dos de los cinco estudios a largo plazo, y los analgésicos opioides orales no empeoraron el cumplimiento. Los opioides, así como los antidepresivos tricíclicos y los anticonvulsivos sedantes, aumentan el riesgo de fractura de cadera en los ancianos (Shorr et al 1992), y en este grupo es obligada una titulación lenta y ajustada. La tolerancia a los analgésicos opioides y la verdadera incidencia de adicción yatrogénica son temas importantes para los médicos, de modo que es necesario recoger más datos prospectivamente para aplicar esta información en el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático. La educación de los médicos, así como de las agencias reguladoras sobre el uso apropiado de los opioides, ha contribuido a mejorar los hábitos de prescripción en la última década (Joranson et al 2000, 2002). Aunque es probable que el tratamiento con opioides para el dolor neuropático permanezca como fuente de debate, la evidencia acumulada sugiere que los opioides tienen una eficacia comparable con los mejores antidepresivos y anticonvulsivos disponibles.

El tramadol es un analgésico atípico que inhibe ampliamente la recaptación de serotonina y noradrenalina, pero el metabolito principal muestra una baja afinidad por la unión con los receptores opioides μ. Sigue sin resolverse cuánto contribuye la unión al receptor opioide μ en la disminución total del dolor, ya que la analgesia del tramadol es reversible sólo parcialmente por la naloxona (Raffa et al 1992).

Han sido publicados dos estudios aleatorios controlados con placebo con tramadol para el dolor neuropático. Harati et al publicaron los resultados de un estudio de diseño paralelo, multicéntrico, de 6 semanas, en 131 pacientes con dolor neuropático crónico debido a una neuropatía diabética simétrica distal (Harati et al 1998). Un total de 82 pacientes completaron el estudio, y tomaron una dosis media de 210 mg/día de tramadol. Las retiradas por «efectos adversos» fueron más frecuentes en el grupo del tramadol, y las retiradas por «falta de eficacia» fueron más frecuentes en el grupo placebo. El tramadol produjo un alivio «moderado», comparado con un alivio «ligero» con el placebo. El sueño, la percepción de salud, el malestar psicológico y las escalas de funcionamiento global no mejoraron con el tratamiento con tramadol. Sindrup et al publicaron un estudio cruzado en 45 pacientes con polineuropatía de diversas etiologías (Sindrup et al 1999). La tasa de no cumplimiento fue del 25%, con siete de nueve retiradas por efectos secundarios durante el tratamiento con tramadol. Los análisis de datos de 34 pacientes que completaron el estudio mostraron que el tramadol disminuyó el dolor aproximadamente en un 33%, comparado con una ausencia de cambios en el dolor con el placebo, con una dosis media de 347 mg/día. Las reducciones en el dolor espontáneo y evocado por el tacto fueron ambas significativas.

EL FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN Y LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Los mejores fármacos en cada una de las categorías discutidas en este capítulo proporcionaron alivio satisfactorio del dolor, definido como una disminución del 50% o más en la intensidad del dolor, o alivio moderado del dolor, en el 40-60% de los sujetos del estudio clínico. Las tasas de éxito en la práctica clínica son, probablemente, inferiores, de manera que la combinación de las diferentes categorías es frecuente, pero prospectivamente han estado disponibles muy pocos datos que observaran el éxito global de los regímenes multifármacos. No existen algoritmos multifármaco probados prospectivamente, y pocos estudios han comparado directamente fármacos de distintas clases.

Existen muchas cuestiones importantes que han de ser contestadas y que deberían entenderse sobre la información de estudios clínicos antes de su colocación en la recomendación de tratamiento. Son estudios clínicos que reclutan pacientes que están motivados para probar nuevos tratamientos y que deben cumplir criterios diagnósticos de entrada médicos y psicológicos estrictos. No se conoce si y cómo los participantes del estudio necesitarán dejar la mayoría o todos sus analgésicos antes que el inicio de la medicación del estudio afecte los resultados. Los sujetos que voluntariamente dejan la participación en estudios clínicos, normalmente lo hacen debido a la falta de alivio, efectos secundarios desagradables, o ambos; por ejemplo, fracasan en lograr un beneficio significativo. Por tanto, se recomienda el intento de tratar los datos de los análisis; ello proporciona una información más realista, porque incluye a todos los pacientes expuestos al fármaco en el análisis de resultados. El intento de tratar los análisis era infrecuente en los estudios de analgésicos en la década de 1980 y principios de la de 1990, pero actualmente son el estándar, especialmente en los estudios multicéntricos de nuevos analgésicos patrocinados por la industria farmacéutica. Sigue habiendo un retraso muy sustancial de tiempo para que los resultados de grandes estudios multicéntricos sean publicados. Es de esperar que llegará a ser una realidad un registro de estudios clínicos, y que todos los grandes estudios serán publicados, incluyendo aquellos con resultados negativos. Los instrumentos disponibles para la investigación de los mecanismos clínicos también están mejorando, aunque un algoritmo de farmacoterapia basado en mecanismos probados sigue a muchos años de distancia.

La gran mayoría de nuevos compuestos en desarrollo fracasan en el paso a la fase II o a la fase III. Muchos de los estudios clínicos permanecen sin publicar, con unas pocas excepciones (Wallace et al 2002a, b). Ninguna categoría parece estar completamente libre de resultados negativos, incluyendo los bloqueadores de los canales del sodio, factor de crecimiento nervioso, varias estrategias para los bloqueadores del complejo receptor de NMDA, y antagonistas de la neurocinina-1. La alta tasa de fracasos crea un poco de incertidumbre, aunque la amplia utilización (y ventas) de la gabapentina ha demostrado que la gran necesidad médica insatisfecha (y al tamaño del mercado) es suficiente para justificar estrategias agresivas de desarrollo.

Unos pocos descubrimientos podrían ayudar potencialmente en el avance de las pruebas de nuevos fármacos. Los modelos experimentales humanos de dolor desempeñan un papel en el estudio de los mecanismos de dolor y en el ensayo de nuevos fármacos analgésicos. Tales modelos ofrecen información sobre los cambios inflamatorios tempora-

les y la sensibilización del sistema nervioso periférico y central (Arendt-Nielsen et al 1997, Petersen & Rowbotham 1999, Raja et al 1988). La inyección de capsaicina, quemaduras, y modelos de sensibilización al calor-capsaicina son ejemplos de modelos basados en la piel. También son utilizados modelos de hiperalgesia muscular y visceral. En una extensión limitada, cada uno ha sido utilizado para valorar la eficacia analgésica de fármacos experimentales y fármacos de uso clínico (Petersen et al 2001). Por razones éticas obvias, no existen modelos humanos de lesión nerviosa experimental.

Una infusión intravenosa de un fármaco altamente selectivo puede ser una vía útil para predecir la respuesta terapéutica a largo plazo al agente oral análogo. La respuesta a la lidocaína intravenosa predice parcialmente la respuesta a los anestésicos locales orales para el control de las arritmias (Murray et al 1989), aunque la confección de predicciones de respuesta analgésica de las infusiones intravenosas a las medicaciones análogas orales es muy limitada (Galer et al 1996, Mao & Chen 2000).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

A pesar del descubrimiento, hace al menos un siglo y medio, de que las lesiones del sistema nervioso provocan el dolor neuropático, fue solamente con el desarrollo en ciencias básicas, y de manera más importante el éxito en los estudios clínicos, que el dolor neuropático ha recibido la atención necesaria en la comunidad médica. Los tratamientos eficaces para el alivio del dolor neuropático son pocos, y el número de pacientes que sufren dolor neuropático crónico no aliviado sigue siendo grande, pero las opciones de tratamiento están expandiéndose continuamente y son probadas en estudios clínicos. Ninguna de las opciones disponibles actualmente proporcionan un alivio bueno o moderado en más del 50-60% de los pacientes en los estudios clínicos. Nuestro conocimiento de los mecanismos del dolor está creciendo en alcance y complejidad, y modelos animales así como modelos humanos de dolor están actualmente disponibles para probar fármacos antes de embarcarse en estudios clínicos a gran escala, difíciles y costosos.

Bibliografía

Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Svensson P et al 1997 Temporal summation in muscles and referred pain areas: an experimental human study. Muscle and Nerve 20:1311–1313

Atkinson J H, Slater M A, Williams R A et al 1998 A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. Pain 76:287–296

Atkinson J H, Slater M A, Wahlgren D R et al 1999 Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. Pain 83:137–145

Attal N, Guirimand F, Brasseur L et al 2002 Effects of IV morphine in central pain: a randomized placebo-controlled study. Neurology 58:554–563

Backonja M M 1994 Local anesthetics as adjuvant analgesics. Journal of Pain and Symptom Management 9:491–499

Backonja M, Glanzman R L 2003 Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. Clinical Therapeutics 25:81–104

Backonja M M, Krause S J 2003 Neuropathic Pain Questionnaire—short form. Clinical Journal of Pain 19:315–316

Backonja M, Beydoun A, Edwards K R et al 1998a Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 280:1831–1836

Backonja M, Beydoun A, Edwards K R et al 1998b Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 280:1831–1836

Baron R, Levine J D, Fields H L 1999 Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? Muscle and Nerve 22:678–695

Bone M, Critchley P, Buggy D J 2002 Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Regional Anesthesia and Pain Medicine 27:481–486

Bouhassira D, Attal N, Fermanian J et al 2004 Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. Pain 108:248–257

Campbell F G, Graham J G, Zilkha K J 1966 Clinical trial of carbazepine (Tegretol) in trigeminal neuralgia. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 29:265–267

Campbell B J, Rowbotham M, Davies P S et al 2002 Systemic absorption of topical lidocaine in normal volunteers, patients with post-herpetic neuralgia, and patients with acute herpes zoster. Journal of Pharmaceutical Sciences 91:1343–1350

Cárdenas D D, Warms C A, Turner J A et al 2002 Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. Pain 96:365–373

Chabal C, Jacobson L, Mariano A et al 1992 The use of oral mexiletine for the treatment of pain after peripheral nerve injury. Anesthesiology 76:513–517

Dejgard A, Petersen P, Kastrup J 1988 Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. Lancet 1:9–11

Dellemijn P L, Vanneste J A 1997 Randomised double-blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. Lancet 349:753–758

Devers A, Galer B S 2000 Topical lidocaine patch relieves a variety of neuropathic pain conditions: an open-label study. Clinical Journal of Pain 16:205–208

Dierking G, Duedahl T H, Rasmussen M L et al 2004 Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind trial. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 48:322–327

Dirks J, Petersen K L, Rowbotham M C et al 2001 Effect of systemic adenosine on pain and secondary hyperalgesia associated with the heat/capsaicin sensitization model in healthy volunteers. Regional Anesthesia and Pain Medicine 26:414–419

Dirks J, Petersen K L, Rowbotham M C et al 2002 Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat-capsaicin sensitization. Anesthesiology 97:102–107

Dworkin R H et al 2003a Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Archives of Neurology 60:1524–1534

Eisenberg E, Alon N, Ishay A et al 1998 Lamotrigine in the treatment of painful diabetic neuropathy. European Journal of Neurology 5:167–173

Farrar J T, Young J P Jr, LaMoreaux L et al 2001 Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 94:149–158

Fields H L, Rowbotham M C, Devor M 1997 Excitability blockers: anticonvulsants and low concentration local anesthetics in the treatment of chronic pain. In: Dickenson A H, Besson J M (eds) Handbook of experimental pharmacology. Springer-Verlag, Berlin

Fields H L, Rowbotham M, Baron R 1998 Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. Neurobiology of Disease 5:209–227

Foley K M 2003 Opioids and chronic neuropathic pain. New England Journal of Medicine 348:1279–1281

France R D, Urban B J, Keefe F J 1984 Long-term use of narcotic analgesics in chronic pain. Social Science and Medicine 19:1379–1382

Galer B S, Harle J, Rowbotham M C 1996 Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent response to oral mexiletine: a prospective study. Journal of Pain and Symptom Management 12:161–167

Galer B S, Rowbotham M C, Perander J et al 1999 Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. Pain 80:533–538

Gimbel J S, Richards P, Portenoy R K 2003 Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 60:927–934

Gorson K C, Schott C, Herman R et al 1999 Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 66:251–252

Harati Y, Gooch C, Swenson M et al 1998 Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology 50:1842–1846

Huse E, Larbig W, Flor H et al 2001 The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. Pain 90:47–55

Ichikawa K, Koyama N, Kiguchi S et al 2001 Inhibitory effect of oxcarbazepine on high-frequency firing in peripheral nerve fibers. European Journal of Pharmacology 420:119–122

Ichimata M, Ikebe H, Yoshitake S et al 2001 Analgesic effects of flecainide on postherpetic neuralgia. International Journal of Clinical Pharmacology Research 21:15–19

Jensen T S, Baron R 2003 Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. Pain 102:1–8

Joranson D E, Ryan K M, Gilson A M et al 2000 Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. Journal of the American Medical Association 283:1710–1714

Joranson D E, Gilson A M, Dahl J L et al 2002 Pain management, controlled substances, and state medical board policy: a decade of change. Journal of Pain and Symptom Management 23:138–147

Kalman S, Osterberg A, Sorensen J et al 2002 Morphine responsiveness in a group of well-defined multiple sclerosis patients: a study with i.v. morphine. European Journal of Pain 6:69–80

Kemper C A, Kent G, Burton S et al 1998 Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover treatment trial. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 19:367–372

Kieburtz K, Simpson D, Yiannoutsos C et al 1998 A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. Neurology 51:1682–1688

Kiguchi S, Ichikawa K, Kojima M 2001 Suppressive effects of oxcarbazepine on tooth pulp-evoked potentials recorded at the trigeminal spinal tract nucleus in cats. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 28:169–175

Kingery W S 1997 A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. Pain 73:123–139

Krause S J, Backonja M M 2003 Development of a neuropathic pain questionnaire. Clinical Journal of Pain 19:306–314

Leijon G, Boivie J 1989 Central post-stroke pain—a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. Pain 36:27–36

Levendoglu F, Ogun C O, Ozerbil O et al 2004 Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. Spine 29:743–751
Mao J, Chen L L 2000 Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. Pain 87:7–17
Max M, Culnane M, Schafer S et al 1987 Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. Neurology 37:589–596
Max M, Kishore-Kumar R, Schafer S et al 1991 Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. Pain 45:69
Max M, Lynch S, Muir J et al 1992 Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. New England Journal of Medicine 326:1250–1256, comment 326(19):1287–1288
McCleane G 1999 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. Pain 83:105–107
McCleane G J 2000 Lamotrigine in the management of neuropathic pain: a review of the literature. Clinical Journal of Pain 16:321–326
McQuay H, Carroll D, Jadad A R et al 1995 Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. British Medical Journal 311:1047–1052
McQuay H J, Tramer M, Nye B A et al 1996 A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 68:217–227
Mellegers M A, Furlan A D, Mailis A 2001 Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature. Clinical Journal of Pain 17:284–295
Merskey H, Bogduk N 1994 Classification of chronic pain. IASP Press, Seattle
Murray K T, Barbey J T, Kopelman H A et al 1989 Mexiletine and tocainide: a comparison of antiarrhythmic efficacy, adverse effects, and predictive value of lidocaine testing. Clinical Pharmacology and Therapeutics 45:553–561
Nicol C 1969 A four year double blind randomized study of Tegretol in facial pain. Headache 9:54–57
Oskarsson P, Ljunggren J G, Lins P E 1997 Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. The Mexiletine Study Group. Diabetes Care 20:1594–1597
Pandey C K, Bose N, Garg G et al 2002 Gabapentin for the treatment of pain in Guillain–Barré syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. Anesthesia and Analgesia 95:1719–1723
Petersen K L, Rowbotham M C 1999 A new human experimental pain model: the heat/capsaicin sensitization model. NeuroReport 10:1511–1516
Petersen K L, Jones B, Segredo V et al 2001 Effect of remifentanil on pain and secondary hyperalgesia associated with the heat–capsaicin sensitization model in healthy volunteers. Anesthesiology 94:15–20
Portenoy R K, Foley K M 1986 Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. Pain 25:171–186
Portenoy R K, Foley K M, Inturrisi C E 1990 The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. Pain 43:273–286
Porter J, Jick H 1980 Addiction rare in patients treated with narcotics. New England Journal of Medicine 302:123
Raffa R B, Friderichs E, Reimann W et al 1992 Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 260:275–285
Raja S N, Meyer R A, Campbell J N 1988 Peripheral mechanisms of somatic pain. Anesthesiology 68:571–590
Raja S N, Haythornthwaite J A, Pappagallo M et al 2002 Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology 59:1015–1021
Raskin P, Donofrio P D, Rosenthal N R et al 2004 Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. Neurology 63:865–873
Rice A S, Maton S, Postherpetic Neuralgia Study Group 2001 Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. Pain 94:215–224
Rowbotham M C, Fields H L 1989 Topical lidocaine reduces pain in post-herpetic neuralgia. Pain 38:297–301
Rowbotham M C, Watson C P N 2001 Topical agents for post-herpetic neuralgia. In: Watson C P N, Gershon A A (eds) Herpes zoster and postherpetic neuralgia. Elsevier, Amsterdam, p 231–242
Rowbotham M C, Reisner-Keller L A, Fields H L 1991 Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. Neurology 41:1024–1028
Rowbotham M C, Davies P S, Fields H L 1995 Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. Annals of Neurology 37:246–253
Rowbotham M C, Davies P S, Verkempinck C et al 1996 Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. Pain 65:39–44
Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al 1998a Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 280:1837–1842
Rowbotham M C, Petersen K L, Fields H L 1998b Post-herpetic neuralgia: more than one disorder? Pain Forum 7:231–237
Rowbotham M C, Twilling L, Davies P S et al 2003 Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. New England Journal of Medicine 348:1223–1232
Rowbotham M C, Goli V, Kunz N R et al 2004 Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Pain 110:697–706
Rull J A, Quibrera R, Gonzalez-Millan H et al 1969 Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. Diabetologia 5:215–218
Sawynok J, Reid A 2001 Antinociception by tricyclic antidepressants in the rat formalin test: differential effects on different behaviours following systemic and spinal administration. Pain 93:51–59
Selak I 2001 Pregabalin (Pfizer). Current Opinion in Investigational Drugs 2:828–834
Semenchuk M R, Sherman S, Davis B 2001 Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. Neurology 57:1583–1588
Serpell M G, Neuropathic Pain Study Group 2002 Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 99:557–566
Shorr R I, Griffin M R, Daughrety J R et al 1992 Opioid analgesics and the risk of hip fracture in the elderly: codeine and propoxyphene. Journal of Gerontology 47:M111–M115
Simpson D M, Olney R, McArthur J C et al 2000 A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. Neurology 54:2115–2119
Simpson D M, McArthur J C, Olney R et al 2003 Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. Neurology 60:1508–1514
Sindrup S H, Jensen T S 2000 Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. Neurology 55:915–920
Sindrup S H, Brosen K, Gram L F 1992 The mechanism of action of antidepressants in pain treatment: controlled cross-over studies in diabetic neuropathy. Clinical Neuropharmacology 15(suppl 1 part A):380A–381A
Sindrup S H, Andersen G, Madsen C et al 1999 Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. Pain 83:85–90
Stracke H, Meyer U E, Schumacher H E et al 1992 Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. Diabetes Care 15:1550–1555
Swerdlow M, Cundill J G 1981 Anticonvulsant drugs used in the treatment of lancinating pain. A comparison. Anaesthesia 36:1129–1132
Tai Q, Kirshblum S, Chen B et al 2002 Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. Journal of Spinal Cord Medicine 25:100–105
Taub A 1982 Opioid analgesics in the treatment of chronic intractable pain of non-neoplastic origin. In: Kitahata L M, Collins J D (eds) Narcotic analgesics in anesthesiology. Williams and Wilkins, Baltimore, p 199–208
Taylor C P, Gee N S, Su T Z et al 1998 A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. Epilepsy Research 29:233–249
Teoh H, Fowler L J, Bowery N G 1995 Effect of lamotrigine on the electrically-evoked release of endogenous amino acids from slices of dorsal horn of the rat spinal cord. Neuropharmacology 34:1273–1278
Thienel U, Neto W, Schwabe S K et al 2004 Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. Acta Neurologica Scandinavica 110:221–231
Tremont-Lukats I W, Megeff C, Backonja M M 2001 Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. Drugs 60:1029–1052
Turan A, Karamanlioglu B, Memis D et al 2004a Analgesic effects of gabapentin after spinal surgery. Anesthesiology 100:935–938
Turan A, Karamanlioglu B, Memis D et al 2004b The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. Anesthesia and Analgesia 98:1370–1373
Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H et al 2001 Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. Neurology 56:184–190
Wallace M S, Rowbotham M C, Bennett G J et al 2002a A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled crossover evaluation of a short course of 4030W92 in patients with chronic neuropathic pain. Journal of Pain 3:227–233
Wallace M S, Rowbotham M C, Katz N P et al 2002b A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a glycine antagonist in neuropathic pain. Neurology 59:1694–1700
Watson C P 1994 Topical capsaicin as an adjuvant analgesic. Journal of Pain and Symptom Management 9:425–433
Watson C P, Babul N 1998 Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. Neurology 50:1837–1841
Watson C P, Evans R J, Reed K et al 1982 Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. Neurology 32:671–673
Watson C P, Chipman M, Reed K et al 1992 Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. Pain 48:29–36
Watson C P, Tyler K L, Bickers D R et al 1993 A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. Clinical Therapeutics 15:510–526
Woolf C J, Decosterd I 1999 Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. Pain Supplement 6:S141–S147
Woolf C J, Bennett G J, Doherty M et al 1998 Towards a mechanism-based classification of pain? Pain 77:227–229
Wright J M, Oki J C, Graves L III 1997 Mexiletine in the symptomatic treatment of diabetic peripheral neuropathy. Annals of Pharmacotherapy 31:29–34
Zakrzewska J M, Chaudhry Z, Nurmikko T J et al 1997 Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. Pain 73:223–230
Zochodne D W, Max M B 2003 An old acquaintance: opioids in neuropathic pain. Neurology 60:894–895

CAPÍTULO 69

Dolor oncológico: causas, consecuencias y opciones terapéuticas

Patrick W. Mantyh

Resumen

El dolor puede presentar una influencia extremadamente perjudicial sobre la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Mientras que se han realizado avances significativos en el diagnóstico y en el tratamiento del cáncer, la neurobiología básica del dolor oncológico se comprende escasamente. Recientemente, se han introducido nuevos modelos de dolor secundario al cáncer y por vez primera empieza a surgir la comprensión, basada en el mecanismo del dolor, de los factores que generan y mantienen el dolor oncológico. Los hallazgos de estos estudios presentan el potencial de proporcionar nuevas terapias, basadas en el mecanismo del dolor, que pueden mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con cáncer.

EL DESAFÍO CLÍNICO Y LOS NUEVOS MODELOS DE DOLOR ONCOLÓGICO

El impacto negativo que presenta el dolor oncológico sobre la calidad de vida no puede ser sobrestimado. Debido a que los avances en la detección y en el tratamiento del cáncer están ampliando la esperanza de vida de los pacientes con cáncer, existe un interés creciente en mejorar su calidad de vida. Numerosos pacientes se presentan en la consulta con dolor como primer signo del cáncer, y el 30-50% de todos los pacientes con cáncer presentarán dolor de carácter moderado a intenso (Mercadante 1997, Mercadante & Arcuri 1998, Portenoy & Lesage 1999, Portenoy et al 1999). El dolor secundario al cáncer puede presentarse en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad, aunque la frecuencia e intensidad del dolor tienden a aumentar con los estadios avanzados. De los pacientes con cáncer metastásico o avanzado, el 75-95% experimentarán dolor significativo de origen oncológico que alterará su vida (Mercadante 1997, Mercadante & Arcuri 1998, Portenoy & Lesage 1999, Portenoy et al 1999).

El tratamiento del dolor oncológico puede implicar diversas modalidades. Los tratamientos encaminados a disminuir el tamaño del tumor son con frecuencia eficaces, e incluyen radioterapia, quimioterapia y cirugía. Sin embargo, estos tratamientos pueden ser molestos o difíciles de realizar, y van acompañados de efectos adversos significativos. Las medicaciones dirigidas a disminuir la inflamación y el dolor, como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los opioides, pueden ser muy útiles también, aunque van acompañados, de igual forma, de efectos secundarios no deseados.

La ineficacia relativa de los tratamientos actuales refleja el hecho de que las terapias no han cambiado durante décadas (Coyle et al 1990, Payne 1997, Payne et al 1998, Sevcik et al 2004). El 45% de los pacientes que presentan cáncer muestran un control del dolor inadecuado o infratratado, debido, en gran parte, a los efectos secundarios asociados con el tratamiento (de Wit et al 2000, Meuser et al 2001). Un obstáculo importantísimo para el desarrollo de nuevas terapias es el hecho de que la base neurobiológica actual para los tratamientos farmacológicos es ampliamente empírica, y depende de los avances científicos en condiciones de dolor diferentes a las inducidas por el cáncer.

Recientemente, se han desarrollado los primeros modelos animales de dolor oncológico. En el modelo de fémur de ratón, el dolor óseo del cáncer se induce mediante la inyección de células de sarcoma osteolítico murino en el espacio intramedular del fémur (Fig. 69.1; Schwei et al 1999). En este modelo es crítico asegurar que las células tumorales se encuentran confinadas en el interior del espacio de la médula ósea del fémur inyectado y que no invaden las partes blandas adyacentes, lo cual podría afectar directamente a las uniones musculares, haciendo que el análisis del comportamiento fuese problemático (Honore et al 2000c, Luger et al 2001, Schwei et al 1999). Posteriormente a la inyección, las células tumorales proliferan y, de forma progresiva, se desarrollan conductas relacionadas con el dolor provocado por el movimiento y por la acción mecánica, que aumentan en gravedad con el tiempo (Tabla 69.1). Estas conductas dolorosas se correlacionan con la progresiva destrucción ósea inducida por el tumor, que parece simular la condición de los pacientes que presentan cáncer óseo primario o metastásico. Estos modelos han permitido obtener puntualizaciones sobre el mecanismo por el cual se genera el dolor por cáncer y cómo se procesa la información sensorial que inicia el dolor, ya que pasa desde el órgano sensitivo a la corteza cerebral bajo una estructura molecular que cambia constantemente. Como se detalla posteriormente, estas perspectivas prometen un cambio fundamental en la manera en que se controla el dolor oncológico.

NEURONAS SENSITIVAS AFERENTES PRIMARIAS

Las neuronas sensitivas aferentes primarias son la puerta de entrada por la que se transmite la información de los tejidos periféricos a la médula espinal y al cerebro (Fig. 69.2). Estas neuronas inervan la piel y cada uno de los órganos internos del cuerpo, incluyendo el hueso mineralizado, la médula ósea y el periostio. Los cuerpos celulares de las fibras sensitivas que inervan la cabeza y el cuerpo se concentran en los ganglios de la raíz trigeminal y dorsal, respectivamente, y pueden clasificarse en dos categorías principales: las fibras A mielinizadas y las fibras C desmielinizadas, de diámetro más pequeño. Casi todas las fibras beta A mielinizadas de gran diámetro conducen, normalmente, estímulos no nocivos aplicados en la piel, articulaciones y músculos y, de este modo, estas grandes neuronas sensitivas no conducen estímulos dañinos (Djouhri et al 1998). Por el contrario, la mayoría de fibras sensitivas de pequeño tamaño, las fibras C desmielinizadas y las fibras A poco mielinizadas, son neuronas sensitivas especializadas conocidas como nociceptores, cuya función principal es detectar los estímulos del entorno que son percibidos como nocivos y convertirlos en señales electroquímicas que, posteriormente, se transmiten al sistema nervioso central (SNC). A diferencia de las neuronas sensitivas primarias implicadas en la visión y en el olfato, que son necesarias para detectar solamente un

Fig. 69.1 Destrucción progresiva del hueso mineralizado en ratones con cáncer óseo. **A** Radiografía anteroposterior con escasa penetrabilidad de la pelvis y las extremidades posteriores de un ratón después de una inyección unilateral de células de sarcoma en la parte distal del fémur y cierre del lugar de inyección con un tapón amalgamado (flecha) que evita que las células tumorales crezcan fuera del hueso; las puntas de flecha indican las áreas de destrucción del hueso mineralizado inducidas por el tumor (Honore et al 2000c). **B** Radiografías de fémures murinos que muestran la pérdida progresiva del hueso mineralizado provocado por el crecimiento del tumor. Estas imágenes son representativas de los estadios de la destrucción ósea en el fémur murino. En la semana 1 existe una pérdida discreta de hueso próxima a la cabeza distal (punta de flecha); en la semana 2, se evidencia una notable pérdida de hueso mineralizado tanto en la cabeza femoral proximal como en la distal (punta de flecha) y en la semana 3 existe la pérdida de hueso mineralizado a lo largo de todo el fémur y fractura de la cabeza distal (cabeza de flecha). Barra de escala = 2 mm. (Modificado de Schwei et al 1999. Copyright 1999 by the Society for Neuroscience.)

estímulo sensitivo (luz u olores químicos, respectivamente), las neuronas sensitivas primarias individuales de la vía de transmisión del dolor presentan una notable capacidad para detectar un amplio intervalo de modalidades de estímulos, incluyendo los de naturaleza física y química (Basbaum & Jessel 2000, Julius & Basbaum 2001). Para que ello se cumpla, los nociceptores expresan un repertorio diverso de moléculas transductoras que pueden manifestar diferentes formas de estimulación nocivas (térmicas, mecánicas y químicas), todo ello con grados variables de sensibilidad.

En los últimos años se ha contemplado un notable progreso hacia la comprensión de los mecanismos de señalización y de las moléculas específicas que utilizan los nociceptores para detectar los estímulos nocivos. Por ejemplo, el receptor vaniloide TRPV1 (conocido anteriormente como VR1), que se encuentra expresado por la mayoría de los nociceptores, detecta el calor (Kirschtein et al 1999) y también parece detectar los protones extracelulares (Bevan & Geppetti 1994, Caterina et al 2000, Welch et al 2000) y los metabolitos lipídicos (Nagy & Rang 1999, Tominaga et al 1998).

- Para detectar los estímulos *mecánicos* nocivos, los nociceptores expresan, de forma mecánica, canales sincronizados que inician la cascada de señalización ante la distensión excesiva (Price et al 2001). Las células expresan también diversos receptores purinérgicos capaces de detectar el trifosfato de adenosina (ATP), que puede ser liberado desde las células ante una estimulación mecánica excesiva (Krishtal et al 1998, Xu & Huang 2002).
- Para notar los estímulos *químicos* nocivos, los nociceptores expresan una línea compleja de receptores capaces de detectar los factores asociados con la inflamación, liberados a partir del tejido lesionado. Estos factores incluyen protones (Bevan & Geppetti 1994, Caterina et al 2000), endotelinas (Nelson & Carducci 2000), prostaglandinas (Alvarez & Fyffe 2000), bradiquinina (Alvarez & Fyffe 2000) y factor de crecimiento de los nervios (McMahon 1996).

Además de proporcionar dianas prometedoras para el desarrollo de analgésicos más selectivos, la identificación de los receptores expresa-

Tabla 69.1 Conductas dolorosas

Conductas dolorosas	Sin tumor (control)	Simulación	Sarcoma		
			Día 6*	Día 10*	Día 14*
I. Dolor progresivo					
Defensa muscular (s)					
en un período de observación de 2 min	0,9 ± 0,3	0,4 ± 0,1	2,1 ± 0,5	8,1 ± 1,2	14,1 ± 2,8
Retraimiento (cifras)					
en un período de observación de 2 min	2,0 ± 0,7	2,0 ± 0,6	7,7 ± 1,6	16,4 ± 1,1	17,8 ± 1,1
II. Dolor provocado por el movimiento					
A. *Dolor deambulatorio*					
Deambulación forzada en un aparato rotatorio (puntuación): 5 (normal) a 0 (alterada)	4,7 ± 0,3	4,6 ± 0,3	3,8 ± 0,4	3,0 ± 0,2	2,7 ± 0,3
Utilización de la extremidad durante la deambulación normal (puntuación): 4 (normal) a 0 (alterada)	4,0 ± 0,0	4,0 ± 0,0	3,7 ± 0,2	2,9 ± 0,3	2,6 ± 0,2
B. *Dolor provocado por la palpación*					
Defensa muscular (s) después de una palpación no dolorosa	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,5	1,9 ± 0,6	9,5 ± 0,8	20,7 ± 5,4
Retraimiento (cifras) después de una palpación no dolorosa	2,3 ± 0,3	2,5 ± 1,5	7,0 ± 2,1	17,8 ± 2,4	25,7 ± 3,4

**P < 0,05 frente a simulado.*
Los animales inyectados con sarcoma o con una simulación fueron evaluados conductualmente para las conductas progresivas relacionadas con el dolor oncológico óseo provocado por la palpación y la deambulación a los 6, 10 y 14 días después de la inyección del tumor, cuando las conductas dolorosas fueron evidentes. La cifra de retraimientos y el tiempo empleado en la defensa muscular fueron determinados como medida de dolor progresivo, debido a que estas medidas reflejan los pacientes con cáncer de hueso que protegen o suspenden la carga de su extremidad con tumor. El dolor debido a la deambulación y la palpación de la extremidad inyectada se utilizaron como determinaciones del dolor provocado por el movimiento. Las conductas provocadas por la palpación se desarrollaron para reflejar la entidad clínica cuando los pacientes con cáncer óseo experimentaron dolor después de un movimiento normalmente no lesivo de la extremidad portadora del tumor. Obsérvese que todas las puntuaciones de conducta dolorosa continúan en escala desde el día 6 al día 14 posteriormente a la inyección del tumor en comparación con los controles con simulación o control. Todos los animales se compararon a sus congéneres de simulación equiparables en edad y cirugía.

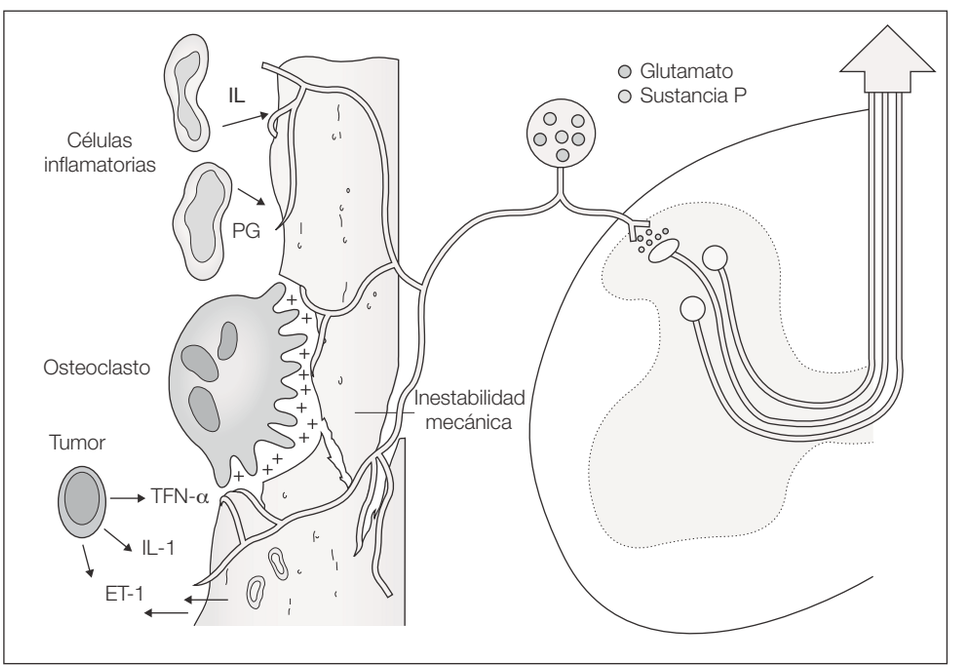


Fig. 69.2 Neuronas sensitivas y detección de los estímulos nocivos debidos a las células tumorales. Los nociceptores utilizan diversos mecanismos de transducción de la señal para detectar los estímulos fisiológicos nocivos, y numerosos de estos mecanismos pueden estar implicados en la conducción del dolor oncológico. De este modo, cuando los nociceptores se encuentran expuestos a productos de las células tumorales, lesión o inflamación tisular, su excitabilidad se encuentra alterada, y esta información nociceptiva se transmite a la médula espinal y, posteriormente, a los centros superiores del cerebro. Algunos de los mecanismos que parecen encontrarse implicados en la generación y mantenimiento del dolor oncológico incluyen la activación de los nociceptores por factores como los protones (+) extracelulares, la endotelina-1 (ET-1), interleucinas (IL), prostaglandinas (PG) y factor de necrosis tumoral (TNF).

dos en la superficie de los nociceptores ha aumentado nuestro grado de comprensión de cómo generan dolor oncológico los diferentes tipos de tumores en los tejidos periféricos que invaden y destruyen.

Por otro lado, además de expresar los canales y receptores que detectan la lesión tisular, las neuronas sensitivas son altamente «plásticas», debido a que pueden cambiar su fenotipo ante una lesión periférica mantenida. Posteriormente a la lesión tisular, las subpoblaciones de neuronas sensitivas alteran los patrones de señalización de los péptidos y de la expresión del factor de crecimiento (Woolf & Salter 2000). Este cambio en el fenotipo de la neurona sensitiva es, en parte, subyacente a la sensibilización periférica, por lo que el umbral de activación de los nociceptores se encuentra disminuido y, por tanto, un estímulo que podría ser ligeramente nocivo es percibido como altamente nocivo (hiperalgesia). La lesión de

un tejido periférico también activa los nociceptores previamente «silentes» o «dormidos», lo cual hace que se conviertan en altamente receptivos tanto a los estímulos normalmente no nocivos (alodinia) como a los estímulos nocivos (hiperalgesia).

Existen diversos ejemplos de nociceptores que son sometidos a una sensibilización periférica en modelos experimentales oncológicos (Honore et al 2000c, Luger et al 2001, Schwei et al 1999). En los ratones sanos, los nociceptores sintetizan el neurotransmisor sustancia P y éste se libera a la médula espinal en respuesta a una palpación lesiva del fémur, aunque no se secreta ante una palpación no lesiva. En los ratones con cáncer óseo, la palpación no dolorosa del fémur afectado induce, de forma normal, la liberación de la sustancia P desde las fibras aferentes primarias que finalizan en la médula espinal.

De hecho, la sustancia P se une y activa el receptor de la neuroquinina-1 que se encuentra expresada por un subgrupo de neuronas de la médula espinal (Hunt & Mantyh 2001, Mantyh et al 1995a, 1995b). De forma similar, la palpación habitualmente no lesiva de las extremidades de los ratones con cáncer óseo que soportan el tumor también inducen la expresión de la proteína c-*fos* en las neuronas de la médula espinal. En los animales sanos, que no presentan cáncer, únicamente los estímulos nocivos inducirán la expresión de c-*fos* en la médula espinal (Hunt et al 1987). De este modo, la sensibilización periférica de los nociceptores parece estar implicada en la generación y mantenimiento del dolor oncológico óseo.

PROPIEDADES DE LOS TUMORES QUE EXCITAN LOS NOCICEPTORES

Las células tumorales y las células asociadas con el tumor, que incluyen macrófagos, neutrófilos y linfocitos T, secretan una amplia variedad de factores que sensibilizan o excitan, de forma directa a las neuronas aferentes (véase Fig. 69.2). Estos factores incluyen prostaglandinas (Galasko 1995, Nielsen et al 1991), endotelinas (Davar 2001, Nelson & Carducci 2000), interleucinas 1 y 6 (Leskovar et al 2000, Opree & Kress 2000, Watkins et al 1995), factor de crecimiento epidérmico (Stoscheck & King 1986), factor de crecimiento de transformación (Poon et al 2001, Roman et al 2001) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (Daughaday & Deuel 1991, Radinsky 1991, Silver 1992). Los receptores de numerosos de estos factores son expresados por las neuronas aferentes primarias. Cada uno de estos factores puede desempeñar un importante papel en la generación del dolor en formas concretas de cáncer, y las terapias que bloquean a dos de estos factores, las prostaglandinas y endotelinas, están aprobados, en la actualidad, para su utilización en otras indicaciones (no en el cáncer).

Las prostaglandinas son lípidos proinflamatorios que se forman a partir del ácido araquidónico por acción de la ciclooxigenasa (COX) y de otras sintetasas. Existen dos formas distintas de la enzima COX: COX-1 y COX-2. Las prostaglandinas están implicadas en la sensibilización o excitación directa de los nociceptores mediante la unión a diversos receptores prostanoides (Vasko 1995). Diversas células tumorales y macrófagos asociados con tumores expresan niveles elevados de COX-2, y producen grandes cantidades de prostaglandinas (Dubois et al 1996, Kundu et al 2001, Molina et al 1999, Ohno et al 2001, Shappell et al 2001).

Las enzimas COX son un objetivo principal de las actuales medicaciones, y los inhibidores de la COX se administran de forma habitual para reducir tanto la inflamación como el dolor. Un problema importante cuando se utilizan los inhibidores de la COX, como la aspirina o el ibuprofeno, para bloquear el dolor oncológico es que estos compuestos inhiben tanto la COX-1 como la COX-2, y la inhibición de la COX-1 puede provocar la presencia de sangrado y úlceras. Por el contrario, los nuevos inhibidores de la COX-2 (coxib) inhiben, de forma preferencial, la COX-2 y evitan muchos de los efectos secundarios que presenta la inhibición de la COX-1, lo cual permite su utilización en el tratamiento del dolor oncológico. Otros experimentos han sugerido que la COX-2 se encuentra implicada en la angiogénesis y en el crecimiento tumoral (Masferrer et al 2000, Moore & Simmons 2000). Por este motivo, en los pacientes con cáncer, además de bloquear el dolor, los inhibidores de la COX-2 pueden presentar la ventaja añadida de reducir el crecimiento y las metástasis del tumor. Los antagonistas de la COX-2 ofrecen una promesa significativa para aliviar, como mínimo, ciertos aspectos del dolor oncológico, aunque se requieren, de forma clara, más investigaciones para definir completamente las acciones de la COX-2 en los diferentes tipos de cáncer.

Una segunda diana farmacológica para el tratamiento del dolor oncológico es el péptido endotelina-1 (Fig. 69-3). Diversos tumores, incluyendo el cáncer de próstata, expresan niveles elevados de endotelinas (Kurbel et al 1999, Nelson & Carducci 2000, Shankar et al 1998), y algunos estudios clínicos han descrito una correlación entre la gravedad del dolor en los pacientes con cáncer de próstata y los niveles plasmáticos de endotelinas (Nelson et al 1995).

Las endotelinas pueden contribuir al dolor oncológico mediante la sensibilización o la excitación directa de los nociceptores, dado que un subgrupo de pequeñas neuronas aferentes primarias desmielinizadas expresan receptores para la endotelina (Pomonis et al 2001). La aplicación directa de la endotelina en los nervios periféricos activa las fibras aferentes primarias e induce conductas de dolor (Davar et al 1998). Se considera que, como las prostaglandinas, las endotelinas que son liberadas desde las células tumorales se encuentran implicadas en la regulación de la angiogénesis (Dawas et al 1999) y del crecimiento tumoral (Asham et al 1998), lo cual sugiere de nuevo que los antagonistas de las endotelinas pueden ser útiles, no sólo en la inhibición del dolor oncológico sino también en la reducción del crecimiento y las metástasis del tumor.

LIBERACIÓN DE PROTONES Y ACIDOSIS INDUCIDA POR EL TUMOR

Las células tumorales se convierten en isquémicas, y entran en apoptosis cuando la carga tumoral supera su aporte vascular (Helmlinger et al 2002). La acidosis local, un estado en el que se observa una acumulación de metabolitos ácidos, es un signo característico de lesión tisular (Julius & Basbaum 2001, Reeh & Steen 1996). En los últimos años, el concepto de que las neuronas sensitivas pueden ser excitadas, de forma directa, por protones o acidosis ha generado una intensa investigación e interés clínico. Los estudios han demostrado que diversos subgrupos de neuronas sensitivas expresan diferentes canales de iones sensibles a los ácidos (Julius & Basbaum 2001, Olson et al 1998). Las dos clases principales de canales de iones sensibles a los ácidos expresadas por los nociceptores son TRPV1 (Caterina et al 1997, Tominaga et al 1998) y el canal iónico sensible a ácidos n.º 3 (CISA-3) (Bassilana et al 1997, Olson et al 1998, Sutherland et al 2000). Ambos canales son sensibilizados y excitados por una disminución del pH. De forma más específica, el TRPV1 se encuentra activado cuando el pH desciende por debajo de 6,0, mientras que el pH que activa al CISA-3 parece ser altamente dependiente de la coexpresión de otros canales CISA en el mismo nociceptor (Lingueglia et al 1997).

Existen diversos mecanismos por los que un descenso del pH podría estar implicado en generar y mantener el dolor oncológico. Al crecer el tumor, las células inflamatorias asociadas a éste invaden el tejido neoplásico y liberan protones que generan acidosis local (Helmlinger et al 2002). Un segundo mecanismo por el que puede presentarse la acidosis es la apoptosis de las células tumorales. La

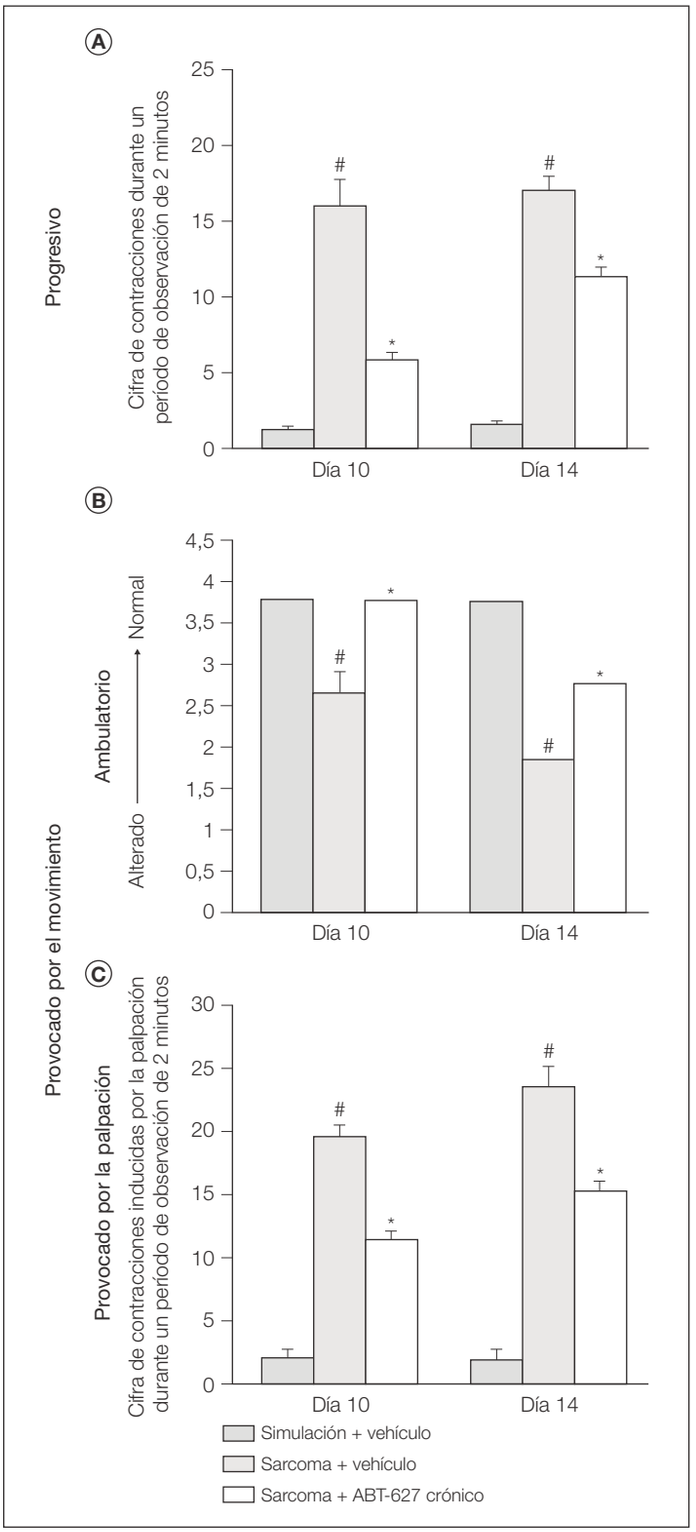


Figura 69.3 La inhibición ET_AR atenúa las conductas por dolor oncológico óseo progresivas o provocadas por el movimiento. **A** La cifra de contracciones o estremecimientos de la extremidad cancerosa en un período de observación de 2 minutos se utilizó como determinación del dolor progresivo. **B** Los parámetros de dolor provocado por el movimiento incluyen la valoración de la extremidad portadora del sarcoma durante la deambulación normal en un campo abierto. **C** La cuantificación de la cifra de contracciones provocadas por una palpación normalmente no lesiva de la extremidad que porta el sarcoma, durante un período de observación de 2 minutos posteriormente a la palpación, se utilizó como una determinación del dolor provocado por la palpación. Todas las conductas dolorosas se redujeron, de forma significativa, a los 10 y 14 días después de la inyección del sarcoma con la administración crónica de ABT-627 iniciándose 6 días después de la inyección del sarcoma: barras, ± SEM, # $p < 0,05$ frente a simulación; * $p < 0,05$ frente a sarcoma + grupo vehiculador. Obsérvese que la capacidad de la inhibición crónica del ET_AR para atenuar el dolor progresivo disminuyó, de forma significativa, desde el día 10 al día 14. después de la inyección de sarcoma. (Modificado de Peters et al 2004. Copyright 2004, Elsevier Ltd.)

liberación de iones intracelulares puede generar un entorno ácido que activa la señal por los canales sensibles a ácidos expresados por los nociceptores.

La liberación de protones y la acidosis inducida por el tumor pueden ser particularmente importantes en la generación del dolor oncológico óseo. En los cánceres tanto osteolíticos (destructores de hueso) como osteoblásticos (formadores de hueso) existe una notable proliferación e hipertrofia de los osteoclastos (Clohisy et al 2000). Los osteoclastos son células multinucleadas diferenciadas de forma terminal, procedentes del linaje de los monocitos, que están diseñados únicamente para reabsorber hueso al mantener un microambiente extracelular de pH ácido (4,0-5,0) en la interfase entre el osteoclasto y el hueso mineralizado (Delaisse & Vaes 1992). Los estudios han demostrado una expresión significativa de CISA (Olson et al 1998) y de TRPV1 (Guo et al 1999, Tominaga et al 1998) en las fibras aferentes peptidérgicas, y se han localizado fibras peptidérgicas en la médula ósea y en el hueso cortical (Mach et al 2002). Esta evidencia sugiere que la exposición de estas fibras sensitivas al microambiente extracelular ácido de los osteoclastos podría activar los canales iónicos permanentes sensibles a los protones, estimulando la sensación de dolor.

Experimentos recientes en un modelo murino de dolor por cáncer óseo describieron que los osteoclastos desempeñan un papel esencial en la pérdida ósea inducida por el cáncer, y que los osteoclastos contribuyen a la etiología del dolor por cáncer óseo (Honore et al 2000c, Luger et al 2001). Trabajos recientes han demostrado que la osteoprotegerina (Honore et al 2000a) y un bifosfonato (Fulfaro et al 1998, Mannix et al 2000), inducen la apoptosis de los osteoclastos, y son medios eficaces para disminuir el dolor por cáncer óseo inducido por los osteoclastos (Fig. 69.4). De forma similar, los antagonistas de TRPV1 o CISA pueden utilizarse para reducir el dolor en los pacientes con tumores blandos o cáncer óseo por el bloqueo de la excitación de los canales sensibles a los ácidos en las neuronas sensitivas.

LIBERACIÓN DE FACTORES DE CRECIMIENTO POR LAS CÉLULAS TUMORALES

Uno de los descubrimientos más importantes en la pasada década ha sido la demostración de que el estado bioquímico y fisiológico de las neuronas sensitivas se mantiene y se modifica por los factores derivados de los tejidos inervados (véase Capítulo 3). Los cambios en la periferia asociados con la inflamación, lesión nerviosa o tisular son reflejados por los cambios en el fenotipo de las neuronas sensitivas (Honore et al 2000a-d). Posteriormente a una lesión de un nervio periférico, la expresión de un subgrupo de neurotransmisores y receptores se encuentra alterada por las neuronas sensitivas alteradas de una forma altamente pronosticable. Estos cambios se encuentran provocados, en parte, por un cambio en el nivel tisular de diversos factores de crecimiento liberados desde el entorno local hacia la zona de la lesión, incluyendo factores de crecimiento nervioso (NGF) (Fu & Gordon 1997, Fukuoka et al 2001, Koltzenburg 1999) y factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) (Boucher & McMahon 2001, Hoke et al 2002). Estos cambios neuroquímicos

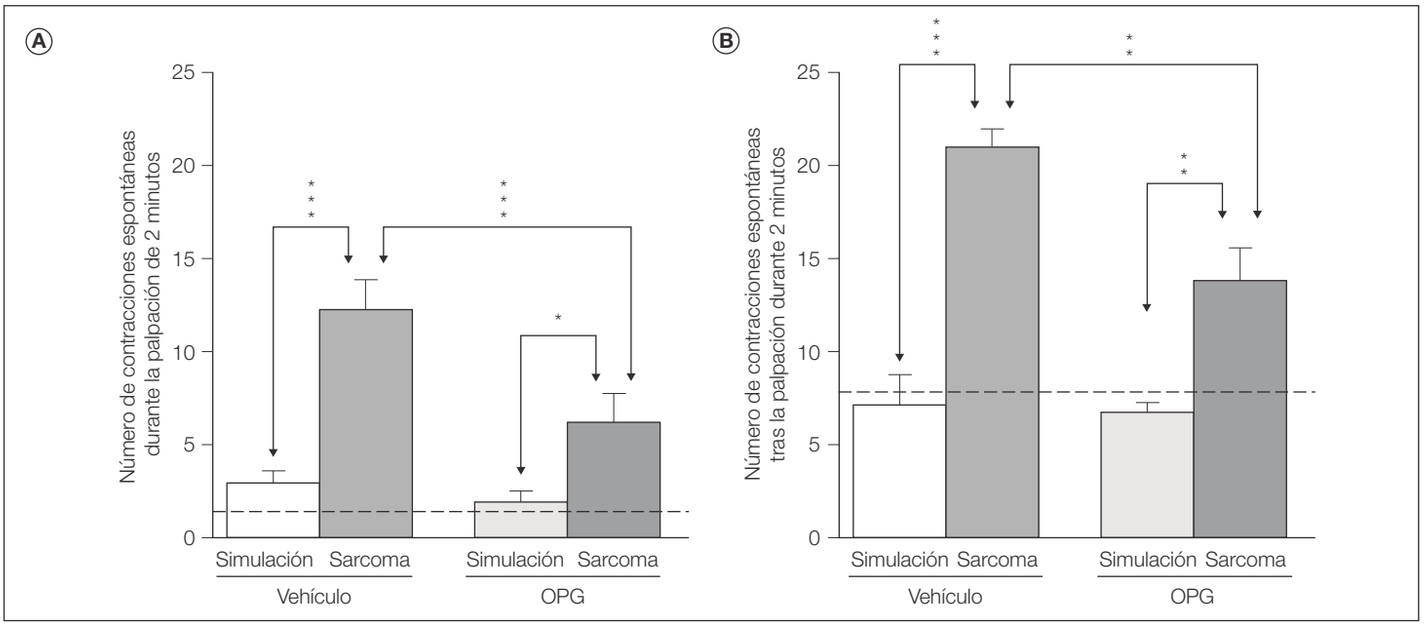


Fig. 69.4 Atenuación del dolor por cáncer de hueso por la osteoprotegerina (OPG). Los histogramas muestran que la administración de OPG iniciada 6 días después de la implantación del tumor atenuó tanto el (**A**) dolor espontáneo como (**B**) el dolor provocado por la palpación, en los ratones en el día 17 después de la implantación del tumor (modificado de Honore et al 2000a). La OPG es una proteína que se presenta de forma natural y que es un receptor señuelo secretado que inhibe la diferenciación, proliferación e hipertrofia de los osteoclastos, provocando una disminución de la actividad osteoclástica y de la resorción ósea.

pueden ser revertidos de forma específica para el receptor, mediante la aplicación intratecal o periférica de NGF o GDNF (Bennett et al 1996, 1998, Boucher et al 2000, Ramer et al 2000).

Mientras que el nivel de la expresión de NGF descrito se correlaciona con la medida del dolor en el cáncer de páncreas (Schneider et al 2001, Zhu et al 1999), se sabe relativamente poco sobre cómo afectan otros tumores a la síntesis y liberación de los factores de crecimiento. Sin embargo, es cierto que el repertorio de los factores de crecimiento a los que se expone la neurona sensitiva cambiará cuando el tumor en desarrollo invada el tejido periférico que inerva la neurona. De este modo, además de la interrupción de los factores de crecimiento liberados normalmente por el tejido periférico sano, puede esperarse la liberación de diversos factores de crecimiento adicionales por las células tumorales así como por los leucocitos que infiltran al tumor, lo cual puede comprometer hasta el 80% de la masa tumoral total (Zhang et al 2002). Los leucocitos activados sintetizan y liberan niveles elevados de diversos factores de crecimiento (Caroleo et al 2001, Daughaday & Deuel 1991, Leon et al 1994, Poon et al 2001, Radinsky 1991, Roman et al 2001, Silver 1992, Stoscheck & King 1986) y, de este modo, podría esperarse un cambio significativo en las características fenotípicas y de respuesta de las neuronas sensitivas después de la invasión tumoral de un órgano periférico.

Mientras que el crecimiento del tumor altera el tejido invadido, también está claro que el tejido afectado influencia también al fenotipo de la célula tumoral invasora (Mundy 2002). Debido a que el entorno local puede influenciar en las moléculas que las células tumorales expresan y liberan, se aduce que el mismo tumor, en un mismo individuo, puede ser doloroso en una localización metastásica, pero no en otra. Las observaciones clínicas revelan que el dolor oncológico puede ser bastante complicado debido a que el tamaño, localización o el tipo de tumor canceroso no pronostica necesariamente los síntomas.

Diferentes pacientes con el mismo tipo de cáncer pueden presentar síntomas ampliamente diferentes. El cáncer renal puede ser doloroso en una persona y asintomático en otra. Las metástasis en el hueso en una misma persona pueden provocar dolor en la localización de una lesión costal, pero no en la localización metastática humeral. Los pequeños depósitos cancerosos en el hueso pueden ser muy dolorosos, mientras que grandes cánceres de partes blandas pueden ser indoloros (Mantyh et al 2002). Las áreas importantes para futuras investigaciones incluyen la identificación de mecanismos del dolor oncológico específicos de cada tejido, comparando las partes blandas con el hueso, así como los mecanismos específicos de la localización, comparando los huesos planos (costillas), con los huesos tubulares (fémures). También será interesante determinar los factores específicos del paciente que influyen en la progresión de la enfermedad, y su relación con la percepción del dolor.

DISTENSIÓN Y DESTRUCCIÓN DE LAS FIBRAS SENSITIVAS INDUCIDAS POR EL TUMOR

Por lo general, informes previos han sugerido que los tumores no se encuentran altamente inervados por neuronas sensitivas o simpáticas (O'Connell et al 1998, Seifert & Spitznas 2001, Terada & Matsunaga 2001). Sin embargo, en numerosos cánceres, el rápido crecimiento tumoral atrapa y lesiona, con frecuencia, a los nervios, provocando una lesión mecánica, con compresión, isquemia o proteólisis directa (Mercadante 1997). Las enzimas proteolíticas producidas por el tumor también pueden lesionar las fibras sensitivas y simpáticas, ocasionando dolor neuropático.

La capacidad de un tumor de lesionar y destruir las fibras de un nervio periférico se ha observado directamente en un modelo experimental de cáncer óseo. Posteriormente a la inyección y contención de las células de sarcoma lítico murino en el espacio intramedular del fémur del ratón, las células tumorales crecen en el espacio medular y rompen las fibras de inervación sensitiva (Figs. 69.5, 69.6). Al crecer las células tumorales, en primer lugar comprimen y posteriormente destruyen tanto las células hematopoyéticas de la médula ósea como las fibras sensitivas que inervan, normalmente, la médula ósea, el hueso mineralizado y el periostio (Schwei et al 1999).

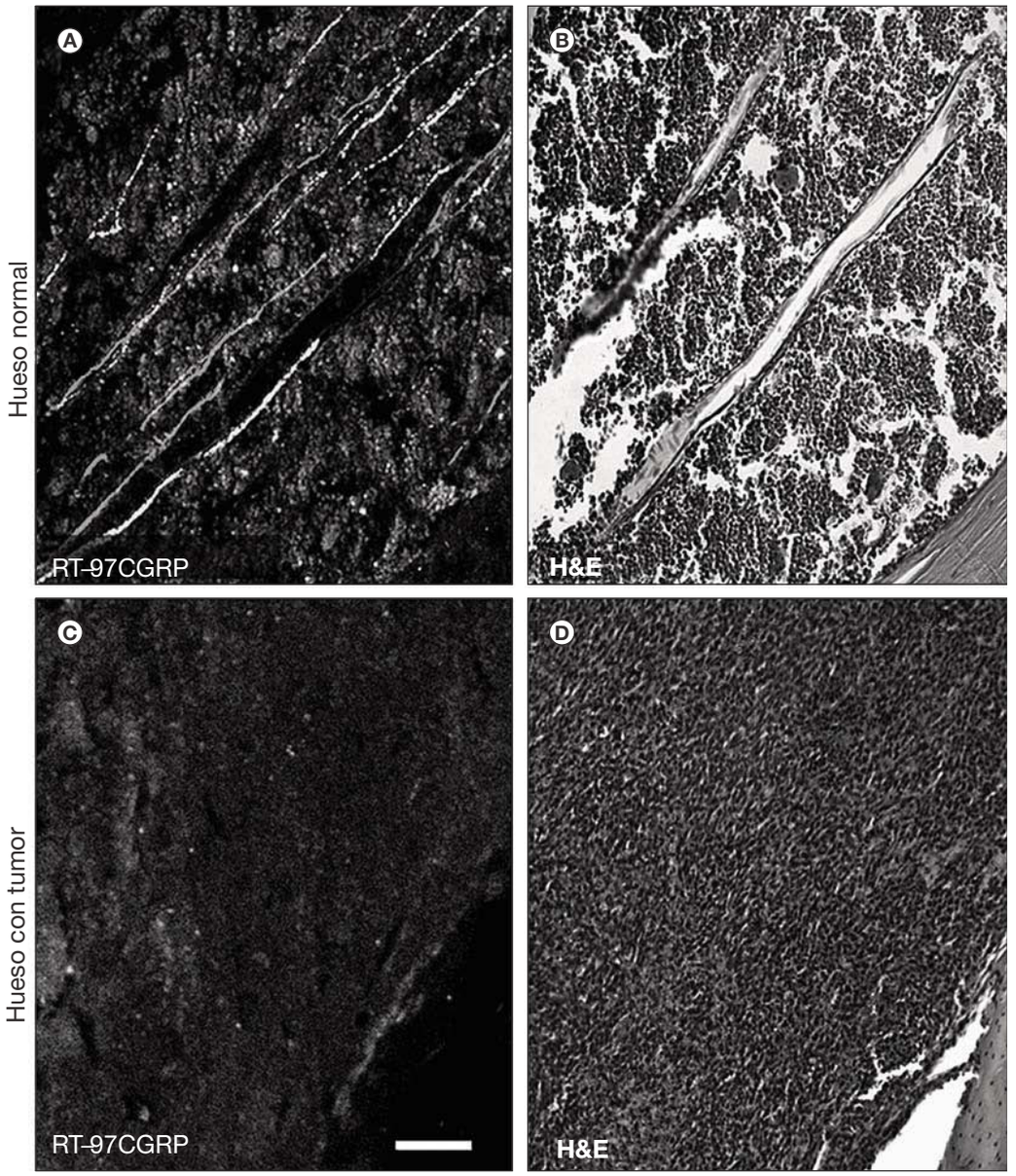


Fig. 69.5 Las fibras nerviosas sensitivas en la médula de un fémur de ratón son destruidas por las células del sarcoma invasor. Las imágenes cofocales (**A** y **C**) muestran el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, verde) y el neurofilamento-200 (RT-97, rojo) y secciones adyacentes en serie (**B** y **D**) teñidas con hematoxilina-eosina (H & E) en la médula ósea normal (**A** y **B**) y con tumor (**C** y **D**). En la médula ósea normal, las fibras sensitivas que expresan CGRP y RT-97 se asocian, generalmente, con la vascularización (**A** y **B**), mientras que 14 días después de la inyección y confinamiento de las células tumorales en el espacio medular (**C** y **D**) pueden ser detectadas pocas, acaso alguna, de las fibras sensitivas que expresan CGRP o RT-97. Escala de la barra = 150 μm.

Mientras que los mecanismos por los cuales se genera y se mantiene el dolor de tipo neuropático no están todavía bien comprendidos, diversos tratamientos terapéuticos que han demostrado ser útiles en el control de otros tipos de dolor neuropático pueden serlo también en el tratamiento del dolor neuropático inducido por el tumor. Por ejemplo, la gabapentina, que se desarrolló de forma original como un anticonvulsivo, pero cuyo mecanismo de acción permanece desconocido, es eficaz en el tratamiento de diversas formas de dolor neuropático, y también puede ser de utilidad en el tratamiento del dolor neuropático inducido por el cáncer (Ripamonti & Dickerson 2001).

SENSIBILIZACIÓN CENTRAL EN EL DOLOR POR CÁNCER

Una cuestión crítica es si la médula espinal y el prosencéfalo se encuentran sometidos a cambios neuroquímicos significativos cuando se desarrolla un estado crónico de dolor por cáncer. El modelo murino de dolor oncológico reveló una extensa reorganización neuroquímica en el interior de los segmentos de la médula espinal que recibían estímulos de entrada de las neuronas aferentes primarias que inervaban el hueso canceroso (Honore et al 2000c, Luger et al 2001). Estos cambios incluyeron la hipertrofia de astrocitos (Figura 69.7) y la suprarregulación del péptido hiperalgésico dinorfina. Las neuronas de la médula espinal, que habitualmente sólo deberían activarse por estímulos nocivos, se activaron por estímulos no nocivos. Estos cambios en la médula espinal fueron atenuados por el bloqueo de la destrucción tisular y el dolor inducidos por el tumor (Honore et al 2000c, Luger et al 2001). En conjunto, estos cambios neuroquímicos sugieren que el dolor oncológico induce y es, como mínimo parcialmente, mantenido por un estado de sensibilización central, en el cual un aumento de la transmisión de la información nociceptiva permite que una entrada que normalmente no es nociva sea amplificada y percibida como un estímulo nocivo.

Una vez la información nociceptiva ha sido transmitida a la médula espinal por las neuronas aferentes primarias, puede viajar mediante múltiples vías «dolorosas» ascendentes que se proyectan desde la médula espinal hacia centros superiores del cerebro. Clásicamente, la importancia principal de examinar la conducción ascendente del dolor ha recaído en las neuronas del tracto espinotalámico. Sin

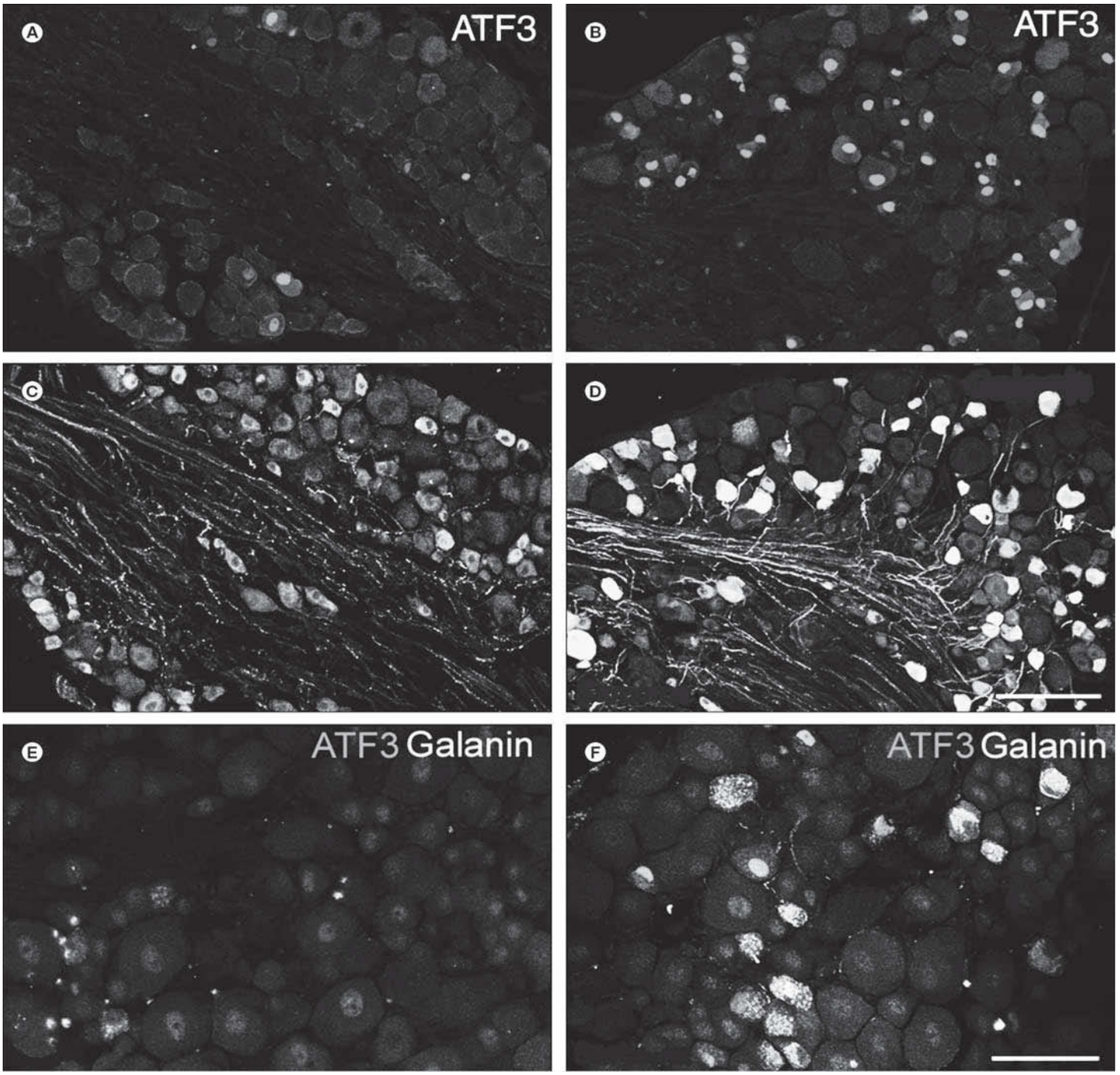


Fig. 69.6 La destrucción de las fibras nerviosas sensitivas inducida por el tumor en el hueso que es portador del tumor provoca la suprarregulación del factor-3 de la transcripción activado (ATF3) y galanina en el cuerpo celular de las neuronas sensitivas que inervan el fémur portador del tumor. Las neuronas en los ganglios de la raíz dorsal de L2 normal expresan niveles reducidos tanto de ATF3 (**A**) como del neuropéptido galanina (**C**), mientras que 14 días después de la inyección y confinamiento de las células de sarcoma en el espacio medular existe una notable suprarregulación tanto de la ATF3 y galanina en las neuronas sensitivas en los ganglios de la raíz dorsal L2 ipsolaterales al hueso que tiene el tumor (**B** y **D**). Numerosas neuronas sensitivas que muestran una suprarregulación de la galanina en respuesta a la destrucción inducida por el tumor de las fibras sensitivas en el hueso también muestran una suprarregulación de ATF3 en sus núcleos (compárese **E** frente a **F**). Estos datos sugieren que, cuando las células del tumor invaden el hueso, las fibras nerviosas sensitivas que normalmente inervan el hueso son destruidas, con una generación resultante de la producción neuroquímica de neuropatía en las neuronas sensitivas que inervan el hueso que tiene el tumor. Escala de la barra = 100 µm. (Modificado de Peters et al 2005.)
(Al final del libro se encuentra esta imagen en color.)

embargo, datos procedentes de recientes estudios clínicos han precisado una revaloración de esta posición mediante la demostración de una atenuación significativa de ciertas formas de dolor canceroso visceral de difícil control después de la lesión de los axones de las neuronas del tracto no espinotalámico (Nauta et al 2000, Willis et al 1999). En conjunto, estos datos sugieren que uno de los motivos por los que el dolor oncológico se percibe con frecuencia como un dolor intenso e invalidante es debido a que asciende a los niveles superiores del cerebro por medio de múltiples vías neuronales paralelas. De interés para los pacientes oncológicos, muchos de los cuales experimentan con frecuencia ansiedad, o depresión, es que los centros cerebrales superiores pueden modular la conducción ascendente del

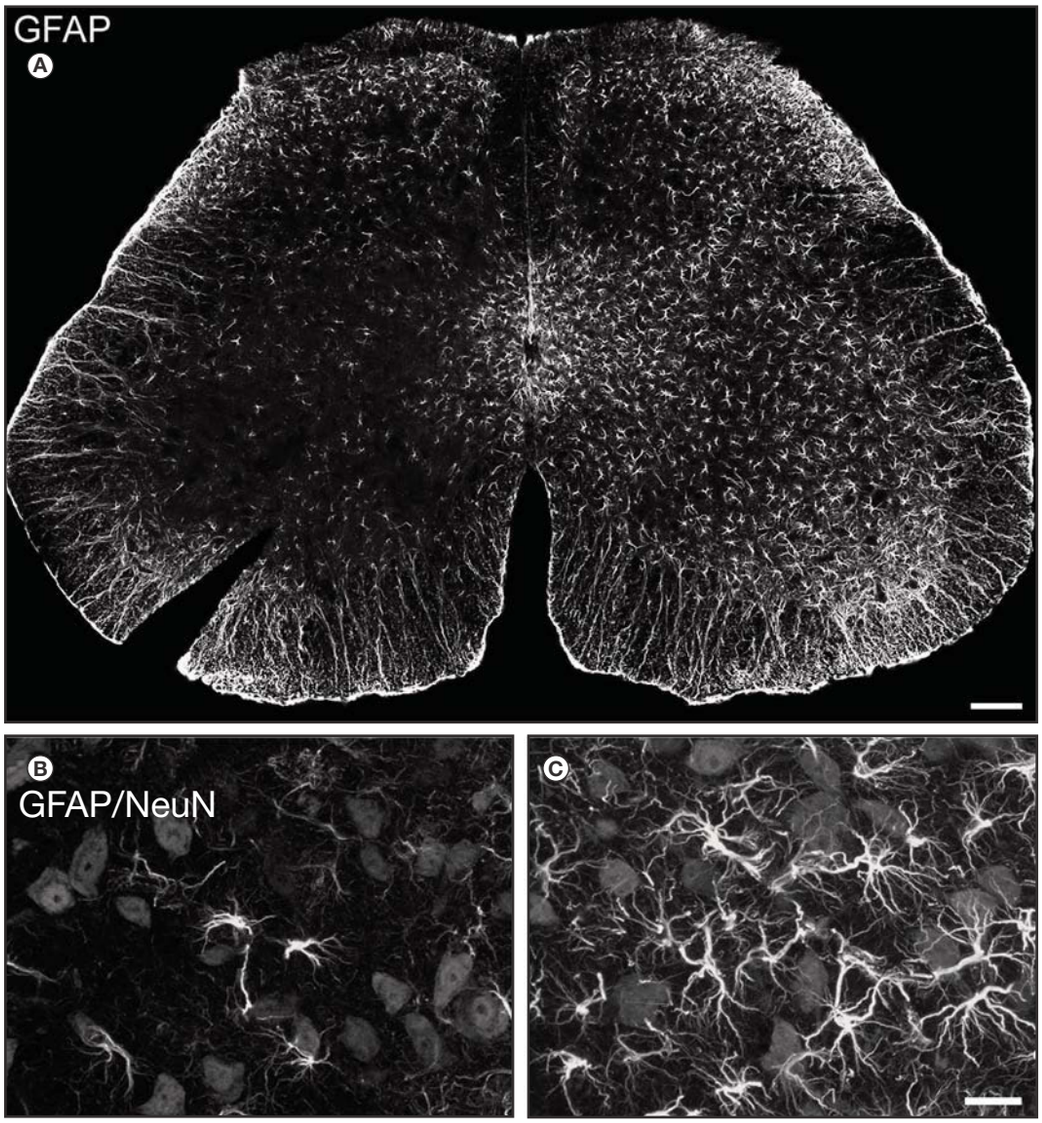


Fig. 69.7 Reorganización del SNC inducida por el cáncer. El dolor crónico por cáncer no sólo sensibiliza los nociceptores periféricos sino que induce también una reorganización neuroquímica significativa de la médula espinal. Esta reorganización puede participar en el fenómeno de la sensibilización central, es decir, en una respuesta aumentada de las neuronas de la médula espinal implicadas en la transmisión del dolor. **A** Imagen cofocal de una sección coronal de la médula espinal L4 de ratón que muestra astrocitos positivos (blanco) para la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) que han desarrollado una hipertrofia en el lado ipsolateral al hueso que tiene el tumor. **B** y **C** muestran un mayor aumento del cuerno dorsal ipsolateral y contralateral observados en **A**, con una colocalización del anticuerpo específico de neurona NeuN. Obsérvese que mientras los astrocitos (células con forma fusiforme) han desarrollado una hipertrofia masiva, no parece que exista una pérdida significativa de neuronas positivas para NeuN. Escala de las barras: **A**, 200 µm; **B** y **C**, 30 µm. (Modificado de Schwei et al 1999. Copyright 1999 por la Society for Neuroscience.)

dolor. Las vías descendentes que modulan la conducción ascendente pueden desempeñar un importante papel tanto en la potenciación como en la inhibición de la percepción del dolor por parte del paciente. De este modo, la conducta y la atención general del paciente pueden ser factores significativos en la determinación de la intensidad del dolor y el grado de molestia.

UN GRUPO DE FACTORES CAMBIANTES PUEDE RELACIONAR EL DOLOR ONCOLÓGICO CON LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

El dolor oncológico se convierte, con frecuencia, en más grave a medida que la enfermedad progresa y el control adecuado de este dolor se hace más difícil de conseguir sin observar efectos secundarios significativos no deseados (Foley 1999, Payne 1998, Portenoy & Lesage 1999). Mientras que la tolerancia puede contribuir a la progresión en la escalada terapéutica de la dosis de analgésicos necesaria para controlar el dolor por el cáncer, una posibilidad compatible es que, con la progresión de la enfermedad, diferentes factores asuman una mayor importancia en el manejo del dolor oncológico. Por ejemplo, en el modelo murino de cáncer óseo, cuando las células tumorales inician por vez primera su proliferación, las conductas relacionadas con el dolor empiezan a presentarse previamente a que sea evidente cualquier destrucción ósea significativa. Este dolor puede ser provocado por factores prohiperalgésicos, como las prostaglandinas y la endotelina, que son liberadas por las células tumorales en desarrollo y que, posteriormente, activan los nociceptores en la médula ósea. El dolor en este estadio podría ser atenuado por los inhibidores de la COX-2 y por los antagonistas de la endotelina. Cuando el tumor continúa creciendo, las neuronas sensitivas que inervan la médula ósea son comprimidas y destruidas, provocando el desarrollo de un dolor neuropático que puede responder mejor al tratamiento con fármacos como la gabapentina que se sabe que atenúan el dolor neuropático inducido por procesos no cancerosos. Cuando el tumor empieza a inducir la proliferación e hipertrofia de los osteoclastos, el dolor debido a la excesiva actividad de los osteoclastos puede ser ampliamente bloqueado por fármacos antiosteoclastogénicos, como los bifosfonatos o la osteoprotegerina (véase Fig. 69.4). Cuando las células del tumor ocupan completamente el espacio intramedular, empiezan a morir, generando un entorno ácido; los antagonistas de TRPV1 o CISA pueden mitigar el dolor producido por la acidosis. Finalmente, cuando la destrucción ósea compromete la fuerza mecánica del hueso, los antagonistas que bloquean los canales sincronizados mecánicamente y/o los receptores del ATP en el periostio ricamente inervado, pueden atenuar el dolor provocado por el movimiento.

Mientras que el patrón previo de la destrucción tisular inducida por el tumor y la activación de los nociceptores puede ser único para el cáncer óseo, en otros cánceres, probablemente, se presenta un grupo progresivo de acontecimientos nociceptivos. Este complejo patrón puede explicar, en parte, por qué el dolor oncológico es, con frecuencia, difícil de tratar y por qué es de naturaleza y gravedad tan heterogéneas. Los cambios en la lesión tisular inducida por el tumor, en la activación de los nociceptores y en las áreas cerebrales implicadas en la transmisión de estas señales nociceptivas cuando progresa la enfermedad, sugieren que diversos tratamientos serán eficaces en distintos estadios de la enfermedad. El comprender cómo las células tumorales excitan de diferentes formas los nociceptores en diferentes estadios de la enfermedad y cómo cambia el fenotipo de los nociceptores y de las neuronas del SNC implicadas en la transmisión nociceptora conforme avanza la enfermedad, debe permitir un enfoque mecanicista para el diseño de terapias más eficaces para tratar el dolor oncológico.

DIRECCIONES FUTURAS

Los modelos animales de dolor por cáncer se encuentran, por vez primera, disponibles de forma que simulan el cuadro clínico de los pacientes con dolor oncológico. La información generada a partir de estos modelos debe poner de manifiesto los mecanismos que generan y mantienen los diferentes tipos de dolor por cáncer. Numerosos de estos modelos de cáncer han sido desarrollados en ratones y ratas, pero la implantación de tumores humanos en cepas murinas inmunodeprimidas debe permitir la exploración del dolor que generan diferentes tumores humanos. Estos modelos animales también pueden ofrecer una perspectiva de uno de los mayores enigmas del dolor por cáncer: por qué la gravedad del cáncer es tan variable de paciente a paciente, de tumor a tumor e, incluso, de localización a localización. Las nuevas técnicas moleculares utilizando microtiras (*microarrays*) y proteómicas deben revelar qué características específicas de los diferentes tumores son importantes en la inducción del dolor oncológico. Una vez se han determinado los mecanismos por los cuales inducen dolor los diversos tipos de cáncer, podemos identificar dianas moleculares y desarrollar terapias basadas en estos mecanismos. Por último, la clave será integrar la información con respecto a la biología tumoral y la respuesta del huésped a la neoplasia con la comprensión de cómo se genera y se mantiene el dolor crónico. Estos estudios deben mejorar la calidad de vida de las personas que padecen dolor oncológico.

AGRADECIMIENTOS

Financiado por becas de los National Institutes of Health procedentes del National Institute of Neurologic Disorders and Stroke (NS23970) y del National Institute for Drug Abuse (DA11986), National Institute of Dental and Craneofacial Research Dentist Scientist Award (DSA) DE00270 y la beca de aprendizaje DE07288 y un Merit Review de la Veterans Administration.

Bibliografía

Alvarez F J, Fyffe R E 2000 Nociceptors for the 21st century. Current Review of Pain 4(6):451–458

Asham E H, Loizidou M, Taylor I 1998 Endothelin-1 and tumour development. European Journal of Surgical Oncology 24(1):57–60

Basbaum A I, Jessel T M 2000 The perception of pain. In: Kandel E R, Schwartz J H, Jessell T M (eds) Principles of neural science. McGraw-Hill, New York, p 472–490

Bassilana F, Champigny G, Waldmann R et al 1997 The acid-sensitive ionic channel subunit ASIC and the mammalian degenerin MDEG form a heteromultimeric H^+-gated Na^+ channel with novel properties. Journal of Biological Chemistry 272(46):28819–28822

Bennett D L, French J, Priestley J V et al 1996 NGF but not NT-3 or BDNF prevents the A fibre sprouting into lamina II of the spinal cord that occurs following axotomy. Molecular and Cellular Neurosciences 8(4):211–220

Bennett D L, Michael G J, Ramachandran N et al 1998 A distinct subgroup of small DRG cells express GDNF receptor components and GDNF is protective for these neurons after nerve injury. Journal of Neuroscience 18(8):3059–3072

Bevan S, Geppetti P 1994 Protons: small stimulants of capsaicin-sensitive sensory nerves. Trends in Neuroscience 17(12):509–512

Boucher T J, McMahon S B 2001 Neurotrophic factors and neuropathic pain. Current Opinion in Pharmacology 1(1):66–72

Boucher T J, Okuse K, Bennett D L et al 2000 Potent analgesic effects of GDNF in neuropathic pain states. Science 290(5489):124–127

Caroleo M C, Costa N, Bracci-Laudiero L et al 2001 Human monocyte/macrophages activated by exposure to LPS overexpress NGF and NGF receptors. Journal of Neuroimmunology 113(2):193–201

Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M et al 1997 The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389(6653):816–824

Caterina M J, Leffler A, Malmberg A B et al 2000 Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science 288(5464):306–313

Clohisy D R, Perkins S L, Ramnaraine M L 2000 Review of cellular mechanisms of tumor osteolysis. Clinical Orthopaedics and Related Research 373:104–114

Coyle N J, Adelhardt K M, Foley K M et al 1990 Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last four weeks of life. Journal of Pain and Symptom Management 5(2):83–93

Daughaday W H, Deuel T F 1991 Tumor secretion of growth factors. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 20(3):539–563

Davar G 2001 Endothelin-1 and metastatic cancer pain. Pain Medicine 2(1):24–27

Davar G, Hans G, Fareed M U et al 1998 Behavioral signs of acute pain produced by application of endothelin-1 to rat sciatic nerve. NeuroReport 9(10):2279–2283

Dawas K, Laizidou M, Shankar A et al 1999 Angiogenesis in cancer: the role of endothelin-1. Annals of the Royal College of Surgeons of England 81:306–310

Delaisse J-M, Vaes G 1992 Mechanism of mineral solubilization and matrix degradation in osteoclastic bone resorption. In: Rifkin B R, Gay C V (eds) Biology and physiology of the osteoclast. CRC Press, Ann Arbor, p 289–314

de Wit R, van Dam F, Loonstra S et al 2001 The Amsterdam Pain Management Index compared to eight frequently used outcome measures to evaluate the adequacy of pain treatment in cancer patients with chronic pain. Pain 91(3):339–349

Djouhri L, Bleazard L, Lawson S N 1998 Association of somatic action potential shape with sensory receptive properties in guinea-pig dorsal root ganglion neurones. Journal of Physiology 513(Pt 3):857–872

Dubois R N, Radhika A, Reddy B S et al 1996 Increased cyclooxygenase-2 levels in carcinogen-induced rat colonic tumors. Gastroenterology 110(4):1259–1262

Foley K M 1999 Advances in cancer pain. Archives of Neurology 56(4):413–417

Fu S Y, Gordon T 1997 The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. Molecular Neurobiology 14(1–2):67–116

Fukuoka T, Kondo E, Dai Y et al 2001 Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in a selective spinal nerve ligation model. Journal of Neuroscience 21(13):4891–4900

Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C et al 1998 The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. Pain 78(3):157–169

Galasko C S 1995 Diagnosis of skeletal metastases and assessment of response to treatment. Clinical Orthopaedics and Related Research 312:64–75

Guo A, Vulchanova L, Wang J et al 1999 Immunocytochemical localization of the vanilloid receptor 1 (VR1): relationship to neuropeptides, the P2X3 purinoceptor and IB4 binding sites. European Journal of Neuroscience 11(3):946–958

Helmlinger G, Sckell A, Dellian M et al 2002 Acid production in glycolysis-impaired tumors provides new insights into tumor metabolism. Clinical Cancer Research 8(4):1284–1291

Hoke A, Gordon T, Zochodne D W et al 2002 A decline in glial cell-line-derived neurotrophic factor expression is associated with impaired regeneration after long-term Schwann cell denervation. Experimental Neurology 173(1):77–85

Honore P, Luger N M, Sabino M A et al 2000a Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. Nature Medicine 6(5):521–528

Honore P, Menning P M, Rogers S D et al 2000b Neurochemical plasticity in persistent inflammatory pain. Progress in Brain Research 129:357–363

Honore P, Rogers S D, Schwei M J et al 2000c Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. Neuroscience 98(3):585–598

Honore P, Schwei J, Rogers S D et al 2000d Cellular and neurochemical remodeling of the spinal cord in bone cancer pain. Progress in Brain Research 129:389–397

Hunt S P, Mantyh P W 2001 The molecular dynamics of pain control. Nature Reviews. Neuroscience 2(2):83–91

Hunt S P, Pini A, Evan G 1987 Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. Nature 328(6131):632–634

Julius D, Basbaum A I 2001 Molecular mechanisms of nociception. Nature 413(6852):203–210

Kirschstein T, Greffrath W, Busselberg D et al 1999 Inhibition of rapid heat responses in nociceptive primary sensory neurons of rats by vanilloid receptor antagonists. Journal of Neurophysiology 82(6):2853–2860

Koltzenburg M 1999 The changing sensitivity in the life of the nociceptor. Pain (Suppl 6):S93–102

Krishtal O A, Marchenko S M, Obukhov A G 1988 Cationic channels activated by extracellular ATP in rat sensory neurons. Neuroscience 27(3):995–1000

Kundu N, Yang Q Y, Dorsey R et al 2001 Increased cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and activity in

a murine model of metastatic breast cancer. International Journal of Cancer 93(5):681–686
Kurbel S, Kurbel B, Kovacic D et al 1999 Endothelin-secreting tumors and the idea of the pseudoectopic hormone secretion in tumors. Medical Hypotheses 52(4):329–333
Leon A, Buriani A, Dal Toso R et al 1994 Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 91:3739–3743
Leskovar A, Moriarty L J, Turek J J et al 2000 The macrophage in acute neural injury: changes in cell numbers over time and levels of cytokine production in mammalian central and peripheral nervous systems. Journal of Experimental Biology 203:1783–1795
Lingueglia E, Weille J R, Bassilana F et al 1997 A modulatory subunit of acid sensing ion channels in brain and dorsal root ganglion cells. Journal of Biological Chemistry 272:29778–29783
Luger N M, Honore P, Sabino M A C et al 2001 Osteoprotegerin diminishes advanced bone cancer pain. Cancer Research 61(10):4038–4047
Mach D B, Rogers S D, Sabino M C et al 2002 Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. Journal of Neuroscience 113(1):155–166
Mannix K, Ahmedazai S H, Anderson H et al 2000 Using bisphosphonates to control the pain of bone metastases: evidence based guidelines for palliative care. Palliative Medicine 14:455–461
Mantyh P W, DeMaster E, Malhotra A et al 1995a Receptor endocytosis and dendrite reshaping in spinal neurons after somatosensory stimulation. Science 268(5217):1629–1632
Mantyh P W, Allen C J, Ghilardi J R et al 1995b Rapid endocytosis of a G protein-coupled receptor: substance P evoked internalization of its receptor in the rat striatum in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 92(7):2622–2626
Mantyh P W, Clohisy D R, Koltzenburg M et al 2002 Molecular mechanisms of cancer pain. Nature Reviews. Cancer 2(3):201–209
Masferrer J L, Leahy K M, Koki A T et al 2000 Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. Cancer Research 60(5):1306–1311
McMahon S B 1996 NGF as a mediator of inflammatory pain. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences 351(1338):431–440
Mercadante S 1997 Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. Pain 69(1–2):1–18
Mercadante S, Arcuri E 1998 Breakthrough pain in cancer patients: pathophysiology and treatment. Cancer Treatment Reviews 24(6):425–432
Meuser T, Pietruck C, Radbruch L et al 2001 Symptoms during cancer pain treatment following WHO guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. Pain 93(3):247–257
Molina M A, Sitja-Arnau M, Lemoine M G et al 1999 Increased cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic carcinomas and cell lines: growth inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Cancer Research 59(17):4356–4362
Moore B C, Simmons D L 2000 COX-2 inhibition, apoptosis, and chemoprevention by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Current Medicinal Chemistry 7(11):1131–1144
Mundy G R 2002 Metastases to bone: causes, consequences, and therapeutic opportunities. Nature Reviews. Cancer 2:584–593
Nagy I, Rang H 1999 Noxious heat activates all capsaicin-sensitive and also a sub-population of capsaicin-insensitive dorsal root ganglion neurons. Neuroscience 88(4):995–997
Nauta H J W, Soukup V M, Fabian R H et al 2000 Punctate midline myelotomy for the relief of visceral cancer pain. Journal of Neurosurgery 92(Suppl 2S):125–130
Nelson J B, Carducci M A 2000 The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in prostate cancer. BJU International 85(Suppl 2):45–48
Nelson J B, Hedican S P, George D J et al 1995 Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. Nature Medicine 1(9):944–999
Nielsen O S, Munro A J, Tannock I F 1991 Bone metastases: pathophysiology and management policy. Journal of Clinical Oncology 9(3):509–524
O'Connell J X, Nanthakumar S S, Nielsen G P et al 1998 Osteoid osteoma: the uniquely innervated bone tumor. Modern Pathology 11(2):175–180
Ohno R, Yoshinaga K, Fujita T et al 2001 Depth of invasion parallels increased cyclooxygenase-2 levels in patients with gastric carcinoma. Cancer 91(10):1876–1881
Olson T H, Riedl M S, Vulchanova L et al 1998 An acid sensing ion channel (ASIC) localizes to small primary afferent neurons in rats. NeuroReport 9(6):1109–1113
Opree A, Kress M 2000 Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, IL-1 beta, and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. Journal of Neuroscience 20(16):6289–6293
Payne R 1997 Mechanisms and management of bone pain. Cancer 80(Suppl 8):1608–1613
Payne R 1998 Practice guidelines for cancer pain therapy. Issues pertinent to the revision of national guidelines. Oncology 12(11A):169–175
Payne R, Mathias S D, Pasta D J et al 1998 Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. Journal of Clinical Oncology 16(4):1588–1593
Peters C M, Lindsay T H, Pomonis J D et al 2004 Endothelin and the tumorigenic component of bone cancer pain. Neuroscience 126(4):1043–1052
Peters C M, Lindsay T H, Pomonis J D et al 2005 Tumor-induced injury of primary afferent sensory fibers in bone cancer pain. Experimental Neurology (in press)
Pomonis J D, Rogers S D, Peters C M et al 2001 Expression and localization of endothelin receptors: implication for the involvement of peripheral glia in nociception. Journal of Neuroscience 21(3):999–1006
Poon R T, Fan S T, Wong J 2001 Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. Journal of Clinical Oncology 19(4):1207–1225
Portenoy R K, Lesage P 1999 Management of cancer pain. Lancet 353(9165):1695–1700
Portenoy R K D, Payne D, Jacobsen P 1999 Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. Pain 81(1–2):129–134
Price M P, McIlwrath S L, Xie J H et al 2001 The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice. Neuron 32(6):1071–1083
Radinsky R 1991 Growth factors and their receptors in metastasis. Seminars in Cancer Biology 2(3):169–177
Ramer M S, Priestley J V, McMahon S B 2000 Functional regeneration of sensory axons into the adult spinal cord. Nature 403(6767):312–316
Reeh P W, Steen K H 1996 Tissue acidosis in nociception and pain. Progress in Brain Research 113:143–151
Ripamonti C, Dickerson E D 2001 Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. Drugs 61(7):955–977
Roman C, Saha D, Beauchamp R 2001 TGF-beta and colorectal carcinogenesis. Microscopy Research and Techniques 52(4):450–457
Sevcik M A, Luger N M, Mach D B et al 2004 Bone cancer pain: the effects of the bisphosphonate alendronate on pain, skeletal remodeling, tumor growth and tumor necrosis. Pain 111(1–2):169–180
Schneider M B, Standop J, Ulrich A et al 2001 Expression of nerve growth factors in pancreatic neural tissue and pancreatic cancer. Journal of Histochemistry and Cytochemistry 49(10):1205–1210
Schwei M J, Honore P, Rogers S D et al 1999 Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. Journal of Neuroscience 19(24):10886–10897
Seifert P, Spitznas M 2001 Tumours may be innervated. Virchows Archiv 438(3):228–231
Shankar A, Loizidou M, Aliev G et al 1998 Raised endothelin 1 levels in patients with colorectal liver metastases. British Journal of Surgery 85(4):502–506
Shappell S B, Manning S, Boeglin W E et al 2001 Alterations in lipoxygenase and cyclooxygenase-2 catalytic activity and mRNA expression in prostate carcinoma. Neoplasia 3(4):287–303
Silver B J 1992 Platelet-derived growth factor in human malignancy. Biofactors 3(4):217–227
Stoscheck C M, King L E Jr 1986 Role of epidermal growth factor in carcinogenesis. Cancer Research 46(3):1030–1037
Sutherland S, Cook S, Ew M 2000 Chemical mediators of pain due to tissue damage and ischemia. Progress in Brain Research 129:21–38
Terada T, Matsunaga Y 2001 S-100-positive nerve fibers in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: an immunohistochemical study. Pathology International 51(2):89–93
Tominaga M, Caterina M J, Malmberg A B et al 1998 The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron 21(3):531–543
Vasko M R 1995 Prostaglandin-induced neuropeptide release from spinal cord. Progress in Brain Research 104:367–380
Watkins L R, Goehler L E, Relton J et al 1995 Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) hyperalgesia. Brain Research 692(1–2):244–250
Welch J M, Simon S A, Reinhart P H 2000 The activation mechanism of rat vanilloid receptor 1 by capsaicin involves the pore domain and differs from the activation by either acid or heat. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 97(25):13889–13894
Willis W D, Al-Chaer E D, Quast M J et al 1999 A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 96(14):7675–7679
Woolf C J, Salter M W 2000 Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science 288(5472):1765–1769
Xu G Y, Huang L Y M 2002 Peripheral inflammation sensitizes P2X receptor-mediated responses in dorsal root ganglion neurons. Journal of Neuroscience 22(1):93–102
Zhang F, Lu W, Dong Z 2002 Tumor-infiltrating macrophages are involved in suppressing growth a nd metastasis of human prostate cancer cells by INF-beta gene therapy in nude mice. PG-2942-51. Clinical Cancer Research 8(9):2942–2951
Zhu Z W, Friess H, diMola F F et al 1999 Nerve growth factor expression correlates with perineural invasion and pain in human pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology 17(8):2419–2428

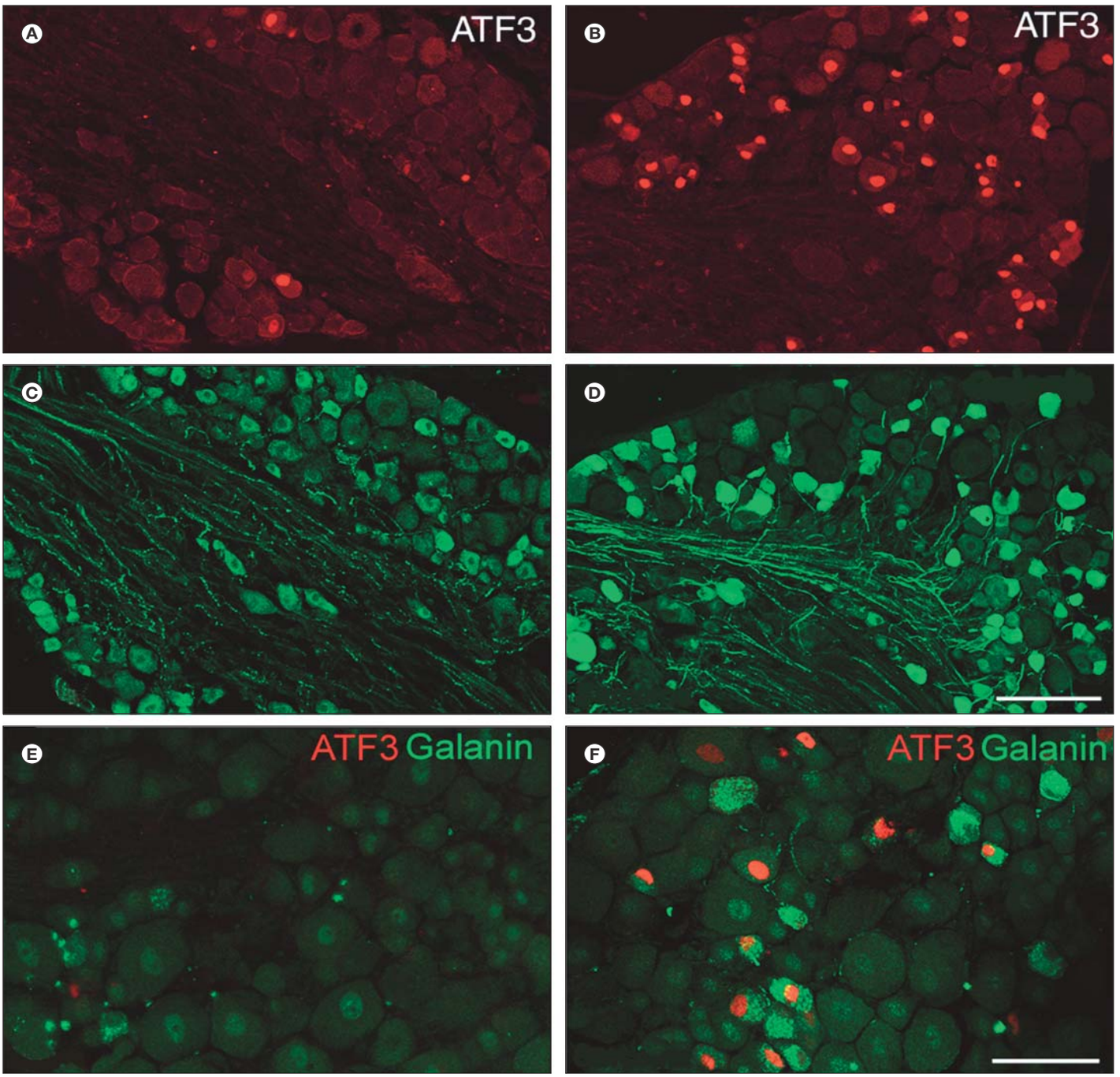


Fig. 69.6 La destrucción de las fibras nerviosas sensitivas inducida por el tumor en el hueso que es portador del tumor provoca la suprarregulación del factor-3 de la transcripción activado (ATF3) y galanina en el cuerpo celular de las neuronas sensitivas que inervan el fémur portador del tumor. Las neuronas en los ganglios de la raíz dorsal de L2 normal expresan niveles reducidos tanto de ATF3 (**A**) como del neuropéptido galanina (**C**), mientras que 14 días después de la inyección y confinamiento de las células de sarcoma en el espacio medular existe una notable suprarregulación tanto de la ATF3 y galanina en las neuronas sensitivas en los ganglios de la raíz dorsal L2 ipsolaterales al hueso que tiene el tumor (**B** y **D**). Numerosas neuronas sensitivas que muestran una suprarregulación de la galanina en respuesta a la destrucción inducida por el tumor de las fibras sensitivas en el hueso también muestran una suprarregulación de ATF3 en sus núcleos (compárese **E** frente a **F**). Estos datos sugieren que, cuando las células del tumor invaden el hueso, las fibras nerviosas sensitivas que normalmente inervan el hueso son destruidas, con una generación resultante de la producción neuroquímica de neuropatía en las neuronas sensitivas que inervan el hueso que tiene el tumor. Escala de la barra = 100 µm. (Modificado de Peters et al 2005.)

CAPÍTULO 70

Evaluación del dolor oncológico

Nathan I.Cherny

Resumen

Una serie de estudios recientes ha identificado una prevalencia del dolor del 28% en los pacientes que son diagnosticados por vez primera de cáncer (Vuorinen 1993), del 50-70% en los pacientes que reciben tratamiento activo anticanceroso (Portenoy et al 1992, 1994) y del 64-80% en los pacientes con enfermedad avanzada (Brescia et al 1992, Caraceni & Portenoy 1999, Donnelly & Walsh 1995, Tay et al 1994). El dolor no aliviado es incapacitante y evita una calidad de vida satisfactoria, interfiere con el funcionalismo físico y con la interacción social y se asocia, profundamente, con un elevado estrés psicológico.

La elevada prevalencia del dolor agudo y crónico en los pacientes con cáncer y las profundas cargas físicas y psicológicas originadas por este síntoma obliga a todos los médicos que tratan este tipo de pacientes a estar entrenados en la terapia del dolor.

El infratratamiento del dolor por cáncer, hecho que continúa siendo frecuente (Cherny & Catane 1995), presenta numerosos motivos, siendo uno de los más importantes la valoración inadecuada. Los estudios indican que los oncólogos reconocen que la valoración subóptima es una de las causas más importantes de un alivio del dolor inadecuado en los pacientes con cáncer (Sapir et al 1997).

ENFOQUE DE LA VALORACIÓN DEL DOLOR ONCOLÓGICO

Los objetivos de la valoración del dolor por cáncer incluyen:

1. La caracterización adecuada del dolor, incluyendo el síndrome doloroso y la fisiopatología inferida.
2. La evaluación del impacto del dolor y el papel que desempeña en el sufrimiento global del paciente.

Esta valoración se basa en el establecimiento de una relación de confianza con el paciente en la que el médico destaca el alivio del dolor y el sufrimiento como el objetivo central de la terapia, y anima a una comunicación abierta sobre los síntomas. La prevalencia del dolor es tan elevada que una pregunta indefinida sobre la presencia del dolor debe incluirse en la visita de cada paciente en la práctica oncológica rutinaria. Si el paciente es incapaz o está escasamente predispuesto a describir el dolor, puede ser necesario preguntar a un miembro de la familia, para así valorar la incomodidad o incapacidad del paciente.

Síndromes dolorosos

Los síndromes dolorosos por cáncer se definen por la asociación de características particulares del dolor y signos físicos, con consecuencias específicas de la enfermedad subyacente o su tratamiento. Los síndromes se asocian con etiologías y fisiopatologías distintas, y presentan importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Los síndromes dolorosos asociados con el cáncer pueden ser tanto agudos como crónicos. Mientras que los dolores de tipo agudo experimentados por los pacientes con cáncer se encuentran, habitualmente, relacionados con intervenciones diagnósticas y terapéuticas, los dolores de tipo crónico son provocados, de forma más frecuente, por efectos tumorales directos. Las consecuencias adversas de la terapia oncológica, incluyendo cirugía, quimioterapia y radioterapia, representan el 15-25% de los problemas del dolor crónico por cáncer, y una pequeña proporción de los dolores crónicos experimentados por los pacientes con cáncer es provocada por patología no relacionada con el cáncer o con el tratamiento del mismo.

Características del dolor

La evaluación de las características del dolor proporciona algunos de los datos esenciales para la identificación del síndrome. Estas características incluyen intensidad, calidad, distribución y relaciones temporales.

Intensidad

La evaluación de la intensidad del dolor es de vital importancia para establecer la decisión terapéutica (Organización Mundial de la Salud 1996). Indica la urgencia con la que se precisa el alivio, e influencia en la elección del fármaco analgésico, la vía de administración y la frecuencia de la dosis (Cherny et al 1995). Además, la valoración de la intensidad del dolor puede ayudar a caracterizar el mecanismo del dolor y el síndrome subyacente.

Calidad

La calidad del dolor sugiere, con frecuencia, su fisiopatología. Los dolores nociceptivos somáticos son, habitualmente, bien localizados y descritos como agudos, urentes, pulsátiles u opresivos. Los dolores nociceptivos viscerales son, por lo general, difusos, y pueden ser punzantes o como calambres cuando son ocasionados por la destrucción de una víscera hueca, o urentes, agudos o pulsátiles cuando se deben a la afectación de cápsulas de órganos o del mesenterio. Los dolores de tipo neuropático pueden ser descritos como una quemazón, con sensación de hormigueo o parecidos a una descarga (lancinantes).

Distribución

Los pacientes con cáncer experimentan, con frecuencia, dolor en más de una localización. La distinción entre dolor focal, multifocal y generalizado puede ser importante en la selección de la terapia, como es el caso de un bloqueo nervioso, la radioterapia o los procedimientos quirúrgicos. El término dolor «focal», utilizado para denotar un único lugar, se ha utilizado también para describir el dolor que se experimenta en la región de la lesión subyacente. Los dolores focales pueden distinguirse de los que se describen en un lugar alejado de la lesión. La familiaridad con los patrones de dolor descritos es esencial para enfocar el diagnóstico y las maniobras terapéuticas apropiadas (Tabla 70.1).

Relaciones temporales

El dolor relacionado con el cáncer puede ser agudo o crónico. El dolor agudo se define por un inicio reciente y una historia natural caracterizada

Tabla 70.1•Patrones frecuentes de reflejo del dolor

Mecanismo del dolor	Localización de la lesión	Zona de reflejo del dolor
Visceral	Irritación diafragmática Tracto urotelial	Hombro Región inguinal y genitales
Somático	Vértebras C7-T1 L1-L2 Articulación coxofemoral Faringe	Interescapular Articulación coxofemoral y sacroilíaca Rodilla Oído ipsolateral
Neuropático	Nervio o plexo Raíz nerviosa Sistema nervioso central	Cualquier lugar en la zona de distribución de un nervio periférico Cualquier lugar en el dermatoma correspondiente Cualquier lugar en la región corporal inervada por la estructura lesionada

por la transitoriedad. El dolor se asocia, con frecuencia, con francas conductas dolorosas (p. ej., gemidos, muecas, inmovilidad), ansiedad o signos de hiperactividad simpática generalizada, que incluyen diaforesis, hipertensión y taquicardia. El dolor de tipo crónico se ha definido por la persistencia durante 3 meses o más del curso habitual de una lesión o enfermedad, por un patrón de recurrencia en intervalos de meses o años, o por la asociación con un proceso patológico crónico. El dolor crónico relacionado con un tumor es, generalmente, de inicio insidioso y aumenta, con frecuencia, de forma progresiva con el crecimiento del tumor, pudiendo remitir con la regresión del mismo. Las conductas dolorosas francas y la hiperactividad simpática puede que no se encuentren presentes, y el dolor puede estar asociado con ansiedad y/o depresión y síntomas vegetativos (p. ej., astenia, anorexia y alteración del sueño).

Las exacerbaciones transitorias de dolor intenso, sobre un nivel basal de dolor moderado, puede ser descrito como «dolor irruptivo» (Portenoy & Hagen 1990). Los dolores irruptivos son frecuentes tanto en los estados de dolor agudo como crónico. Estas exacerbaciones pueden estar ocasionadas por acciones voluntarias del paciente (denominados también dolores incidentales), como el movimiento, micción, tos o defecación, o por acciones involuntarias, como la distensión intestinal. Las fluctuaciones espontáneas en la intensidad del dolor pueden presentarse también sin un factor desencadenante identificado.

ENFOQUE PROGRESIVO A LA EVALUACIÓN DEL DOLOR ONCOLÓGICO

Un enfoque práctico de la valoración del dolor oncológico incorpora un enfoque progresivo que se inicia con la recogida de datos y finaliza con una formulación clínicamente importante.

Recogida de datos

Historia

Una revisión cuidadosa de la historia clínica anterior y de la cronología del cáncer son importantes para posicionar la molestia ocasionada por el dolor en su correcto contexto. La historia relacionada con el dolor debe poner de manifiesto las características importantes del mismo, así como las respuestas del paciente a las terapias previas analgésicas y modificadoras de la enfermedad. La utilización de instrumentos validados de valoración del dolor puede proporcionar un formato para la comunicación entre pacientes y profesionales sanitarios, y puede utilizarse también para controlar la idoneidad del tratamiento (véase más adelante).

El médico debe valorar las consecuencias del dolor, incluyendo la alteración de las actividades de la vida cotidiana; alteraciones psicológicas, de las relaciones familiares y de las actividades profesionales; alteraciones del sueño, apetito, vitalidad y preocupaciones económicas. El estado psicológico del paciente, incluyendo el nivel actual de ansiedad o depresión, ideas de carácter suicida y la percepción del significado del dolor, es también relevante. Las actitudes generalizadas de alteración funcional, como pesimismo, interpretación idiosincrásica del dolor, sentirse culpable, tener ideas catastrofistas y percibir la pérdida del autocontrol personal, pueden detectarse, con frecuencia, mediante una encuesta cuidadosa. Es importante valorar la interacción entre la familia y el paciente, y observar tanto la clase como la frecuencia de los comportamientos dolorosos y el tipo de respuesta familiar.

Exploración

La exploración física, incluyendo una evaluación neurológica, es una parte necesaria de la valoración inicial del dolor. La necesidad de una valoración neurológica completa se encuentra justificada por la elevada prevalencia de entidades neurológicas dolorosas en esta población (Clouston et al 1992). La exploración física debe intentar identificar la etiología subyacente del problema doloroso, aclarar la extensión de la enfermedad subyacente y discernir la relación de la molestia provocada por el dolor con la enfermedad.

Revisión de las exploraciones previas

La revisión cuidadosa de las pruebas previas de laboratorio y de diagnóstico por la imagen puede proporcionar una información importante con respecto a la causa del dolor y a la extensión de la enfermedad subyacente.

Exploraciones adicionales

Con frecuencia se precisan exploraciones adicionales para aclarar ciertas áreas de incertidumbre en la valoración inicial. El alcance de la exploración diagnóstica debe ser adecuado al estado general del paciente y a los objetivos globales de su cuidado. En algunos pacientes, la evaluación exhaustiva puede precisar numerosas exploraciones, algunas de ellas dirigidas al problema específico del dolor y otras necesarias para aclarar la extensión de la enfermedad o de los síntomas concurrentes. La ausencia de un hallazgo definitivo en una exploración no debe utilizarse para anular un diagnóstico clínico convincente. Para minimizar el riesgo de error, el médico que solicita los procedimientos diagnósticos debe revisarlos, personalmente, con el radiólogo para correlacionar los cambios patológicos con los hallazgos clínicos.

Puntos importantes

El dolor debe ser tratado durante la evaluación diagnóstica. La comodidad mejorará el cumplimiento y reducirá la angustia asociada a los procedimientos. Ningún paciente debe ser evaluado de forma inadecuada

debido a un dolor mal controlado. Adicionalmente, la valoración exhaustiva puede precisar también la evaluación de otros problemas físicos o psicosociales identificados durante la valoración inicial.

Determinación del dolor y su impacto sobre el bienestar del paciente

Aunque la determinación del dolor se ha utilizado, por lo general, por parte de los investigadores para evaluar el impacto de las terapias analgésicas, se ha evidenciado que desempeña un papel importante en el control rutinario de los pacientes con cáncer en el entorno del tratamiento realizado (Cleeland et al 1997). Desde que las valoraciones, por parte del observador de la gravedad de los síntomas, se correlacionan escasamente con las valoraciones efectuadas por el paciente y son, generalmente, un sustituto inadecuado de la historia del paciente (Grossman et al 1991), la autoevaluación del paciente es la principal fuente de información para la determinación del dolor.

Las directrices recientes de la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (Phillips 2000) recomendaron la utilización regular de escalas de valoración del dolor para la evaluar la gravedad y el alivio del mismo en todos los pacientes que inician o cambian los tratamientos. Estas recomendaciones sugieren también que los médicos enseñen a los pacientes y familiares a utilizar las herramientas de evaluación en su domicilio, para promover la continuidad del tratamiento del dolor en todos los entornos. Las dos escalas utilizadas con mayor frecuencia en adultos son la escala descriptora verbal (es decir, «¿qué palabra describe mejor su dolor: ninguno, leve, moderado, grave o atroz?») o una escala numérica (es decir, «en una escala del 0 al 10, donde 0 indica ausencia de dolor y 10 indica el peor dolor que pueda imaginar, ¿cómo valoraría su dolor?»).

Un estudio reciente demostró que la utilización de una herramienta sencilla de valoración del dolor por medio verbal mejoró la comprensión del cuidador del estado de dolor de los pacientes hospitalizados (Au et al 1994). La determinación regular del dolor, utilizando una escala de dolor unida a la gráfica de la cabecera (Fig. 70.1) se ha incorporado en la estrategia continua de mejora de la calidad en un centro oncológico (Bookbinder et al 1996).

SÍNDROMES DOLOROSOS AGUDOS

Los síndromes de dolor agudo relacionados con el cáncer son ocasionados, con mayor frecuencia, por intervenciones diagnósticas o terapéuticas y, por lo general, ofrecen una escasa dificultad para ser diagnosticados. Aunque algunos dolores relacionados con el tumor presentan un inicio agudo (como el dolor ocasionado por una fractura patológica), la mayoría de éstos persistirá si no se proporciona un tratamiento adecuado para la lesión subyacente. Es de gran utilidad, en este tipo de pacientes, la valoración exhaustiva del dolor, proporcionando, de forma potencial, una importante información sobre la extensión de la enfermedad o sobre aspectos concurrentes relevantes para el tratamiento.

Dolor agudo asociado con intervenciones diagnósticas y terapéuticas

Numerosas exploraciones y tratamientos se encuentran asociados con dolor transitorio y predecible. En los pacientes con un síndrome doloroso preexistente, las manipulaciones que, en otras ocasiones, serían inocuas, pueden precipitar también un dolor incidental.

Dolor agudo asociado con intervenciones diagnósticas

Cefalea por punción lumbar. La cefalea por punción lumbar (CPPL) es el síndrome doloroso agudo mejor caracterizado que se asocia con una intervención diagnóstica. Este síndrome se caracteriza por el desarrollo tardío de una cefalea posicional, que se encuentra desencadenada o notablemente exacerbada por la posición erguida. Se considera que el dolor se encuentra relacionado con la reducción del volumen del líquido cefalorraquídeo, debido a la progresiva pérdida a través del defecto creado por la punción en la membrana dural, y la expansión compensadora de las venas intracerebrales sensibles al dolor (Levine & Rapalino 2001). La incidencia de la cefalea se relaciona con el calibre de la aguja para la PL (0-2% con agujas de calibre 27-29G, 0,5-7% con un calibre 25-26G, 5-8% con un calibre 22G, 10-15% con un calibre 20G, y 20-30% con un calibre 18G) (Cooper 2002). Las pruebas recientes sugieren que la utilización de una aguja con punta cónica no traumática con una abertura lateral separa las fibras durales y se asocia con un riesgo sustancialmente inferior de cefaleas posteriores a la PL con respecto a una aguja normal (Cooper 2002). La evidencia de que la posición en decúbito posterior a la PL reduce la incidencia de este síndrome está controvertido.

La CPPL, que normalmente se desarrolla desde horas hasta varios días después del procedimiento, se describe clásicamente como una molestia occipital sorda que puede irradiar hacia la región frontal o hacia los hombros. El dolor se encuentra asociado, con frecuencia, con mareo y náuseas. Cuando es grave, el dolor puede asociarse con sudoración y vómitos. La duración de la cefalea es, habitualmente, entre 1 y 7 días, y el tratamiento de rutina se basa en reposo, hidratación y analgésicos. La cefalea persistente puede necesitar la aplicación de un parche epidural (Evans 1998). Aunque un estudio controlado sugirió que la administración profiláctica de un parche podía reducir esta complicación (Martin et al 1994), la incidencia y gravedad de este síndrome no justifican este tratamiento.

Dolor por biopsia. La biopsia transtorácica de una masa intratorácica es, por lo general, un procedimiento no lesivo. Sin embargo, se ha asociado dolor intenso con este procedimiento cuando el diagnóstico de base ha sido un tumor neurogénico (Jones et al 1993). La biopsia de próstata guiada mediante ecografía transrectal es un procedimiento esencial para el diagnóstico y tratamiento del cáncer. En un estudio prospectivo, el 16% de pacientes describieron la presencia de dolor de intensidad moderada o intensa (PAS PI 5) y el 19% no estaban de acuerdo en someterse de nuevo al procedimiento sin anestesia (Irani et al 1997). El bloqueo del nervio prostático guiado por ecografía transrectal es eficaz en aliviar la molestia asociada con este procedimiento (Nash et al 1996).

Dolor por mamografía. La compresión de la mama asociada con la mamografía puede provocar un dolor moderado y, de forma infrecuente, intenso (Sapir et al 2003). Si los pacientes no son asesorados y tratados de forma adecuada, de forma ocasional los pacientes se negarán a repetir las mamografías, debido al dolor (Sapir et al 2003).

Dolor agudo asociado con intervenciones terapéuticas

Dolor postoperatorio. El dolor postoperatorio agudo aparece de forma universal si no se trata adecuadamente. Desafortunadamente, el infratratamiento es endémico a pesar de la disponibilidad de técnicas anestésicas y analgésicas adecuadas. Se han revisado las directrices para el tratamiento del mismo (Agency for Health Care Policy and Research 1992). El dolor postoperatorio que supera la duración o gravedad normales debe orientar hacia una evaluación cuidadosa, para así descartar la posibilidad de una infección u otras complicaciones.

Otras intervenciones. Las intervenciones invasivas que no son quirúrgicas, son utilizadas, de forma frecuente, en el tratamiento del cáncer, y pueden, también, provocar síndromes dolorosos agudos. Como ejemplos se incluyen los dolores asociados con las técnicas de embolización de los tumores, pleurodesis química y criocirugía cervical.

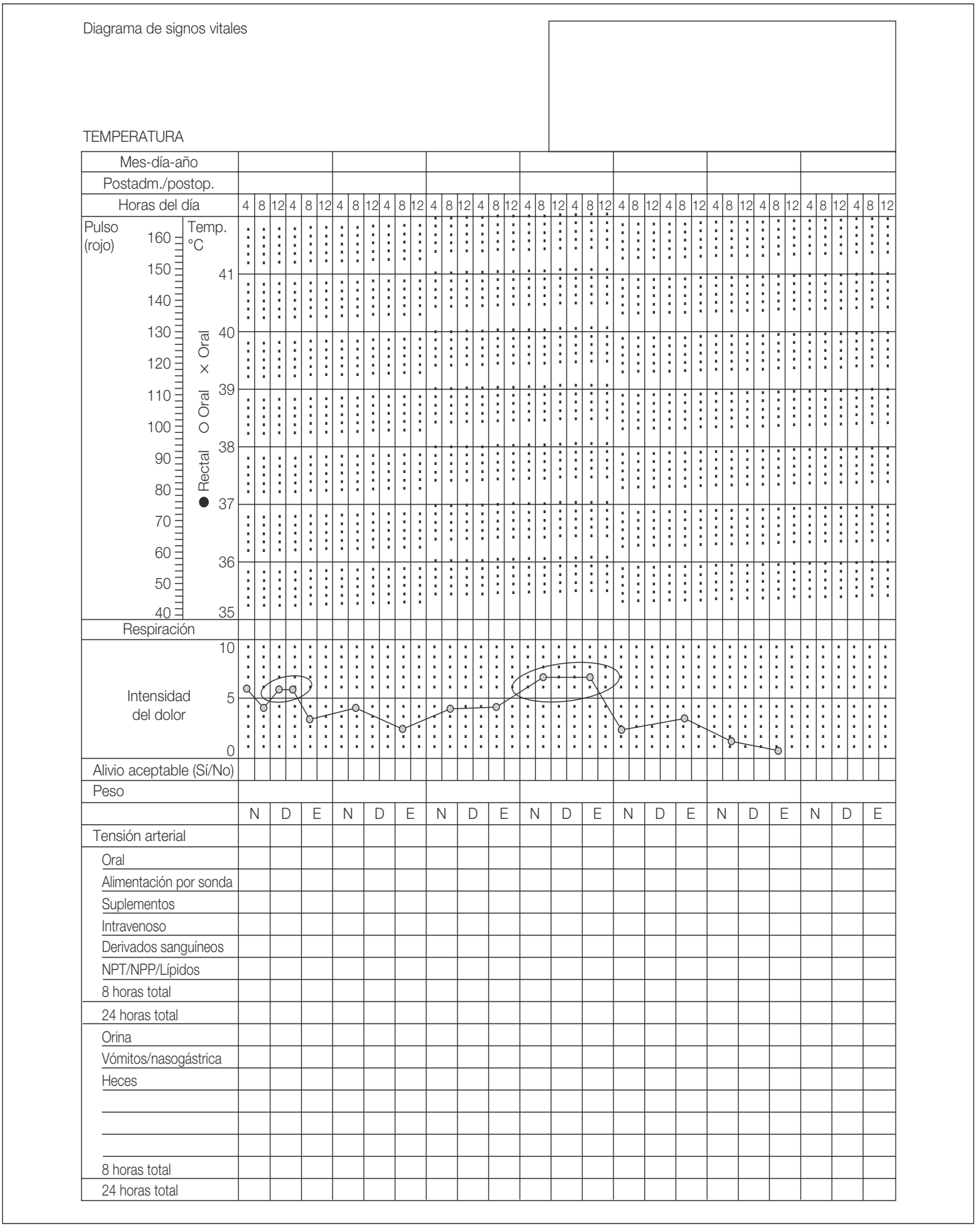


Fig. 70.1•Diagrama de observación de paciente del Shaare Zedek Medical Center. Integrada en el diagrama se encuentra una escala de dolor de 10 puntos y un apartado referente a la idoneidad del control del dolor.

Dolor agudo asociado con técnicas analgésicas

Dolor por infiltración anestésica local. La infiltración intradérmica y subcutánea de lidocaína produce una sensación transitoria de quemazón previa al inicio del efecto analgésico. Este hecho puede ser modificado con la utilización de soluciones tamponadas.

Dolor por inyección de opiáceos. Las inyecciones intramusculares y subcutáneas son dolorosas. Cuando se precisa la administración de dosis repetidas, no se recomienda la administración intramuscular (Agency for Health Care Policy and Research 1994). El dolor asociado con la inyección subcutánea se encuentra influenciado por el volumen inyectado y por las características químicas de la solución. La inyección subcutánea de opiáceos puede producir una reacción subdérmica dolorosa; este hecho se observa, de forma infrecuente, con la morfina y la hidromorfona, pero sí que es frecuente con la metadona.

Cefalea por opioides. De forma poco habitual, los pacientes desarrollan una cefalea generalizada reproducible tras la administración de opiáceos. Aunque su causa no es conocida, la especulación sugiere que podría estar provocada por la liberación de histamina inducida por los opiáceos.

Síndrome hiperalgésico espinal por opioides. La inyección intratecal y epidural de dosis elevadas de opioides se encuentra, en ocasiones, complicada por dolor (clásicamente perineal, en nalgas o piernas), hiperalgesia y manifestaciones asociadas que incluyen mioclonías segmentarias, erección pilosa y priapismo. Este hecho es un fenómeno infrecuente que remite tras la retirada de la infusión del fármaco (Cartwright et al 1993).

Dolor por inyección epidural. El dolor en la espalda, pelvis o pierna puede ser desencadenado por la infusión o inyección epidural. Se ha estimado que la incidencia de este problema representa, aproximadamente, el 20% de casos (De Castro et al 1991). Se ha especulado que podría estar provocado por la compresión de una raíz nerviosa adyacente al líquido inyectado (De Castro et al 1991).

Dolor agudo asociado con tratamientos anticancerosos

Dolor agudo asociado con técnicas de infusión de quimioterapia

Dolor por infusión endovenosa. El dolor en el lugar de la infusión citotóxica es un problema frecuente. Se han reconocido cuatro síndromes dolorosos relacionados con la infusión intravenosa de agentes quimioterápicos: espasmo venoso, flebitis química, extravasación vesiculosa y reacción eritematosa asociada con las antraciclinas.

- El espasmo venoso provoca dolor que no está asociado con la inflamación o la flebitis, y que puede ser modificado mediante la aplicación de gasas calientes o por la reducción de la velocidad de la infusión.
- La flebitis química puede ser causada por medicamentos citotóxicos que incluyen la amarsacina, dacarbazina, carmustina y vinorelbina, así como la infusión de cloruro de potasio y de soluciones hiperosmolares.
- El dolor y el eritema lineal asociados con la flebitis química deben distinguirse de la complicación más grave que es la extravasación citotóxica vesiculosa (Cuadro 70.1) (Boyle & Engelking 1995). La extravasación vesicular puede producir un dolor intenso seguido por descamación y ulceración (Boyle & Engelking 1995).
- Con frecuencia, se asocia una breve reacción de estasis venosa con la administración intravenosa de antraciclina o doxorrubicina. La reacción eritematosa se asocia, de forma clásica, con urticaria local y, de forma ocasional, los pacientes describen dolor o sensación de picadura.

Dolor por infusión de la arteria hepática. Las infusiones citotóxicas en la arteria hepática (en los pacientes con metástasis en el hígado) se asocian con frecuencia con el desarrollo de un dolor abdominal difuso (Kemeny 1991). En algunos pacientes, el dolor se debe al desarrollo de erosiones o ulceraciones gástricas o a colangitis. Si estas últimas complicaciones no se encuentran presentes, el dolor se resuelve, habitualmente, con la retirada de la infusión.

Cuadro 70.1 Fármacos citotóxicos del tejido vesical utilizados de forma frecuente

- Amasarcina
- BCNU (carmustina)
- Cisplatino
- Decarbazina
- Daunorrubicina
- Doxorrubicina
- Etopósido
- Mitomicina C
- Mitoxantrona
- Estreptozotocina
- Tenipósido
- Vinblastina
- Vincristina
- Vindesina

Dolor por quimioterapia intraperitoneal. El dolor abdominal es una complicación frecuente de la quimioterapia intraabdominal. Aproximadamente el 25% de pacientes describen un dolor abdominal leve y transitorio, con sensación de plenitud o abotargamiento (Almadrones & Yerys 1990). Otro 25% de pacientes describen un dolor moderado o intenso que precisa analgesia con opiáceos o retirada del tratamiento (Almadrones & Yerys 1990). El dolor moderado o intenso se encuentra provocado, habitualmente, por una serositis química o por una infección. El dolor abdominal asociado con fiebre y leucocitosis en la sangre y en el líquido peritoneal sugiere la presencia de una peritonitis infecciosa.

Quimioterapia o inmunoterapia intravesical. El tratamiento con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) por vía intravesical para el tratamiento del carcinoma de células transicionales de la vejiga urinaria provoca, normalmente, un síndrome de irritabilidad vesical transitorio caracterizado por la frecuencia miccional y/o dolor durante la micción. De forma infrecuente, el tratamiento puede desencadenar una poliartritis dolorosa (Kudo et al 1991). De forma similar, la doxorrubicina intravesical provoca, con frecuencia, una cistitis química dolorosa.

Dolor agudo asociado con la toxicidad por quimioterapia

Mucositis. La mucositis severa es una consecuencia casi invariable de la quimioterapia y radioterapia mieloablativas que precede al trasplante de médula ósea, aunque es menos frecuente con la terapia de intensidad estándar (Worthington et al 2002). Aunque el síndrome clínico afecta, habitualmente, a la cavidad oral y a la faringe, la patología subyacente se extiende con frecuencia a otras superficies mucosas del tracto gastrointestinal, y los síntomas pueden presentarse como resultado de la afectación del esófago, estómago o intestino (p. ej., odinofagia, dispepsia o diarrea). Las superficies mucosas lesionadas pueden llegar a sobreinfectarse por microorganismos (p. ej., *Candida albicans* y herpes simple).

Molestias perineales provocadas por corticoides. Se describe, por parte de algunos pacientes, una sensación de quemazón transitoria en el periné posteriormente a una infusión rápida de grandes dosis (20-100 mg) de dexametasona.

Seudorreumatismo por esteroides. La retirada de la terapia con corticoides puede provocar un síndrome doloroso caracterizado por mialgias difusas, artralgias y sensibilidad o dolor en músculos y articulaciones. La patogenia de este síndrome está poco comprendida, aunque se ha especulado que la retirada de los esteroides puede sensibilizar a los receptores mecánicos articulares y musculares (Rotstein & Good 1957). El tratamiento consiste en restaurar los corticoides en altas dosis, y retirarlo de forma más lenta (Rotstein & Good 1957).

Neuropatía periférica dolorosa. La neuropatía periférica dolorosa producida por la quimioterapia, que se encuentra habitualmente asociada

con los alcaloides de la vinca, cisplatino y paclitaxel, puede presentar un curso agudo. Los alcaloides de la vinca (principalmente, la vincristina) se encuentran también asociados con otros, presumiblemente síndromes dolorosos agudos neuropáticos, que incluyen dolor en la mandíbula, las piernas, los brazos y el abdomen, que pueden durar de horas a días (McCarthy & Skillings 1992). El dolor orofacial inducido por la vincristina en la distribución de los nervios trigémino y glosofaríngeo se presenta, aproximadamente, en el 50% de pacientes durante el inicio del tratamiento con vincristina (McCarthy & Skillings 1992).

Cefalea. El metotrexato intratecal en el tratamiento de la leucemia o de las metástasis leptomeníngeas produce un síndrome meníngeo agudo en el 5-50% de los pacientes (Weiss et al 1974). Los síntomas se inician, habitualmente, horas después del tratamiento intratecal, y persisten durante días. La exploración del líquido cefalorraquídeo (LCR) revela una pleocitosis que puede simular una meningitis bacteriana. Los pacientes con riesgo elevado para el desarrollo de este síndrome incluyen a los que han recibido múltiples inyecciones intratecales y los pacientes sometidos a tratamientos para metástasis leptomeníngeas demostradas (Weiss et al 1974).

La administración sistémica de L-asparaginasa para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda produce trombosis de las venas cerebrales o de los senos durales en el 1-2% de los pacientes (Priest et al 1982). Esta complicación se presenta, clásicamente, después de unas pocas semanas de terapia, pero su inicio puede retrasarse hasta después de la finalización del tratamiento.

La terapia con ácido transretinoico, que puede ser utilizada en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LPMA), puede provocar una cefalea severa transitoria (Visani et al 1996). El mecanismo puede estar relacionado con un seudotumor cerebral provocado por la hipervitaminosis A.

Dolor óseo difuso. La terapia con ácido transretinoico en pacientes con LPMA provoca, con frecuencia, un síndrome de dolor óseo difuso. El dolor es generalizado, de intensidad variable y estrechamente asociado con una neutrofilia transitoria. La última observación sugiere que el dolor puede estar ocasionado por una expansión medular, un fenómeno que puede subyacer en un síndrome doloroso similar que se presenta después de la administración de factores estimuladores de colonias.

Artralgia y mialgia inducidas por taxol. La administración de paclitaxel genera un síndrome de artralgias y mialgias difusas en el 10-20% de pacientes. Los dolores difusos en articulaciones y músculos aparecen, por lo general, entre 1-4 días después de la administración del fármaco, y persisten durante 3-7 días. La fisiopatología de este fenómeno no ha sido evaluada de forma satisfactoria.

Dolor torácico anginoso producido por 5-fluorouracilo. Los pacientes que reciben infusiones continuas de 5-fluorouracilo (5-FU) pueden desarrollar dolor torácico isquémico. La monitorización electrocardiográfica (ECG) continua y ambulatoria de los pacientes sometidos a infusión con 5-FU demostró un aumento de casi el triple en la incidencia de episodios isquémicos sobre los registros previos al tratamiento (Rezkalla et al 1989); estos cambios en el ECG fueron más frecuentes entre los pacientes con arteriopatía coronaria conocida. Se ha especulado ampliamente que el vasoespasmo coronario puede ser el mecanismo subyacente.

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar. La infusión prolongada de 5-fluorouracilo o el tratamiento con el precursor del 5-FU, capecitabina, puede complicarse con el desarrollo de una sensación de hormigueo o quemazón en las palmas de las manos y en las plantas de los pies, seguida por el desarrollo de una erupción eritematosa. La erupción cutánea se caracteriza por un eritema intenso, doloroso y muy bien delimitado en las palmas y/o plantas, seguido por la formación de ampollas, descamación y resolución.

Se ha descrito un síndrome similar con la doxorrubicina liposomal, la cual se considera que se encuentra relativamente confinada a la piel (Alberts & Garcia 1997, Uziely et al 1995). Se ha observado, de forma infrecuente, eritrodisestesia palmoplantar con paclitaxel.

Ginecomastia posquimioterapia. La ginecomastia dolorosa puede presentarse como una complicación tardía de la quimioterapia. El cáncer de testículo es el trastorno subyacente más frecuente (Aki et al 1996), aunque también se ha descrito después del tratamiento para otros cánceres. La ginecomastia se desarrolla, clásicamente, después de un período de latencia de 2-9 meses, y se resuelve, de forma espontánea, en pocos meses.

La ginecomastia persistente se observa de forma ocasional. La alteración, producida por los citotóxicos, de la secreción de andrógenos, es la causa probable de este síndrome (Aki et al 1996). En el paciente con cáncer testicular, este síndrome debe ser diferenciado de la ginecomastia relacionada con el tumor, que puede estar relacionada con una recidiva precoz (véase más adelante). La ginecomastia también es una complicación infrecuente del imatinib en el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica (LMC) o en los tumores gastrointestinales (TGI).

Isquemia digital aguda inducida por quimioterapia. El fenómeno de Raynaud o isquemia transitoria de los pies es una complicación frecuente del tratamiento con bleomicina, vinblastina y cisplatino (PVB) para el cáncer de testículo. De forma infrecuente, se ha descrito una isquemia digital irreversible que conduce a la gangrena después del tratamiento con bleomicina (Elomaa et al 1984).

Dolor tumoral inducido por la quimioterapia. Se ha descrito, en algunos pacientes (7%), la presencia de dolor en la zona del tumor después del tratamiento con vinorrelbina. El dolor se inicia, de forma característica, a los pocos minutos de la infusión con vinorrelbina, muestra una intensidad de moderada a severa, y precisa tratamiento analgésico. La premedicación con ketorolaco puede evitar la recurrencia en algunos casos.

Dolor agudo asociado con la terapia hormonal

Exacerbación tumoral en la próstata por el factor liberador de la hormona luteinizante (LHRF). El inicio del tratamiento con LHRF para el cáncer de próstata produce una exacerbación transitoria de los síntomas en el 5-25% de los pacientes (Chrisp & Goa 1991). Esta exacerbación se encuentra provocada, presumiblemente, por una estimulación inicial de la liberación de hormona luteinizante antes de que se consiga la supresión. El síndrome se presenta, clásicamente, como una exacerbación del dolor óseo y de la retención urinaria; se han descrito compresión medular y muerte súbita (Thompson et al 1990). La administración conjunta de un antagonista androgénico durante el inicio de la terapia con agonistas del LHRF puede evitar este fenómeno (Labrie et al 1987).

Se han observado, entre los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la terapia hormonal de primera línea, exacerbaciones tumorales transitorias con androstenediona y medroxiprogesterona.

Exacerbación del dolor inducido por hormonas en el cáncer de mama. Cualquier terapia hormonal para el cáncer de mama metastásico puede complicarse por el inicio súbito de un dolor musculoesquelético difuso que se inicia de horas a semanas tras el inicio de la terapia (Plotkin et al 1978). Otras manifestaciones de este síndrome incluyen eritema alrededor de las metástasis cutáneas, alteraciones en las pruebas de funcionalismo hepático e hipercalcemia. Aunque el mecanismo subyacente no está completamente comprendido, este dolor no parece estar provocado por la estimulación tumoral, y se especula que puede reflejar una respuesta tisular normal.

Dolor agudo asociado con inmunoterapia

Dolor agudo inducido por interferón (IFN). Prácticamente, casi todos los pacientes tratados con IFN experimentan un síndrome agudo que

consiste en fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias y cefalea (Quesada et al 1986). Habitualmente, el síndrome se inicia poco tiempo después de la dosis inicial y, con frecuencia, mejora al continuar la administración del fármaco (Quesada et al 1986). La gravedad de los síntomas está relacionada con el tipo de IFN, vía de administración, duración y dosis. Las dosis entre 1 y 9 millones de unidades de interferón alfa son, por lo general, bien toleradas, pero las dosis superiores o similares a 18 millones de unidades suelen producir una toxicidad de moderada a severa (Quesada et al 1986). El tratamiento previo con paracetamol es, con frecuencia, de utilidad para mejorar estos síntomas.

Dolor agudo asociado con bifosfonatos

Dolor óseo inducido por bifosfonatos. Los bifosfonatos se utilizan ampliamente en el tratamiento de los pacientes con metástasis óseas, especialmente en aquellos pacientes con cáncer de mama y mieloma (Hillner et al 2000). La infusión de bifosfonatos se encuentra, en ocasiones, asociada con el desarrollo de dolor óseo multifocal y/o mialgia. Clásicamente, el dolor se presenta a las 24 horas de la infusión, y puede durar hasta 3 días. La intensidad del dolor es variable y puede ser severa. Esta condición es autolimitada, pero puede precisar tratamiento con analgésicos (Coukell Markham 1998).

Dolor agudo asociado con factores de crecimiento. Los factores estimulantes de colonias (CSF) son hormonas de crecimiento hematopoyético que estimulan la producción, maduración y función de las células sanguíneas de estirpe blanca. Los CSF de macrófagos-granulocitos, los CSF de granulocitos (G-CSF) y la interleucina-3, producen, con frecuencia, un dolor óseo de intensidad leve a moderada, y síntomas constitucionales como fiebre, cefalea y mialgias durante el período de administración.

La administración subcutánea de r-HuEPO alfa se asocia con dolor en el lugar de la inyección en, aproximadamente, el 40% de casos (Frenken et al 1991). La inyección subcutánea de r-HuEPO alfa es más dolorosa que la de r-HuEPO beta. El dolor de la inyección de eritropoyetina alfa puede ser disminuido mediante la dilución del vehículo con suero fisiológico con alcohol bencílico, con la reducción del volumen del vehículo de 1,0 a 0,1 ml o bien mediante la adición de lidocaína.

Dolor agudo asociado con radioterapia. Los dolores incidentales pueden ser desencadenados por el transporte o posición del paciente para ser sometido a radioterapia. Otros dolores pueden ser provocados por la toxicidad de la radiación aguda, la cual se encuentra asociada con mayor frecuencia con la inflamación y ulceración de la piel y de las membranas mucosas en el campo de irradiación. El síndrome producido depende del campo implicado:

- La irradiación de cabeza y cuello puede producir estomatitis o faringitis.
- El tratamiento del esófago y la región torácica puede provocar esofagitis.
- El tratamiento pélvico puede provocar proctitis, cistitis-uretritis, ulceración vaginal o dermatitis por radiación.

Mucositis orofaríngea. La mucositis inducida por radioterapia es invariable con dosis superiores a los 1.000 cGy, y la ulceración es frecuente con dosis superiores a 4.000 cGy. Aunque la gravedad del dolor asociado es variable, es lo suficientemente intensa como para interferir con la alimentación por vía oral. La mucositis dolorosa puede persistir durante varias semanas después de finalizar el tratamiento (Epstein & Stewart 1993, Rider 1990).

Enteritis y proctocolitis por irradiación aguda. La enteritis por irradiación aguda se presenta hasta en el 50% de pacientes que reciben radioterapia abdominal o pélvica. La afectación del intestino delgado puede presentarse con dolor por calambres abdominales, asociado con náuseas y diarrea. La radioterapia pélvica puede provocar una proctocolitis dolorosa, con dolor por tenesmo asociado a diarrea, expulsión de moco y sangrado. Estas complicaciones se resuelven, rápidamente, poco después del cese del tratamiento, aunque pueden presentar una resolución lenta durante 2-6 meses. La enteritis aguda se asocia con un riesgo aumentado de enteritis por irradiación, de inicio tardío (véase más adelante).

Plexopatía braquial de inicio precoz. Se ha descrito una plexopatía braquial transitoria en los pacientes con cáncer de mama inmediatamente después de la radioterapia en la pared torácica y en las áreas ganglionares adyacentes. En estudios retrospectivos, la incidencia de este fenómeno se ha estimado, de forma invariable, entre el 1,4 y el 20% (Pierce et al 1992, Salner et al 1981); la experiencia clínica sugiere que los cálculos más reducidos son más exactos. En una encuesta (Salner et al 1981), la latencia media para el desarrollo de los síntomas fue de 4,5 meses (3-14 meses).

Las parestesias son el síntoma de presentación más frecuente, y el dolor y la debilidad se observan con menor frecuencia. El síndrome es autolimitado y no predispone al desarrollo posterior de una plexopatía progresiva de inicio tardío.

Mielopatía subaguda por irradiación. La mielopatía subaguda por irradiación es un fenómeno infrecuente que puede presentarse después de la radioterapia en tumores extramedulares (Ang & Stephens 1994). Se observa con mayor frecuencia afectando a la médula espinal cervical tras la radioterapia en los cánceres de cabeza y cuello y en la enfermedad de Hodgkin. En este último caso, los pacientes desarrollan dolores intensos en el cuello, similares a un shock, que son precipitados por la flexión cervical (signo de Lhermitte); estos dolores pueden irradiar, descendiendo por la columna vertebral, a una o más extremidades. El síndrome se inicia, habitualmente, semanas a meses después de acabar la radioterapia, y se resuelve, clásicamente, en un período de 3-6 meses (Ang & Stephens 1994).

Exacerbación del dolor inducida por radiofármacos. El estroncio 89, el hidroxietilen difosfonato de renio 186 y el samario 153 son emisores beta análogos del calcio, que se administran por vía sistémica y que son captados por el hueso en las áreas de actividad osteoblástica, y pueden ayudar a aliviar el dolor provocado por las metástasis óseas blásticas. Una respuesta «en llamarada», caracterizada por un empeoramiento transitorio del dolor 1-2 días después de la administración, se presenta en el 15-20% de pacientes (Robinson et al 1995). Este fenómeno de exacerbación se resuelve, generalmente, después de 3-5 días, y los pacientes que presentan una mayor afectación son los que, posteriormente, desarrollan una mejor respuesta analgésica (Robinson et al 1995).

Dolor agudo asociado con infección

Neuralgia herpética aguda

En los pacientes con cáncer se presenta una incidencia, significativamente elevada, de neuralgia herpética aguda, especialmente en aquellos con cánceres hematológicos o linfoproliferativos y en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. Habitualmente, el dolor o el picor preceden al desarrollo del eritema cutáneo varios días antes, y pueden presentarse, ocasionalmente, sin el desarrollo de la erupción cutánea. El dolor, que puede ser continuo o lancinante, suele resolverse en 2 meses (Galer & Portenoy 1991). El dolor persistente más allá de este intervalo se describe como una neuralgia postherpética (véase más adelante).

Los pacientes con actividad tumoral presentan una mayor probabilidad de tener una infección diseminada (Rusthoven et al 1998). En aquellos pacientes predispuestos por la quimioterapia, la infección se desarrolla generalmente antes de 1 mes tras haber finalizado el tratamiento. La localización de la infección en el dermatoma se encuentra frecuentemente asociada con el lugar del cáncer (Rusthoven et al 1988): los pacientes

con tumores primarios de origen ginecológico y genitourinario muestran una predilección hacia la afectación lumbar y sacra; aquellos pacientes con carcinomas de mama o pulmón tienden a presentar una afectación torácica, y aquellos pacientes que presentan tumores hematológicos parecen estar predispuestos a las lesiones cervicales. La infección se presenta también con el doble de frecuencia en los dermatomas irradiados previamente, con respecto a los que no han sido irradiados.

Dolor agudo asociado con sucesos vasculares

Dolor por trombosis aguda

La trombosis es la complicación más frecuente y la segunda causa de muerte en los pacientes con enfermedades cancerosas. Los episodios trombóticos pueden preceder meses o años al diagnóstico de cáncer y representan un marcador potencial de un cáncer oculto. La trombosis venosa profunda posquirúrgica (TVP) es más frecuente en los pacientes intervenidos por enfermedades cancerosas que por otros trastornos, y tanto la quimioterapia como la hormonoterapia se asocian con un aumento del riesgo trombótico.

Las células tumorales expresan un factor tisular y un procoagulante cancerosos. El factor tisular, que se encuentra latente en las células vivas normales se activa durante la apoptosis de la célula, iniciando la cascada de la coagulación y conduciendo a la generación de trombina. El aumento de la apoptosis se presenta cuando existe una rápida proliferación del tumor y también durante el tratamiento con agentes quimioterápicos, hormonas, irradiación y factores de crecimiento hematopoyéticos (Kwaan et al 2003). La liberación de citocinas, las reacciones de la fase aguda y la neovascularización pueden contribuir a la activación in vivo de la coagulación. Los pacientes con tumores pélvicos, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama avanzado y tumores cerebrales son los de mayor riesgo.

Trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores. El dolor y la tumefacción son las características actuales más frecuentes de la TVP de las extremidades inferiores. El dolor es de intensidad variable y, con frecuencia, es leve. Se describe habitualmente como un calambre sordo o como una pesadez difusa. El dolor afecta, de forma más frecuente, a la pantorrilla, pero puede afectar a la planta del pie, el talón, el muslo, la ingle o la pelvis. El dolor aumenta, generalmente, al estar de pie o al caminar. En la exploración, las características que sugieren este cuadro clínico son tumefacción, calor, dilatación de las venas superficiales, sensibilidad a lo largo de los conductos venosos y dolor inducido por la distensión.

Los pacientes, de forma infrecuente, pueden desarrollar isquemia tisular o gangrena franca, incluso sin oclusión arterial o capilar; este síndrome se denomina flegmasía cerúlea dolens. Se observa con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias subyacentes (Perkins et al 1996), y está caracterizado por dolor intenso, edema extenso y cianosis de las piernas. La gangrena puede presentarse si no se resuelve la obstrucción venosa. El índice de mortalidad de la trombosis venosa isquémica es, aproximadamente, del 40%, habitualmente, la causa de la muerte es la enfermedad subyacente o el embolismo pulmonar.

Trombosis venosa profunda de las extremidades superiores. Únicamente el 2% de todos los casos de TVP afectan a la extremidad superior, y la incidencia del embolismo pulmonar relacionado con la trombosis en esta localización es reducida. Las tres principales características clínicas de la TVP de la extremidad superior son el edema, la dilatación de la circulación colateral y el dolor (Burihan et al 1993). Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes presentan dolor en el brazo. Entre los pacientes con cáncer, las causas más frecuentes son la cateterización venosa central (Bona 2003) y la compresión extrínseca por el tumor (Burihan et al 1993).

Aunque la trombosis secundaria a la lesión intrínseca responde, generalmente, de forma satisfactoria a la terapia anticoagulante aislada y raramente provoca síntomas persistentes, si la obstrucción extrínseca es la causa, la tumefacción persistente del brazo y el dolor son frecuentes.

Obstrucción de la vena cava superior. La obstrucción de la vena cava superior (VCS) se encuentra provocada, con mayor frecuencia, por la compresión extrínseca ejercida por los ganglios linfáticos mediastínicos aumentados de tamaño (Wudel & Nesbitt 2001). En series contemporáneas, el cáncer de pulmón y los linfomas son las entidades más frecuentemente asociadas. De forma creciente, la trombosis de la VCS se encuentra provocada por los dispositivos intravasculares (Morales et al 1997), principalmente por los que se encuentran situados en el lado izquierdo, y cuando la punta del catéter se encuentra en la parte superior de la vena. Los pacientes presentan, normalmente, tumefacción facial y dilatación de las venas del cuello y de la pared torácica. El dolor torácico, la cefalea y la mastalgia son formas de presentación menos frecuentes.

Trombosis aguda de la vena mesentérica. La trombosis aguda de la vena mesentérica se asocia, de forma más frecuente, con los estados de hipercoagulabilidad. Raramente se ha asociado con una compresión venosa extrínseca por adenopatías linfáticas malignas, extensión de una trombosis venosa o como resultado de un estado de hipercoagulabilidad yatrogénico.

SÍNDROMES DOLOROSOS CRÓNICOS

La mayoría de dolores relacionados con el cáncer son provocados directamente por el tumor. Los datos procedentes del estudio prospectivo más extenso de los síndromes dolorosos por cáncer revelaron que casi una cuarta parte de los pacientes experimentaron dos o más dolores. Más del 90% de los pacientes presentaron uno o más dolores relacionados con el tumor, y el 21% mostró uno o más dolores provocados por los tratamientos oncológicos. Los dolores somáticos (71%) fueron más frecuentes que los dolores de tipo neuropático (39%) o visceral (34%) (Caraceni & Portenoy 1999). El dolor óseo y la compresión de estructuras nerviosas son dos de las causas más frecuentes.

Dolor óseo

Las metástasis óseas son la causa más frecuente de dolor crónico en los pacientes oncológicos. Los cánceres de pulmón, mama y próstata son los que metastatizan al hueso con mayor frecuencia, aunque cualquier tipo de tumor puede estar complicado por lesiones óseas dolorosas. Aunque el dolor óseo se asocia habitualmente con una invasión tumoral directa de las estructuras óseas, más del 25% de los pacientes con metástasis óseas no tienen dolor (Wagner 1984), y los pacientes con metástasis óseas múltiples describen dolor, únicamente, en unos pocos lugares. Los factores que convierten una lesión indolora en una lesión dolorosa son desconocidos.

El dolor óseo debido al tumor metastásico necesita ser diferenciado de las causas menos frecuentes. En esta población, las causas no neoplásicas incluyen las fracturas osteoporóticas (que incluyen las asociadas con el mieloma múltiple), la osteonecrosis focal (que puede ser idiopática o relacionada con la quimioterapia, corticoides o radioterapia; véase más adelante) y la osteomalacia.

Dolor óseo multifocal o generalizado

El dolor óseo puede ser focal, multifocal o generalizado. Los dolores óseos multifocales los presentan, con mayor frecuencia, los pacientes con metástasis óseas múltiples. Un síndrome doloroso generalizado puede estar producido también, aunque de forma infrecuente, por el recambio en la médula ósea. Este síndrome se ha observado en los cánceres de ori-

gen hematógeno y, con menor frecuencia, en los tumores sólidos. Este hecho puede ocurrir en ausencia de alteraciones en la radiografía seriada de los huesos o en la gammagrafía ósea, aumentando, por tanto, la dificultad en el diagnóstico. Raramente, una osteomalacia paraneoplásica puede simular metástasis múltiples (Shane et al 1997).

Síndromes vertebrales

Las vértebras son las estructuras óseas afectadas con mayor frecuencia por las metástasis óseas. Más de las dos terceras partes de las metástasis vertebrales se encuentran localizadas en la columna dorsal; las metástasis lumbosacras y cervicales representan, aproximadamente, el 20 y el 10%, respectivamente. Es frecuente la afectación de múltiples niveles, presentándose en más del 85% de los pacientes (Constans et al 1983).

El reconocimiento precoz de los síndromes dolorosos ocasionados por la invasión tumoral de los cuerpos vertebrales es esencial, debido a que el dolor precede, habitualmente, a la compresión de las estructuras nerviosas adyacentes, y el rápido tratamiento de la lesión puede evitar el posterior desarrollo de déficit neurológicos. Diversos factores confunden, con frecuencia, un diagnóstico preciso: la consulta por dolor es frecuente, y los signos y síntomas asociados pueden simular una gran variedad de otros trastornos, tanto malignos (p. ej., masas paraespinales) como benignos.

Destrucción atloaxoidea y fractura de la odontoides. El dolor occipital o en la nuca es la presentación típica de la destrucción del atlas o de la fractura de la apófisis odontoides. El dolor se irradia, con frecuencia, sobre la parte posterior del cráneo hasta el vértice, y se exacerba con el movimiento del cuello, principalmente en la flexión. La fractura patológica puede ocasionar una subluxación secundaria con compresión de la médula espinal en la unión cervicomedular.

Síndrome C7-T1. La invasión de las vértebras C7 a T1 puede provocar un dolor referido a la región interescapular. Estas lesiones pueden pasar desapercibidas si la evaluación radiológica se centra, de forma errónea, en el área dolorosa caudal a la zona de la lesión. En los pacientes con dolor interescapular se debe, por tanto, realizar una radiografía tanto de la columna cervical como de la torácica. La gammagrafía ósea puede ayudar a enfocar y dirigir los procedimientos de diagnóstico por la imagen adicionales, como la TC y la RM.

Síndrome T12-L1. Una lesión vertebral en T12 o L1 puede irradiar el dolor a la cresta ilíaca o a la articulación sacroilíaca ipsolaterales. Los procedimientos de diagnóstico por la imagen dirigidos a los huesos de la pelvis pueden no detectar la fuente del dolor.

Síndrome sacro. El dolor local intenso, irradiado hacia las nalgas, perineo o parte posterior de los muslos puede acompañar al proceso destructivo del sacro. Con frecuencia, el dolor se encuentra exacerbado al sentarse o acostarse y se alivia al estar de pie o caminar. La neoplasia puede extenderse lateralmente afectando a los músculos rotadores de la cadera (p. ej., el piriforme). Este hecho puede producir un dolor incidental grave provocado por la movilización de la cadera o un «síndrome del piriforme» maligno, caracterizado por el dolor en las nalgas o en la parte posterior de la pierna, que se exacerba por la rotación interna de la cadera. La extensión local de la masa tumoral puede afectar también al plexo sacro (véase más adelante).

Exploraciones con imagen del dolor óseo

Las dos modalidades de diagnóstico por la imagen más importantes para la evaluación del dolor óseo son la radiografía simple y la gammagrafía ósea. En general, la TC y la RM se reservan para situaciones en las que el diagnóstico es difícil de discernir a partir de la información clínica y por estas pruebas basales, o cuando existen aspectos de un diagnóstico específico a resolver y se precisan técnicas especiales.

Radiología simple. La radiografía debería ser la primera prueba solicitada en la evaluación del dolor óseo y en la confirmación de los hallazgos de otros estudios de diagnóstico por la imagen. Existen tres patrones radiográficos de enfermedad metastática: osteolítico, osteoblástico y mixto. Las áreas osteoblásticas corresponden a la reacción del hueso huésped a las metástasis. Este hueso reactivo se forma en un patrón aleatorio que carece de la estructura ósea normal y, con frecuencia, no presenta la potencia mecánica a pesar de que es un hueso esclerótico y de apariencia radioopaca. Las lesiones líticas con escasa o nula formación de hueso reactivo indican un exceso de destrucción ósea en lugar de formación ósea. El engrosamiento o la elevación del periostio se observa con frecuencia en las neoplasias óseas primarias, tumores de crecimiento rápido o en las fracturas de estrés a través del hueso subyacente.

Cuando se evalúan las radiografías óseas de los huesos largos es importante estudiar la extensión de la destrucción cortical. El riesgo de fractura patológica es elevado si el 50% o más de la corteza ósea se encuentra destruido por el tumor. Los cuerpos vertebrales deben ser examinados cuidadosamente para descartar un aplastamiento (mejor visión en la proyección lateral) y la erosión del pedículo (visión en la proyección anteroposterior) debido a que ambos hallazgos se asocian con un riesgo elevado de invasión epidural por parte del tumor.

Gammagrafía ósea. Las gammagrafías óseas con bifosfonatos marcados con tecnecio son de gran valor en la evaluación de los pacientes con dolor multifocal y en la identificación de la extensión de las lesiones óseas secundarias. Tres patrones de captación pueden indicar metástasis óseas. El radiotrazador se acumula, con mayor frecuencia, en el hueso neoformado reactivo, dando origen a un *hot spot* o «punto caliente». Con menor frecuencia, las metástasis originan puntos fríos ocasionados por la completa ausencia de hueso reactivo o escaso flujo sanguíneo o a un patrón de acumulación difusa del trazador en todo el esqueleto (patrón de *super scan*) en el marco de una enfermedad esquelética diseminada.

Existen diversos problemas asociados con las gammagrafías óseas:

- Las gammagrafías óseas se caracterizan por su elevada sensibilidad y baja especificidad. La captación puede presentarse en cualquier lugar del esqueleto con un índice elevado de recambio óseo, como en el caso de los traumatismos (incluso en traumatismos alejados de la zona), infección, artropatía o incluso en osteopenias agudas por desuso. Mientras que una gammagrafía ósea que muestre lesiones múltiples sugiere, firmemente, metástasis, únicamente el 50% de los focos de captación solitarios representan metástasis y, en estos casos, la correlación con los hallazgos radiográficos es esencial.
- Debido a que las gammagrafías óseas no evalúan la integridad estructural del hueso, los hallazgos positivos que corresponden a los lugares dolorosos deben ser evaluados de forma más exhaustiva mediante radiografías simples, TC o ambas modalidades.
- Existen diversas situaciones en las que las gammagrafías óseas son, notablemente, poco fiables. Los cánceres como el melanoma y el mieloma múltiple pueden provocar una escasa formación de hueso reactivo, conduciendo a rastreos óseos falsamente negativos. En esas situaciones, la radiografía simple es la exploración inicial preferida.

Tomografía computarizada. La tomografía computarizada (TC) es el segundo escalón como técnica exploratoria en la evaluación de los secundarismos óseos. Es muy eficaz en la evaluación de la integridad tridimensional del hueso y para visualizar mejor las lesiones anormales identificadas en la gammagrafía ósea (Pomeranz et al 1994). Puede ser de utilidad en la confirmación de lesiones sospechosas sugeridas por la gammagrafía ósea, ilustrando, de forma más clara, la extensión de la destrucción ósea. Es particularmente útil en la evaluación de los pacientes con dolor en las regiones de las cinturas pélvica y escapular y en la base del cráneo. Las lesiones vertebrales pueden ser visualizadas también, de forma satisfactoria, por la TC. Con los equipos y técnicas contemporáneos de la TC la ventaja adicional de la RM es, generalmente, muy limitada.

Cuando se precisa la confirmación de un diagnóstico histológico, la biopsia guiada por TC o la aspiración con aguja fina son, generalmente, diagnósticas. Si la lesión es osteolítica, la biopsia con aguja guiada por TC es, habitualmente, satisfactoria (exactitud diagnóstica del 80%). Cuando la lesión es osteoblástica o existe un borde grueso en la capa cortical superior, es extremadamente difícil insertar una aguja y obtener una muestra adecuada de tejido, siendo en estos casos posible la necesidad de realizar una biopsia quirúrgica abierta.

Resonancia magnética. Esta técnica de imagen está reservada, generalmente, a tres situaciones clínicas:

- Para discernir lesiones sospechosas que permanecen mal definidas a pesar de la radiografía simple y la TC.
- Cuando se sospecha la infiltración de la médula ósea.
- En la evaluación de la compresión de la médula espinal.

La RM es un excelente método para evaluar la afectación de la médula ósea en enfermedades como la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple, que desplazan el espacio medular. Debido a que la médula ósea (incluyendo la médula «roja» o hematopoyética) contiene un elevado porcentaje de grasa, las RM potenciadas en T1 revelan, generalmente, metástasis como áreas focales de baja intensidad de señal (Steiner et al 1993). También se ha demostrado que esta técnica es muy sensible en los tumores sólidos que metastatizan a la médula ósea, como el cáncer de mama y el cáncer de pulmón (Layer et al 1999).

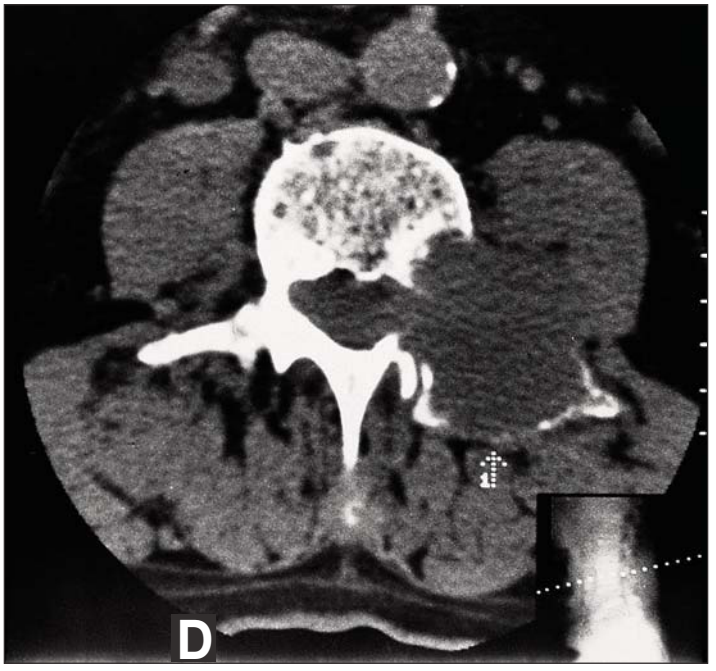


Fig. 70.3•La TC de la vértebra lumbar muestra una gran metástasis que afecta a la apófisis transversa izquierda, invadiendo el orificio intervertebral y comprimiendo el espacio epidural.

Dolor de espalda y compresión epidural

La compresión epidural (CE) de la médula espinal o de la cola de caballo (cauda equina) es la segunda complicación neurológica más frecuente del cáncer, presentándose en hasta el 10% de los pacientes (Posner 1987). La mayor parte de las CE son provocadas por una prolongación posterior en la metástasis del cuerpo vertebral hacia el espacio epidural (Fig. 70.2). De forma ocasional, la EC está provocada por la extensión tumoral desde el arco posterior de la vértebra o por la infiltración de un tumor paravertebral a través del agujero intervertebral (Fig. 70.3).

Si no se trata, la CE conduce de forma inevitable a la lesión neurológica. El tratamiento eficaz puede evitar, posiblemente, estas complicaciones. El determinante más importante de la eficacia del tratamiento es el grado de alteración neurológica en el momento en que se inicia la terapia.

Fig. 70.2•Corte axial de una RM de la columna lumbar en una mujer de 56 años de edad, con carcinoma de colon, que presentó dolor de espalda y dolor radicular L3 en la pierna derecha. La proyección axial realizada a través de L3 muestra una completa obliteración del espacio epidural (flechas) y una compresión importante del saco tecal.

El 75% de los pacientes que inician el tratamiento mientras están en régimen ambulatorio permanecen en él; la eficacia del tratamiento disminuye al 30-50% en los pacientes que inician el tratamiento cuando presentan una paresia marcada, y al 10-20% en los que muestran plejía. A pesar de ello, el retraso en el diagnóstico es frecuente.

El dolor de espalda es el síntoma inicial en casi todos los pacientes con CE (Posner 1987), y en el 10% es el único síntoma en el momento del diagnóstico (Greenberg et al 1980). Debido a que el dolor precede, normalmente, a los signos neurológicos durante un tiempo prolongado, debe ser considerado como un indicador potencial de la CE, lo que puede conducir al tratamiento en el momento en que es más probable una respuesta favorable. Sin embargo, el dolor de espalda es un síntoma inespecífico que puede proceder de metástasis óseas o paraespinales sin compresión epidural, procedentes de un tumor retroperitoneal o leptomeníngeo, o bien de una lipomatosis epidural debida a la administración de corticoides (Stranjalis et al 1992) o por una amplia variedad de otras entidades benignas. Debido a que es imposible conseguir una evaluación exhaustiva en cada paciente con cáncer que desarrolla dolor de espalda, la molestia en esta zona debe originar una valoración que determine la probabilidad de una CE y, de esta forma, se pueda seleccionar a los pacientes adecuados para el procedimiento de imagen definitivo del espacio epidural. El proceso de selección se basa en los signos y síntomas, y en los resultados de las técnicas de imagen sencillas.

Características clínicas de la extensión epidural. Ciertas características del dolor son particularmente sugestivas de una extensión epidural:.

- La rápida progresión del dolor de espalda en un patrón de incremento es un acontecimiento de mal presagio (Rosenthal et al 1992).
- El dolor radicular, que puede ser constante o lancinante, presenta implicaciones similares. Normalmente, es unilateral en las regiones cervical y lumbosacra, y bilateral en el tórax, donde frecuentemente se experimenta como un dolor intenso, en cinturón a través del tórax y del abdomen.
- La probabilidad de la CE también es superior cuando el dolor de espalda o el dolor radicular se exacerban mediante el decúbito supino, la tos, el estornudo o los estiramientos.

- Otros tipos de dolor referido también son sugestivos, incluyendo el signo de Lhermitte y el dolor central por la compresión de la médula espinal que, normalmente, se percibe a cierta distancia por debajo del lugar de la compresión y que es clásicamente una disestesia no metamérica y mal localizada.

La debilidad muscular, la pérdida de sensibilidad, la alteración de la función autónoma y las alteraciones en los reflejos se presentan habitualmente después de un período de dolor progresivo (Helweg-Larsen & Sorensen 1994). La debilidad puede iniciarse de forma segmentaria si está relacionada con una lesión de una raíz nerviosa, o bien con una distribución multisegmentaria o piramidal, si están lesionadas la cola de caballo o la médula espinal, respectivamente. La velocidad de la progresión de la debilidad es variable: en ausencia de tratamiento, después del inicio de la debilidad un tercio de los pacientes desarrollarán parálisis en los primeros 7 días (Barron et al 1959). Los pacientes cuya debilidad progresa de forma lenta presentan un pronóstico mejor para la recuperación neurológica con tratamiento, en comparación con aquellos en los que la debilidad progresa de forma rápida (Helweg-Larsen 1996, Helweg-Larsen et al 1990).

Sin un tratamiento eficaz, las alteraciones sensitivas, que pueden iniciarse también de forma segmentaria, pueden al fin afectar al nivel sensitivo con una pérdida completa de todas las modalidades sensoriales por debajo del lugar de la lesión. El nivel superior de los hallazgos sensitivos puede corresponder a la localización del tumor epidural o estar por debajo de él en numerosos segmentos (Helweg-Larsen & Sorensen 1994). La ataxia indolora es la presentación inicial de la CE en el 1% de los pacientes; este hallazgo es, presumiblemente, debido a la afectación precoz de los tractos espinocerebelosos (Gilbert et al 1978).

La alteración de la vejiga y del intestino se presenta tardíamente, excepto en los pacientes con una lesión en el cono medular, que puede originar retención urinaria aguda y estreñimiento sin síntomas sensitivos o motores precedentes (Helweg-Larsen & Sorensen 1994).

Otras características que pueden ser evidentes en la exploración de los pacientes con CE incluyen escoliosis, pérdida asimétrica de la musculatura paravertebral y giba (zona palpable en las apófisis espinosas). La sensibilidad vertebral a la percusión, que puede ser intensa, acompaña con frecuencia al dolor.

Modalidades de diagnóstico por la imagen. La exploración definitiva con imagen del espacio epidural confirma la existencia de CE (y, por tanto, indica la necesidad y urgencia de realizar un tratamiento), define las zonas adecuadas de irradiación y determina la extensión de la compresión epidural (que influencia en el pronóstico y puede alterar el enfoque terapéutico). Las opciones para realizar un diagnóstico definitivo por métodos de imagen incluyen la RM, mielografía y mielografía-TC o TC helicoidal sin contraste mielográfico.

La RM es una técnica no invasiva, y ofrece una imagen exacta de las vértebras y de las estructuras intravertebrales y paravertebrales. Cuando se encuentra disponible, por lo general, es la modalidad preferida de evaluación. Debe realizarse, cuando sea posible, una imagen de la totalidad de la columna, debido a que es frecuente la afectación de múltiples niveles vertebrales, y otras zonas pueden estar clínicamente ocultas (Heldmann et al 1997). La RM está contraindicada, de forma relativa, en pacientes con claustrofobia grave o ciertos implantes metálicos, y de forma absoluta en pacientes con marcapasos cardíacos o clips aneurismáticos. Otros grupos en los cuales la RM puede no ser adecuada incluyen pacientes muy obesos y los que presentan una cifosis severa o una escoliosis grave.

Previamente, la mielografía se consideró como la exploración estándar para realizar imágenes de la columna vertebral (Rodichok et al 1996). En contraste con la RM o la TC, es una técnica invasiva, y la evaluación puede estar limitada si existe un bloqueo completo al flujo del contraste que impide mostrar la extensión de la lesión compresiva. Presenta la ventaja de facilitar la evaluación simultánea del LCR para la citología cuando las metástasis leptomeníngeas son parte del diagnóstico diferencial.

La TC posmielografía es una herramienta útil que proporciona información adicional sobre las estructuras vertebrales y paravertebrales. Habitualmente, puede definir la extensión de la compresión en la columna vertebral, y puede ayudar a distinguir entre la compresión vertebral provocada por fragmentos óseos desplazados a partir de la extensión de partes blandas y la identificación de los tumores paraespinales con extensión a través de los orificios intervertebrales (Helweg-Larsen et al 1992).

De forma similar a la RM, la TC es una técnica no invasiva, y proporciona una excelente visualización de las vértebras, de la integridad estructural de las mismas, de las partes blandas paravertebrales y de los orificios vertebrales. La resolución mejorada observada con las técnicas espirales contemporáneas facilita una imagen muy clara de los contenidos del canal espinal. Aunque en la actualidad no existen todavía datos comparables, en la experiencia del autor, el rastreo con TC de las regiones identificadas por las radiografías simples o las gammagrafías proporciona, habitualmente, una visualización excelente de la integridad cortical, de los orificios intervertebrales y de los contenidos del canal vertebral. Las ventanas ósea y de partes blandas se utilizan de forma complementaria: la ventana ósea permite la evaluación de la integridad de los huesos y, en particular, de la ruptura de la cortical; y la ventana de las partes blandas se utiliza para evaluar los contenidos del canal vertebral. Utilizando este enfoque, se reserva la RM, modalidad más cara y menos disponible, para casos que inducen a diagnósticos equívocos, cuando se sospechan metástasis leptomeníngeas o cuando se precisa una imagen vertebral total.

Algoritmo para la exploración de los pacientes con cáncer y con dolor de espalda. Dada la prevalencia y el riesgo potencial para consecuencias peligrosas por parte de la CE y el reconocimiento de que el dolor de espalda es un marcador de la CE precoz (y, por tanto, tratable), se han desarrollado algoritmos para guiar la evaluación del dolor de espalda en los pacientes con cáncer. El objetivo de estos algoritmos es seleccionar a un subgrupo de pacientes que deben someterse a estudios de diagnóstico por la imagen del espacio epidural de entre el amplio número de pacientes que desarrollan dolor de espalda (Portenoy et al 1987). El tratamiento eficaz de la CE antes de que se presente el compromiso neurológico irreversible es el objetivo fundamental de estos enfoques.

Uno de estos algoritmos define tanto la urgencia como el curso de la evaluación (Fig. 70.4). Los pacientes con síntomas incipientes y signos indicativos de alteración de la función de la cola de caballo o de la médula espinal son designados como Grupo 1. La evaluación (y, si es necesario, el tratamiento) de estos pacientes debe realizarse de forma urgente. En la mayoría de los casos, estos pacientes deben recibir una dosis endovenosa de corticoides previamente a la realización de pruebas de imagen de la región epidural.

Los pacientes con signos y síntomas de radiculopatía o signos leves o estables de alteración funcional de la médula espinal o de la cola de caballo son designados como Grupo 2. Estos pacientes son tratados también, de modo habitual, de forma presuntiva con un corticoide, y son programados para una prueba definitiva de diagnóstico por imagen del espacio epidural, tan pronto como sea posible. Los pacientes del Grupo 3 presentan dolor de espalda sin síntomas ni signos que sugieran la presencia de una CE. Estos pacientes deben ser evaluados de forma rutinaria, iniciándose dicha valoración con la realización de radiografías simples de la columna vertebral.

La presencia en el nivel adecuado de cualquier alteración congruente con una neoplasia indica una elevada probabilidad (60%) de CE (Hill et al 1993, Rodichok et al 1986); sin embargo, esta probabilidad varía con el tipo de alteración radiológica. Por ejemplo, en un estudio se observó que la CE se presentaba en el 87% de los pacientes con un aplastamiento vertebral superior al 50% del cuerpo de la vértebra, en el 31% de los pacientes con erosión en el pedículo, y únicamente en el 7% de aquellos que tenían el tumor limitado al cuerpo vertebral, pero sin aplastamiento

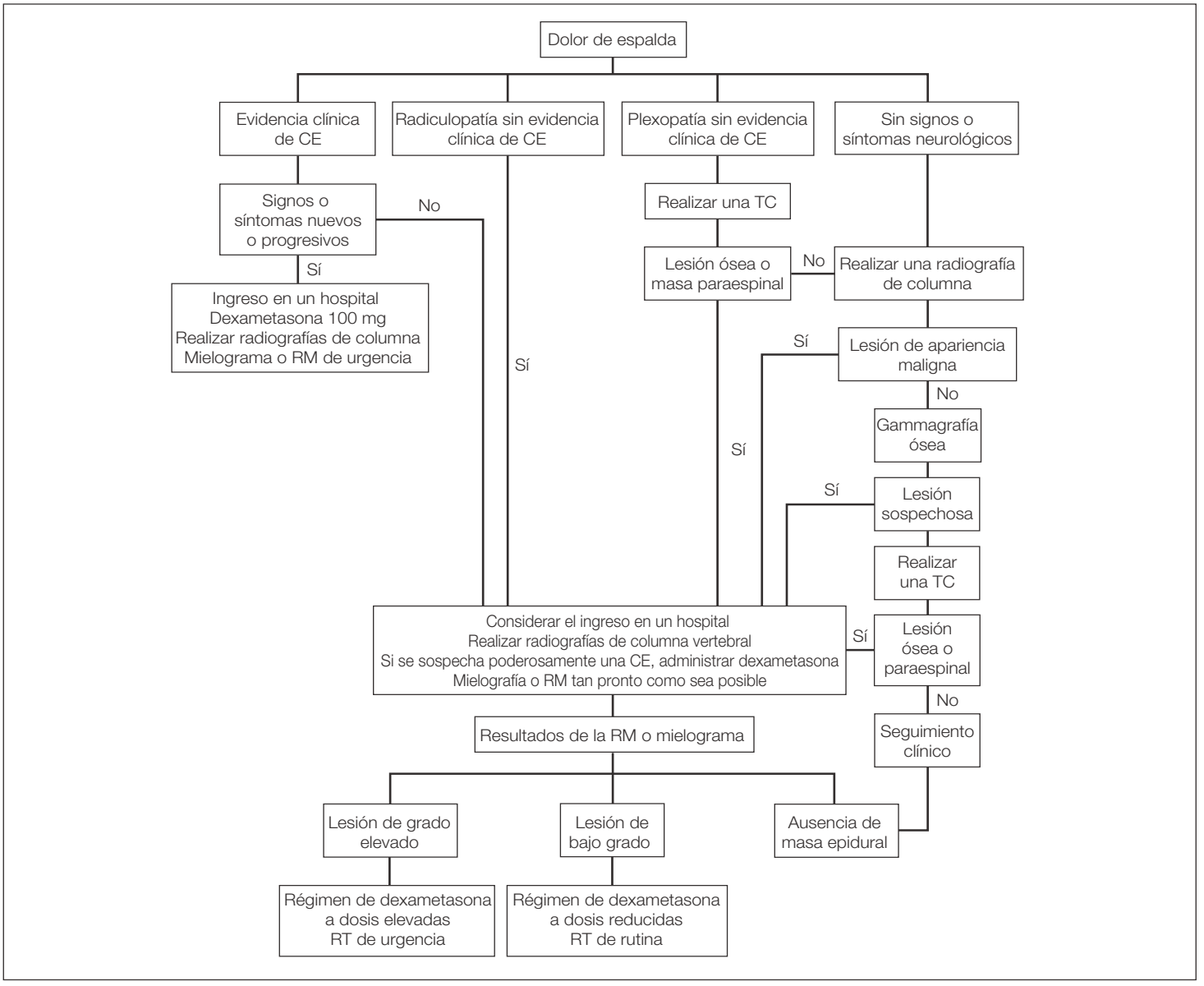


Fig. 70.4• Algoritmo para el tratamiento del dolor de espalda en el paciente con cáncer. CE, compresión epidural; RT, radioterapia.

(Graus et al 1986). Por este motivo, el diagnóstico definitivo por imagen del espacio epidural se encuentra fehacientemente indicado en los pacientes que presentan un aplastamiento vertebral superior al 50%, y se recomienda, por lo general, en los pacientes con erosiones en el pedículo de la vértebra. Ciertos pacientes con neoplasia limitada al cuerpo vertebral pueden ser seguidos de forma expectante; el diagnóstico por imagen debe realizarse si el dolor progresa o cambia (p. ej., si se hace radicular), o si se obtienen pruebas radiológicas de progresión.

Entre los pacientes con aplastamiento vertebral, con frecuencia es difícil distinguir una patología maligna de otra benigna. Es sugestivo de metástasis vertebral: la presencia de una destrucción del hueso cortical anterolateral o posterior del cuerpo vertebral, la destrucción del hueso esponjoso o del pedículo vertebral, una masa focal en las partes blandas paraespinales y una masa epidural. En cambio, las fracturas corticales del cuerpo vertebral sin destrucción del hueso cortical, la proyección posterior de un fragmento de la corteza posterior del cuerpo vertebral en el canal medular, las líneas de fractura en el hueso esponjoso del cuerpo vertebral, un fenómeno de vacío intravertebral y una delgada masa en las partes blandas paraespinales sugieren la presencia de causas benignas (Laredo et al 1995).

Las radiografías simples de columna vertebral de forma aislada, no son adecuadas para asegurar una escasa probabilidad de la presencia de un tumor epidural en los pacientes con dolor de espalda. El hueso puede no estar lo suficientemente lesionado como para generar cambios en la radiografía, o el tumor puede afectar al espacio epidural con una escasa o nula alteración del hueso adyacente (como puede presentarse cuando un tumor paraespinal crece a través del orificio intervertebral). Este último fenómeno se ha demostrado, de forma más notable, en los pacientes con linfoma, en quienes la CE aparece en radiografías simples en más del 60% de los casos (Haddad et al 1976, Perry et al 1993).

La lesión vertebral que no se observa en la radiografía simple puede ser potencialmente demostrada por la gammagrafía ósea. En los pacientes con dolor de espalda y radiografía ósea normal, una gammagrafía positiva en la zona del dolor se asocia con una probabilidad del 12-17% de lesión epidural (O'Rourke et al 1986, Portenoy et al 1989). Aunque estos pacientes pueden ser seguidos, también, de forma expectante, debe considerarse la obtención de un diagnóstico por imagen definitivo del espacio epidural, sobre todo si el dolor es de tipo progresivo.

Si tanto las radiografías como la gammagrafía son normales, pero los pacientes presentan dolor intenso o progresivo, puede estar justificada la

evaluación con una TC o, preferiblemente, una RM. Si la exploración con una TC muestra una lesión ósea colindante con el canal medular, una masa paraespinal o un collarín de partes blandas perivertebrales, se encuentra justificada la realización de una exploración de la imagen del espacio epidural (Albertyn et al 1992, Portenoy et al 1989).

Síndromes dolorosos de la cadera y la pelvis ósea

La pelvis y la cadera son lugares frecuentes de afectación por metástasis. Las lesiones pueden afectar a cualquiera de las tres regiones anatómicas de la pelvis (isquiopubiana, iliosacra o periacetabular), la propia articulación de la cadera o el fémur proximal (Sim 1992). La función de soporte de peso de estas estructuras, esencial para la deambulación normal, contribuye a que la enfermedad en estas zonas pueda provocar un dolor incidental con la deambulación.

Síndrome de la articulación de la cadera. La afectación tumoral del acetábulo o de la cabeza del fémur produce, clásicamente, un dolor localizado en la cadera, que se agrava al soportar el peso corporal y al movilizar la cadera. El dolor puede irradiarse hacia la rodilla o hacia la porción medial del muslo y, de forma ocasional, el dolor se encuentra limitado a estas estructuras. La extensión medial de un tumor acetabular puede afectar al plexo lumbosacro cuando atraviesa la pared pélvica (Fig. 70.5). La evaluación de esta región se consigue, de forma óptima, con la TC o la RM, las cuales pueden mostrar la extensión de la destrucción ósea y la afectación de las partes blandas adyacentes, de forma más sensible que otras técnicas de diagnóstico por la imagen (Beatrous et al 1990).

Metástasis acrales

Las acrometástasis, las metástasis situadas en las manos y los pies, son raras y, con frecuencia, infradiagnosticadas o pasadas por alto. En los pies, los huesos largos que contienen elevadas cantidades de médula roja o hematopoyética, como el calcáneo, se encuentran comprometidos con frecuencia (Freedman & Henderson 1995).

Artropatías

Osteoartropatía hipertrófica pulmonar

La osteoartropatía hipertrófica pulmonar (OAHP) es un síndrome paraneoplásico que incorpora la presencia de dedos «en palillos de tambor», periostitis de los huesos largos y, de forma ocasional, una poliartritis similar a la artritis reumatoide (Martinez-Lavin 1997). La periostitis y la artritis pueden producir dolor, sensibilidad e hinchazón en rodillas, muñecas y tobillos. El inicio de los síntomas es, generalmente, subagudo, y puede preceder en varios meses al descubrimiento de la neoplasia subyacente. Se asocia de forma más frecuente con el cáncer pulmonar de células no pequeñas y, de forma menos frecuente, puede estar asociado con el mesotelioma benigno, metástasis pulmonares procedentes de otros tumores, tumores de músculo liso del esófago, cáncer de mama y cáncer nasofaríngeo metastásico. El tratamiento antitumoral eficaz se encuentra asociado, en ocasiones, con la regresión de los síntomas (Hung et al 2000). La OAHP se diagnostica basándose en los hallazgos físicos, el aspecto radiológico y mediante la gammagrafía ósea con radionúclidos.

Otras poliartropatías

De forma infrecuente, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y las poliartritis asimétricas pueden presentarse como fenómenos paraneoplásicos que se resuelven con el tratamiento eficaz de la enfermedad subyacente (Stummvoll et al 2001). Se ha asociado un síndrome de fascitis palmoplantar y poliartritis, caracterizado por contracciones capsulares poliarticulares dolorosas de los dedos y las palmas, con cánceres de ovario, estómago y mama.

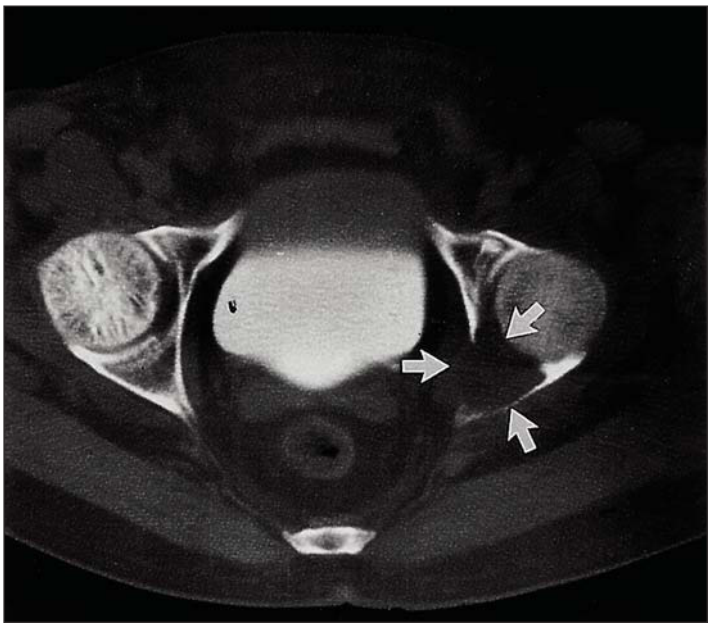


Fig. 70.5•TC que muestra una lesión lítica del acetábulo derecho con extensión tumoral hacia la pelvis (*flechas*).

Dolor muscular

Calambres musculares

Los calambres musculares persistentes en los pacientes con cáncer son provocados, habitualmente, por una alteración identificable de tipo bioquímico, muscular o neurológico (Siegal 1991). En una serie de 50 pacientes, de entre las causas identificadas, 22 presentaron neuropatía periférica, 17 presentaron patología del plexo o de las raíces nerviosas (incluyendo a seis con metástasis leptomeníngeas), dos mostraron polimiositis y uno mostró una hipomagnesemia. En esta serie, los calambres musculares fueron el síntoma de presentación de una alteración de la función neurológica reconocible y previamente no sospechada, en el 64% (27 de 42) de las causas identificadas (Steiner & Siegal 1989).

Tumores del músculo esquelético

Los sarcomas de partes blandas surgen desde la grasa, tejido fibroso o del músculo esquelético, y son los tumores más frecuentes que afectan a los músculos esqueléticos. El músculo esquelético es uno de los lugares en los que con menor frecuencia anidan las metástasis de cualquier lesión cancerosa. Las lesiones son, por lo habitual, indoloras aunque pueden presentarse con un dolor persistente.

Cefalea y dolor facial

La cefalea en el paciente con cáncer procede de la tracción, inflamación o infiltración de estructuras sensibles al dolor en la cabeza o el cuello. La evaluación precoz, con las técnicas de imagen adecuadas, puede identificar la lesión y permitir un tratamiento rápido, lo que puede reducir el dolor y evitar el desarrollo de deficiencias neurológicas (Vecht et al 1992).

Tumor intracerebral

Entre los 183 pacientes con cefalea crónica de nuevo inicio como síntoma aislado, la exploración reveló un tumor subyacente en 15 casos (Vazquez-Barquero et al 1994). La prevalencia de la cefalea en los pacientes

con metástasis cerebrales o tumores cerebrales primarios es del 60-90% (Forsyth & Posner 1993, Suwanwela et al 1994). La cefalea es producida, presumiblemente, por la tracción de los tejidos vasculares y durales sensibles al dolor. Los pacientes con metástasis múltiples y aquellos que presentan metástasis en la fosa posterior describen, con mayor probabilidad, este síntoma (Forsyth & Posner 1993). El dolor puede ser focal, suprayacente al sitio de la lesión o generalizado. La cefalea presenta un valor de lateralización, especialmente en los pacientes con lesiones supratentoriales (Suwanwela et al 1994). Las lesiones de la fosa posterior presentan, con frecuencia, una cefalea bifrontal. La calidad de la cefalea es, habitualmente, pulsátil o constante, y la intensidad oscila, frecuentemente, de leve a moderada (Suwanwela et al 1994).

La cefalea empeora, con frecuencia, por la mañana, y se exacerba al encorvarse, al realizar movimientos súbitos de la cabeza o maniobras de Valsalva (tos, estornudo o tensión muscular) (Suwanwela et al 1994). En los pacientes con la presión intracraneal elevada, estas maniobras también pueden desencadenar elevaciones transitorias de la presión intracraneal denominadas «ondas en meseta». Estas ondas en meseta, que también pueden ser espontáneas, pueden estar asociadas con cortos períodos de cefaleas intensas, náuseas, vómitos, fotofobia, letargia y déficit neurológicos transitorios (Hayashi et al 1991, Matsuda et al 1979). De forma ocasional, las ondas en meseta producen síndromes de herniación que pueden amenazar la vida (Hayashi et al 1991, Matsuda et al 1979).

Metástasis leptomeníngeas

Las metástasis leptomeníngeas, que se caracterizan por la afectación difusa o multifocal del espacio subaracnoideo por un tumor metastático, se presentan entre el 1-8% de los pacientes con cáncer sistémico (Abrey 2002). El linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica aguda muestran una predilección por las metástasis leptomeníngeas; en cambio, la incidencia es menor en los tumores sólidos aislados (Abrey 2002). De los tumores sólidos, predominan los adenocarcinomas de mama y el cáncer de pulmón de célula pequeña.

Las metástasis leptomeníngeas se presentan con síntomas o signos neurológicos focales o multifocales que pueden afectar cualquier nivel del neuroeje (Van Oostenbrugge & Twijnstra 1999). Más de un tercio de los pacientes presenta evidencia de lesión nerviosa craneal, incluyendo diplopía, pérdida auditiva, parestesia facial y disminución de la visión (Van Oostenbrugge & Twijnstra 1999, Wasserstrom et al 1982). Este hecho es particularmente cierto entre los pacientes con un proceso maligno hematológico subyacente (Van Oostenbrugge & Twijnstra 1999). Los rasgos menos frecuentes incluyen crisis convulsivas, papiledema, hemiparesia, marcha atáxica y confusión (Balm & Hammack 1996).

La cefalea generalizada y el dolor radicular en la región lumbar y en las nalgas son los dolores más frecuentemente asociados con las metástasis leptomeníngeas. La cefalea es variable, y puede estar asociada con cambios en el estado mental (p. ej., letargia, confusión o pérdida de memoria), náuseas, vómitos, tinnitus o rigidez en la nuca. También se han descrito pacientes con dolores que pueden simular la cefalea en racimos o la neuralgia del glosofaríngeo acompañada de síncope.

El diagnóstico de las metástasis leptomeníngeas se confirma mediante el análisis del LCR que puede revelar una presión elevada, un aumento de proteínas, una disminución de la glucosa y/o una pleocitosis linfocítica. Al final, el 90% de los pacientes muestra una citología positiva, aunque pueden precisarse múltiples evaluaciones. Después de una única punción lumbar, el índice de falsos negativos puede ser tan elevado que alcance el 55%; en cambio, esta tasa desciende a sólo el 10% cuando se realizan tres punciones lumbares (Kaplan et al 1990, Wasserstrom et al 1982). La sensibilidad y la especificidad de la citología del LCR se encuentran potenciadas por la utilización de la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) (Van Oostenbrugge et al 2000) o mediante técnicas inmunocitoquímicas (Thomas et al 2000).

La imagen por RM potenciada con gadolinio del neuroeje puede ayudar a identificar las metástasis leptomeníngeas. Cuando la cefalea es la característica de presentación clínica, la exploración cerebral mediante RM potenciada con gadolinio es la exploración de imagen inicial, especialmente si se encuentran presentes signos de afectación de nervios craneales (Collie et al 1999, Straathof et al 1999). Si la RM no es diagnóstica y la distribución del dolor indica una afectación espinal, se aumenta la sensibilidad realizando una exploración de toda la columna (Fig. 70.6). Existen evidencias de que la RM espinal potenciada con gadolinio puede ser positiva en casi el 50% de los pacientes sin hallazgos clínicos relacionados con la región vertebral, y en el 60% de los pacientes con citología negativa del LCR. De forma adicional, los hallazgos de la potenciación con contraste de las cisternas basilares, metástasis parenquimatosas, hidrocefalia sin una lesión por masa, masas subaracnoideas espinales, o su potenciación, pueden presentar implicaciones terapéuticas (Grossman & Krabak 1999).

Metástasis en la base del cráneo

Las metástasis en la base del cráneo se encuentran asociadas con síndromes clínicos bien documentados (Greenberg et al 1981), que son denominados según el lugar de la afectación metastásica: orbitaria, paraselar, fosa media, agujero yugular, cóndilo occipital, clivus y seno esfenoidal. Los cánceres de mama, pulmón y próstata son los que se asocian, con mayor frecuencia, con esta complicación (Greenberg et al 1981), aunque cualquier tipo tumoral que metastatice en el hueso puede ser responsable de ello. Cuando se sospecha una metástasis en la base del cráneo, una proyección axial con TC (incluyendo los parámetros de ventana ósea) es el procedimiento inicial habitual (Fig. 70.7) (Greenberg et al 1981). La RM es más sensible para valorar la extensión a las partes blandas, y el análisis de LCR puede ser necesario para descartar las metástasis leptomeníngeas.

Síndrome orbitario. Las metástasis en la órbita se presentan, generalmente, con un dolor progresivo en el área retroorbitaria y supraorbitaria del ojo afectado. La visión borrosa y la diplopía pueden ser las alteraciones asociadas. Los signos pueden incluir proptosis, quemosis del ojo afectado, oftalmoparesia externa, papiledema ipsolateral y disminución de la sensibilidad en la rama oftálmica del nervio trigémino.

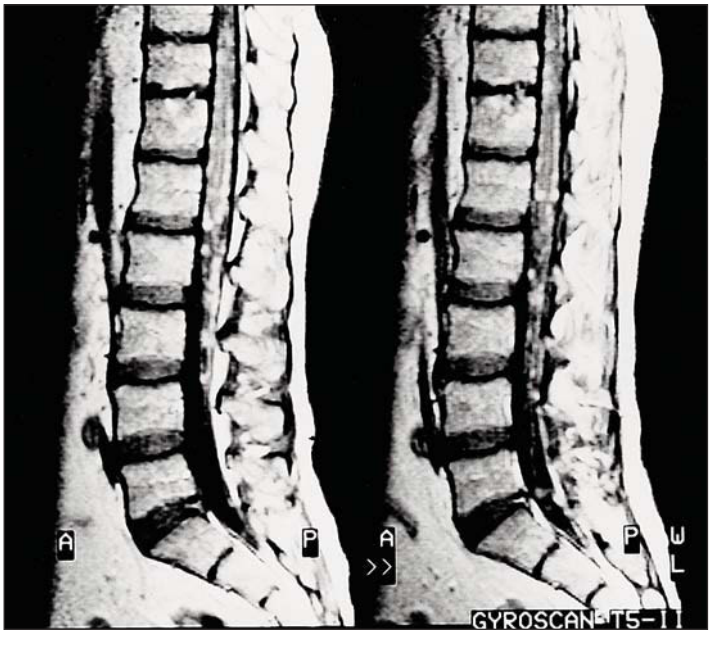


Fig. 70.6• RM potenciada con gadolinio de la columna toracolumbar que muestra una intensificación meníngea multifocal compatible con metástasis leptomeníngeas.

Fig. 70.7•TC de la base del cráneo de una mujer con proptosis y dolor facial en el lado derecho: existe una erosión tumoral extensa de la pared orbitaria, clivus y del suelo de la fosa craneal media.

Síndrome paraselar. El síndrome paraselar se presenta, de forma clásica como una cefalea frontal y supraorbitaria unilateral, que puede estar asociada con diplopía. Puede existir oftalmoparesia o papiledema, y la prueba del campo visual puede mostrar una hemianopsia o una cuadrantanopsia.

Síndrome de la fosa craneal media. El síndrome de la fosa craneal media se presenta con insensibilidad facial, parestesias o dolor en la distribución de la segunda o tercera rama del nervio trigémino (Lossos & Siegal 1992). El dolor se describe, de forma característica, como un dolor sordo continuo, aunque también puede ser paroxístico o lancinante. Algunos pacientes presentan otros signos neurológicos, como parálisis del músculo recto externo del ojo (Greenberg et al 1981).

Síndrome del foramen yugular. El síndrome del foramen yugular se presenta, habitualmente, con ronquera o disfagia. El dolor se irradia, por lo general, al oído o a la región mastoidea ipsolateral, y puede presentarse de forma ocasional, como una neuralgia glosofaríngea, con o sin síncope (Greenberg et al 1981). El dolor puede ser también irradiado hacia el cuello o el hombro ipsolateral. Los signos neurológicos incluyen el síndrome de Horner ipsolateral y paresia del paladar, cuerda vocal, esternocleidomastoideo o trapecio. La paresia ipsolateral de la lengua puede presentarse también si el tumor se extiende hacia la región del canal del hipogloso.

Síndrome del cóndilo occipital. Este síndrome se presenta con dolor occipital unilateral, que empeora con la flexión del cuello. El paciente puede quejarse de rigidez del cuello. La exploración puede mostrar una inclinación del cuello, limitación del movimiento cervical y sensibilidad a la palpación sobre la unión occipitonucal. Los hallazgos neurológicos pueden incluir la parálisis del nervio hipogloso ipsolateral y debilidad del esternocleidomastoideo.

Síndrome del clivus. El síndrome del clivus se caracteriza por la cefalea en el vértice craneal que, con frecuencia, se exacerba mediante la flexión del cuello. Posteriormente, se presenta la alteración de la función de los pares craneales inferiores (VI-XII), y puede convertirse en bilateral.

Síndrome del seno esfenoidal. Una metástasis del seno esfenoidal se presenta, con frecuencia, con dolor bifrontal y/o retroorbitario, que puede irradiarse hacia las regiones temporales. Pueden existir rasgos asociados de congestión nasal y diplopía. La exploración física es, con frecuencia, anodina aunque puede existir una paresia unilateral o bilateral del VI par craneal.

Neuralgias craneales dolorosas

Como se ha destacado, pueden presentarse neuralgias craneales dolorosas a partir de metástasis en la base del cráneo o en las leptomeninges. Estas neuralgias se observan con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de próstata o de pulmón (Gupta et al 1990). La invasión de las partes blandas de la cabeza y del cuello o la afectación de los senos puede aparecer también en estas lesiones. Cada uno de estos síndromes tiene una presentación característica. El diagnóstico precoz puede permitir un tratamiento eficaz de la lesión subyacente, antes de que se presente una lesión neurológica progresiva.

Neuralgia glosofaríngea. La neuralgia glosofaríngea se ha descrito en pacientes con metástasis leptomeníngeas (Sozzi et al 1987), el síndrome del foramen yugular (Greenberg et al 1981) o cánceres de cabeza y cuello (Metheetrairut & Brown 1993). Este síndrome se presenta como un dolor intenso en la garganta o en el cuello, que puede irradiarse hacia el oído o la región mastoidea. El dolor puede estar inducido por la deglución. En algunos pacientes, el dolor se encuentra asociado a ortostatismo súbito y síncope.

Neuralgia del trigémino. Los dolores del trigémino pueden ser continuos, paroxísticos o lancinantes. El dolor que simula a la neuralgia del trigémino clásica puede ser inducido por los tumores situados en la fosa posterior o media, o bien por metástasis leptomeníngeas. El dolor continuo en una distribución del trigémino puede ser un signo precoz de neurinoma del acústico (Payten 1972). Todos los pacientes con cáncer que desarrollan neuralgia del trigémino deben ser evaluados en busca de la existencia de una neoplasia subyacente.

Síndromes dolorosos óticos y oculares

Otalgia. La otalgia es una sensación de dolor en el oído, mientras que la otalgia irradiada es el dolor que se nota en el oído, pero que se encuentra originada por una fuente no otológica. La rica inervación sensitiva de la oreja procede de cuatro nervios craneales y dos nervios cervicales que también suministran sensibilidad a otras áreas de la cabeza, tórax y abdomen. El dolor referido al oído puede originarse en áreas lejanas apartadas del propio oído. La otalgia es descrita entre los pacientes con carcinoma de orofaringe o hipofaringe, neurinoma del acústico y metástasis en el hueso temporal o en la fosa infratemporal.

Dolor ocular. La visión borrosa y el dolor ocular son los dos síntomas más frecuentes de las metástasis coroideas (Swanson 1993). Lo más frecuente es que el dolor ocular crónico se relacione con las metástasis en la órbita ósea, y en estructuras intraorbitarias como los músculos rectos (Friedman et al 1990) o en el nervio óptico (Laitt et al 1996).

Causas infrecuentes de cefalea y dolor facial

La cefalea y el dolor facial en los pacientes con cáncer pueden tener muchas otras causas:

- El dolor facial unilateral puede ser el síntoma inicial de un tumor pulmonar ipsolateral (Shakespeare & Stevens 1996); este dolor irradiado es mediado, presumiblemente, por aferencias vagales.
- El carcinoma de células escamosas de la piel de la región facial puede presentarse con dolor facial debido a la extensa invasión perineural (Schroeder et al 1998).

- Los pacientes con enfermedad de Hodgkin pueden presentar episodios transitorios de alteración de la función neurológica que se han relacionado con la migraña (Dulli et al 1987).
- La cefalea puede presentarse con un infarto o hemorragia cerebral, los cuales pueden deberse a una endocarditis trombótica no bacteriana o a una coagulación intravascular diseminada.
- La cefalea también es la forma de presentación habitual de la oclusión del seno sagital, que puede estar ocasionada por la infiltración tumoral, a un estado de hipercoagulabilidad o al tratamiento con L-asparaginasa (Sigsbee et al 1979).
- La cefalea debida a un seudotumor cerebral o hipertensión cerebral benigna se ha descrito también como la presentación de la obstrucción de la vena cava superior en los pacientes con cáncer de pulmón (Portenoy et al 1983).
- Los tumores del tracto sinonasal pueden presentarse con dolor facial o nasal profundo (Marshall & Mahanna 1997).

Dolores neuropáticos que afectan al sistema nervioso periférico

Los dolores neuropáticos que afectan al sistema nervioso periférico son frecuentes. Los síndromes incluyen radiculopatía, plexopatía, mononeuropatía y neuropatía periférica dolorosas.

Radiculopatía dolorosa

La radiculopatía o polirradiculopatía puede estar ocasionada por cualquier proceso que comprima, distorsione o inflame las raíces nerviosas. La radiculopatía dolorosa es una forma de presentación importante del tumor epidural y de las metástasis leptomeníngeas (véase anteriormente).

Neuralgia postherpética

La neuralgia postherpética se define, únicamente, por la persistencia del dolor en la región de una infección por herpes zóster. Aunque algunos autores aplican este término si el dolor continúa más allá de la curación de la lesión, la mayoría precisa un período de semanas a meses antes de utilizar esta denominación; se recomienda el criterio del dolor persistente durante más de 2 meses después de la curación de la lesión. Un estudio sugiere que la neuralgia postherpética es de dos a tres veces más frecuente en la población oncológica que en la población general. En los pacientes con neuralgia postherpética y cáncer los cambios en la intensidad o en el patrón del dolor o el desarrollo de nuevos déficit neurológicos, pueden indicar la posibilidad de una neoplasia local, y deben ser explorados (Lojeski & Stevens 2000).

Plexopatía cervical

La invasión o compresión tumoral del plexo cervical puede estar provocada por la extensión directa de un cáncer primario de cabeza y cuello o por la afectación neoplásica (metastásica o linfomatosa) de los ganglios linfáticos cervicales (Jaeckle 1991). El dolor puede ser experimentado en la región preauricular (nervio auricular mayor) o postauricular (nervios occipitales mayor y menor) o en la zona cervical anterior (nervios supraclavicular y cutáneo transverso). El dolor puede ser urente, quemante o lancinante, y, con frecuencia, se encuentra exacerbado por el movimiento del cuello o por la deglución. Las características asociadas pueden incluir el síndrome de Horner ipsolateral o la parálisis hemidiafragmática. El diagnóstico debe distinguirse de la compresión epidural de la médula espinal cervical y de las metástasis leptomeníngeas. Habitualmente, se precisa el diagnóstico por la imagen mediante TC y RM del cuello y de la columna cervical, para evaluar la etiología del dolor.

Plexopatía braquial

Las dos causas más frecuentes de plexopatía braquial en los pacientes con cáncer son la infiltración tumoral y la lesión por irradiación. Causas menos frecuentes de plexopatía braquial dolorosa incluyen los traumatismos durante la cirugía o la anestesia, las segundas neoplasias provocadas por la radiación, la isquemia aguda del plexo braquial y la neuritis braquial paraneoplásica.

Plexopatía braquial maligna. La infiltración del plexo por el tumor es la causa más prevalente de plexopatía braquial. La plexopatía braquial maligna es más frecuente en los pacientes con linfoma, cáncer de pulmón o cáncer de mama. El tumor invasor surge, habitualmente, a partir de los ganglios linfáticos axilares, cervicales y supraclaviculares adyacentes (como es el caso del linfoma y del cáncer de mama) o pulmonares (tumores del surco superior o denominados también, tumores de Pancoast) (Kori 1995). El dolor es prácticamente universal, apareciendo en el 85% de los pacientes, y a menudo, signos y síntomas neurológicos pueden precederle en meses (Kori 1995). La afectación del plexo inferior (distribución de C7, C8, T1) es característica y se refleja en la distribución del dolor, que, por lo general, afecta al codo, porción medial del antebrazo, así como al cuarto y quinto dedos. El dolor se localiza, en ocasiones, en la porción posterior del brazo o codo. Se describe habitualmente una molestia intensa, aunque los pacientes pueden experimentar también disestesias constantes o lancinantes a lo largo del borde cubital del antebrazo o de la mano.

La infiltración tumoral del plexo superior (la distribución de C5-C6) es menos frecuente. La lesión se caracteriza por dolor en la cintura escapular, así como en la porción lateral de brazo y mano. El 75% de los pacientes que se presentan con una plexopatía superior desarrollan posteriormente una panplexopatía; el 25% de los pacientes se presentan directamente con una panplexopatía (Kori et al 1981).

La imagen transversal es esencial en todos los pacientes con signos o síntomas compatibles con plexopatía (Fig. 70.8). En un estudio, la TC presentó una sensibilidad del 80-90% en la detección de la infiltración tumoral (Cascino et al 1983); otros estudios han demostrado una mejoría del rendimiento diagnóstico con una técnica multiplanar de diagnóstico por la imagen (Fishman et al 1991). Aunque no existen datos comparativos sobre la sensibilidad y la especificidad de la TC y la RM en este ámbito clínico, la RM presenta una ventaja teórica para la evaluación, de forma fiable, de la integridad del espacio epidural adyacente (Thyagarajan et al 1995).

En comparación con las técnicas de diagnóstico por la imagen convencionales, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la PET/TC presentan, en ambos casos, una mayor sensibilidad y especificidad en la detección de metástasis por cáncer de mama (Gallowitsch et al 2003, Siggelkow et al 2003). A pesar de esta generalización, la información

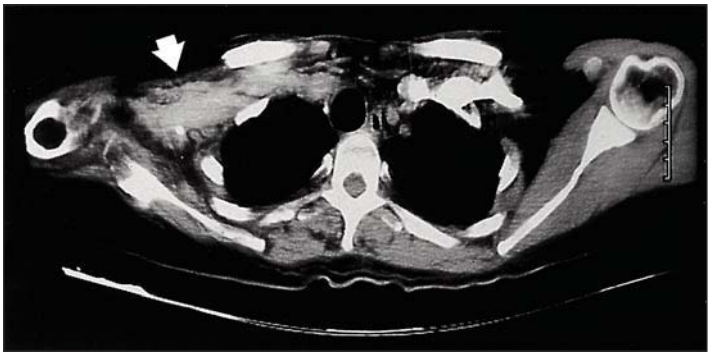


Fig. 70.8•TC potenciada con contraste del plexo braquial en una mujer de 64 años que presenta una historia previa de cáncer de mama y tiene dolor en el brazo y en la mano izquierdos. Existe una masa en el plexo braquial izquierdo (*flecha*).

específica con respecto a la detección de plexopatía braquial se encuentra limitada. En un estudio de 19 pacientes con síntomas sugestivos de plexopatía braquial, 14 presentaron una captación anormal de 18FDG en la región del plexo sintomático. De entre los que presentaron hallazgos alterados en el plexo, únicamente el 33% presentó una lesión identificable en la imagen realizada con TC (Ahmad et al 1999).

Los estudios electrodiagnósticos pueden ser útiles en los pacientes con sospecha de plexopatía, principalmente cuando la exploración neurológica y los estudios de imagen son normales (Synek 1986). Aunque no son específicas para el tumor, las alteraciones en la electromiografía (EMG) o en los potenciales evocados somatosensitivos pueden establecer el diagnóstico de plexopatía y, por ello, confirmar la necesidad de una exploración adicional.

Los pacientes con plexopatía braquial maligna presentan un riesgo elevado de extensión epidural del tumor (Jaeckle 1991). La enfermedad epidural puede presentarse al crecer medialmente la neoplasia e invadir las vértebras o los trayectos a través de los cuales circulan las raíces nerviosas a través de los orificios intervertebrales. En este último caso, puede no existir una evidencia clara de erosión ósea en los estudios de diagnóstico por la imagen. El desarrollo de un síndrome de Horner, la evidencia de una panplexopatía, el hallazgo de un tumor paravertebral o la lesión vertebral en la TC o en la RM se asocian, con gran frecuencia, con la extensión epidural, y debe conducir a la realización de un procedimiento definitivo de imagen del tumor epidural (Jaeckle 1991).

Plexopatía braquial inducida por radiación. Se ha descrito la existencia de dos síndromes distintos de plexopatía braquial inducida por radiación:

1. Plexopatía transitoria de inicio precoz (véase anteriormente).
2. Plexopatía progresiva de inicio tardío.

La plexopatía progresiva de inicio tardío puede presentarse entre los 6 meses hasta los 20 años después de un tratamiento radioterápico que incluyó al plexo dentro del campo de irradiación. Al contrario que en la infiltración tumoral, el dolor es un síntoma de inicio relativamente infrecuente (18%) y, cuando se presenta, suele ser menos grave (Kori et al 1981). La debilidad y los cambios sensitivos predominan en la distribución del plexo superior (distribución C5, C6). Los cambios por radiación en la piel y el linfedema se asocian con frecuencia.

La TC muestra, habitualmente, una infiltración difusa que no puede distinguirse de la infiltración tumoral. No existe una ventaja específica con la RM. En particular, una señal aumentada en T2, en el plexo braquial o cerca del mismo, se observa frecuentemente tanto en la plexopatía por irradiación como en la infiltración tumoral (Thyagarajan et al 1995). La electromiografía puede mostrar mioquimia (Esteban & Traba 1993). Aunque una historia cuidadosa, combinada con los hallazgos neurológicos y los resultados de la TC y los estudios electrodiagnósticos puede sugerir fehacientemente el diagnóstico de una lesión inducida por radiación, pueden ser necesarias valoraciones repetidas en el tiempo para confirmar el diagnóstico. Pocos pacientes requieren una exploración quirúrgica del plexo para descartar una neoplasia y establecer la etiología. Cuando es ocasionada por la irradiación, la plexopatía es, por lo general, progresiva (Jaeckle 1991), aunque algunos pacientes presentan una estabilización durante un período variable de tiempo.

Causas infrecuentes de plexopatía braquial. El tumor maligno de los nervios periféricos o un segundo tumor primario en una zona irradiada previamente pueden presentar un dolor recurrente de forma tardía en el curso clínico del paciente (Gorson et al 1995). Se ha descrito dolor en el caso de un atrapamiento del plexo braquial en un hombro con linfedema (Vecht 1990) y como consecuencia de una isquemia aguda, muchos años después de una radioterapia axilar (Gerard et al 1989). También se ha descrito una plexopatía braquial idiopática en los pacientes con enfermedad de Hodgkin (Lachance et al 1991).

Plexopatía lumbosacra

En la población con cáncer, la plexopatía lumbosacra se encuentra originada, habitualmente, por la infiltración o compresión neoplásica. También puede presentarse la plexopatía inducida por irradiación, y algunos pacientes desarrollan la lesión como resultado de un traumatismo quirúrgico, infarto, lesión citotóxica, infarto en la pelvis o en el músculo psoas, aneurisma abdominal o neuritis lumbosacra idiopática. La polirradiculopatía por metástasis leptomeníngeas o metástasis epidurales puede simular una plexopatía lumbosacra.

Plexopatía lumbosacra maligna. Los tumores primarios que se asocian con mayor frecuencia con la plexopatía lumbosacra maligna son el cáncer colorrectal, el cervical, de mama, sarcoma y linfoma (Jaeckle 1991). La mayoría de tumores afectan al plexo mediante la extensión directa desde la neoplasia intrapélvica; las metástasis representan únicamente una cuarta parte de los casos. En un estudio, dos tercios de los pacientes desarrollaron plexopatía en los primeros 3 años desde su diagnóstico, y un tercio la desarrolló durante el primer año.

El dolor es, clásicamente, el primer síntoma, y se experimenta por casi todos los pacientes en el mismo punto; es el único síntoma en casi el 20% de los pacientes. La cualidad del dolor es urente, opresivo o incisivo; las disestesias son relativamente infrecuentes. La mayoría de pacientes desarrollan entumecimiento, parestesias o debilidad semanas a meses después de que se inicie el dolor. Los signos frecuentes incluyen la debilidad en las piernas, que afecta a múltiples miotomas, pérdida de sensibilidad que cruza los dermatomas, asimetría de reflejos, sensibilidad focal, edema de piernas y signos positivos directos o indirectos, como son la elevación recta de la piernas.

La plexopatía superior se presenta en casi un tercio de los pacientes con plexopatía lumbosacra (Jaeckle et al 1985). Esta lesión se debe, habitualmente, a la extensión directa desde el tumor de la zona abdominal inferior, con mayor frecuencia el colorrectal. El dolor puede ser experimentado en la espalda, parte inferior del abdomen, flanco, cresta ilíaca o en la porción anterolateral del muslo.

La plexopatía inferior se presenta en poco más del 50% de los pacientes con plexopatía lumbosacra maligna (Jaeckle et al 1985). Esta lesión se debe, habitualmente, a la extensión directa de un tumor pélvico, con mayor frecuencia un cáncer rectal, tumores ginecológicos o un sarcoma pélvico. El dolor puede estar localizado en las nalgas y en el periné, o irradiado hacia la parte posterolateral del muslo y la pierna. Los signos y síntomas asociados configuran una distribución L4-S1. La exploración puede revelar debilidad o cambios sensitivos en los dermatomas L5 y S1, y una disminución del reflejo aquíleo. Otros hallazgos incluyen el edema de la pierna, disfunciones vesicales o intestinales, sensibilidad en la depresión ciática o sacra y una prueba positiva de la elevación recta de la pierna. Se puede palpar una masa pélvica.

La plexopatía sacra puede proceder de la extensión directa de una lesión sacra o por una masa presacra. Esta plexopatía puede presentarse con una afectación predominante del tronco lumbosacro, caracterizada por adormecimiento en la porción medial dorsal del pie y de la planta, debilidad en la flexión de la rodilla y en la flexión dorsal e inversión del tobillo. Otros pacientes muestran una afectación particular del plexo coccígeo, con una alteración notable de esfínteres y pérdida de la sensibilidad perineal. Este último síndrome se presenta en los tumores de la parte inferior de la pelvis, como los que provienen del recto o de la próstata.

La alteración de la función autónoma, principalmente, la anhidrosis y la vasodilatación, se han asociado con las lesiones del plexo y de los nervios periféricos. La neuropatía autónoma focal, que puede sugerir la localización anatómica de la lesión, se ha descrito como el síntoma de presentación de una plexopatía lumbosacra metastásica (Dalmau et al 1989).

La proyección transversal, tanto de la TC como de la RM, es el procedimiento diagnóstico preferido para evaluar la plexopatía lumbosacra (Fig. 70.9). La exploración de imagen debe ser realizada a partir del nivel

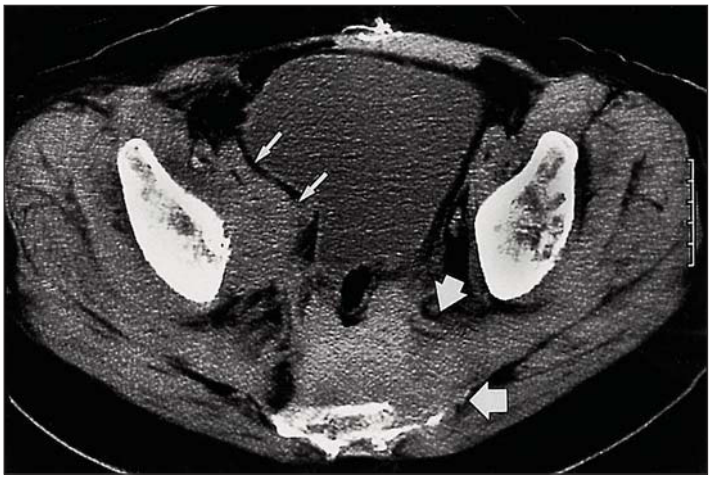


Fig. 70.9• TC del nivel S1 en un varón con dolor lumbar e irradiación hacia la parte posterior de la pierna izquierda. La prueba de imagen muestra una masa extensa que invade la porción izquierda del sacro (*flechas grandes*) con extensión hacia la pared pélvica (*flechas pequeñas*).

del cuerpo vertebral de L1, a través del surco ciático. Cuando se utilizan técnicas de imagen con TC, las imágenes deben incluir las ventanas ósea y de partes blandas. Los pocos datos existentes sugieren una sensibilidad superior para la RM sobre la TC. Los estudios definitivos por imagen del espacio epidural adyacente al plexo deben considerarse en el paciente que presenta rasgos indicativos de un riesgo relativamente elevado de extensión epidural, incluyendo signos y síntomas bilaterales, incontinencia inexplicable o una masa paravertebral prominente (Jaeckle et al 1985).

Plexopatía lumbosacra inducida por radiación. La fibrosis por radiación del plexo lumbosacro es una complicación infrecuente que puede presentarse de 1 a 30 años después del tratamiento radioterápico. La utilización de implantes intracavitarios de radio para el carcinoma de cérvix puede ser un factor de riesgo adicional (Stryker et al 1990). La plexopatía inducida por la irradiación se presenta, de forma clásica, con una debilidad progresiva y tumefacción en las piernas; el dolor no es una característica habitualmente importante. La debilidad se inicia, clásicamente, distal en los segmentos L5-S1 y progresa lentamente. Los signos y síntomas pueden ser bilaterales. Si la TC muestra una lesión, es, por lo general, una infiltración difusa e inespecífica de los tejidos. La electromiografía puede mostrar descargas de mioquimias (Thomas et al 1985).

Causas infrecuentes de plexopatía lumbosacra. La plexopatía lumbosacra puede presentarse posteriormente a la infusión intraarterial de cisplatino (véase más adelante) y a técnicas de embolización. Este síndrome se ha observado después del intento de embolización de una lesión rectal sangrante. Las entidades benignas que pueden producir hallazgos similares incluyen la hemorragia o el absceso del músculo psoasilíaco (Chad & Bradley 1987), los aneurismas de la aorta abdominal, la radiculoplexopatía diabética, la vasculitis y una plexitis lumbosacra idiopática similar a la neuritis braquial aguda (Chad & Bradley 1987).

Mononeuropatía dolorosa

Mononeuropatía relacionada con el tumor. La mononeuropatía relacionada con el tumor procede, habitualmente, de la compresión o infiltración de un nervio a partir de un tumor que surge de la estructura ósea adyacente. El ejemplo más frecuente de este fenómeno es la lesión del nervio intercostal en un paciente con metástasis en las costillas. El dolor urente constante y otras disestesias en el área de pérdida de sensibilidad son la presentación clínica característica. Otros ejemplos incluyen: las neuralgias de los pares craneales descritas previamente; la ciática asociada con la invasión tumoral del surco ciático; la parálisis del nervio peroneal común asociada con los tumores óseos primarios del peroné proximal, y el nervio femorocutáneo lateral de la neuralgia del muslo asociado con los tumores de la cresta ilíaca.

Otras causas de mononeuropatía. Los pacientes con cáncer también desarrollan mononeuropatías por otras muchas causas. Los síndromes posquirúrgicos son bien conocidos (véase posteriormente), y la lesión por radiación de un nervio periférico se presenta de forma ocasional. Raramente, los pacientes con cáncer desarrollan síndromes de atrapamiento nervioso (como el síndrome del tunel carpiano) relacionados con el edema o la compresión directa por el tumor (Desta et al 1994).

Neuropatías periféricas dolorosas

Las neuropatías periféricas dolorosas pueden tener múltiples causas, incluyendo deficiencias nutricionales, otros transtornos metabólicos (p. ej., diabetes y alteración de la función renal), efectos neurotóxicos de la quimioterapia y, de forma infrecuente, síndromes paraneoplásicos.

Neuropatía periférica tóxica. La neuropatía periférica producida por la quimioterapia es un problema frecuente, que se manifiesta clásicamente por parestesias dolorosas en las manos y/o pies y cuyos signos consisten en una axonopatía, incluyendo la pérdida de sensibilidad «en calcetín-guante», debilidad, hiporreflexia y alteración de la función autónoma (McDonald 1991). El dolor se caracteriza, habitualmente, por dolores urentes o lancinantes continuos, que pueden aumentar mediante contacto.

Los fármacos que se asocian con mayor frecuencia con la neuropatía periférica son los alcaloides de la vinca (especialmente, la vincristina), el cisplatino y el oxiplatino. La procarbazina, carboplatino, misonidazol y hexametilmelamina también han sido implicados como causantes de este síndrome. Los datos procedentes de diversos estudios indican que el riesgo de neuropatía asociado con el cisplatino puede reducirse con la administración conjunta del agente radioprotector amifostina en el momento del tratamiento (Spencer & Goa 1995).

Neuropatía periférica dolorosa paraneoplásica. La neuropatía periférica dolorosa paraneoplásica puede estar relacionada con la lesión del ganglio de la raíz dorsal (conocida también como neuropatía sensitiva subaguda o ganglionopatía) o con la lesión de los nervios periféricos (Grisold & Drlicek 1999). Estos síndromes pueden ser la manifestación inicial de un cáncer subyacente. Excepto en el caso de la neuropatía asociada con el mieloma (Rotta & Bradley 1997), su curso clínico es, habitualmente, independiente del tumor primario (Dalmau & Posner 1997).

La neuropatía sensitiva subaguda se caracteriza por dolor (habitualmente, disestésico), parestesias, pérdida sensitiva en las extremidades y ataxia sensitiva grave (Brady 1996). Aunque se asocia normalmente con el carcinoma de pulmón de células pequeñas (Van Oosterhout et al 1996), otros tipos de tumor, incluyendo el cáncer de mama (Peterson et al 1994), la enfermedad de Hodgkin (Plante-Bordeneuve et al 1994) y diversos tumores sólidos, se asocian también de forma infrecuente. Se presenta una disestesia tanto constante como lancinante, y precede, de forma clásica, a otros síntomas. Los síntomas neuropáticos (dolor, parestesia, pérdida de sensibilidad) son asimétricos al inicio, con predilección por las extremidades superiores. De hecho, en una ocasión se describió una neuropatía cubital dolorosa bilateral (Sharief et al 1999). El dolor suele desarrollarse antes de que el tumor sea evidente, y su curso es, clásicamente, independiente. Son frecuentes las alteraciones autónomas, cerebelosas o cerebrales coexistentes (Brady 1996).

El síndrome, que procede de un proceso inflamatorio que afecta a los ganglios de la raíz dorsal, puede ser parte de un trastorno autoinmune más difuso que puede afectar a la región límbica, tronco cerebral y médula espinal (Toepfer et al 1999). Se ha asociado con esta entidad un anticuerpo IgG antineuronal («anti-Hu»), que reconoce a la proteína de bajo peso molecular presente en la mayoría de carcinomas de pulmón de células pequeñas (Dalmau & Posner 1997).

La neuropatía periférica sensitivomotora, que puede ser dolorosa, se ha observado asociada con diversas neoplasias, principalmente el linfoma de Hodgkin y las paraproteinemias (Brady 1996, Dalmau & Posner 1997). Las neuropatías periféricas asociadas con el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, la neuropatía amiloidea de pequeña fibra y el mieloma osteoesclerótico se considera que son ocasionados por anticuerpos que reaccionan, de forma cruzada, con los constituyentes de los nervios periféricos (Kissel & Mendell 1996). La neuropatía periférica clínicamente evidente se presenta, aproximadamente, en el 15% de los pacientes con mieloma múltiple, y la evidencia electrofisiológica de esta lesión puede observarse en el 40% de casos (Kissel & Mendell 1996). La fisiopatología de la neuropatía es desconocida.

Síndromes dolorosos de las vísceras y síndromes misceláneos relacionados con tumores

El dolor puede estar provocado por patología que afecta a órganos con luz de los tractos gastrointestinal o genitourinario, a los órganos parenquimatosos, al peritoneo o a las partes blandas retroperitoneales. La obstrucción de cualquier víscera hueca, incluyendo intestino, tracto biliar y uréter, produce síndromes nociceptivos viscerales que están bien descritos en la literatura quirúrgica (Silen 1983). El dolor procedente de las lesiones retroperitoneales y pélvicas puede implicar mecanismos mixtos nociceptivos y neuropáticos, si se encuentran implicados tanto estructuras somáticas como nerviosas.

Síndrome de distensión hepática

Las estructuras sensibles al dolor en la región del hígado incluyen la cápsula hepática, los vasos sanguíneos y el tracto biliar. Las aferencias nociceptivas que inervan estas estructuras viajan a través del plexo celíaco, del nervio frénico y de los nervios intercostales inferiores derechos. Las metástasis intrahepáticas múltiples o una gran hepatomegalia asociada con colestasis pueden producir una molestia en la región subcostal derecha y, de forma menos frecuente, en la porción derecha y media de la espalda o en el flanco. El dolor irradiado puede experimentarse en el hombro y cuello derechos o en la región escapular derecha (Mulholland et al 1990). El dolor, descrito habitualmente como sordo, puede estar exacerbado por el movimiento, la presión en el abdomen y la inspiración profunda. El dolor va acompañado frecuentemente por síntomas de anorexia y náuseas.

La exploración física puede revelar una masa subcostal irregular dura que desciende con la respiración y es sorda a la percusión. Pueden también estar presentes otras características de insuficiencia hepática. El diagnóstico por imagen del parénquima hepático tanto con ecografía como con TC identifica, normalmente, la presencia de lesiones ocupantes de espacio o colestasis (Fig. 70.10).

Algunos pacientes que experimentan un dolor crónico debido a la distensión hepática desarrollan un dolor subcostal agudo intercurrente que puede exacerbarse con la respiración. La exploración física puede mostrar un roce palpable y audible. Estos hallazgos sugieren el desarrollo de una peritonitis añadida, que puede desarrollarse en respuesta a ciertos eventos agudos, como una hemorragia en una metástasis.

Síndrome retroperitoneal de la línea media

La patología retroperitoneal que afecta a la porción superior del abdomen puede producir dolor por la lesión de las estructuras somáticas profundas de la pared abdominal posterior, por distensión del tejido conjuntivo sensible al dolor, por lesión de las estructuras vasculares y ductales, y por inflamación local e infiltración directa del plexo celíaco. Las causas más frecuentes son el cáncer pancreático y las linfadenopatías retroperitoneales, particularmente las linfadenopatías celíacas.

Fig. 70.10•TC abdominal de un varón de 72 años con cáncer de colon metastásico y dolor abdominal persistente en el cuadrante superior derecho. La prueba de imagen muestra metástasis hepáticas múltiples.

El dolor se experimenta en el epigastrio, en la región torácica inferior de la espalda o en ambas localizaciones. Con frecuencia, es de carácter difuso y escasamente localizado. Habitualmente, es sordo y terebrante, exacerbado con el decúbito, y con mejoría al sentarse. La lesión puede ser mostrada, normalmente, mediante TC, RM o ecografía del abdomen superior (Fig. 70.11).

Obstrucción intestinal crónica

El dolor abdominal es casi una manifestación invariable de la obstrucción intestinal crónica, la cual puede presentarse en pacientes con cánceres abdominales o pélvicos. Los factores que contribuyen a este dolor incluyen las contracciones de la musculatura lisa, la presión mesentérica y la isquemia mural. Los síntomas obstructivos pueden ser debidos, principalmente, al tumor o, más probablemente, a la combinación de una obstrucción mecánica y a otros procesos, como la neuropatía autónoma y el íleo por alteraciones metabólicas o fármacos. Se presentan dolores tanto continuos como cólicos, que pueden irradiarse a los dermatomas repre-

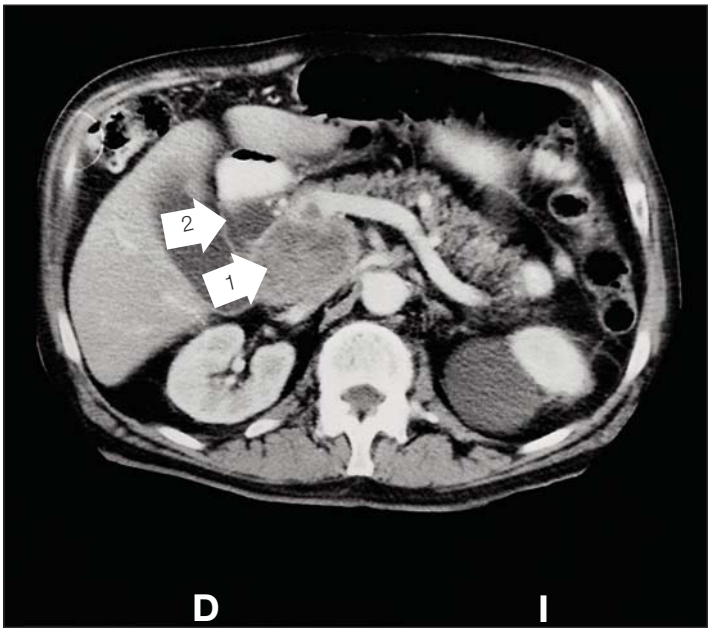


Fig. 70.11•TC abdominal de una mujer de 47 años con dolor epigástrico e ictericia. La TC muestra una gran masa en la cabeza del páncreas (*flecha 2*) y dilatación del conducto biliar común (*flecha 1*).

sentados por los segmentos espinales que suministran sensibilidad a la víscera afectada. Los vómitos, la anorexia y el estreñimiento son importantes síntomas asociados.

Carcinomatosis peritoneal

La carcinomatosis peritoneal se presenta, con mayor frecuencia, por la diseminación, a través del mesodermo, de un tumor abdominal o pélvico; con excepción del cáncer de mama, la diseminación hematógena de una neoplasia extraabdominal con este patrón es infrecuente. La carcinomatosis puede provocar inflamación peritoneal, fijación mesentérica, adhesiones malignas y ascitis, pudiendo, todas estas anomalías, provocar dolor. El dolor y la distensión abdominal son los síntomas de presentación más frecuentes. La fijación y la tensión mesentérica pueden originar un dolor abdominal difuso, o dolor de espalda. La ascitis a tensión maligna parece provocar una molestia abdominal difusa y un dolor de distensión distinto en la pared anterior del abdomen. Las adhesiones o bridas también pueden provocar la obstrucción de una víscera hueca, con dolor cólico intermitente (Averbach & Sugarbaker 1995). La TC puede mostrar evidencia de ascitis, infiltración del omento y nódulos peritoneales.

Dolor perineal maligno

Los tumores del colon y del recto, los del tracto reproductor femenino y los del sistema genitourinario distal son los responsables más frecuentes del dolor perineal. Un dolor perineal intenso después de un tratamiento antineoplásico puede preceder a la evidencia de una enfermedad detectable, y debe ser considerado como un presagio de un cáncer progresivo o recidivante (Boas et al 1993, Rigor 2000). Existen evidencias que sugieren que este fenómeno está provocado por una invasión perineural microscópica por parte de la enfermedad recidivante. El dolor, que suele describirse como constante y urente, con frecuencia se encuentra agravado al sentarse o levantarse, y puede estar asociado con tenesmo o espasmos vesicales (Stillman 1990).

La invasión tumoral de la musculatura de la pelvis profunda también puede provocar un síndrome similar al también denominado «mialgia a tensión del suelo pélvico» (Sinaki et al 1977). El dolor se describe, de forma clásica, como una pesadez o molestia constante que se exacerba con la posición erecta. Cuando se debe a un tumor, el dolor puede ser concurrente con otros tipos de dolor perineal. La exploración digital del suelo pélvico puede revelar sensibilidad local o un tumor palpable.

Síndrome doloroso suprarrenal

Las metástasis suprarrenales extensas, frecuentes en el cáncer de pulmón, pueden producir dolor unilateral del flanco y, de forma menos frecuente, dolor abdominal. El dolor es de intensidad diversa, y puede ser intenso (Berger et al 1995).

Obstrucción del uréter

La obstrucción del uréter está causada, con gran frecuencia, por la compresión o infiltración tumoral en el interior de la pelvis (Harrington et al 1995). Con menor frecuencia, la obstrucción puede ser más proximal, asociada con adenopatías retroperitoneales, una metástasis retroperitoneal aislada, metástasis murales o metástasis intraluminales. Los cánceres de cérvix, ovario, próstata y recto se encuentran asociados, con gran frecuencia, a esta complicación. Las causas no malignas, que incluyen la fibrosis retroperitoneal por radioterapia o la enfermedad de injerto frente a huésped, se presentan raramente. El dolor puede acompañar o no a la obstrucción del uréter. Cuando está presente, es clásicamente una molestia sorda y crónica en el flanco, con irradiación a la región inguinal o a los genitales.

Dolor por cáncer de ovario

El dolor abdominopélvico crónico de moderado a intenso es el síntoma más frecuente del cáncer de ovario; el dolor es descrito por más de las dos terceras partes de las pacientes en las 2 semanas previas al inicio de la recidiva de la enfermedad (Portenoy et al 1994). En las pacientes que han sido tratadas previamente, es un síntoma importante de una posible recidiva (Portenoy et al 1994).

Dolor por cáncer de pulmón

Incluso en ausencia de afectación de la pared torácica o de la pleura parietal, los tumores pulmonares pueden provocar un síndrome de dolor visceral. En una serie con un gran número de casos de pacientes con cáncer de pulmón, el dolor fue unilateral en el 80% de casos, y bilateral en el 20% restante. Entre los pacientes con tumores hiliares, se describió el dolor hacia el esternón o la escápula. Los tumores de los lóbulos superior e inferior irradiaron el dolor al hombro y a la parte inferior del tórax, respectivamente (Marangoni et al 1993, Marino et al 1986). Como se ha mencionado previamente, los cánceres de pulmón precoces pueden generar dolor facial ipsolateral (Capobianco 1995, Des Prez & Freemon 1983, Schoenen et al 1992, Shakespeare & Stevens 1996). Se ha postulado que este síndrome doloroso está generado a través de las neuronas aferentes vagales.

Otros síndromes infrecuentes de dolor visceral

El inicio súbito de dolor intenso abdominal o en el flanco puede ser provocado por una rotura no traumática de un tumor visceral. Este hecho se ha descrito con mayor frecuencia en el cáncer hepatocelular (Miyamoto et al 1991). Se ha descrito la rotura renal debida a una metástasis en el riñón por un adenocarcinoma de colon (Wolff et al 1994) y una apendicitis perforada inducida por una metástasis (Ende et al 1995). La torsión de los tumores viscerales pediculados puede producir un dolor por calambres abdominales (Andreasen & Poulsen 1997).

Síndromes dolorosos nociceptivos paraneoplásicos

Ginecomastia relacionada con tumor. Los tumores que secretan gonadotropina coriónica humana (hCG), que incluye tanto tumores benignos como malignos de los testículos (Cantwell et al 1991) y, de forma infrecuente, cánceres de otras localizaciones, pueden estar asociados con una sensibilidad crónica en las mamas o ginecomastia. Aproximadamente el 10% de los pacientes con cáncer de testículo presentan en su inicio ginecomastia o sensibilidad mamaria, y la probabilidad de ginecomastia es superior con el aumento de los niveles de hCG (Tseng et al 1985). El dolor mamario puede ser la primera presentación de un tumor oculto.

Pénfigo paraneoplásico. El pénfigo paraneoplásico es un trastorno mucocutáneo infrecuente asociado con el linfoma no hodgkiniano y la leucemia linfocítica crónica. La entidad clínica se caracteriza por úlceras superficiales diseminadas por el cuerpo, con costras hemorrágicas en los labios, bullas conjuntivales y, de forma infrecuente, lesiones pulmonares. Característicamente, la histopatología revela hendiduras intraepiteliales y subepiteliales, y los estudios de inmunoprecipitación revelan autoanticuerpos frente a desmoplaquinas y desmogleínas (Allen & Camisa 2000).

Síndromes de dolor crónico asociados con la terapia frente al cáncer

La mayoría de dolores relacionados con el tratamiento se encuentran provocados por procedimientos que lesionan los tejidos. Estos dolores son agudos, predecibles y autolimitados. Los síndromes de dolor crónico relacionados con el tratamiento se encuentran asociados tanto con una

complicación nociceptiva persistente de un tratamiento invasivo (p. ej., un absceso posquirúrgico) como, con mayor frecuencia, con una lesión nerviosa. En ciertos casos, estos síndromes se presentan mucho tiempo después de que el tratamiento haya finalizado, provocando dificultades en el diagnóstico diferencial entre la recidiva de la enfermedad y la complicación del tratamiento.

Síndromes de dolor posquimioterapia

Neuropatía periférica dolorosa crónica. Aunque la mayoría de pacientes que desarrollan una neuropatía periférica debida a terapia citotóxica mejoran de forma gradual, algunos de ellos desarrollan un dolor persistente. En particular, la neuropatía periférica asociada al cisplatino puede continuar progresando meses después del cese del tratamiento, y puede persistir durante meses o años (LoMonaco et al 1992). Este hecho es menos frecuente con la vincristina y el paclitaxel (Hilkens et al 1996). Las características de este síndrome doloroso se describieron anteriormente.

Necrosis avascular (aséptica) de la cabeza femoral o humeral. La necrosis avascular de la cabeza femoral o humeral puede presentarse tanto de forma espontánea como por una complicación del tratamiento continuo o intermitente con corticoides. La osteonecrosis puede ser unilateral o bilateral. La afectación de la cabeza femoral es más frecuente, y suele provocar dolor en la cadera, el muslo o la rodilla. La afectación de la cabeza humeral se presenta, habitualmente, como dolor en el hombro, parte superior del brazo o en el codo. El dolor está exacerbado por el movimiento, y aliviado con el descanso. Puede existir sensibilidad local sobre la articulación, aunque este hecho no es universal. El dolor precede, generalmente, de semanas a meses a los cambios radiológicos; la gammagrafía ósea y la RM son procedimientos diagnósticos sensibles y complementarios. El tratamiento precoz consiste en analgésicos, disminución o cese de la terapia con esteroides y, en ocasiones, cirugía. Con la destrucción progresiva del hueso puede ser necesaria una prótesis articular.

Plexopatía. La plexopatía braquial o lumbosacra puede seguir a la infusión de cisplatino en la arteria ilíaca (Castellanos et al 1987) o en la arteria axilar (Kahn et al 1989), respectivamente. Los pacientes afectados desarrollan dolor, debilidad y parestesias a las 48 horas de la infusión. Se considera que el mecanismo para este síndrome se debe a la lesión de los pequeños vasos y al infarto del plexo nervioso. El pronóstico de la recuperación neurológica se desconoce.

Fenómeno de Raynaud. Entre los pacientes con tumores de células germinales tratados con cisplatino, vinblastina o bleomicina, se observa un fenómeno de Raynaud persistente en el 20-30% de casos (Aas et al 1990, Gerl 1994). Este efecto también se ha observado en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello tratados con una combinación de cisplatino, vincristina y bleomicina (Kukla et al 1982). Los estudios fisiopatológicos han demostrado que la hiperreactividad en el sistema nervioso simpático central provoca una reducción en la función de las células del músculo liso en las arteriolas terminales (Hansen et al 1990).

Dolor crónico asociado con la terapia hormonal

Ginecomastia con la terapia hormonal para el cáncer de próstata. La ginecomastia crónica y la sensibilidad de la mama son complicaciones frecuentes de las terapias antiandrogénicas para el cáncer de próstata. La incidencia de este síndrome varía según los fármacos; se asocia con frecuencia con el dietilestilbestrol y la bicalutamida, es menos frecuente con la flutamida y la ciproterona, y es rara en los pacientes que reciben tratamiento con agonistas del LHRF. La ginecomastia en los pacientes ancianos debe ser distinguida del tumor de mama primario o de un cáncer secundario en la mama (Ramamurthy & Cooper 1991).

Síndromes dolorosos crónicos posquirúrgicos

Una incisión quirúrgica casi en cualquier sitio puede acabar en dolor crónico. Aunque el dolor persistente se presenta ocasionalmente tras una nefrectomía, esternotomía, craneotomía, disección inguinal y otros procedimientos, estos síndromes dolorosos no están bien descritos en la población oncológica. En contraste, diferentes síndromes están actualmente bien reconocidos como secuelas de procedimientos quirúrgicos específicos. El mecanismo subyacente de dolor que predomina en estos síndromes es neuropático, como resultado de la lesión de nervios periféricos o plexos.

Síndromes dolorosos por cirugía mamaria. El dolor crónico de intensidad variable es una secuela frecuente de la cirugía del cáncer de mama. Aunque se ha descrito que existe dolor crónico posteriormente a cualquier procedimiento quirúrgico sobre la mama (desde la nodulectomía hasta la mastectomía radical), es más frecuente después de los procedimientos que implican la realización de una disección axilar (Maunsell et al 1993). Éste es un síndrome doloroso frecuente después de la disección linfática axilar, que se presenta en el 30-70% de pacientes (Carpenter et al 1998).

El dolor se caracteriza habitualmente como una molestia constrictiva y de quemazón que se localiza en la porción medial del brazo, axila y porción anterior de la pared torácica. El dolor puede iniciarse de forma inmediata o tardíamente meses después de la cirugía. La historia natural de esta entidad parece ser variable, y pueden ser cursos tanto subagudos como crónicos (Ernst et al 2002). El inicio del dolor después de los 18 meses de la cirugía es infrecuente y, en este caso, es aconsejable una exploración cuidadosa para excluir una enfermedad recidivante de la pared torácica. En la exploración, con frecuencia, existe un área de pérdida de sensibilidad dentro de la región dolorosa (Van Dam et al 1993). La cronicidad del dolor se relaciona con la intensidad del dolor posquirúrgico inmediato (Stevens et al 1995, Tasmuth et al 1996), con las complicaciones posquirúrgicas y con el posterior tratamiento con quimioterapia y radioterapia (Tasmuth et al 1995).

El dolor de la cirugía mamaria se encuentra asociado, con mayor frecuencia, con la neuropraxia del nervio intercostobraquial durante el proceso de la disección de los ganglios linfáticos axilares (linfadenectomía) (Bratschi & Haller 1990, Van Dam et al 1993, Vecht et al 1989). Existe una notable variación anatómica en el tamaño y la distribución del nervio intercostobraquial, lo cual puede representar cierta variabilidad en la distribución del dolor observado en los pacientes con esta entidad (Assa 1974).

El riesgo y la intensidad del dolor se correlaciona positivamente con el número de ganglios linfáticos extirpados y se correlaciona de forma inversa con la edad. Existen datos conflictivos sobre si la preservación del nervio intercostobraquial durante la disección linfática axilar puede reducir la incidencia de este fenómeno (Salmon et al 1998, Temple & Ketcham 1985). La incidencia se reduce cuando la disección axilar se evita, ya sea mediante la excisión del ganglio centinela sin linfadenectomía axilar (Baron et al 2002) o cuando los ganglios son irradiados sin linfadenectomía (Albrecht et al 2002).

Este síndrome debe diferenciarse del hombro congelado posmastectomía, del síndrome del espacio axilar y de la celulitis de la mama. En ciertos casos de dolor posterior a la cirugía mamaria, puede palparse un punto gatillo en la axila o en la pared torácica.

Dolor después de la disección radical del cuello. El dolor locorregional de larga duración después de una disección radical del cuello es infrecuente (Talmi et al 2000). Se han identificado diversos tipos de dolor después de una disección cervical radical. Puede desarrollarse un dolor neuropático persistente semanas a meses después de una lesión quirúrgica del plexo cervical. La tirantez, conjuntamente con disestesias urentes o lancinantes en el área de pérdida sensorial son los síntomas característicos. De forma más frecuente, el dolor crónico puede proce-

der del desequilibrio musculoesquelético en la cintura escapular posteriormente a la exéresis quirúrgica de los músculos del cuello (Talmi et al 2000). Este síndrome, similar al síndrome del hombro caído (Swift & Nichols 1984), puede estar complicado por el desarrollo de un síndrome de compresión torácica o de atrapamiento del nervio supraescapular, con debilidad selectiva y atrofia de los músculos supraespinoso e infraespinoso.

El dolor progresivo en los pacientes que se han sometido a una disección radical cervical puede significar la presencia de un tumor recurrente o una infección de partes blandas. Estas lesiones pueden ser difíciles de diagnosticar en los tejidos lesionados por la radiación o la cirugía. Puede precisarse la realización de TC o RM repetidas para excluir la recidiva tumoral. El tratamiento empírico con antibióticos es una opción que se debe considerar (Bruera & MacDonald 1986).

Dolor postoracotomía. Existen dos grandes estudios sobre el dolor posterior a la toracotomía (Kanner et al 1982, Keller et al 1994). En el primero de ellos (Kanner et al 1982), se identificaron tres grupos:

1. El más amplio (63%) presentaba pacientes con dolor posquirúrgico prolongado que se reducía a los 2 meses después de la cirugía. El dolor recurrente que aparecía después de la resolución del dolor posquirúrgico se debía, habitualmente, a una neoplasia.
2. Un segundo grupo (16%) experimentó dolor que persistió después de la toracotomía y aumentó de intensidad durante el período de seguimiento. La recidiva local de la enfermedad y la infección fueron las causas más frecuentes del aumento del dolor.
3. Un último grupo presentó un prolongado período de dolor estable o en franca disminución, que se resolvió gradualmente en un máximo de 8 meses. Este dolor no se asoció con la recidiva tumoral.

Globalmente, el desarrollo de dolor posterior a la toracotomía de forma tardía o en aumento se debió a un tumor recurrente o persistente en más del 95% de los pacientes. Este hallazgo fue corroborado en un estudio más reciente que registró a 238 pacientes consecutivos que se sometieron a toracotomía, y en los que se identificó dolor recidivante en 20 de ellos; en todos se observó que presentaban un nuevo crecimiento tumoral (Keller et al 1994).

Los pacientes con dolor recurrente o en aumento después de una toracotomía deben ser explorados cuidadosamente, con preferencia mediante TC torácica (Fig. 70.13) o RM. La radiografías de tórax son insuficientes para evaluar la enfermedad torácica recidivante. En algunos pacientes, el dolor posterior a la toracotomía parece estar provocado por una banda muscular tirante en el interior de la región escapular. En estos casos, el dolor puede ser tratable mediante la inyección local en el punto doloroso de un anestésico local (Hamada et al 2000).

Hombro congelado posquirúrgico. Los pacientes con dolor postoracotomía o dolor posmastectomía presentan el riesgo de desarrollar un hombro congelado (Maunsell et al 1993). Esta lesión puede llegar a convertirse en un foco de dolor independiente, principalmente si se complica con una distrofia simpática refleja. La adecuada analgesia postoperatoria y la movilización activa de la articulación de forma precoz después de la cirugía son necesarias para evitar estos problemas.

Síndromes de dolor fantasma. El dolor del miembro fantasma se percibe como un dolor procedente de una extremidad amputada, como si esta extremidad estuviera todavía formando parte del cuerpo. El dolor fantasma es experimentado por el 60-80% de los pacientes sometidos a una amputación de una extremidad, aunque únicamente es intenso en, aproximadamente, el 5-10% de los casos (Nikolajsen & Jensen 2000). La incidencia de dolor fantasma es significativamente superior en los pacientes con un dolor de larga evolución previo a la amputación de la extremidad y en los que presentan dolor el día previo a la amputación (Nikolajsen et al 1997a). Los pacientes que presentaron dolor previo a la amputación pueden experimentar dolor fantasma que simula al dolor previo (Katz & Melzack 1990). El dolor fantasma es más prevalente después de amputaciones relacionadas con un tumor, que tras las amputaciones traumáticas; la quimioterapia postoperatoria es un factor de riesgo adicional (Smith & Thompson 1995). El dolor fantasma puede aumentar inicialmente, y luego disminuir lentamente con el tiempo. Existe una creciente evidencia de que el bloqueo neural prequirúrgico o el posquirúrgico reducen la incidencia del dolor del miembro fantasma durante el primer año después de la amputación (Katz 1997, Nikolajsen et al 1997b).

Algunos pacientes presentan una remisión parcial espontánea del dolor. La recidiva del dolor después de esta remisión o el inicio tardío del dolor en un miembro fantasma previamente indoloro, sugiere la apa-

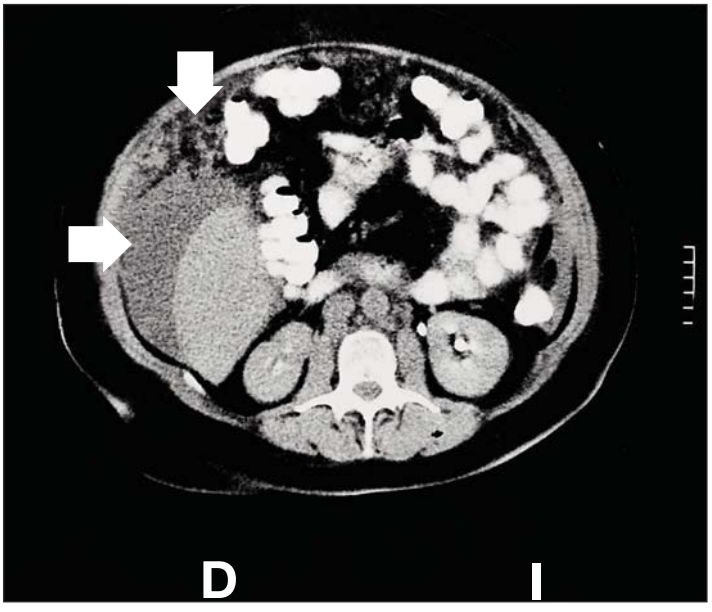


Fig. 70.12•TC abdominal de una mujer de 66 años de edad con cáncer de ovario en estadio IV. La flecha superior indica áreas de engrosamiento e infiltración peritoneal. La flecha horizontal indica líquido ascítico en la zona lateral del lóbulo inferior del hígado.

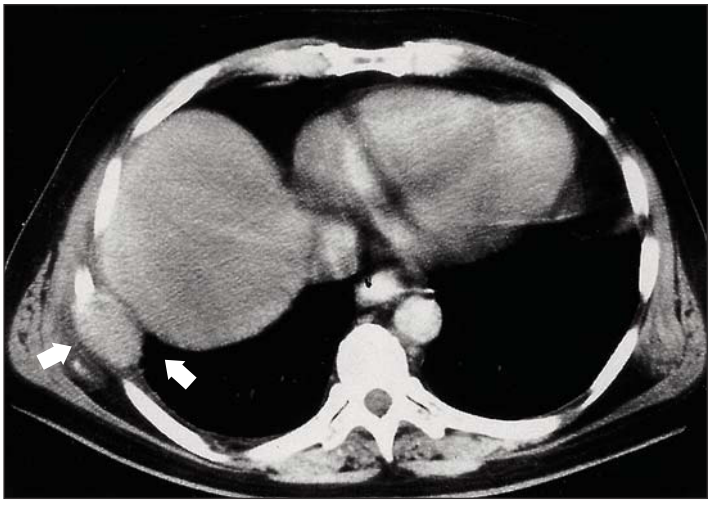


Fig. 70.13•TC torácico de un varón de 55 años que presentó un dolor recidivante en la pared torácica izquierda 9 meses después de una lobectomía superior derecha por un carcinoma escamoso de pulmón. Se observa una recidiva en la pared torácica con destrucción costal y con una masa en las partes blandas (*flechas*).

rición de una lesión más proximal, incluyendo la recidiva de la neoplasia (Chang et al 1997).

Los síndromes de dolor fantasma se han descrito también después de otros procedimientos quirúrgicos. El dolor de la mama fantasma después de una mastectomía, que se presenta en el 15-30% de pacientes (Kroner et al 1989), parece estar también relacionado con la presencia de dolor prequirúrgico (Kroner et al 1989). El dolor tiende a iniciarse en la región del pezón, y luego se extiende a la totalidad de la mama. El carácter de este dolor es variable, y puede ser lancinante, continuo o intermitente (Kroner et al 1989). Un síndrome de dolor del ano fantasma se presenta, aproximadamente, en el 15% de pacientes sometidos a una resección abdominoperineal del recto (Boas et al 1993). El dolor del ano fantasma puede desarrollarse tanto en el período posquirúrgico precoz o después de un período de latencia de meses a años. El dolor de inicio tardío se asocia casi siempre con una recidiva tumoral (Boas et al 1993). También se han descrito raros casos de dolor de vejiga fantasma después de una cistectomía, y dolor de ojo fantasma después de una enucleación.

Dolor en el muñón. El dolor en el muñón se presenta en la zona de la cicatriz quirúrgica varios meses a años después de una amputación (Davis 1993). Normalmente, es el resultado del desarrollo de un neuroma en el lugar de la resección nerviosa. Este dolor se caracteriza por disestesias urentes o lancinantes que, con frecuencia, se encuentran exacerbadas por los movimientos o la presión, y se bloquean por la administración de un anestésico local.

Mialgia posquirúrgica del suelo pélvico. El traumatismo quirúrgico en el suelo pélvico puede provocar una mialgia residual en el suelo de la pelvis que (como el síndrome neoplásico descrito previamente) mimetiza la también denominada mialgia a tensión (Sinaki et al 1977). El riesgo de recidiva de la enfermedad asociado a esta entidad se desconoce, y su historia natural no se ha definido. En los pacientes que se han sometido a una resección anorrectal, esta entidad debe ser diferenciada del síndrome del ano fantasma (véase anteriormente).

Síndromes de dolor crónico postirradiación

El dolor crónico como complicación de la radioterapia tiende a presentarse tardíamente en el curso de la enfermedad del paciente. Estos síndromes deben diferenciarse siempre del tumor recidivante.

Plexopatías braquial y lumbosacra inducidas por radiación. Las plexopatías lumbosacra y braquial inducidas por radiación han sido descritas previamente (véase anteriormente).

Mielopatía crónica por radiación. La mielopatía crónica por radiación es una complicación tardía de la irradiación de la médula espinal. El período de latencia es altamente variable, aunque con mayor frecuencia es de 12-14 meses. La forma de presentación más frecuente es la mielopatía transversa parcial en el nivel cervicotorácico, en ocasiones con un patrón de Brown-Séquard (Schultheiss & Stephens 1992). Los síntomas sensitivos, que incluyen dolor, preceden clásicamente al desarrollo de una alteración progresiva de la función motora y autónoma. El dolor se caracteriza por una disestesia urente localizada en el área de lesión de la médula espinal o por debajo de la misma.

Los estudios de diagnóstico por la imagen, principalmente la RM, son de gran importancia para descartar metástasis epidurales y demostrar la naturaleza y extensión de una patología medular intrínseca, que podría incluir atrofia, inflamación o siringomielia. En la RM los signos de mielitis por radiación incluyen señales de elevada intensidad en las imágenes potenciadas en T2 o con gadolinio en las imágenes potenciadas en T1 (Alfonso et al 1997, Koheler et al 1996). El curso de la mielopatía crónica por radiación se caracteriza por una progresión estable durante meses, seguida de una fase posterior de lenta progresión o estabilización.

Enteritis y proctitis crónicas posradiación. La proctocolitis y la enteritis crónica se presentan como una complicación tardía en el 2-10% de los pacientes que se someten a radioterapia pélvica o abdominal (Nussbaum et al 1993). El recto y el rectosigma se encuentran afectados con mayor frecuencia que el intestino delgado, un patrón que puede estar relacionado con la fijación retroperitoneal de las estructuras anteriores. El período de latencia es variable (3 meses a 30 años) (Nussbaum et al 1993). La lesión crónica por radiación en el recto puede presentarse como una proctitis (con diarrea sanguinolenta, tenesmo y dolor en calambres), como una obstrucción debida a la formación de estenosis o como fístulas vesicales o vaginales. La lesión por radiación del intestino delgado provoca, de forma clásica, dolor abdominal cólico, el cual puede asociarse con náuseas crónicas o malabsorción. Los estudios con bario pueden demostrar un segmento del intestino de carácter tubular estrecho que se asemeja a la enfermedad de Crohn o a la colitis isquémica. La endoscopia y la biopsia pueden ser necesarias para distinguir las lesiones sospechosas de un cáncer recidivante.

Cistitis por radiación. La radioterapa utilizada en el tratamiento de los tumores de los órganos pélvicos (próstata, vejiga, colon/recto, útero, ovario y vagina/vulva) puede producir una cistitis crónica por radiación (Pérez et al 1999). La última secuela de la lesión por radiación en la vejiga puede oscilar desde unos síntomas irritativos temporales durante la micción de carácter leve, y hematuria asintomática, hasta complicaciones más graves como hematuria franca, alteración de la función vesical, incontinencia persistente y formación de fístulas. La presentación clínica puede incluir frecuencia, urgencia, disuria, hematuria, incontinencia, hidronefrosis, neumaturia y fecaluria.

Dolor por linfedema. Un tercio de los pacientes con linfedema como complicación de un cáncer de mama o de su tratamiento experimentan dolor y tirantez en el brazo (Newman et al 1996). Algunos pacientes desarrollan síndromes de atrapamiento nervioso del túnel carpiano o del plexo braquial. El dolor creciente o intenso en un brazo con linfedema es muy sugestivo de invasión tumoral del plexo braquial.

Síndrome del perineo quemante. La molestia perineal persistente es una complicación tardía poco frecuente de la radioterapia pélvica. Tras una latencia de 6-18 meses, el dolor quemante puede desarrollarse en la región perianal; el dolor puede extenderse anteriormente e implicar a la vagina o al escroto (Minsky & Cohen 1988). En los pacientes sometidos a una resección abdominopélvica, el dolor del ano fantasma y la recidiva tumoral, son los diagnósticos diferenciales mayores.

Osteorradionecrosis. La osteorradionecrosis es otra complicación tardía de la radioterapia. La necrosis ósea, que se presenta como resultado de una endarteritis obliterante, puede provocar un dolor focal. La rotura del tejido suprayacente puede presentarse de forma espontánea como resultado de un traumatismo, como una extracción dentaria o un traumatismo en la dentadura (Epstein et al 1997). El desarrollo tardío de una úlcera dolorosa debe ser diferenciado de la recidiva tumoral.

DOLOR IRRUPTIVO

Las exacerbaciones transitorias de dolor intenso sobre un dolor basal o moderado, o incluso de menor intensidad, pueden ser descritas como «dolor irruptivo» (Portenoy & Hagen 1990). Los dolores irruptivos son frecuentes tanto en los estados dolorosos agudos como crónicos. Estas exacerbaciones pueden estar desencadenadas por acciones voluntarias del paciente (denominadas también dolores incidentales), como movimiento, micción, tos o defecación, o por sucesos involuntarios, como la distensión abdominal. Las fluctuaciones espontáneas en la intensidad del dolor pueden presentarse también sin una causa precipitante identificable.

Los dolores irruptivos deben distinguirse de las exacerbaciones de dolor asociadas con la falta de respuesta a la analgesia. El «fallo del final

de dosis» (de la analgesia) se observa con frecuencia cuando descienden los niveles terapéuticos de la analgesia. Este fenómeno se observa, con mayor frecuencia, cuando el intervalo entre las dosis programadas supera la duración conocida de la acción de los analgésicos de vida media corta. Puesto que existen unas notables diferencias interindividuales en el metabolismo y la excreción de los fármacos, ciertos analgésicos que pueden presentar de forma típica una duración de la acción de 4 horas, pueden ser eficaces únicamente durante 2-3 horas en ciertos individuos. De forma similar, la variabilidad en la duración del efecto analgésico se observa en las preparaciones de acción prolongada, como la morfina oral o el fentanilo transdérmico. El fallo del final de dosis se soluciona mediante la modificación de la dosis o de la programación de las mismas.

Síndromes de dolor irruptivo

Las exacerbaciones del dolor representan un fenómeno heterogéneo. El enfoque clínico a estos problemas se encuentra influido por el mecanismo subyacente específico. Por este motivo, es útil, definir el síndrome de dolor progresivo específico:

- Dolor somático relacionado con el movimiento (voluntario e involuntario).
- Dolor somático no relacionado con el movimiento.
- Dolor neuropático relacionado con el movimiento (voluntario e involuntario).
- Dolor neuropático no relacionado con el movimiento.
- Dolores viscerales, voluntarios.
- Dolores viscerales, no voluntarios.

Dolor somático progresivo relacionado con el movimiento

Movimiento voluntario. Este es el mecanismo más frecuente de dolor irruptivo. Se observa, con mayor frecuencia, cuando el dolor asociado con las metástasis esqueléticas se encuentra exacerbado por el movimiento. Este hecho es particularmente frecuente cuando se encuentran afectados el esqueleto axial y los huesos que soportan peso; estos episodios son, por lo general, predecibles. El lugar de la afectación por la enfermedad influye en el tipo de movimiento voluntario que produce dolor:

- El dolor asociado con metástasis vertebrales, pélvicas o femorales puede estar exacerbado por la deambulación.
- El dolor de la cintura escapular o de las metástasis humerales puede estar exacerbado por la extensión o caída de los brazos.
- El dolor de las metástasis costales puede estar exacerbado por la respiración profunda.

Con frecuencia, esta clase de dolor irruptivo puede evitarse o modificarse mediante analgesia preventiva, ortesis, estabilización ósea o modificación del movimiento.

Movimiento involuntario. Los movimientos involuntarios (p. ej., reír, estornudar, toser o las mioclonías) pueden exacerbar también el dolor del esqueleto. La naturaleza espontánea e impredecible de estos episodios evita, frecuentemente, la analgesia preventiva y el tratamiento debe orientarse hacia la posibilidad de reducir la frecuencia del desencadenante involuntario.

Dolor somático irruptivo no relacionado con el movimiento

Ocasionalmente, las estructuras somáticas pueden producir, de forma espontánea, una exacerbación transitoria del dolor no relacionada con el movimiento. En el marco del dolor oncológico, éste es un fenómeno relativamente infrecuente. El síndrome mejor conocido es el de los calambres musculares (Siegal 1991, Steiner & Siegal 1989). Los calambres musculares implican una exacerbación focal transitoria de dolor relacionada con un cambio en el tono muscular, pero sin implicar, necesariamente, un movimiento.

Dolor irruptivo neuropático relacionado con el movimiento

Los dolores neuropáticos son frecuentes en los pacientes. Debido a la proximidad de estructuras nerviosas y somáticas, los dolores neuropáticos se encuentran, con frecuencia, exacerbados por movimientos voluntarios e involuntarios.

Movimiento voluntario. El dolor neuropático asociado a la compresión de estructuras nerviosas (p. ej., plexo braquial, plexo lumbosacro, médula espinal y raíces nerviosas) se encuentra frecuentemente exacerbado por actividades voluntarias específicas. De hecho, estas asociaciones son, a menudo, importantes en el diagnóstico clínico. Por ejemplo, el dolor de espalda que se encuentra exacerbado por la posición de decúbito sugiere una compresión epidural de la médula o de las raíces nerviosas (Helweg-Larsen & Sorenser 1994); y la cefalea que se exacerba mediante la posición encorvada o la maniobra de Valsalva sugiere un aumento de la presión intracraneal (Jaeckle 1993).

Movimiento involuntario. La tos y los estornudos son movimientos involuntarios que generan una maniobra de Valsalva (Suwanwela et al 1994). Las maniobras de Valsalva pueden desencadenar elevaciones transitorias de la presión intracraneal denominadas «ondas meseta». En los pacientes con tumores cerebrales, estas ondas meseta pueden estar asociadas con cortos períodos de cefaleas intensas, náuseas, vómitos, fotofobia, letargia y déficit neurológicos transitorios (Hayashi et al 1991, Matsuda et al 1979). Ocasionalmente, estas ondas meseta producen síndromes de herniación que amenazan la vida (Hayashi et al 1992, Matsuda et al 1979). De forma similar, entre los pacientes con compresión de la médula espinal, los cambios transitorios de presión pueden exacerbar un dolor de espalda o un dolor radicular.

Dolor irruptivo neuropático no relacionado con el movimiento

Los episodios transitorios de dolor urente o lancinante espontáneo son una manifestación de los síndromes de dolor neuropático. La frecuencia de las exacerbaciones de dolor es muy variable, desde algunos cientos de episodios de breves dolores lancinantes diarios, hasta episodios infrecuentes que varían de semanas a meses entre los episodios (Portenoy & Hagen 1990). Los dolores neuropáticos lancinantes son, con frecuencia, de muy breve duración; esta característica presenta implicaciones terapéuticas debido a que es probable que la analgesia no surja efecto hasta después de que el dolor se haya resuelto y, por ello, es probable que no sea eficaz. Esta clase de dolor precisa, con frecuencia, una terapia preventiva para disminuir la frecuencia y gravedad de los episodios.

Dolores irruptivos viscerales

Los nociceptores viscerales responden principalmente a estímulos nociceptivos mecánicos y químicos. Funcionalmente, existe evidencia para tres clases de aferencias viscerales: aferencias mecanosensitivas de bajo umbral que responden a la distensión y a la contracción; aferencias quimiosensitivas específicas, y aferencias mecanosensitivas de umbral elevado (Janig 1996).

Movimiento voluntario. La iniciación de la actividad de ciertos órganos viscerales se encuentra influida por la actividad voluntaria: este hecho es cierto para la actividad del tracto gastrointestinal superior asociada a la deglución y a la digestión, a la micción, a la defecación y al clímax sexual (masculino y femenino). Los dolores viscerales transitorios iniciados por la actividad voluntaria pueden beneficiarse de terapias preventivas o terapias específicas dirigidas contra el mecanismo subyacente.

Movimiento involuntario. La motilidad visceral es, habitualmente, espontánea y, con frecuencia, no relacionada con ninguna actividad voluntaria. Las contracciones musculares espontáneas de los órganos huecos provocan, con frecuencia, exacerbaciones de dolor transitorio paroxísticas. El dolor de este tipo es generado, frecuentemente, por esófago, intestinos, vesícula y vejiga urinaria. La obstrucción o inflamación de cualquier víscera hueca puede generar dolores paroxísticos asociados con la contracción muscular espontánea.

CONCLUSIÓN

La valoración adecuada es una condición previa necesaria para el tratamiento eficaz del dolor. En la población con cáncer, la valoración debe reconocer la relación dinámica entre el síntoma, la enfermedad y las preocupaciones mayores relacionadas con la calidad de vida. La identificación del síndrome y las conclusiones sobre la fisiopatología del dolor son elementos útiles que pueden simplificar esta compleja tarea.

Bibliografía

Aass N, Kaasa S, Lund E et al 1990 Long-term somatic side-effects and morbidity in testicular cancer patients. British Journal of Cancer 61(1):151–155

Abrey L E 2002 Leptomeningeal neoplasms. Current Treatment Options in Neurology 4(2):147–156

Agency for Health Care Policy and Research 1992 Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Acute Pain Management Panel. US Department of Health and Human Services, Washington DC

Agency for Health Care Policy and Research 1994 Management of cancer pain: adults. Cancer Pain Guideline Panel. American Family Physician 49(8):1853–1868

Ahmad A, Barrington S, Maisey M et al 1999 Use of positron emission tomography in evaluation of brachial plexopathy in breast cancer patients. British Journal of Cancer 79(3–4):478–482

Aki F T, Tekin M I, Ozen H 1996 Gynecomastia as a complication of chemotherapy for testicular germ cell tumors. Urology 48(6):944–946

Alberts D S, Garcia D J 1997 Safety aspects of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cancer. Drugs 54(Suppl 4):30–35

Albertyn L E, Croft G, Kuss B et al 1992 The perivertebral collar – a new sign in lymphoproliferative malignancies. Australasian Radiology 36(3):214–218

Albrecht M R, Zink K, Busch W et al 2002 [Dissection or irradiation of the axilla in postmenopausal patients with breast cancer? Long-term results and long-term effects in 655 patients]. Strahlentherapie und Onkologie 178(9):510–516

Alfonso E R, De Gregorio M A, Mateo P et al 1997 Radiation myelopathy in over-irradiated patients: MR imaging findings. European Radiology 7(3):400–404

Allen C M, Camisa C 2000 Paraneoplastic pemphigus: a review of the literature. Oral Diseases 6(4):208–214

Almadrones L, Yerys C 1990 Problems associated with the administration of intraperitoneal therapy using the Port-A-Cath system. Oncology Nursing Forum 17(1):75–80

Andreasen D A, Poulsen J 1997 [Intra-abdominal torsion of the testis with seminoma (see comments)]. Ugeskrift for Laeger 159(14):2103–2104

Ang K K, Stephens L C 1994 Prevention and management of radiation myelopathy. Oncology (Huntingt) 8(11):71–76; discussion 78, 81–82

Assa J 1974 The intercostobrachial nerve in radical mastectomy. Journal of Surgical Oncology 6(2):123–126

Au E, Loprinzi C L, Dhodapkar M et al 1994 Regular use of a verbal pain scale improves the understanding of oncology inpatient pain intensity. Journal of Clinical Oncology 12(12):2751–2755

Averbach A M, Sugarbaker P H 1995 Recurrent intraabdominal cancer with intestinal obstruction. International Surgery 80(2):141–146

Balm M, Hammack J 1996 Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors [see comments]. Archives of Neurology 53(7):626–632

Baron R H, Fey J V, Raboy S et al 2002 Eighteen sensations after breast cancer surgery: a comparison of sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. Oncology Nursing Forum 29(4):651–659

Barron K D, Hirano A, Araki S et al 1959 Experience with metastatic neoplasms involving the spinal cord. Neurology 9:91–100

Beatrous T E, Choyke P L, Frank J A 1990 Diagnostic evaluation of cancer patients with pelvic pain: comparison of scintigraphy, CT, and MR imaging [see comments]. AJR American Journal of Roentgenology 155(1):85–88

Berger M S, Cooley M E, Abrahm J L 1995 A pain syndrome associated with large adrenal metastases in patients with lung cancer. Journal of Pain and Symptom Management 10(2):161–166

Boas R A, Schug S A, Acland R H 1993 Perineal pain after rectal amputation: a 5-year follow-up. Pain 52(1):67–70

Bona R D 2003 Central line thrombosis in patients with cancer. Current Opinion in Pulmonary Medicine 9(5):362–366

Bookbinder M, Coyle N, Kiss M et al 1996 Implementing national standards for cancer pain management: program model and evaluation. Journal of Pain and Symptom Management 12(6):334–347

Boyle D M, Engelking C 1995 Vesicant extravasation: myths and realities. Oncology Nursing Forum 22(1):57–67

Brady A M 1996 Management of painful paraneoplastic syndromes. Hematology/Oncology Clinics of North America 10(4):801–809

Bratschi H U, Haller U 1990 [Significance of the intercostobrachial nerve in axillary lymph node excision]. Geburtshilfe Frauenheilkunde 50(9):689–693

Brescia F J, Portenoy R K, Ryan M et al 1992 Pain, opioid use, and survival in hospitalized patients with advanced cancer. Journal of Clinical Oncology 10(1):149–155

Bruera E, MacDonald N 1986 Intractable pain in patients with advanced head and neck tumors: a possible role of local infection. Cancer Treatment Reports 70(5):691–692

Burihan E, de Figueiredo L F, Francisco J Jr et al 1993 Upper-extremity deep venous thrombosis: analysis of 52 cases. Cardiovascular Surgery 1(1):19–22

Cantwell B M, Richardson P G, Campbell S J 1991 Gynaecomastia and extragonadal symptoms leading to diagnosis delay of germ cell tumours in young men [see comments]. Postgraduate Medical Journal 67(789):675–677

Capobianco D J 1995 Facial pain as a symptom of nonmetastatic lung cancer. Headache 35(10):581–585

Caraceni A, Portenoy R K 1999 An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. Pain 82(3):263–274

Carpenter J S, Andrykowski M A, Sloan P et al 1998 Postmastectomy/postlumpectomy pain in breast cancer survivors. Journal of Clinical Epidemiology 51(12):1285–1292

Cartwright P D, Hesse C, Jackson A O 1993 Myoclonic spasms following intrathecal diamorphine. Journal of Pain and Symptom Management 8(7):492–495

Cascino T L, Kori S, Krol G et al 1983 CT of the brachial plexus in patients with cancer. Neurology 33(12):1553–1557

Castellanos A M, Glass J P, Yung W K 1987 Regional nerve injury after intra-arterial chemotherapy. Neurology 37(5):834–837

Chad D A, Bradley W G 1987 Lumbosacral plexopathy. Seminars in Neurology 7(1):97–107

Chang V T, Tunkel R S, Pattillo B A et al 1997 Increased phantom limb pain as an initial symptom of spinal-neoplasia [published erratum appears in Journal of Pain and Symptom Management 1997 14(3):135]. Journal of Pain and Symptom Management 13(6):362–364

Cherny N I, Catane R 1995 Professional negligence in the management of cancer pain. A case for urgent reforms [editorial; comment]. Cancer 76(11):2181–2185

Cherny N J, Chang V, Frager G et al 1995 Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: a survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. Cancer 76(7):1283–1293

Chrisp P, Goa K L 1991 Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical use in sex hormone-related conditions. Drugs 41(2):254–288

Cleeland C S, Gonin R, Baez L et al 1997 Pain and treatment of pain in minority patients with cancer. The Eastern Cooperative Oncology Group Minority Outpatient Pain Study. Annals of Internal Medicine 127(9):813–816

Clouston P D, DeAngelis L M, Posner J B 1992 The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. Annals of Neurology 31(3):268–273

Collie D A, Brush J P, Lammie G A et al 1999 Imaging features of leptomeningeal metastases. Clinical Radiology 54(11):765–771

Constans J P, de Divitiis E, Donzelli R et al 1983 Spinal metastases with neurological manifestations. Review of 600 cases. Journal of Neurosurgery 59(1):111–118

Cooper N 2002 Evidence-based lumbar puncture: best practice to prevent headache. Hospital Medicine 63(10):598–599

Coukell A J, Markham A 1998 Pamidronate. A review of its use in the management of osteolytic bone metastases, tumour-induced hypercalcaemia and Paget's disease of bone. Drugs and Aging 12(2):149–168

Dalmau J O, Posner J B 1997 Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. Seminars in Oncology 24(3):318–328

Dalmau J, Graus F, Marco M 1989 'Hot and dry foot' as initial manifestation of neoplastic lumbosacral plexopathy. Neurology 39(6):871–872

Davis R W 1993 Phantom sensation, phantom pain, and stump pain. Archives of Physical and Medical Rehabilitation 74(1):79–91

De Castro M D, Meynadier M D, Zenz M D 1991 Regional opioid analgesia. Kluwer, Dordrecht

Des Prez R D, Freemon F R 1983 Facial pain associated with lung cancer: a case report. Headache 23(1):43–44

Desta K, O'Shaughnessy M, Milling M A 1994 Non-Hodgkin's lymphoma presenting as median nerve compression in the arm. Journal of Hand Surgery [Br] 19(3):289–291

Donnelly S, Walsh D 1995 The symptoms of advanced cancer. Seminars in Oncology 22(2 Suppl 3):67–72

Dulli D A, Levine R L, Chun R W et al 1987 Migrainous neurologic dysfunction in Hodgkin's disease [letter]. Archives of Neurology 44(7):689

Elomaa I, Pajunen M, Virkkunen P 1984 Raynaud's phenomenon progressing to gangrene after vincristine and bleomycin therapy. Acta Medica Scandinavica 216(3):323–326

Ende D A, Robinson G, Moulton J 1995 Metastasis-induced perforated appendicitis: an acute abdomen of rare aetiology. Australian and New Zealand Journal of Surgery 65(1):62–63

Epstein J B, Stewart K H 1993 Radiation therapy and pain in patients with head and neck cancer. European Journal of Cancer. Part B, Oral Oncology 29B(3):191–199

Epstein J, van der Meij E, McKenzie M et al 1997 Postradiation osteonecrosis of the mandible: a long-term follow-up study. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics 83(6):657–662

Ernst M F, Voogd A C, Balder W et al 2002 Early and late morbidity associated with axillary levels I–III dissection in breast cancer. Journal of Surgical Oncology 79(3):151–155; discussion 156

Esteban A, Traba A 1993 Fasciculation-myokymic activity and prolonged nerve conduction block. A physiopathological relationship in radiation-induced brachial plexopathy. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 89(6):382–391

Evans R W 1998 Complications of lumbar puncture. Neurologic Clinics 16(1):83–105

Fishman E K, Campbell J N, Kuhlman J E et al 1991 Multiplanar CT evaluation of brachial plexopathy in breast cancer. Journal of Computer Assisted Tomography 15(5):790–795

Forsyth P A, Posner J B 1993 Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. Neurology 43(9):1678–1683

Freedman D M, Henderson R C 1995 Metastatic breast carcinoma to the os calcis presenting as heel pain. Southern Medical Journal 88(2):232–234

Frenken L A, van Lier H J, Gerlag P G et al 1991 Assessment of pain after subcutaneous injection of erythropoietin in patients receiving haemodialysis. British Medical Journal 303(6797):288

Friedman J, Karesh J, Rodrigues M et al 1990 Thyroid carcinoma metastatic to the medial rectus muscle. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery 6(2):122–125

Galer B S, Portenoy R K 1991 Acute herpetic and postherpetic neuralgia: clinical features and management. Mount Sinai Journal of Medicine 58(3):257–266

Gallowitsch H J, Kresnik E, Gasser J et al 2003 F-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: a comparison to conventional imaging. Investigative Radiology 38(5):250–266

Gerard J M, Franck N, Moussa Z et al 1989 Acute ischemic brachial plexus neuropathy following radiation therapy. Neurology 39(3):450–451

Gerl A 1994 Vascular toxicity associated with chemotherapy for testicular cancer. Anticancer Drugs 5(6):607–614

Gilbert R W, Kim J H, Posner J B 1978 Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. Annals of Neurology 3(1):40–51

Gorson K C, Musaphir S, Lathi E S et al 1995 Radiation-induced malignant fibrous histiocytoma of the brachial plexus. Journal of Neuro-oncology 26(1):73–77

Graus F, Krol G, Foley K 1986 Early diagnosis of spinal epidural metastasis: correlation with clinical and radiological findings. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 5:Abstract 1047

Greenberg H S, Kim J H, Posner J B 1980 Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: results with a new treatment protocol. Annals of Neurology 8(4):361–366

Greenberg H S, Deck M D, Vikram B et al 1981 Metastasis to the base of the skull: clinical findings in 43 patients. Neurology 31(5):530–537

Grisold W, Drlicek M 1999 Paraneoplastic neuropathy. Current Opinion in Neurology 12(5):617–625

Grossman S A, Krabak M J 1999 Leptomeningeal carcinomatosis. Cancer Treatment Reviews 25(2):103–119

Grossman S A, Sheidler V R, Swedeen K et al 1991 Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain. Journal of Pain and Symptom Management 6(2):53–57

Gupta S R, Zdonczyk D E, Rubino F A 1990 Cranial neuropathy in systemic malignancy in a VA population [see comments]. Neurology 40(6):997–999

Haddad P, Thaell J F, Kiely J M et al 1976 Lymphoma of the spinal extradural space. Cancer 38(4):1862–1866

Hamada H, Moriwaki K, Shiroyama K et al 2000 Myofascial pain in patients with postthoracotomy pain syndrome. Regional Anesthesia and Pain Medicine 25(3):302–305

Hansen S W, Olsen N, Rossing N et al 1990 Vascular toxicity and the mechanism underlying Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin [see comments]. Annals of Oncology 1(4):289–292

Harrington K J, Pandha H S, Kelly S A et al 1995 Palliation of obstructive nephropathy due to malignancy. British Journal of Urology 76(1):101–107

Hayashi M, Handa Y, Kobayashi H et al 1991 Plateau-wave phenomenon (I). Correlation between the appearance of plateau waves and CSF circulation in patients with intracranial hypertension. Brain 114(Pt 6):2681–2691

Heldmann U, Myschetzky P S, Thomsen H S 1997 Frequency of unexpected multifocal metastasis in patients with acute spinal cord compression. Evaluation by low-field MR imaging in cancer patients. Acta Radiologica 38(3):372–375

Helweg-Larsen S 1996 Clinical outcome in metastatic spinal cord compression. A prospective study of 153 patients. Acta Neurologica Scandinavica 94(4):269–275

Helweg-Larsen S, Sorensen P S 1994 Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. European Journal of Cancer 30A(3):396–398

Helweg-Larsen S, Rasmusson B, Sorensen P S 1990 Recovery of gait after radiotherapy in paralytic patients with metastatic epidural spinal cord compression. Neurology 40(8):1234–1236

Helweg-Larsen S, Wagner A, Kjaer L et al 1992 Comparison of myelography combined with postmyelographic spinal CT and MRI in suspected metastatic disease of the spinal canal. Journal of Neuro-oncology 13(3):231–237

Hilkens P H, Verweij J, Stoter G et al 1996 Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel [see comments]. Neurology 46(1):104–108

Hill M E, Richards M A, Gregory W M et al 1993 Spinal cord compression in breast cancer: a review of 70 cases. British Journal of Cancer 68(5):969–973

Hillner B E, Ingle J N, Berenson J R et al 2000 American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. Journal of Clinical Oncology 18(6):1378–1391

Hung G U, Kao C H, Lin W Y et al 2000 Rapid resolution of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy after resection of a lung mass caused by xanthogranulomatous inflammation [In Process Citation]. Clinical Nuclear Medicine 25(12):1029–1030

Irani J, Fournier F, Bon D et al 1997 Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. British Journal of Urology 79(4):608–610

Jaeckle K A 1991 Nerve plexus metastases. Neurologic Clinics 9(4):857–866

Jaeckle K A 1993 Causes and management of headaches in cancer patients. Oncology (Huntingt) 7(4):27–31; discussion 31–32, 34

Jaeckle K A, Young D F, Foley K M 1985 The natural history of lumbosacral plexopathy in cancer. Neurology 35(1):8–15

Janig W 1996 Neurobiology of visceral afferent neurons: neuroanatomy, functions, organ regulations and sensations. Biological Psychology 42(1–2):29–51

Jones H M, Conces D J Jr, Tarver R D L 1993 Painful transthoracic needle biopsy: a sign of neurogenic tumor. Journal of Thoracic Imaging 8(3):230–232

Kahn C E Jr, Messersmith R N, Samuels BL 1989 Brachial plexopathy as a complication of intraarterial cisplatin chemotherapy. Cardiovascular and Interventional Radiology 12(1):47–49

Kanner R, Martini N, Foley K M 1982 Nature and incidence of postthoracotomy pain. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1:Abstract 590

Kaplan J G, DeSouza T G, Farkash A et al 1990 Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. Journal of Neuro-oncology 9(3):225–229

Katz J 1997 Prevention of phantom limb pain by regional anaesthesia. Lancet 349(9051):519–520

Katz J, Melzack R 1990 Pain 'memories' in phantom limbs: review and clinical observations. Pain 43(3):319–336

Keller S M, Carp N Z, Levy M N et al 1994 Chronic post-thoracotomy pain. Journal of Cardiovascular Surgery (Torino) 35(6 Suppl 1):161–164

Kemeny M M 1991 Continuous hepatic artery infusion (CHAI) as treatment of liver metastases. Are the complications worth it? Drug Safety 6(3):159–165

Kissel J T, Mendell J R 1996 Neuropathies associated with monoclonal gammopathies. Neuromuscular Disorders 6(1):3–18

Koehler P J, Verbiest H, Jager J et al 1996 Delayed radiation myelopathy: serial MR-imaging and pathology. Clinical Neurology and Neurosurgery 98(2):197–201

Kori S H 1995 Diagnosis and management of brachial plexus lesions in cancer patients. Oncology (Huntingt) 9(8):756–760; discussion 765

Kori S H, Foley K M, Posner J B 1981 Brachial plexus lesions in patients with cancer: 100 cases. Neurology 31(1):45–50

Kroner K, Krebs B, Skov J et al 1989 Immediate and long-term phantom breast syndrome after mastectomy: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-mastectomy breast pain. Pain 36(3):327–334

Kudo S, Tsushima N, Sawada Y et al 1991 [Serious complications of intravesical bacillus Calmette–Guerin therapy in patients with bladder cancer]. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 82(10):1594–1602

Kukla L J, McGuire W P, Saltiel M 1982 Acute vascular episodes associated with therapy for carcinomas of the upper aerodigestive tract with bleomycin, vincristine, and cisplatin. Cancer Treatment Reports 66(2):369–370

Kwaan H C, Parmar S, Wang J 2003 Pathogenesis of increased risk of thrombosis in cancer. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 29(3):283–290

Labrie F, Dupont A, Belanger A et al 1987 Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. Journal of Urology 138(4):804–806

Lachance D H, O'Neill B P, Harper C M Jr et al 1991 Paraneoplastic brachial plexopathy in a patient with Hodgkin's disease. Mayo Clinic Proceedings 66(1):97–101

Laitt R D, Kumar B, Leatherbarrow B et al 1996 Cystic optic nerve meningioma presenting with acute proptosis. Eye 10(Pt 6):744–746

Laredo J D, Lakhdari K, Bellaiche L et al 1995 Acute vertebral collapse: CT findings in benign and malignant nontraumatic cases. Radiology 194(1):41–48

Layer G, Steudel A, Schuller H et al 1999 Magnetic resonance imaging to detect bone marrow metastases in the initial staging of small cell lung carcinoma and breast carcinoma. Cancer 85(4):1004–1009

Levine D N, Rapalino O 2001 The pathophysiology of lumbar puncture headache. Journal of Neurological Sciences 192(1–2):1–8

Lojeski E, Stevens R A 2000 Postherpetic neuralgia in the cancer patient. Current Review of Pain 4(3):219–226

LoMonaco M, Milone M, Batocchi A P et al 1992 Cisplatin neuropathy: clinical course and neurophysiological findings. Journal of Neurology 239(4):199–204

Lossos A, Siegal T 1992 Numb chin syndrome in cancer patients: etiology, response to treatment, and prognostic significance [see comments]. Neurology 42(6):1181–1184

Marangoni C, Lacerenza M, Formaglio F et al 1993 Sensory disorder of the chest as presenting symptom of lung cancer. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 56(9):1033–1034

Marino C, Zoppi M, Formaglio F et al 1986 Pain in early cancer of the lungs. Pain 27(1):57–62

Marshall J A, Mahanna G K 1997 Cancer in the differential diagnosis of orofacial pain. Dental Clinics of North America 41(2):355–365

Martin R, Jourdain S, Clairoux M et al 1994 Duration of decubitus position after epidural blood patch. Canadian Journal of Anaesthesia 41(1):23–25

Martinez-Lavin M 1997 Hypertrophic osteoarthropathy. Current Opinion in Rheumatology 9(1):83–86

Matsuda M, Yoneda S, Handa H et al 1979 Cerebral hemodynamic changes during plateau waves in brain-tumor patients. Journal of Neurosurgery 50(4):483–488

Maunsell E, Brisson J, Deschenes L 1993 Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. Canadian Journal of Surgery 36(4):315–320

McCarthy G M, Skillings J R 1992 Jaw and other orofacial pain in patients receiving vincristine for the treatment of cancer. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 74(3):299–304

McDonald D R 1991 Neurological complications of chemotherapy. Neurology Clinics 9:955–967

Metheetrairut C, Brown D H 1993 Glossopharyngeal neuralgia and syncope secondary to neck malignancy. Journal of Otolaryngology 22(1):18–20
Minsky B D, Cohen A M 1988 Minimizing the toxicity of pelvic radiation therapy in rectal cancer. Oncology (Huntingt) 2(8):21–25, 28–29
Miyamoto M, Sudo T, Kuyama T 1991 Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a review of 172 Japanese cases. American Journal of Gastroenterology 86(1):67–71
Morales M, Llanos M, Dorta J 1997 Superior vena cava thrombosis secondary to Hickman catheter and complete resolution after fibrinolytic therapy. Supportive Care in Cancer 5(1):67–69
Mulholland M W, Debas H, Bonica J J 1990 Diseases of the liver, biliary system and pancreas. In: Bonica J J (ed) The management of pain, 2nd edn. Lea and Febiger, p 1214–1231
Nash P A, Bruce J E, Indudhara R et al 1996 Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. Journal of Urology 155(2):607–609
Newman M L, Brennan M, Passik S 1996 Lymphedema complicated by pain and psychological distress: a case with complex treatment needs. Journal of Pain and Symptom Management 12(6):376–379
Nikolajsen L, Jensen T S 2000 Phantom limb pain. Current Review of Pain 4(2):166–170
Nikolajsen L, Ilkjaer S. Kroner K et al 1997a The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. Pain 72(3):393–405
Nikolajsen L, Ilkjaer S, Christensen J H et al 1997b Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation [see comments]. Lancet 350(9088):1353–1357
Nussbaum M L, Campana T J, Weese J L 1993 Radiation-induced intestinal injury. Clinics in Plastic Surgery 20(3):573–580
O'Rourke T, George C B, Redmond J D et al 1986 Spinal computed tomography and computed tomographic metrizamide myelography in the early diagnosis of metastatic disease. Journal of Clinical Oncology 4(4):576–583
Payten R J 1972 Facial pain as the first symptom in acoustic neuroma. Journal of Laryngology and Otology 86(5):523–534
Perez C A, Grigsby P W, Lockett M A et al 1999 Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 44(4):855–866
Perkins J M, Magee T R, Galland R B 1996 Phlegmasia coerulea dolens and venous gangrene. British Journal of Surgery 83(1):19–23
Perry J R, Deodhare S S, Bilbao J M et al 1993 The significance of spinal cord compression as the initial manifestation of lymphoma. Neurosurgery 32(2):157–162
Peterson K, Forsyth P A, Posner J B 1994 Paraneoplastic sensorimotor neuropathy associated with breast cancer. Journal of Neuro-oncology 21(2):159–170
Phillips D M 2000 JCAHO pain management standards are unveiled. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Journal of the American Medical Association 284:428–429
Pierce S M, Recht A, Lingos T I et al 1992 Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer [see comments]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 23(5):915–923
Plante-Bordeneuve V, Baudrimont M, Gorin N C et al 1994 Subacute sensory neuropathy associated with Hodgkin's disease. Journal of Neurological Sciences 121(2):155–158
Plotkin D, Lechner J J, Jung W E et al 1978 Tamoxifen flare in advanced breast cancer. Journal of the American Medical Association 240(24):2644–2646
Pomeranz S J, Pretorius H T, Ramsingh P S 1994 Bone scintigraphy and multimodality imaging in bone neoplasia: strategies for imaging in the new health care climate. Seminars in Nuclear Medicine 24(3):188–207
Portenoy R K, Hagen N A 1990 Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics [see comments]. Pain 41(3):273–281
Portenoy R K, Abissi C J, Robbins J B 1983 Increased intracranial pressure with normal ventricular size due to superior vena cava obstruction [letter]. Archives of Neurology 40(9):598
Portenoy R K, Lipton R B, Foley K M 1987 Back pain in the cancer patient: an algorithm for evaluation and management. Neurology 37(1):134–138
Portenoy R K, Galer B S, Salamon O et al 1989 Identification of epidural neoplasm. Radiography and bone scintigraphy in the symptomatic and asymptomatic spine. Cancer 64(11):2207–2213
Portenoy R K, Miransky J, Thaler H T et al 1992 Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer. Prevalence, characteristics, and effect. Cancer 70(6):1616–1624
Portenoy R K, Kornblith A B, Wong G et al 1994 Pain in ovarian cancer patients. Prevalence, characteristics, and associated symptoms. Cancer 74(3):907–915
Posner J B 1987 Back pain and epidural spinal cord compression. Medical Clinics of North America 71(2):185–205
Priest J R, Ramsay N K, Steinherz P G et al 1982 A syndrome of thrombosis and hemorrhage complicating L-asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Journal of Pediatrics 100(6):984–989
Quesada J R, Talpaz M, Rios A et al 1986 Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. Journal of Clinical Oncology 4(2):234–243
Ramamurthy L, Cooper R A 1991 Metastatic carcinoma to the male breast. British Journal of Radiology 64(759):277–278
Rezkalla S, Kloner R A, Ensley J et al 1989 Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: a prospective study. Journal of Clinical Oncology 7(4):509–514
Rider C A 1990 Oral mucositis. A complication of radiotherapy. New York State Dental Journal 56(9):37–39
Rigor B M 2000 Pelvic cancer pain. Journal of Surgical Oncology 75(4):280–300
Robinson R G, Preston D F, Schiefelbein M et al 1995 Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. Journal of the American Medical Association 274(5):420–424
Rodichok L D, Ruckdeschel J C, Harper G R et al 1986 Early detection and treatment of spinal epidural metastases: the role of myelography. Annals of Neurology 20(6):696–702
Rosenthal M A, Rosen D, Raghavan D et al 1992 Spinal cord compression in prostate cancer. A 10-year experience. British Journal of Urology 69(5):530–533
Rotstein J, Good R A 1957 Steroid pseudorheumatism. Archives of Internal Medicine 99:545–555
Rotta F T, Bradley W G 1997 Marked improvement of severe polyneuropathy associated with multifocal osteosclerotic myeloma following surgery, radiation, and chemotherapy. Muscle and Nerve 20(8):1035–1037
Rusthoven J J, Ahlgren P, Elhakim T et al 1988 Varicella-zoster infection in adult cancer patients. A population study. Archives of Internal Medicine 148(7):1561–1566
Salmon R J, Ansquer Y, Asselain B 1998 Preservation versus section of intercostal–brachial nerve (IBN) in axillary dissection for breast cancer – a prospective randomized trial. European Journal of Surgical Oncology 24(3):158–161
Salner A L, Botnick L E, Herzog A G et al 1981 Reversible brachial plexopathy following primary radiation therapy for breast cancer. Cancer Treatment Reports 65(9–10):797–802
Sapir R, Catane R, Cherny N I 1997 Cancer pain: knowledge and attitudes of physicians in Israel [Meeting abstract]. Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 16
Sapir R, Patlas M, Strano S D et al 2003 Does mammography hurt? Journal of Pain and Symptom Management 25(1):53–63
Schoenen J, Broux R, Moonen G 1992 Unilateral facial pain as the first symptom of lung cancer: are there diagnostic clues? Cephalalgia 12(3):178–179
Schroeder T L, Farlane D F, Goldberg L H 1998 Pain as an atypical presentation of squamous cell carcinoma [In Process Citation]. Dermatologic Surgery 24(2):263–266
Schultheiss T E, Stephens L C 1992 Invited review: permanent radiation myelopathy. British Journal of Radiology 65(777):737–753
Shakespeare T P, Stevens M J 1996 Unilateral facial pain and lung cancer. Australasian Radiology 40(1):45–46
Shane E, Parisien M, Henderson J E et al 1997 Tumor-induced osteomalacia: clinical and basic studies. Journal of Bone and Mineral Research 12(9):1502–1511
Sharief M K, Robinson S F, Ingram D A et al 1999 Paraneoplastic painful ulnar neuropathy. Muscle and Nerve 22(7):952–955
Siegal T 1991 Muscle cramps in the cancer patient: causes and treatment. Journal of Pain and Symptom Management 6(2):84–91
Siggelkow W, Zimny M, Faridi A et al 2003 The value of positron emission tomography in the follow-up for breast cancer. Anticancer Research 23(2C):1859–1867
Sigsbee B, Deck M D, Posner J B 1979 Nonmetastatic superior sagittal sinus thrombosis complicating systemic cancer. Neurology 29(2):139–146
Silen W 1983 Cope's early diagnosis of the acute abdomen. Oxford University Press, New York
Sim F H 1992 Metastatic bone disease of the pelvis and femur. Instructional Course Lectures 41:317–327
Sinaki M, Merritt J L, Stillwell G K 1977 Tension myalgia of the pelvic floor. Mayo Clinic Proceedings 52(11):717–722
Smith J, Thompson J M 1995 Phantom limb pain and chemotherapy in pediatric amputees. Mayo Clinic Proceedings 70(4):357–364
Sozzi G, Marotta P, Piatti L 1987 Vagoglossopharyngeal neuralgia with syncope in the course of carcinomatous meningitis. Italian Journal of Neurological Sciences 8(3):271–275
Spencer C M, Goa K L 1995 Amifostine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential as a radioprotector and cytotoxic chemoprotector. Drugs 50(6):1001–1031
Steiner I, Siegal T 1989 Muscle cramps in cancer patients. Cancer 63(3):574–577
Steiner R M, Mitchell D G, Rao V M et al 1993 Magnetic resonance imaging of diffuse bone marrow disease. Radiologic Clinics of North America 31(2):383–409
Stevens P E, Dibble S L, Miaskowski C 1995 Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women's experiences. Pain 61(1):61–68
Stillman M 1990 Perineal pain: diagnosis and management, with particular attention to perineal pain of cancer. In: Foley K M et al (eds) Second International Congress on Cancer Pain. Raven Press, New York, 16:359–377
Straathof C S, de Bruin H G, Dippel D W et al 1999 The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. Journal of Neurology 246(9):810–814
Stranjalis G, Jamjoom A, Torrens M 1992 Epidural lipomatosis in steroid-treated patients. Spine 17(10):1268
Stryker J A, Sommerville K, Perez R et al 1990 Sacral plexus injury after radiotherapy for carcinoma of cervix. Cancer 66(7):1488–1492
Stummvoll G H, Aringer M, Machold K P et al 2001 Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. Scandinavian Journal of Rheumatology 30(1):40–44
Suwanwela N, Phanthumchinda K, Kaoropthum S 1994 Headache in brain tumor: a cross-sectional study. Headache 34(7):435–438
Swanson M W 1993 Ocular metastatic disease. Optometry Clinics 3(3):79–99
Swift T R, Nichols F T 1984 The droopy shoulder syndrome. Neurology 34(2):212–215
Synek V M 1986 Validity of median nerve somatosensory evoked potentials in the diagnosis of supraclavicular brachial plexus lesions. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 65(1):27–35
Talmi Y P, Horowitz Z, Pfeffer M R et al 2000 Pain in the neck after neck dissection. Otolaryngology, Head and Neck Surgery 123(3):302–306
Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P et al 1995 Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. Annals of Oncology 6(5):453–459
Tasmuth T, von Smitten K, Kalso E 1996 Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. British Journal of Cancer 74(12):2024–2031

Tay W K, Shaw R J, Goh C R 1994 A survey of symptoms in hospice patients in Singapore. Annals of the Academy of Medicine, Singapore 23(2):191–196

Temple W J, Ketcham A S 1985 Preservation of the intercostobrachial nerve during axillary dissection for breast cancer. American Journal of Surgery 150(5):585–588

Thomas J E, Cascino T L, Earle J D 1985 Differential diagnosis between radiation and tumor plexopathy of the pelvis. Neurology 35(1):1–7

Thomas J E, Falls E, Velasco M E et al 2000 Diagnostic value of immunocytochemistry in leptomeningeal tumor dissemination. Archives of Pathology and Laboratory Medicine 124(5):759–761

Thompson I M, Zeidman E J, Rodriguez F R 1990 Sudden death due to disease flare with luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for carcinoma of the prostate [see comments]. Journal of Urology 144(6):1479–1480

Thyagarajan D, Cascino T, Harms G 1995 Magnetic resonance imaging in brachial plexopathy of cancer. Neurology 45(3 Pt 1):421–427

Toepfer M, Schroeder M, Unger J W et al 1999 Neuromyotonia, myocloni, sensory neuropathy and cerebellar symptoms in a patient with antibodies to neuronal nucleoproteins (anti-Hu-antibodies). Clinical Neurology and Neurosurgery 101(3):207–209

Tseng A Jr, Horning S J, Freiha F S et al 1985 Gynecomastia in testicular cancer patients. Prognostic and therapeutic implications. Cancer 56(10):2534–2538

Uziely B, Jeffers S, Isacson R et al 1995 Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies. Journal of Clinical Oncology 13(7):1777–1785

van Dam M S, Hennipman A, de Kruif J T et al 1993 [Complications following axillary dissection for breast carcinoma (see comments)]. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 137(46):2395–2398

van Oostenbrugge R J, Twijnstra A 1999 Presenting features and value of diagnostic procedures in leptomeningeal metastases. Neurology 53(2):382–385

van Oostenbrugge R J, Hopman A H, Arends J W et al 2000 Treatment of leptomeningeal metastases evaluated by interphase cytogenetics. Journal of Clinical Oncology 18(10):2053–2058

van Oosterhout A G, van de Pol M, ten Velde G P et al 1996 Neurologic disorders in 203 consecutive patients with small cell lung cancer. Results of a longitudinal study. Cancer 77(8):1434–1441

Vazquez-Barquero A, Ibanez F J, Herrera S et al 1994 Isolated headache as the presenting clinical manifestation of intracranial tumors: a prospective study [see comments]. Cephalalgia 14(4):270–272

Vecht C J 1990 Arm pain in the patient with breast cancer. Journal of Pain and Symptom Management 5(2):109–117

Vecht C J, Van de Brand HJ, Wajer O J 1989 Post-axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve. Pain 38(2):171–176

Vecht C J, Hoff A M, Kansen P J et al 1992 Types and causes of pain in cancer of the head and neck. Cancer 70(1):178–184

Visani G, Bontempo G, Manfroi S et al 1996 All-trans-retinoic acid and pseudotumor cerebri in a young adult with acute promyelocytic leukemia: a possible disease association [see comments]. Haematologica 81(2):152–154

Vuorinen E 1993 Pain as an early symptom in cancer. Clinical Journal of Pain 9(4):272–278

Wagner G 1984 Frequency of pain in patients with cancer. Recent Results in Cancer Research 89:64–71

Wasserstrom W R, Glass J P, Posner J B 1982 Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. Cancer 49(4):759–772

Weiss H D, Walker M D, Wiernik P H 1974 Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents (first of two parts). New England Journal of Medicine 291(2):75–81

Wolff J M, Boeckmann W, Jakse G 1994 Spontaneous kidney rupture due to a metastatic renal tumour. Case report. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology 28(4):415–417

World Health Organization 1996 Cancer pain relief. World Health Organization, Geneva

Worthington H V, Clarkson J E, Eden O B 2002 Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews (1):CD001973

Wudel L J Jr, Nesbitt J C 2001 Superior vena cava syndrome. Current Treatment Options in Oncology 2(1):77–91

CAPÍTULO 71

Tratamiento analgésico y cuidados paliativos en los niños

Charles B. Berde y John J. Collins

Resumen

En este capítulo se subrayan los abordajes para el tratamiento del dolor y síntomas, tratamiento de soporte y cuidados paliativos en niños con enfermedad terminal. La mayoría de la literatura en cuidados paliativos en adultos y niños se refiere al cáncer; este capítulo se centrará en gran medida en el cáncer, pero también dirigirá la atención sobre otras enfermedades terminales, incluyendo enfermedades neurodegenerativas, sida y casos rápidamente progresivos de fibrosis quística. Cada una de estas últimas enfermedades difiere del cáncer en su historia natural, curso clínico, tipo de síntomas y pronóstico; estas diferencias son importantes para individualizar el enfoque de los cuidados paliativos.

El tratamiento curativo, de soporte y paliativo debe verse como algo continuo. Los aspectos del abordaje del tratamiento de soporte deberían incorporarse en el cuidado de todos los niños con enfermedades terminales, incluso si continúan los tratamientos curativos o de prolongación de la vida.

La farmacología analgésica pediátrica ha sufrido un extenso estudio en los últimos 20 años, y actualmente existe una base para la prescripción segura y efectiva de opioides y otras clases de analgésicos en la infancia. La mayoría de niños con cáncer pueden estar cómodos utilizando la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con ajuste de la dosis según el peso. Existe mucha menos información disponible sobre la prescripción de fármacos adyuvantes, anticonvulsivos y antidepresivos para el dolor neuropático en los niños; la mayoría de las prescripciones se basan actualmente en la extrapolación de estudios en adultos. Aunque el dolor sea un síntoma prominente en muchos casos, debería destacarse que los esfuerzos del tratamiento paliativo deben dirigirse a todo el conjunto de síntomas no dolorosos, así como al sufrimiento emocional y espiritual de los pacientes en fase terminal (Himelstein et al 2004). Un seguimiento de las impresiones de los padres tras la muerte de sus hijos con cáncer refuerza la necesidad de mejorar los esfuerzos para dirigir este amplio tema (Wolfe et al 2000).

CÁNCER EN LOS NIÑOS: EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO

El tratamiento del cáncer en la infancia ha experimentado una mejoría mucho más importante en la supervivencia que la mayoría de los cánceres del adulto. Más del 60% de los niños diagnosticados de cáncer en los países desarrollados, que tienen acceso al tratamiento estatal, tendrán una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. La leucemia linfoblástica aguda, el cáncer infantil más frecuente, era generalmente fatal en la década de 1950; actualmente, la tasa de supervivencia libre de enfermedad supera el 70%. El pronóstico es menos optimista en algunas neoplasias primarias del sistema nervioso central (SNC), aunque avances recientes han mejorado la supervivencia.

Comparado con los adultos, el tratamiento multidisciplinario con quimioterapia, radioterapia y cirugía se realiza con mayor frecuencia con intención curativa. El tratamiento con cáncer en niños puede ser arduo y necesitar un año o más de ciclos repetidos de quimioterapia, y procedimientos diagnósticos y terapéuticos frecuentes, con complicaciones médicas asociadas, dolor, náuseas y otros síntomas.

Muchos niños con cáncer avanzado participan en protocolos experimentales de agentes quimioterápicos y otros nuevos planteamientos terapéuticos. Ellos y sus familias están dispuestos, con frecuencia, a recibir tratamientos con una baja probabilidad de curación.

La mejoría en la supervivencia en el cáncer infantil no se reparte por igual en todo el mundo. Muchos países en vías de desarrollo carecen de los recursos para proporcionar fármacos, productos sanguíneos, radioterapia, cirujanos expertos y tratamiento médico intensivo necesario para dar un tratamiento curativo. Con el conocimiento de estas realidades económicas, la World Health Organization Cancer Unit hizo un claro hincapié en el coste-efectividad y en los métodos no tecnológicos de los cuidados paliativos. Las barreras reguladoras continúan limitando el acceso a analgésicos efectivos (Joranson & Gilson 1998).

DOLOR Y SUFRIMIENTO EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO INICIAL DE CÁNCER

En el diagnóstico inicial, muchos niños presentan dolor secundario al tumor (Miser et al 1987a), que afecta frecuentemente hueso, vísceras, partes blandas y nervios. El dolor óseo puede deberse a afectación perióstica, como en los sarcomas óseos. Las leucemias y otras enfermedades malignas que afectan a la médula ósea pueden causar dolor debido a la invasión y la compresión de los espacios de la médula ósea. Las leucemias, linfomas y neuroblastomas proliferan en las vísceras abdominales, especialmente en el hígado y el bazo, provocando dolor debido a la distensión de la cápsula. La cefalea es frecuente en los niños que padecen tumores cerebrales, aunque otros se inician primero con déficit neurológicos. La mayoría de niños con tumores de la médula espinal tienen dolor lumbar o cervical en el momento del diagnóstico (Hahn & McLone 1984). La compresión medular por metástasis es infrecuente en el momento del diagnóstico, y es frecuente que aparezca más tarde en la enfermedad del niño (Lewis et al 1986). El dolor lumbar, como signo de compresión medular en los niños, habitualmente aparece antes que los signos o síntomas neurológicos anómalos (Lewis et al 1986).

Los analgésicos se requieren con frecuencia durante cortos períodos de tiempo después del diagnóstico inicial. El inicio del tratamiento para el cáncer proporciona alivio del dolor en la mayoría de casos, clásicamente a las 2 semanas. La resolución del dolor por afectación de la médula ósea y visceral es particularmente rápida en las neoplasias hematológicas, y es algo más lenta en los niños con tumores sólidos. La cefalea de los tumores cerebrales puede mejorar con corticosteroides o con la disminución de la presión intracraneal, bien por resección quirúrgica o mediante una derivación del líquido cefalorraquídeo.

Los niños y sus familias están conmocionados en el momento del diagnóstico, y experimentan miedo, ansiedad, cólera, negación y pánico. Las explicaciones deberían ser sencillas, directas y expresadas con calma. Es posible que los pacientes y los padres no procesen o no recuerden instrucciones o explicaciones.

Debería proporcionarse apoyo psicológico individualizado, teniendo en consideración el desarrollo y estilo de vida del niño, y los valores culturales y espirituales de la familia. Para muchos niños y familias, el apoyo por un religioso proporciona un gran bienestar. Debería disponerse de una gama de intervenciones para el apoyo emocional y espiritual. Muchos niños expresan sus miedos y emociones a través del juego, el arte o la música.

Los programas de vida infantil tienen como objetivo propugnar el apoyo emocional a los niños y las familias durante la enfermedad (Anonymous 1993, Brazelton & Thompson 1988, Ruffin et al 1997).

DOLOR SECUNDARIO AL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

A medida que progresa el tratamiento, predomina el dolor debido al tratamiento más que el debido al tumor (Miser et al 1987b). Esto incluye el dolor postoperatorio y el relacionado con los procedimientos, mucositis, dolor por miembro fantasma, infección y dolor secundario a la quimioterapia.

Diagnóstico del dolor y procedimientos terapéuticos

Los procedimientos invasivos son una fuente importante de angustia en los niños con cáncer (Zeltzer et al 1989). Los procedimientos más frecuentes incluyen venopunción, cateterización venosa, punción lumbar, aspirado y biopsia de médula ósea y colocación y retirada de vía venosa central. La radioterapia no es dolorosa por ella misma, pero con frecuencia precisa sedación o anestesia general para facilitar la cooperación y la inmovilidad.

Para tratar el dolor y la angustia del diagnóstico inicial es crucial que los procedimientos sean muy efectivos. Los niños necesitan una preparación adecuada antes de los procedimientos invasivos para minimizar su miedo y ansiedad. Esta preparación incluye la implicación de los padres del niño, para obtener una visión de su modo de aceptar los hechos, para explicarles la naturaleza del procedimiento y lograr su apoyo. Debe realizarse una explicación apropiada a la edad del niño, con consideración a su experiencia previa y a su estilo de vida (Zeltzer et al 1989).

Un tratamiento inicial efectivo debe establecer un patrón de fe y confianza con los pacientes y familiares. Contrariamente, si un primer aspirado medular o una punción lumbar es una experiencia horrible, existirá un efecto remanente de miedo y ansiedad persistentes en futuros procedimientos. Un estudio de seguimiento de niños en tratamiento clínico apoya esta creencia. Un estudio clínico aleatorio controlado comparó un método de liberación rápida de opioides, citrato de fentanilo transmucosa oral, frente a placebo para el dolor de la punción lumbar y aspirado de médula ósea (Schechter et al 1995). El grupo que había recibido el tratamiento activo para el primer procedimiento mostró menos ansiedad y dolor en los siguientes procedimientos, lo cual insinúa un efecto remanente persistente del dolor tratado inadecuadamente (Weissman et al 1998).

El manejo de los procedimientos dolorosos y estresantes es preferible hacerlo con una combinación de abordajes farmacológicos y no farmacológicos, que se individualiza según el nivel de desarrollo particular del niño, imitando el estilo, la condición médica y psicológica, y el tipo de procedimiento (Berde 1995). Algunos aspectos del enfoque no farmacológico son de sentido común, como se subraya en el Cuadro 71.1.

Además de estas medidas de sentido común, existen numerosas técnicas psicológicas específicas para el tratamiento del dolor y la ansiedad de los procedimientos, incluyendo la hipnosis, el entrenamiento de relajación y la imagen guiada (Kuttner 1989, Steggles et al 1997). Otras intervenciones congnitivo-conductuales incluyen información preparatoria, exposición de ejemplificación positiva, modelamiento y/o ensayo conductual. Existen muchas variaciones de estos métodos, y las técnicas óptimas dependen de la experiencia de los facultativos y del nivel de desarrollo y estilo personal del niño.

La evidencia apoya la eficacia de las técnicas psicológicas para el tratamiento de los procedimientos dolorosos en los niños con cáncer (Jay et al 1987, 1995). En nuestra opinión, deberían enseñarse a los niños con cáncer siempre que sea posible. Tienen varias ventajas. Son extraordinariamente seguras, y el niño puede desarrollar un sentido de la responsabilidad y confianza que puede generalizarse a situaciones nuevas. Contrariamente, la hipnosis no debe utilizarse como una excusa para evitar analgésicos adecuados para el dolor de moderado a intenso. Algunos niños pueden estar demasiado traumatizados para utilizar estas técnicas, o pueden tener limitaciones de desarrollo o cognitivas que impiden su uso.

La analgesia cutánea puede proporcionarse mediante fórmulas de varios anestésicos locales y sistemas de liberación, incluyendo una mezcla de los anestésicos lidocaína y prilocaína (EMLA), gel de tetracaína (ametocaína, Ametop) e iontoforesis con lidocaína. La EMLA (Halperin et al 1989, Maunuksela & Korpela 1986) está disponible bien como parche o como crema, y se aplica bajo un vendaje oclusivo. Mientras la recomendación estándar es aplicar EMLA durante 60 minutos, la profundidad y fiabilidad de la analgesia aumenta con una aplicación de más larga duración, por ejemplo de 90 a 120 minutos (Bjerring & Arendt-Nielsen 1993). La EMLA ha demostrado su seguridad, con bajas concentraciones plasmáticas de anestésico local y un riesgo de metahemoglobinemia mínimo. El gel de tetracaína (ametocaína) parece igualmente efectivo que la EMLA, y puede tener un inicio más rápido (Doyle et al 1993). El gel de tetracaína está disponible comercialmente en la mayoría de países de Europa, Canadá y Australia, pero, actualmente, no en Estados Unidos.

El enfriamiento tópico utilizando hielo o aerosoles fluorocarbonados fríos ha sido utilizado con algún éxito (Abbott & Fowler-Kerry 1995). Tanto el enfriamiento de la piel como la EMLA pueden pro-

Cuadro 71.1 Procedimientos pediátricos de sentido común pero que, con frecuencia, se olvidan

- Minimizar procedimientos innecesarios, especialmente venopunciones repetidas.
- Uso de explicaciones adecuadas a la edad.
- Implicar a los padres para apoyar al niño y estar unidos, no para asistir o refrenar al niño.
- En la mayoría de casos, utilizar una habitación para el tratamiento en lugar de la del paciente, de forma que éste sienta su habitación como un lugar seguro.
- Ser hábil y expeditivo, pero sin precipitación, para acortar el período de incomodidad. Tener todo el suministro y equipamiento preparado de antemano, para proceder de la forma más rápida posible.
- Asignar los buscapersonas de los clínicos que realizan los procedimientos a estas personas, para minimizar las interrupciones.
- Siempre que sea posible, el aprendizaje debería realizarse primero mirando, utilizando modelos y, en algunos casos, ejecutando el procedimiento bajo supervisión en pacientes anestesiados.

ducir vasoconstricción, que puede hacer más difícil la canalización venosa. La iontoforesis utiliza la corriente eléctrica para acelerar la penetración del fármaco a través de la piel. La iontoforesis puede producir analgesia cutánea rápidamente y con buena profundidad de penetración (Zeltzer et al 1991). Existen numerosas técnicas en desarrollo para mejorar la eficacia y reducir el tiempo de inicio de métodos no invasivos de anestesia cutánea. Tanto el calor local (Shomaker et al 2000) como los ultrasonidos (Katz et al 2004) pueden acelerar espectacularmente el inicio de los preparados de anestésico local. Los anestésicos locales tópicos son útiles, y deberían estar ampliamente disponibles, pero no son la panacea. Los niños que han sufrido repetidos procedimientos estresantes probablemente seguirán ansiosos a pesar de la utilización de EMLA, debido a su miedo y falta de confianza.

La infiltración de un anestésico local puede disminuir el dolor de los procedimientos invasivos profundos. El uso previo de anestesia tópica puede disminuir el malestar de la aguja de infiltración. El dolor de la infiltración puede disminuirse mediante la neutralización de la acidez de las soluciones de anestésico local, añadiendo, inmediatamente antes de utilizar, bicarbonato sódico en las siguientes proporciones: 1 parte de bicarbonato sódico (8,4% w/v) con 9 partes de lidocaína al 1% o 25 partes de bupivacaína al 0,25%, respectivamente (Peterfreund et al 1989).

Sedación «consciente» y anestesia general

Para procedimientos prolongados o dolorosos, o para niños que tienen una capacidad limitada de cooperar, debería estar disponible tanto la sedación consciente como la anestesia general (Cuadro 71.2). La sedación se refiere a la administración de ansiolíticos y analgésicos para mantener al niño sedado y tranquilo, pero capaz de responder a estímulos y de mantener los reflejos de la vía aérea y la ventilación. La práctica segura tanto de la sedación consciente como de la anestesia general, requiere su administración por médicos con experiencia en el manejo de la vía aérea y con conocimiento de los principios farmacológicos y médicos más importantes. Los protocolos para la monitorización y dosificación de los fármacos pueden ayudar a disminuir el riesgo (Hoffman et al 2002). La monitorización con hidroximetría está ampliamente recomendada. Los sedantes puros, como el pentobarbital, hidrato de cloral y midazolam, son ampliamente utilizados para los procedimientos dolorosos, así como para la radioterapia que requiere inmovilidad. Cuando los procedimientos provocan un dolor significativo que no puede aliviarse con anestesia local, como el aspirado de médula ósea, generalmente se prefiere una combinación de un ansiolítico sedante, como el midazolam (Sievers et al 1991), con un analgésico, como un opioide o ketamina. La combinación de midazolam con fentanilo o con bajas dosis de ketamina suele ser segura y efectiva (Marx et al 1997, Parker et al 1997). La vía intravenosa es útil debido al rápido inicio, la completa biodisponibilidad y la capacidad de titular aumentos de dosis y efecto.

Cuadro 71.2 Recomendaciones para la sedación consciente en niños

- Establecer protocolos, programas de educación y un programa de valoración para averiguar la eficacia y las complicaciones. La eficacia debería ser juzgada por los pacientes, así como por los médicos.
- Estandarizar la elección de fármacos y las dosis para la mayoría de procedimientos, de forma que los profesionales estén cómodos con un abordaje constante.
- Reducir las dosis en pacientes con factores de riesgo de hipoventilación.
- Cumplir los principios generales de ayuno para sólidos y líquidos para disminuir el riesgo de aspiración.
- Emplear un observador que solamente se dedique a valorar el nivel de conciencia y una adecuada respiración.
- Utilizar un pulsioxímetro para valorar la oxigenación.
- Tener disponible una fuente de administración de oxígeno, aspiración, una bolsa y mascarilla, y un carro de tratamiento de la vía aérea con todo el equipamiento adecuado.
- Tener disponibles fármacos antagonistas, especialmente naloxona y flumazenilo.
- Reconocer que la sedación consciente no permite una ausencia completa de respuesta a los estímulos; no es una anestesia general.
- Referir a los pacientes de alto riesgo y procedimientos más extensos, a anestesiólogos pediátricos o especialistas similares para su tratamiento.

La ketamina ha tenido un uso generalizado debido a que produce analgesia, disociación y respiración estable en la mayoría de niños. Así pues, la ketamina es útil, pero no está libre de riesgo ni de falta de efectos indeseables. Aunque la respiración se mantiene bien generalmente, quizá mejor que con dosis de opioides de efecto comparable, la ketamina tiene la desventaja de que no existe un agente farmacológico antagonista, y se han registrado complicaciones de depresión respiratoria (Green & Rothrock 1997, Litman 1997, Mitchell et al 1996, Roelofse & Roelofse 1997). La ketamina debería utilizarse principalmente en lugares donde haya disponible con facilidad personal con conocimientos avanzados de la vía aérea. La incidencia de disforia, pesadillas o sedación prolongada sigue estando en discusión (Valentin & Bech 1996). La coadministración de ketamina con benzodiacepinas parece disminuir este riesgo.

Aunque muchos niños con cáncer tienen buenos accesos venosos centrales o accesos venosos periféricos fáciles, otros no. Para estos niños, son de utilidad las vías de administración no parenteral. Las mezclas de benzodiacepina con un opioide o benzodiacepina con ketamina pueden ser útiles, aunque la absorción varía, y la proporción oral:parenteral es solamente aproximada (Hollman & Perloff 1995; Qureshi et al 1995). Si se utiliza la sedación oral, debe transcurrir el tiempo suficiente para alcanzar un pico efectivo del fármaco. Debido a la variabilidad en el inicio y final, el niño ha de estar en observación por la posible aparición de sedación profunda o depresión respiratoria. Algunos niños llegarán a agitarse, o intentarán levantarse y andar, y pueden lesionarse ellos mismos si no están vigilados. El fentanilo transmucosa oral tiene una absorción rápida y una buena eficacia en el aspirado de médula ósea y en la punción lumbar, a pesar de la frecuente aparición de náuseas y prurito.

El óxido nitroso 30-50% en oxígeno puede utilizarse para sedación (Bouffet et al 1996, Gamis et al 1989) con una buena seguridad, rápido inicio y final, sin necesidad de vía intravenosa, y una buena analgesia. Algunos niños se resistirán a la mascarilla facial, referirán algunos problemas de sueño (particularmente, con concentraciones por encima del 50%), o encontrarán el óxido nitroso inadecuado para los momentos más dolorosos del procedimiento. La combinación de óxido nitroso con otros sedantes o analgésicos requiere experiencia; las respuestas varían ampliamente (Litman et al 1996).

El desarrollo de agentes anestésicos generales de corta duración ha facilitado ampliamente estos procedimientos, tanto en las áreas quirúrgicas como en localizaciones remotas. Si se dispone de acceso intravenoso, el propofol es preferido ampliamente debido a su rápido inicio y agradable final; también tiene efectos antieméticos (Frankville et al 1993, Van Gerven et al 1992). Si se requiere anestesia inhalada, el gas anestésico sevoflurano se ha hecho popular debido a su olor dulce y su inicio y fin extremadamente rápido. Algunos niños temen la mascarilla facial o no les gusta el aroma intenso de los anestésicos volátiles, especialmente el halotano y el isoflurano (Jay et al 1995).

Existe una importante controversia respecto a los riesgos relativos y beneficios de la sedación profunda breve o la anestesia general, proporcionada por los anestesistas (Maunuksela et al 1986) frente a la sedación consciente proporcionada por no especialistas (Cote 1994, Maxwell & Yaster 1996). Muchos centros pediátricos emplean dos tipos de planteamientos, con sedación consciente para ciertos procedimientos realizados por oncólogos y otros médicos no anestesistas de acuerdo a directrices del protocolo, y con un trabajo de sedación realizado por anestesistas pediátricos en pacientes de alto riesgo, para procedimientos más prolongados o difíciles, o en casos de fallo de la sedación por no anestesistas (Gozal et al 2004). Es esencial que exista una estrecha comunicación y colaboración entre pediatras y anestesistas, y el reconocimiento de las restricciones en la práctica de cada uno. Es importante que el residente de pediatría reciba formación y entrenamiento en la utilización de la sedación consciente en su preparación para la amplia variedad de situaciones prácticas subsiguientes.

Punción lumbar

La ansiedad de la punción lumbar se relaciona en parte con la posición corporal requerida y la necesidad de permanecer inmóvil, así como al dolor debido al contacto de la aguja con la piel, con las apófisis espinosas o las láminas vertebrales. La anestesia tópica puede facilitar la infiltración profunda (Kapelushnik et al 1990). La ansiedad de la punción lumbar puede disminuirse utilizando técnicas cognitivas y conductuales, sedación consciente o, en algunos casos, anestesia general.

La punción lumbar puede producir una pérdida de líquido cefalorraquídeo, provocando una cefalea por disminución de la presión intracraneal. El riesgo de cefalea por punción dural puede reducirse utilizando agujas de pequeño calibre con puntas no cortantes. El tratamiento implica analgésicos simples, hidratación adecuada y posición supina. En los adultos, la cafeína (Camann et al 1990) y el sumatriptán han producido resultados variables (Carp et al 1994, Choi et al 1996, de las Heras-Rosas et al 1997). En casos refractarios, puede ser necesario un parche hemático epidural (la inyección de sangre autóloga en el espacio epidural). Debido a la teórica preocupación de inyectar células malignas circulantes en el neuroeje, se reserva el parche hemático epidural para pacientes con cefalea prolongada e intensa sin evidencia de células blásticas circulantes.

Aspirado de médula ósea

El aspirado de médula ósea produce dolor tanto por el paso de una aguja grande a través del periostio como por la aplicación de succión en el espacio medular. El dolor sufrido es aliviado sólo parcialmente por la infiltración de anestésico local cerca del periostio, y el dolor final no se alivia con anestésico local. El aspirado de médula ósea es una fuente de gran ansiedad en los niños (Jay et al 1983, Katz et al 1980). La imagen guiada, relajación, hipnosis, sedación consciente y anestesia general han demostrado ser modalidades efectivas en la disminución de la ansiedad en este aspecto (Jay et al 1987, 1995).

Retirada de un catéter venoso central

La retirada de un catéter venoso central tunelizado se realiza, bien electivamente cuando el tratamiento se ha completado o más urgentemente en caso de infección u oclusión. La anestesia general breve o la sedación consciente son ampliamente utilizadas para estos procedimientos.

Como se ha apuntado antes, la elección entre estos tratamientos depende de la edad del niño, de su temperamento, preferencias, experiencias previas con procedimientos, y la disponibilidad local de los servicios. Por ejemplo, un niño de 12 años que tiene una excelente capacidad hipnótica y que experimenta náuseas importantes o disforia con la sedación o la anestesia general puede preferir la hipnosis a las medidas farmacológicas. Contrariamente, un niño de 3 años que ha tenido experiencias traumáticas profundas con procedimientos anteriores puede estar mejor con una anestesia general breve. Las opciones deben ser valoradas según las necesidades individuales (Berde 1995). Los abordajes farmacológicos y psicológicos deben verse como complementarios, no mutuamente excluyentes.

Mucositis

La quimioterapia y la radioterapia antineoplásica atacan las células que se dividen rápidamente del recubrimiento epitelial de la cavidad oral y del tracto gastrointestinal. La lesión mucosa y la muerte celular lesionan la función de barrera y producen dolor y una inflamación denominada mucositis. Los tratamientos tópicos han sido utilizados ampliamente, incluyendo difenhidramina, caolín, bicarbonato sódico, peróxido de hidrógeno, sucralfato, clotrimazol, nistatina, lidocaína (lignocaína) y diclonina; los datos de eficacia son limitados (Worthington et al 2004). La utilización excesiva de anestésicos locales tópicos puede inhibir ocasionalmente los reflejos protectores de la vía aérea, dando lugar a aspiración, o puede causar una acumulación sistémica, con riesgo de convulsiones. Cuando el dolor persiste a pesar de los tratamientos tópicos, deberían utilizarse opioides.

La mucositis tras un trasplante de médula ósea es más intensa y prolongada que la que se asocia a la quimioterapia estándar. La mucositis en pacientes trasplantados tiene un componente continuo, con un empeoramiento brusco durante la higiene bucal y la deglución. Las estrategias preventivas pueden disminuir la incidencia y la gravedad de la mucositis (Cheng et al 2004, Larson et al 1998, Symonds 1998). Los opioides en general son efectivos parcialmente, pero para algunos pacientes el dolor puede impedir hablar, comer y, en ocasiones, tragar. Las infusiones continuas de opioides, la analgesia controlada por el paciente (PCA) y la analgesia controlada por enfermería a través de una bomba PCA son ampliamente utilizadas (Hill et al 1991). La PCA parece segura y efectiva para el dolor de la mucositis tras un trasplante de médula ósea en niños (Collins et al 1996, Mackie et al 1991). En una comparación, el grupo de PCA necesitó menos morfina, y tuvo menos sedación y menor dificultad de concentración, pero igual analgesia que el grupo que recibió infusión continua de morfina controlada por el personal médico; en otras comparaciones, los grupos de PCA tenían una menor utilización de opioides y efectos secundarios, así como menores puntuaciones de dolor (Zucker et al 1998). Existe una necesidad de nuevos estudios sobre métodos óptimos de tratamiento.

Enfermedad del injerto contra el huésped

Las células inmunitarias del donante atacan a los tejidos del huésped tras un trasplante de médula ósea para dar lugar a un proceso inflamatorio multiorgánico conocido como enfermedad del injerto contra el huésped. Son frecuentes los dolores abdominales y de extremidades. El dolor abdominal puede deberse tanto a la inflamación como a la obstrucción venosa hepática e intestinal. A pesar de los tratamientos preventivos anticélulas T en los protocolos de trasplante, este problema sigue siendo frecuente, y es una causa habitual de dolor, que suele tratarse con opioides.

Infección

Los niños inmunodeprimidos son susceptibles a las infecciones dolorosas bacterianas, virales, fúngicas y por protozoos, en varias localizaciones; estas afecciones incluyen úlceras bucales, abcesos perirrectales e infecciones cutáneas. Pueden necesitarse analgésicos hasta que los tratamientos antimicrobianos disminuyan la inflamación.

El herpes zóster agudo puede ser muy doloroso y requiere el uso de opioides, si es necesario. La infección por zóster es menos frecuente que produzca neuralgia postherpética prolongada en los niños que en los adultos; un pequeño subgrupo de niños puede experimentar dolor urente postherpético a largo plazo, dolor lancinante episódico, prurito e hipersensibilidad cutánea. Se debe fomentar el tratamiento antiviral precoz (Wood et al 1996). Los tratamientos para la neuralgia postherpética están adaptados de los que se utilizan en los adultos, incluyendo los antidepresivos tricíclicos (Bowsher 1997, Watson et al 1998), anticonvulsivos (Rowbotham et al 1998), anestésicos locales tópicos, regionales y sistémicos), y opioides (Rowbotham et al 1991).

Urgencias abdominales agudas

Los pacientes oncológicos pueden tener cualquiera de las causas de abdomen agudo que afectan a los otros pacientes, como una apendicitis, una úlcera perforada o una obstrucción intestinal. Los pacientes neutropénicos pueden presentar una inflamación intestinal aguda llamada tiflitis. Aunque muestra los signos de un abdomen agudo quirúrgico, esta enfermedad se trata generalmente de forma conservadora, y la exploración quirúrgica suele limitarse a casos de perforación intestinal abierta o sangrado grave. Muchos de estos pacientes están bastante afectados, y precisan opioides a pesar de los efectos de estos fármacos sobre la motilidad intestinal.

El tratamiento preventivo del estreñimiento es importante en todos los pacientes que toman opioides, pero es especialmente importante en pacientes gravemente neutropénicos. El retraso en la administración de laxantes orales para el íleo leve y el estreñimiento pueden conducir a una situación difícil, con distensión abdominal importante, vómitos y una sospecha de tiflitis. Las opciones de tratamiento son entonces limitadas; los enemas o laxantes rectales están contraindicados debido al riesgo de producir bacteriemia o perforación.

La reciente investigación farmacéutica ha llevado al desarrollo de nuevos antagonistas opioides periféricos para el tratamiento de la disfunción intestinal inducida por opioides. Uno de ellos, la metilnaltrexona, se administra por vía parenteral; contiene un grupo amina cuaternario que se vuelve relativamente impermeable a la barrera hematoencefálica (Yuan et al 2002). Un segundo fármaco, el almivopán, se administra por vía enteral (Taguchi et al 2001). Su acción se desarrolla predominantemente sobre el tracto gastrointestinal, debido principalmente a su muy escasa absorción en la circulación portal y su eficaz aclaramiento de primer paso en el hígado, y, secundariamente, a la relativa exclusión por la barrera hematoencefálica. Ambos fármacos, que están actualmente bastante avanzados en el proceso de aprobación, pueden desempeñar un papel único en la prevención y tratamiento de la disfunción intestinal inducida por opioides en pacientes oncológicos (Kurz et al 2003).

Dolor postoperatorio y cuidados perioperatorios

Es previsible que exista una considerable ansiedad y miedo preoperatorios en niños con cáncer y en sus padres. Puede necesitarse una premedicación fuerte, y la previsión precoz de la necesidad de dosis superiores a la media para la premedicación puede provocar escenas desagradables y ansiedad en el área de espera quirúrgica.

Los niños con tolerancia a los opioides pueden tener un mayor riesgo de conciencia intraoperatoria durante la anestesia, particularmente si se utiliza una técnica anestésica basada en óxido nitroso-opioide-relajante, sin ajuste de estas necesidades aumentadas de opioides. A menos que exista una grave inestabilidad hemodinámica, se recomienda la incorporación bien de agentes anestésicos inhalatorios o dosis adecuadas de hipnóticos (p. ej., infusiones de propofol) para asegurar la inconsciencia durante la cirugía.

Postoperatoriamente, en los pacientes que han recibido opioides preoperatoriamente debería calcularse su dosis diaria de opioides, y ésta debe ser utilizada como punto de referencia a la que se añadan opioides adicionales con la intención de controlar el dolor postoperatorio. Este principio es ignorado con frecuencia, llevando a una infradosificación de los pacientes oncológicos postoperatoriamente. La resección del cáncer puede ser especialmente dolorosa postoperatoriamente debido a la necesidad de cortar a través de tejidos, más que de dividir en planos tisulares naturales, para obtener márgenes limpios.

La analgesia epidural puede utilizarse con muy buen resultado en la cirugía oncológica en los niños (Tobias et al 1992). Al igual que con los opioides sistémicos, nuestra experiencia es que la dosificación inicial de las infusiones epidurales en niños con cáncer con frecuencia es demasiado conservadora. Debería realizarse una titulación al lado de la cabecera del enfermo, rápida y enérgica, para aliviar su dolor. La máxima dosificación de anestésico local basada en el peso está claramente limitada por guías estrictas, mientras que la dosificación de los opioides epidurales debería titularse al alza para lograr un efecto clínico. La localización de la punta del catéter a nivel de los dermatomas que inervan el campo quirúrgico permite el uso óptimo de la sinergia anestesicolocal opioide. Si la punta del catéter epidural está por debajo del nivel de los dermatomas quirúrgicos, o si hay una analgesia inadecuada con combinaciones de anestésicos locales con opioides liposolubles (p. ej., fentanilo), los médicos no deberían vacilar en cambiar el componente opioide de la mezcla epidural por un fármaco hidrosoluble, como la morfina o la hidromorfona, para lograr una adecuada extensión neuroaxial. La clonidina está siendo utilizada cada vez más como fármaco adyuvante en las infusiones epidurales pediátricas (De Negri et al 2001). La clonidina aumenta la analgesia de los anestésicos locales y opioides, y puede proporcionar una mejoría del perfil de efectos secundarios, ya que no produce íleo, prurito ni retención urinaria, y debido a que la clonidina parece proporcionar algún efecto antiemético en los pacientes postoperados.

Dolor neuropático posquirúrgico

La lesión de los nervios periféricos es inevitable en muchos tipos de resección tumoral, particularmente en los sarcomas de extremidades, y la lesión nerviosa puede provocar un dolor neuropático prolongado. Los estudios de los efectos preventivos del bloqueo regional en la prevención del dolor neuropático están controvertidos, en el mejor de los casos. Nosotros apoyamos la utilización de bloqueos regionales perioperatorios cuando sea posible para las resecciones de sarcomas de extremidad, debido en parte a que pueden proporcionar una muy buena analgesia postoperatoria, incluso si los beneficios a más largo plazo son controvertidos. Si un niño muestra signos y síntomas de dolor neuropático tras la cirugía oncológica, utilizaremos precozmente antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos (Tabla 71.1). En muchos casos, parecen beneficiosos, y se necesitan durante semanas o meses. En cuanto a los tricíclicos, nosotros empezamos normalmente con nortriptilina en dosis de 0,1 a

Tabla 71.1• Recomendaciones para la dosificación de analgésicos no opioides en niños

Fármaco	Dosis recomendada	Comentarios
Paracetamol	Dosis única de 15-20 mg/kg; dosis repetidas de 10-15 mg/kg cada 4 h por vía oral, por encima de 90 mg/kg/día en niños y 60 mg/kg/día en bebés	Generalmente, seguro; no provoca irritación gástrica o sangrado
Salicilato de colina magnésico	10-15 mg/kg/8-12 h por vía oral	Menor riesgo gástrico y de sangrado que la mayoría de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
Ibuprofeno	8-10 mg/kg/6-8 h por vía oral	Es el AINE con mayor experiencia pediátrica; el potencial de sangrado y gastritis limita su uso en niños con cáncer
Naproxeno	5-7 mg/kg/8-12 h por vía oral	Riesgos similares a los del ibuprofeno; la mayor duración permite una dosificación menos frecuente
Amitriptilina o nortriptilina	Empezar con 0,1-0,2 mg/kg al acostarse, y aumentar progresivamente hasta que resulte eficaz o aparezcan efectos secundarios, con una dosis máxima de 2 mg/kg/día	El aclaramiento es variable, de modo que algunos pacientes se beneficiarán de una pequeña dosis matutina añadida; las concentraciones en plasma pueden ser de ayuda en rangos de dosis mayores
Gabapentina	Empezar con 100 mg orales al acostarse, o con 50 mg (la mitad del contenido de la cápsula más pequeña) en niños más pequeños; si se tolera, aumentar a dos veces al día y luego a tres veces al día en varios días; si se tolera, aumentar progresivamente la dosis mientras sea necesario y tolerado hasta un máximo de 60 mg/kg/día, dividido en tres dosis diarias	Estas recomendaciones son provisionales debido a que la experiencia actual es limitada

0,2 mg/kg por la noche, y aumentamos la dosis cada pocos días hasta que se alivia el dolor o existen efectos secundarios, o si se alcanzan niveles completos del antidepresivo, con frecuencia con la adición de una pequeña dosis matutina.

La gabapentina surgió a finales de la década de 1990 como el anticonvulsivo de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático en adultos (Backonja et al 1998). La experiencia pediátrica publicada está limitada a registros de casos o series de casos (Rusy et al 2001), aunque de forma anecdótica es ampliamente utilizado para el dolor neuropático en niños en centros pediátricos de tercer nivel de todo el mundo. Nuestra experiencia con su utilización ha sido ligeramente favorable, debido tanto a su eficacia como a su aparente seguridad. Ocasionalmente, los niños presentan cefaleas, sedación, malestar abdominal y alteraciones de conducta.

Dolor debido al tratamiento antineoplásico

Varios fármacos quimioterápicos pueden provocar necrosis local o irritación cuando se extravasan de una vena periférica. Algunas formas de quimioterapia son dolorosas cuando se inyectan por una vía periférica, incluso cuando no hay una extravasación. La quimioterapia intratecal puede producir lumbalgia, cefalea y signos de aracnoiditis o irritación meníngea.

La vincristina suele producir disfunción nerviosa, con hiporreflexia, alteraciones sensitivas, parestesias e hipomotilidad gastrointestinal; además, un pequeño subgrupo de niños sugiere dolores urentes o lancinantes y parestesias. Estas manifestaciones son tratadas con frecuencia con opioides, antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos. En la mayoría de pacientes, estos síntomas mejoran durante varios meses pero lo más probable es que reaparezcan con ciclos repetidos de quimioterapia.

El factor estimulante de colonias de granulocitos acelera la producción de neutrófilos y acorta la duración de los episodios de neutropenia. Puede producir dolor óseo.

DOLOR CRÓNICO EN SUPERVIVIENTES A LARGO PLAZO DE CÁNCER INFANTIL

Los supervivientes a largo plazo de cáncer infantil experimentan ocasionalmente dolor crónico. Los dolores neuropáticos incluyen neuralgias periféricas de extremidades inferiores, dolor por miembro fantasma, neuralgia postherpética y dolor central tras la resección de tumores de la médula espinal. Algunos pacientes presentan dolor crónico de la extremidad inferior debido a un problema mecánico con una prótesis interna o a un fallo de la unión ósea, o necrosis avascular de múltiples articulaciones. Otros presentan dolores miofasciales de larga evolución y dolor abdominal crónico de etiología incierta. Algunos pacientes tratados con derivaciones por tumores cerebrales presentan cefaleas recurrentes que no parecen estar relacionadas con la presión intracraneal o cambios en el funcionamiento de la derivación.

Las sensaciones fantasma y el dolor del miembro fantasma son frecuentes en niños tras la amputación de una extremidad por cáncer (Dangel 1998). El dolor del miembro fantasma en los niños tiende a disminuir con el tiempo. El dolor preamputación en la extremidad afectada puede ser un predictor de un posterior dolor de miembro fantasma. Krane, Heller y colaboradores sugirieron que el dolor del miembro fantasma era bastante frecuente en niños tras la resección por cáncer, y con frecuencia era infravalorado por los médicos (Krane et al 1991). Melzack y colaboradores informaron de que la sensación de dolor de mancha fantasma puede aparecer en niños con ausencia congénita de extremidades, aunque la prevalencia del dolor es menor que en niños que han sufrido amputaciones (Melzack et al 1997).

Con frecuencia, a los supervivientes de cáncer infantil y a sus familias les preocupa que los dolores y otros síntomas puedan implicar una recaída o una segunda neoplasia inducida por el tratamiento. El cuidado de estos niños y adultos jóvenes debería ser multidisciplinaria e incluir intervenciones psicológicas, terapia físi-

ca y esfuerzos para ayudar a estos niños y adultos jóvenes a volver a la escuela y al trabajo. Un pequeño porcentaje de supervivientes a largo plazo toman analgésicos opioides orales diariamente como tratamiento a largo plazo del dolor como parte de un programa multidisciplinario.

DOLOR DEBIDO A LA PROGRESIÓN DEL TUMOR

La progresión del tumor puede producir dolor, con frecuencia por infiltración o presión en un hueso, víscera, partes blandas o nervios. Incluso cuando no existe una intención curativa, la quimioterapia y la radioterapia pueden ayudar a aliviar el dolor por un tumor no curable (Dangel 1998, Fragor 1996, Goldman 1996, 1998, Liben 1996, Stevens et al 1994).

Cuadro 71.3 Principios generales para la utilización de opioides en niños con dolor oncológico

- Utilizar dosis suficientes para permitir que el paciente esté cómodo, y dosis bastante frecuentes para prevenir la mayoría de recurrencias del dolor.
- Utilizar primero la vía oral en la mayoría de circunstancias.
- Utilizar las proporciones de conversión adecuadas oral:parenteral.
- La dosis «correcta» es la que es capaz de aliviar el dolor.
- Tratar precozmente los efectos secundarios de los opioides.
- Tratar profilácticamente el estreñimiento.
- Si los efectos secundarios son intolerables con un opioide, considerar la rotación de opioides.

Analgésicos para el dolor secundario a cáncer avanzado

La escala analgésica de la OMS subrayó que el abordaje para adultos con cáncer es, en muchos aspectos, aplicable también a niños. Los aspectos generales de la farmacología analgésica pediátrica son revisados en otro lugar (Berde & Sethna 2002). Las guías de dosificación para analgésicos opioides y no opioides están resumidas en las Tablas 71.1 y 71.2 (véase Cuadro 71.3 para las directrices), respectivamente.

Paracetamol

El paracetamol es el analgésico no opioide utilizado con mayor frecuencia en los niños con cáncer, particularmente debido a su falta de los efectos gástrico y antiplaquetario de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la aspirina. Se recomienda una dosis oral de 10-15 mg/kg cada 4 horas, con una dosis máxima diaria de 90 mg/kg/día en niños, 60 mg/kg por día en bebés, y 45 mg/kg/día en neonatos prematuros de más de 32 semanas.

Aspirina y fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los niños menores de 16 años no deberían tomar aspirina debido a su relación con el síndrome de Reye. La aspirina y los AINE están contraindicados frecuentemente en pacientes oncológicos pediátricos debido a su potencial de sangrado. En niños seleccionados, con un número y función plaquetaria adecuada, los AINE pueden ser muy útiles, tanto solos como en combinación con opioides. La efectividad de los AINE en el cáncer no está limitada a los dolores óseos (Eisenberg et al 1994).

Es probable que los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) sean beneficiosos en el tratamiento del dolor en algunos niños con cáncer. Muchos niños con cáncer tienen trombocitopenia y sangrado en relación con ella. Los inhibidores de la COX-2 son similares a los AINE tradicionales en su eficacia analgésica y su riesgo de nefrotoxicidad, pero, por lo menos en estudios a corto plazo en adultos, probablemente poseen una ventaja clínicamente significativa en términos de riesgo relacionado con hemorragia y gastropatía. Los inhibidores de la COX-2 están siendo utilizados ampliamente en los niños, a pesar de que solamente hay unos pocos estudios clínicos pediátricos publicados hasta la fecha (Joshi et al 2003). Mientras los inhibidores de la COX-2 desempeñan un papel potencialmente importante en niños con cáncer, hemofilia y otras enfermedades, no existen datos publicados a corto o largo plazo de los riesgos cardiovasculares en niños como se han registrado recientemente en adultos.

Opioides débiles: codeína, tramadol y bajas dosis de oxicodona

La escala de la OMS distingue entre opioides débiles y opioides fuertes, aunque esto dependa de la dosis y del fármaco. La codeína raramente se administra en dosis superiores a 2 mg/kg, ya que parece provocar más efectos secundarios que dosis comparables de otros opioides. La dosis pediátrica oral recomendada es de 0,5 a 1 mg/kg cada 4 horas. Un estudio encontró que un porcentaje altamente destacable de niños (47%) mostró una actividad reducida de

Tabla 71.2• Dosis de inicio de los opioides utilizados con mayor frecuencia en pacientes pediátricos en función del peso corporal

	Dosis inicial normal i.v. habitual		Dosis inicial v.o. habitual	
Fármaco	< 50 kg	> 50 kg	< 50 kg	> 50 kg
Morfina	0,1 mg/kg/3-4 h	5-10 mg 3-4 h	0,3 mg/kg 3-4 h	30 mg 3-4 h
Hidromorfona	0,015 mg/kg/3-4 h	1-1,5 mg 3-4 h	0,06 mg/kg 3-4 h	6 mg 3-4 h
Oxicodona	No disponible	No disponible	0,3 mg/kg 3-4 h[a]	10 mg 3-4 h
Meperidina (petidina)[b]	0,75 mg/kg/2-3 h	75-100 mg 3 h	No recomendada	No recomendada
Fentanilo	0,5-1,5 μg/kg/1-2 h	25-75 μg 1-2 h	No disponible	No disponible

[a] *La tableta más pequeña es de 5 mg.*
[b] *La meperidina no se recomienda para uso crónico, debido a la acumulación del metabolito tóxico normeperidina (After Collins & Berde 1997).*

la enzima metabólica que activa la codeína convirtiéndola en morfina; en estos sujetos la codeína parece ser inefectiva (Williams et al 2002). En nuestra práctica, cada vez más, la codeína se sustituye por otros opioides. La oxicodona puede considerarse como un opioide débil o fuerte, según la dosis utilizada. La dosis de oxicodona puede aumentarse tanto como sea necesario siempre que no se administre en una preparación fija con paracetamol en dosis que podrían tener riesgo de toxicidad.

La ventaja práctica de los denominados opioides débiles es que pueden prescribirse en algunos lugares por teléfono más fácilmente que muchos otros opioides. En muchos lugares de Estados Unidos hay una mayor aceptación de la prescripción telefónica de combinaciones de paracetamol con codeína o con dihidrocodeína. En algunos países, como en Alemania, el tramadol es ampliamente utilizado como analgésico para el dolor entre moderado e intenso. El tramadol ha sido estudiado recientemente para el uso prolongado en niños (Rose et al 2003). Una limitación del tramadol es que presenta un riesgo significativo de producir convulsiones cuando se administra en combinación con antidepresivos tricíclicos.

La mayoría de evidencias disponibles recomiendan la utilización preferente de agonistas opioides-μ estándar para el dolor por cáncer frente a opioides agonistas-antagonistas u opioides que actúan principalmente sobre receptores κ. La somnolencia y la disforia son frecuentes con estos últimos fármacos, y pueden causar síntomas de retirada en pacientes que están tomando opioides-μ. La buprenorfina, un agonista κ, es ampliamente utilizada en los niños en países con disponibilidad limitada de morfina. Está considerada más adecuadamente como un opioide fuerte, y puede tener una duración de acción muy prolongada.

Opioides fuertes: morfina, hidromorfona, fentanilo, meperidina (petidina) y metadona

Para el dolor de moderado a intenso, los agonistas opioides-μ son la piedra angular del tratamiento. Las recomendaciones de la dosis inicial de la prescripción de opioides en niños con cáncer se indican en la Tabla 71.2.

La morfina es el opioide fuerte más ampliamente utilizado, y es el de primera elección en la mayoría de circunstancias. Las diferencias relacionadas con la edad en la conjugación y excreción de la morfina se resumen en otro lugar (Berde & Sethna 2002). Una dosis de inicio habitual para la morfina de liberación inmediata en pacientes sin tratamiento previo con opioides es de 0,3 mg/kg cada 4 horas.

Los preparados de morfina u oxicodona de liberación sostenida están ampliamente disponibles. La dosificación de morfina de liberación sostenida tres veces al día, mejor que dos veces al día, puede proporcionar concentraciones plasmáticas más constantes (Hunt et al 1999). El aplastamiento de las tabletas de morfina de liberación sostenida produce la liberación inmediata de morfina, lo que limita su utilización en niños capaces de tragar pastillas.

La hidromorfona se parece en muchos aspectos a la morfina en sus acciones, pero puede utilizarse en situaciones en las que existen efectos secundarios limitantes de la dosis de la morfina. Un estudio cruzado, aleatorio, doble ciego de morfina con hidromorfona utilizando PCA en niños y adolescentes con mucositis tras un trasplante de médula ósea mostró que la hidromorfona era bien tolerada, y tenía una potencia aproximada en proporción de 5:1 en relación con la morfina, en esta situación (Collins et al 1996). Debido a su elevada potencia y alta hidrosolubilidad, la hidromorfona es idónea para la infusión subcutánea de altas dosis. Se conoce poco acerca de la farmacocinética en niños o de las acciones biológicas de los metabolitos.

El fentanilo es alrededor de 50-100 veces más potente que la morfina, dependiendo de si las comparaciones utilizadas son en infusión o en una única dosis intravenosa. Tiene un inicio y final de acción rápidos tras la administración intravenosa, que es idónea para los procedimientos dolorosos breves. Con la infusión, su duración de acción es más prolongada. El fentanilo se utiliza frecuentemente para pacientes que presentan efectos secundarios limitantes de la dosis con la morfina.

La meperidina (petidina) debe evitarse en administración continua, si se dispone de otros opioides, debido a que su principal metabolito, la normeperidina, puede causar disforia, excitación y convulsiones, sobre todo en pacientes con alteración de la función renal. La meperidina puede utilizarse en procedimientos dolorosos breves, y tiene una indicación específica en dosis bajas (0,25 a 0,5 mg/kg i.v.) en el tratamiento de los escalofríos tras la infusión de anfotericina y componentes sanguíneos.

La metadona es de acción prolongada debido a su lento metabolismo hepático. En dosis única parenteral, es equipotente a la morfina. La absorción oral es eficaz, con una proporción oral:parenteral de, aproximadamente, 1,5-2:1. Las preparaciones en solución son idóneas para tratamientos prolongados en niños que no son capaces de tragar las tabletas de morfina de liberación sostenida. Las dosis intravenosas episódicas pueden ser adecuadas en pacientes con vías intravenosas para mantener una analgesia sostenida sin la necesidad de una bomba de infusión (Berde et al 1991).

La metadona requiere una cuidadosa atención en la titulación de la dosis (Mercadante et al 2001), debido tanto a la variabilidad en su metabolización (Plummer et al 1988) como debido a su incompleta tolerancia cruzada con otros opioides-μ. La acumulación puede producir sedación retardada e hipoventilación grave días después de la última dosis. Una vez se ha controlado el dolor, con frecuencia es necesario disminuir la dosis o aumentar el intervalo para evitar la consiguiente sedación.

Elección de la vía de administración de opioides

La administración de opioides por vía oral es cómoda, barata y sencilla, y por tanto se ha de emplear siempre que sea posible. Sin embargo, algunos niños con cáncer avanzado renuncian a tomar medicaciones por vía oral o bien no pueden tomarlas debido a náuseas, íleo, deglución dolorosa o disminución del nivel de conciencia.

La administración intravenosa permite una titulación rápida de la dosis y una biodisponibilidad completa. Si está disponible, una vía venosa central tunelizada evita la necesidad de la colocación repetida de vías venosas (Miser et al 1980). Las infusiones continuas subcutáneas son una técnica intermedia útil para la administración parenteral de opioides en niños con accesos intravenosos difíciles (Miser et al 1983). Puede colocarse un pequeño catéter o palomita bajo la piel del tórax, abdomen o muslo, cambiando el lugar cada 3-7 días, según necesidad. Las soluciones están concentradas de forma que las tasas de infusión no superen los 1-3 ml/h, aunque han sido utilizadas tasas superiores. La morfina y la hidromorfona se utilizan frecuentemente, y son bien toleradas; la metadona debe evitarse debido a que puede producir irritación local y necrosis cutánea. La colocación de la aguja puede hacerse menos cruenta utilizando previamente preparados anestésicos locales tópicos, como se ha descrito anteriormente. Se puede disminuir el dolor en el lugar de la inyección mezclando pequeñas cantidades de lidocaína (lignocaína) en la infusión siempre que la dosis acumulada de lidocaína no supere 1,5 mg/kg/h. Las infusiones intravenosas y subcutáneas pueden llevarse a cabo más cómodamente en el domicilio, con la utilización de pequeñas bombas de infusión portátiles.

Muchas de estas bombas de infusión domiciliarias están equipadas con la opción de bolos PCA, así como del modo en infusión continua. En general, no hay un mayor coste en la adición de la opción de PCA. La mayoría de niños con cáncer tienen fluctuaciones en la intensidad del dolor y en las necesidades de opioides. Una opción de PCA es un método sencillo para permitir la administración de medicación de rescate bien por vía intravenosa o subcutánea (Bruera et al 1988). Es más sencillo para los pacientes o sus padres apretar un botón que abrir ampollas, colocar la medicación en una jeringa e inyectar la medicación en una vía de infusión. En los cuidados paliativos, la pulsación del botón de la PCA con frecuencia no se limita a los pacientes, los padres y enfermeras que con frecuencia participan en la dosificación.

La administración transdérmica de fentanilo mediante un parche es un método sencillo para proporcionar una analgesia sostenida sin la necesidad de accesos venosos o bombas de infusión (Patt et al 1993, Payne 1992). Estudios pediátricos iniciales sugieren una buena eficacia y seguridad en una pequeña población de pacientes oncológicos pediátricos. Estas formulaciones deben utilizarse con precaución en pacientes sin tratamiento previo con opioides o en pacientes con cambios rápidos en sus necesidades analgésicas. La tasa de liberación menor disponible actualmente es de 25 μg/h, la cual puede ser excesiva en algunos niños. Hay un retraso considerable en la obtención de concentraciones estables, y se necesita la titulación inicial por otras vías para un mejor control del dolor (Zech et al 1992). La absorción puede empeorar por edema importante o mala circulación, que pueden ser un factor en la fase terminal. Para los pacientes con dolor de intensidad fluctuante, se necesita otro método de administración de opioides para las dosis de rescate. Estas consideraciones son especialmente importantes en el tratamiento de los síntomas terminales, tanto como la necesidad de aire.

El fentanilo transmucosa oral produce un inicio rápido del efecto, y evita el primer paso hepático. Como se indicó anteriormente, el citrato de fentanilo transmucosa oral es efectivo para procedimientos dolorosos, pero también ha sido utilizado con éxito en adultos para el dolor irruptivo debido al tumor (Fine et al 1991).

Tratamiento de los efectos secundarios de los opioides

Como con los adultos, la clave para el éxito de la utilización de los opioides consiste en la individualización de la dosis y el tratamiento de los efectos secundarios (Cuadro 71.4). El estreñimiento debe prevenirse y tratarse con laxantes; en el futuro, la acción periférica de los antagonistas opioides puede desempeñar un papel más importante en este tratamiento, como ya se ha apuntado. Varias clases de antimiméticos han sido utilizadas de forma efectiva para las náuseas inducidas por opioides en niños, incluyendo los antagonistas $5HT_3$, fenotiazinas, butirofenonas, antihistamínicos y cannabinoides.

Escalada de dosis de los opioides

Las dosis necesarias de opioides para niños con cáncer diseminado varían ampliamente. Los opioides son similares en su prevalencia de efectos secundarios en la población, pero pueden existir marcadas diferencias individuales en estos efectos. Respecto a tolerancia a los opioides de los pacientes con cáncer, varios estudios documentan una tolerancia cruzada incompleta cuando se cambia de un opioide a otro, especialmente cuando se cambia de morfina o hidromorfona a metadona. Esto parece ser consecuencia del bloqueo del receptor NMDA por el isómero D de la metadona en las preparaciones comerciales racémicas (Ripamonti et al 1998).

Cuadro 71.4 Tratamiento de los efectos secundarios de los opioides

Estreñimiento
- Utilización regular de laxantes estimulantes y ablandadores de heces (la fibra y los zumos de frutas, con frecuencia son insuficientes).
- Asegurar una adecuada ingesta de agua.

Sedación
- Si la analgesia es adecuada, disminuir la dosis.
- A menos que esté contraindicado, añadir analgésicos no sedantes, como el paracetamol, o fármacos antiinflamatorios no esteroideos, y disminuir la dosis de opioides hasta que se toleren.
- Si la sedación persiste, agregar metilfenidato o dextroanfetamina 0,05-0,2 mg/kg por vía oral y dos veces al día, por la mañana y al mediodía.

Náuseas
- Excluir procesos de la enfermedad (p. ej., obstrucción intestinal, aumento de la presión intracraneal).
- Antieméticos (fenotiazinas, ondansetrón, hidroxicina).

Retención urinaria
- Excluir procesos de la enfermedad (p. ej., obstrucción del cuello vesical por tumor, compresión medular inminente, hipovolemia, insuficiencia renal).
- Evitar otros fármacos con efectos anticolinérgicos (p. ej., antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos).
- Considerar la utilización a corto plazo de betanecol o la maniobra de Crede.
- Considerar el sondaje vesical a corto plazo.
- Considerar la disminución de la dosis de opioides si la analgesia es adecuada.

Prurito
- Excluir otras causas (p. ej., alergia a fármacos, colestasis).
- Antihistamínicos (p. ej., difenhidramina, hidroxicina).
- Considerar una disminución de la dosis de opioides si la analgesia es adecuada, o un cambio de opioides; el fentanilo provoca menos liberación de histamina.

Depresión respiratoria

Leve a moderada
- Despertarlo, animarlo a respirar.
- Aplicar oxígeno.
- Retirar la administración de opioides hasta que mejore la respiración; disminuir posteriormente la dosis, como mínimo, un 25%.

Grave
- Despertarlo si es posible, aplicar oxígeno, respiración asistida con mascarilla y bolsa si es necesario.
- Titular pequeñas dosis de naloxona (0,02 mg/kg, aumentando si es necesario); parar cuando la frecuencia respiratoria aumente hasta 8-10 respiraciones/min en niños mayores, o 12-16 respiraciones/min en niños más pequeños; no intentar despertarlo completamente con naloxona.
- No administrar una dosis en bolo elevada de naloxona, ya que puede aparecer dolor intenso y síntomas de abstinencia a los opioides.
- Considerar una infusión de naloxona en dosis bajas, o aumentos repetidos de la dosis.
- Considerar la intubación a corto plazo en casos ocasionales, cuando el riesgo de aspiración sea alto.

Disforia, confusión o alucinaciones
- Excluir otra patología como causa de estos síntomas antes de atribuirlo a los opioides.
- Cuando se han excluido otras causas, cambiar a otro opioide.
- Considerar la administración de un neuroléptico como el haloperidol (0,01-01 mg/kg v.o. o i.v./8 h, con una dosis máxima de 30 mg/día).

Mioclonías
- Habitualmente, se observan en el contexto de altas dosis de opioides, o alternativamente, con una escalada rápida de dosis.
- Si es infrecuente y no es estresante para el niño, puede no requerir tratamiento.
- Considerar la sustitución del opioide, o tratar con clonazepam (0,01 mg/kg p.o./12 h con una dosis máxima de 0,5 mg/dosis) o una benzodiacepina parenteral (p. ej., diazepam) si la vía oral no se tolera bien.

De Collins & Berde 1997.

Si se producen efectos secundarios intolerables con el aumento de dosis de un opioide, debería considerarse el cambio a un segundo opioide, empezando al 25-50% de la dosis equianalgésica en el caso de la mayoría de los opioides, o al 15-25% de la dosis equianalgésica, si el segundo opioide es la metadona. Con frecuencia, se desarrolla tolerancia a la sedación, náuseas y vómitos, y prurito dentro de la primera semana de inicio del tratamiento con opioides.

Los pacientes y sus padres, con frecuencia son reticentes a aumentar la dosis por miedo a la tolerancia que hará que los opioides sean ineficaces dentro de un tiempo. Se les debería informar que la tolerancia, normalmente, puede manejarse con una simple escalada de la dosis, la utilización de medicación adyuvante, o el cambio de opioide. No existe justificación para no administrar los opioides para reservarlos de cara a un posterior uso. El miedo a la adicción a drogas también puede ser una barrera para la utilización de opioides.

Entre los adultos con cáncer, una escalada de dosis de opioides rápida es debida con mayor frecuencia a diseminación del tumor, más que a una tolerancia rápidamente progresiva. Nosotros estudiamos los patrones de administración de opioides en 199 niños que murieron de neoplasia en el Boston Children's Hospital and the Dana-Farber Cancer Institute entre 1989 a 1993, una época durante la cual el programa de la OMS fue aplicado con mayor frecuencia (Collins et al 1995). Más del 90% se mantuvieron confortables durante su enfermedad terminal con la escalada de dosis de opioides estándar y el tratamiento de los efectos secundarios.

Dos subgrupos necesitaron un tratamiento más intensivo. Un grupo de seis pacientes presentó efectos secundarios intolerables antes de alcanzar la escalada de dosis de más de 100 veces por encima de las tasas iniciales estándar (por encima de 3 mg/kg/h equivalentes de morfina intravenosa). Todos estos pacientes pudieron ser tratados con técnicas anestésicas regionales. Un segundo grupo de 12 pacientes (el 6% del grupo total) aumentó la dosis sistémica por encima de 3 mg/kg/h de equivalente de morfina intravenosa. La escalada rápida de dosis fue más frecuente en las semanas finales de vida. Once de estos 12 pacientes tenían tumores sólidos metastáticos en la columna vertebral, sistema nervioso central o plexos nerviosos principales. La dosis máxima de opioide osciló de 3,8 a 518 mg/kg/h de equivalente a morfina intravenosa. Entre estos 12 pacientes, 4 estuvieron confortables principalmente con la escalada de opioides, pero el resto precisó anestesia regional o sedación continua.

En una serie más reciente de casos de un programa sanitario pediátrico, Dougherty y colaboradores registraron una experiencia similar de necesidades de escalada de dosis espectaculares en niños con dolor de origen neuropático (Dougherty et al 2003). En sus series, las infusiones de sedantes (midazolam) fueron utilizadas normalmente como prácticas rutinarias junto con las infusiones de morfina. En un editorial adjunto, la opinión expresada fue que la sedación en la fase final de la vida no debería ser una práctica sino solamente de acuerdo con indicaciones específicas (Berde & Wolfe 2003).

Fármacos adyuvantes

Los antidepresivos tricíclicos son ampliamente utilizados para el dolor neuropático, así como para facilitar el sueño. La utilización pediátrica de los tricíclicos para el dolor está extrapolada ampliamente de estudios de adultos. Las revisiones de antidepresivos en niños se han comentado en otro apartado (Birmaher 1998, Steingard et al 1995). Nosotros empezamos con una dosis única nocturna de tricíclicos en la mayoría de pacientes. Si la escalada de dosis es tolerada sin sedación, se añade una pequeña dosis por la mañana. Los niveles plasmáticos podrían ser útiles para guiar la titulación. Se recomendaba realizar electrocardiogramas para el estudio o cribado de los trastornos del ritmo y para seguir los cambios en el tratamiento, pero se conoce poco acerca de su valor predictivo del riesgo de arritmias graves o trastornos cardíacos debidos a los tricíclicos. Nosotros tenemos más precaución con los pacientes que tienen signos de disfunción cardíaca o ectopia debido a las antraciclinas. En casos seleccionados en los que la vía oral no es posible, puede utilizarse una preparación inyectable de amitriptilina en infusión lenta y bajo una cuidadosa monitorización (Collins et al 1995).

En niños tratados con opioides, que presentan sedación importante y limitante, deberían probarse estimulantes como el metilfenidato y la dextroanfetamina (Bruera et al 1989, Yee & Berde 1994). Nuestra impresión es que las reacciones adversas son infrecuentes, y la mejoría en el estado de alerta puede ser impresionante. Normalmente, el metilfenidato se empieza con una dosis por la mañana y al mediodía de 0,1 mg/kg, con una escalada de dosis como sea necesaria hasta, aproximadamente, 0,6 mg/kg/día.

Las benzodiacepinas son útiles para la sedación en procesos cruentos. En nuestra opinión, con frecuencia se excede su uso para el tratamiento de la ansiedad persistente. Nosotros desaconsejamos el uso prolongado de benzodiacepinas para los trastornos del sueño, debido a que, con el uso crónico, se alteran los ciclos del sueño, producen tolerancia y dependencia, y pueden exacerbar la somnolencia diurna y la confusión.

Los corticosteroides son utilizados en adultos en una gran variedad de situaciones en el dolor oncológico, incluyendo cefalea debida a tumores cerebrales, compresión de nervios, compresión epidural de la médula espinal y metástasis óseas (Watanabe & Bruera 1994). Pueden ser útiles para el alivio a corto plazo del dolor en niños, aunque pueden dar lugar a numerosas secuelas con su uso prolongado, incluyendo alteraciones del humor, hábito cushingoide, cataratas, inmunosupresión y fracturas.

Anticonvulsivos

Los anticonvulsivos deben considerarse para el dolor de origen neuropático. La gabapentina es, con frecuencia, de elección debido a su seguridad y tolerancia. La carbamazepina, la fenitoína, el clonazepam, la gabapentina y el valproato han sido todos utilizados, pero la evidencia sobre los riesgos relativos y beneficios de estos fármacos en los niños no está clara. La sedación, la ataxia y la disforia son síntomas frecuentes.

Neurolépticos

Las fenotiazinas y las butirofenonas pueden utilizarse como antieméticos. En general, no son analgésicas, pero pueden disminuir la sensación de dolor. La metotrimeprazina ha sido utilizada como adyuvante analgésico (Beaver et al 1996), aunque la experiencia publicada en niños es limitada. La metotrimeprazina es muy sedante, y puede disminuir la agitación aguda.

TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN NIÑOS CON CÁNCER

Infusiones analgésicas espinales

Un porcentaje de adultos con cáncer diseminado y dificultad para controlar el dolor pueden beneficiarse del uso de infusiones analgésicas espinales (Eisenach et al 1995, Plummer et al 1991) y procedimientos neurodestructivos (Brown et al 1987, Plancarte et al 1990). La experiencia con estas técnicas en los niños todavía es limitada.

En primer lugar, es esencial optimizar los recursos farmacológicos y no farmacológicos, y tener en cuenta los deseos del niño y de sus padres en el contexto de una valoración realista de su enfermedad y su probable progresión.

Nuestras recomendaciones para la utilización de técnicas anestésicas regionales para el tratamiento del dolor secundario al cáncer avanzado en niños se exponen en el Cuadro 71.5.

Las infusiones espinales pueden proporcionar una analgesia excelente en casos refractarios, pero requieren una atención individualizada, y no deben ser realizadas por médicos inexpertos sin supervisión. Las dosis necesarias varían drásticamente, y el proceso de conversión de un fármaco sistémico a espinal con frecuencia es bastante impredecible, con el peligro potencial de exceso de sedación o de síntomas de abstinencia. Si los niños con infusiones espinales son tratados en su domicilio, es esencial tener recursos suficientes para manejar los síntomas de nueva aparición, así como la disnea terminal y la falta de aire.

Cuadro 71.5 Recomendaciones para la utilización de infusiones epidurales y espinales para el tratamiento del dolor debido a cáncer diseminado en niños

- Optimizar primero el uso de tratamientos no farmacológicos, opioides y adyuvantes.
- No prometer un alivio perfecto del dolor.
- Ser claro con los pacientes y con sus padres, explicando el potencial de efectos adversos y efectos secundarios. Cuando se utilizan anestésicos locales, sobre todo a nivel lumbar, advertirles acerca del grado potencial de bloqueo sensitivo y motor, y el empeoramiento de la función intestinal y urinaria.
- Colocar los catéteres mientras el paciente está bajo anestesia general o sedación profunda, no despierto.
- Utilizar control radiológico con escopia, si es posible, para asegurar la localización correcta del catéter mientras el niño está dormido.
- Nosotros preferimos tunelizar todos los catéteres desde el primer momento para mejorar el cuidado de la piel. Cada vez más, preferimos utilizar catéteres espinales o epidurales conectados a un *port* subcutáneo para catéteres a más largo plazo en niños y adolescentes con cáncer avanzado.
- La clave del éxito está en precisar la aplicación del anestésico local en el dermatoma; los opioides solos raramente son suficientes para alcanzar un índice terapéutico adecuado. Combinar opioides con anestésicos locales y, ocasionalmente, otros fármacos, como la clonidina.
- Para dolores extensos por debajo del ombligo, preferimos catéteres lumbares subaracnoideos, con la punta del catéter colocada con radioscopia alrededor de T12-L1.
- Para el dolor en los dermatomas torácicos y abdominales, existen dos opciones:
  1. Localización epidural torácica con la punta del catéter en el medio de los dermatomas más importantes que inervan el área dolorosa, o
  2. Avance en sentido craneal de un catéter subaracnoideo a niveles torácicos (siempre guiado por radioscopia), con entrada de la aguja a nivel lumbar medio o alto.

  La ruta subaracnoidea da una mayor flexibilidad en la escalada de dosis de anestésicos locales para alcanzar una desaferenciación con un margen de seguridad. Con las infusiones epidurales prolongadas, las dosis de anestésicos locales se restringen para evitar la toxicidad sistémica.
- Un tumor epidural puede impedir la colocación o la difusión del fármaco al lugar deseado. La confirmación radiológica de la difusión del contraste ayuda a asegurar un acceso adecuado del fármaco a los lugares diana destinados.
- La combinación adecuada de fármacos debe ser individualizada basada en el uso previo de analgésicos, la naturaleza y la localización del dolor y las preferencias individuales del paciente en el equilibrio entre analgesia y efectos secundarios. Con frecuencia es necesaria una escalada de dosis.

Procedimientos neuroablativos

Como en los adultos (Mercadante 1993), el bloqueo del plexo celíaco puede proporcionar un excelente alivio del dolor en niños con dolor intenso causado por una afectación masiva de las vísceras del abdomen superior, debido a un tumor (Berde et al 1990, Staats & Kost-Byerly 1995). Muchos niños y sus padres son reacios a considerar procedimientos con pérdida potencial de una función somática. Las intervenciones descompresivas sobre la columna pueden, en casos ocasionales, producir un alivio muy importante del dolor. Los algoritmos de tratamiento de la compresión de la médula espinal dependen de un número de puntos, y pueden implicar también la utilización de altas dosis de esteroides, quimioterapia y radioterapia (Greenberg et al 1980). Una serie reciente de casos pediátricos apoya la descompresión quirúrgica en casos seleccionados en los que el diagnóstico puede realizarse antes de la paraplejía o inmediatamente tras el inicio de los síntomas neurológicos (Pollono et al 2003).

SEDACIÓN EN LOS CUIDADOS AL FINAL DE LA VIDA

Los opioides, generalmente, alivian el dolor con una preservación parcial del nivel de conciencia, aunque muchos pacientes necesitan dosis de opioides que los sedan si no se les molesta, pero que se recuperan si se les habla (Coyle et al 1990). Se debe instruir a los pacientes y familiares que se puede alcanzar una situación de comodidad con los opioides en la mayoría de situaciones (Foley 1997), y se ha de explicar a los padres que los opioides son para tratar el dolor y que no causarán la muerte de su hijo sino que la causa será la enfermedad.

Existe un subgrupo de pacientes que presentan efectos secundarios intolerables o una analgesia insuficiente a pesar de un tratamiento analgésico extremadamente agresivo, como se ha señalado en este capítulo. Mientras que con algunos pacientes y familiares pueden utilizarse técnicas anestésicas regionales, otros elegirán la sedación continua como medio de aliviar el sufrimiento.

La elección de la sedación, generalmente, se realiza asumiendo que no existen medios disponibles o aceptables de analgesia que preserven la conciencia. Nosotros propugnamos proseguir con las infusiones de opioides en dosis altas, junto con la sedación, para disminuir la posibilidad de que un paciente pueda experimentar dolor sin alivio y ni siquiera pueda manifestarlo por estar demasiado sedado. Ya se han discutido los aspectos éticos y prácticos respecto a la sedación en enfermos terminales (Berde & Wolfe 2003, Foley 1997, Truog et al 1992). La sedación para enfermos terminales se ha considerado de forma relativamente unánime como una manera de proporcionar comodidad sin ser una eutanasia, de acuerdo con el principio de doble efecto (Foley 1997), aunque algunos describen consecuencias lógicas difíciles de encuadrar en esta justificación ética (Quill et al 1997).

Médicos y especialistas en ética con diversos puntos de vista respecto al suicidio asistido y a la eutanasia están de acuerdo en la siguiente postura: ningún niño o padre debería elegir la muerte a causa de esfuerzos inadecuados dentro de nuestra profesión para alcanzar el alivio del dolor o el sufrimiento; ni para mejorar la depresión, el miedo o el aislamiento, ni para proporcionar soporte espiritual y emocional.

VIH Y SIDA

Actualmente, los niños adquieren principalmente el VIH a través de la infección transplacentaria de su madre (Grossman 1988). El VIH adquirido por transfusión está disminuyendo su prevalencia en los países desarrollados, aunque continúan apareciendo nuevos

casos de enfermedad adquirida por transfusión en algunos países en vías de desarrollo. Los adolescentes pueden llegar a infectarse a través de relaciones sexuales y agujas infectadas.

En los países desarrollados, el pronóstico de la infección por VIH adquirida congénitamente ha mejorado espectacularmente en los últimos años, debido a los tratamientos con varios fármacos. Muchos de estos niños y adolescentes presentan condiciones médicas de tipo crónico, como dolor crónico (Gaughan et al 2002). El acceso a los tratamientos antirretrovirales está estrictamente limitado en los países en vías de desarrollo, y la mayoría de los niños con sida en África y Asia continúan sufriendo un gran número de patologías y una muerte precoz.

Los niños con infección por VIH con acceso a tratamientos médicos complejos están sometidos a un gran número de procedimientos diagnósticos y terapéuticos dolorosos (Hirschfeld et al 1996), que pueden tratarse de manera similar a los procedimientos oncológicos, como se ha subrayado anteriormente en este capítulo.

En los países en desarrollo y en niños en países desarrollados con menos acceso al tratamiento, la degeneración neurológica inducida por el VIH puede provocar una irritabilidad intensa y la aparición de dolor mal localizado. Los opioides deberían considerarse como agentes de primera línea con preferencia sobre los sedantes hipnóticos. Esta experiencia difiere bastante de la impresión general del tratamiento de algunos niños con algunos otros trastornos neurodegenerativos, como se apunta posteriormente en este capítulo.

FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística es la alteración genética que acorta la vida con mayor frecuencia en la raza blanca. Es un trastorno multisistémico que surge en distintas familias de una serie de mutaciones autosómicas recesivas similares en un gen que codifica un canal del cloro. La fibrosis quística afecta a numerosos órganos, incluyendo páncreas, intestinos, hígado, senos paranasales y glándulas sudoríparas, pero la causa principal de morbilidad, mortalidad y sufrimiento es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La anomalía del canal iónico provoca secreciones pulmonares viscosas, bronquiectasias y una particular susceptibilidad a la colonización de las vías aéreas o infección con cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

La supervivencia ha aumentado espectacularmente en los últimos 30 años. La edad media de la muerte era de menos de 20 años en la década de 1960. Hoy, en muchos centros, la media de supervivencia está alrededor de los 40 años. Permanece un pequeño subgrupo de pacientes con enfermedad pulmonar rápidamente progresiva, que sufren insuficiencia respiratoria durante sus primeros 10 años.

La mejoría de la supervivencia ha sido debida a los mejores antibióticos, mejor soporte nutricional, y a la utilización de fisioterapia respiratoria, aunque existe poco consenso sobre la importancia relativa de cada uno de estos tratamientos.

Los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada padecen varios tipos de síntomas estresantes. Existe una importante y constante disnea y falta de aire. Hay una necesidad constante de toser en un intento de aclarar las vías aéreas del esputo persistente, y con frecuencia la tos es extremadamente intensa. La resistencia de las vías aéreas altas y la elevada proporción de espacio alveolar destruido respecto al volumen total conduce a un aumento muy importante del trabajo respiratorio y de la fatiga.

Con frecuencia el sueño está alterado, y muchos pacientes con fibrosis quística tienen miedo a ahogarse durante el sueño. Esto puede conducirles a permanecer despiertos de noche y dormir de día. Pequeñas dosis nocturnas de antidepresivos pueden mejorar el sueño. Algunos toleran los tricíclicos, como la nortriptilina. Otros, sufren molestias por los efectos anticolinérgicos periféricos en la sequedad de sus secreciones, y prefieren, en cambio, los tetracíclicos, como la trazodona.

Ravilly y colaboradores documentaron una elevada prevalencia de cefalea crónica diaria y dolor torácico en pacientes con fibrosis quística avanzada (Ravilly et al 1996). La cefalea parece multifactorial y suele estar poco definida. Aunque en muchos casos la hipoxemia y la hipercapnia están presentes y parecen empeorar la cefalea, otros experimentan cefalea diaria sin que pueda demostrarse antes anomalías de gases en sangre. La tos constante violenta puede contribuir a la cefalea por contracción asociada de la musculatura de la cabeza y el cuello, y posiblemente debido a las marcadas fluctuaciones en la presión intracraneal. La poliposis nasal y la sinusitis son muy frecuentes y, con frecuencia, contribuyen a la cefalea.

El dolor crónico torácico en la fibrosis quística puede ser debido a una sobreutilización y fatiga de la musculatura intercostal, ambas debidas al trabajo respiratorio y a la tos. Los episodios agudos de dolor torácico con sensibilidad costal localizada pueden indicar una fractura costal. Un inicio agudo de dolor torácico con disnea también puede indicar un neumotórax.

La prevalencia de cefalea y dolor torácico aumenta espectacularmente en los últimos años de vida, y la mayoría de los pacientes, en sus últimos 6 meses padecen cefalea crónica diaria y dolor torácico.

Con una alteración genética como la fibrosis quística, las implicaciones psicológicas para los cuidados paliativos en la fase final de la vida son distintas de las de los pacientes con cáncer. La mayoría de estos pacientes son conscientes de su corta esperanza de vida desde temprana edad. Contrariamente, como la historia natural de la enfermedad ha cambiado, el concepto de los pacientes de su enfermedad también ha cambiado.

Los pacientes con fibrosis quística mueren, sobre todo, debido a insuficiencia respiratoria, con hipoxemia progresiva, hipercapnia, fatiga, disnea, tos severa, falta de aire y cefalea. Los opioides pueden proporcionar algún alivio de estos síntomas, aunque ocasionalmente pueden exacerbar la cefalea por empeoramiento de la hipercapnia. Las benzodiacepinas se administran con frecuencia para aliviar la agitación y la ansiedad asociadas a la disnea terminal.

La idea que los pacientes tienen de su enfermedad se ha visto alterada espectacularmente por el desarrollo del trasplante de pulmón y de pulmón-corazón, a pesar de la escasez de órganos disponibles. En la actualidad, la mayoría de pacientes con enfermedad avanzada mueren ahora en lista de espera para un trasplante de pulmón. La ventilación asistida no invasiva se intenta frecuentemente. Los cuidados paliativos en el domicilio son raramente elegidos por nuestros pacientes con fibrosis quística. Muchos pacientes refieren miedo al ahogo, y prefieren estar en el hospital para el tratamiento al final de la vida para asegurarse que recibirán los opioides y sedantes necesarios para aliviar su disnea. Este patrón de referencia para el cuidado en el hospital no es universal; en otros centros, una mayor proporción de pacientes con fibrosis quística mueren en casa (Westwood 1998).

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Existe un amplio rango de alteraciones neurológicas o neuromusculares entre los bebés y niños que pueden asociarse a sufrimiento o a un acortamiento de la esperanza de vida. Aunque cualquiera de estos trastornos es relativamente infrecuente, juntos afectan a un número considerable de niños que pueden necesitar tratamiento sintomático, tratamiento paliativo o tratamiento al final de la vida. Muchas enfermedades neurológicas y neuromusculares empeoran la capacidad cognitiva y de comunicación. Estos factores pueden hacer extremadamente difícil determinar si el niño está sufriendo dolor y, si es así, determinar cuál es la causa del dolor.

Algunos niños con enfermedad neurodegenerativa pueden gritar o estar agitados de manera persistente sin una causa aparente tras una evaluación médica exhaustiva para excluir las causas tratables más frecuentes, como el reflujo gastroesofágico, la luxación de cadera o la otitis media. Estos niños pueden ser muy estresantes para sus padres, que quieren que los médicos encuentren cuál es la causa del dolor. La experiencia con estudios de fármacos sugieren que muchos de estos niños permanecen agitados a pesar de una titulación de opioides intravenosos cercana a la apnea. Incluso cuando un opioide es ineficaz para aliviar el dolor, puede confortar a los padres saber que se ha hecho un intento para aliviar el sufrimiento. Por el contrario, algunos de estos niños con sufrimiento de causa desconocida han disminuido su padecimiento con anticonvulsivos (especialmente, los de actividad bloqueante de los canales del sodio), incluso cuando no hay signos clínicos o electroencefalográficos de convulsiones. En otros casos, el agonista GABA baclofeno ha parecido ser eficaz. Existe una necesidad de más estudios sistemáticos del papel y de la relación riesgo-beneficio de los anticonvulsivos y sedantes en los niños con agitación incontrolable.

Los niños con enfermedades neurológicas pueden padecer espasmos o rigidez incontrolada. La toxina botulínica puede ser de utilidad cuando los síntomas son dolorosos en un pequeño número de músculos. En casos refractarios, la administración intratecal de baclofeno a través de una bomba implantable puede proporcionar un gran alivio del dolor, del sufrimiento y de la mala calidad de vida asociada con los espasmos y la hipertonicidad (Albright et al 2003, Staal et al 2003). El manejo de las bombas de baclofeno intratecal se realiza a través de un equipo de especialistas experimentados en las complejas técnicas rehabilitadoras y farmacológicas implicadas en el cuidado de estos pacientes.

La ventilación mecánica está considerada tradicionalmente como una medida invasiva, dolorosa, extrema o extraordinaria para muchos enfermos. Actualmente, cada vez más, muchos niños con miopatías y otras alteraciones caracterizadas predominantemente por debilidad motora están recibiendo ventilación mecánica tanto para prolongar la supervivencia como para mejorar la calidad de vida.

TRATAMIENTO EN EL DOMICILIO O EN EL HOSPITAL

No hay un único lugar adecuado para el tratamiento al final de la vida. Los niños y sus familias deberían sentirse libres de escoger el hogar, un centro de estancia libre, un hospital comunitario o un hospital pediátrico de tercer nivel para el tratamiento al final de la vida (Dangel 1998, Fragor 1996, Goldman 1996, 1998, Liben 1996, Stevens et al 1994).

El domicilio tiene la ventaja de ser un ambiente «natural» y «seguro», donde el niño puede sentirse querido, con más control de su alrededor y menos susceptible a los tormentos de la intervención médica. La experiencia universal de equipos de cuidados paliativos pediátricos bien organizados muestra que son capaces de proporcionar tratamientos muy efectivos, y la mayoría de niños y padres parecen sentirse seguros y bien atendidos en casa (Goldman 1996, Kopecky et al 1997). Contrariamente, las familias no deberían ser «empujadas fuera de la puerta» contra su voluntad.

Unos cuidados óptimos en el domicilio requieren una planificación para evitar contingencias. El apoyo de la comunidad local, incluyendo el clero, puede ser extremadamente beneficioso. Los cuidados en el domicilio necesitan soluciones locales para problemas prácticos, incluyendo la disponibilidad de suministros médicos (p. ej., medicinas, oxígeno y camas especiales). Nunca se insistirá lo suficiente sobre la importancia de un plan anticipatorio para la disponibilidad adecuada de opioides. Los niños de áreas apartadas pueden necesitar todos sus opioides en un día del fin de semana, y permanecer con dolor durante largos períodos de tiempo.

Para algunos niños y familiares, hay una confianza y seguridad en el tratamiento continuado por parte de los médicos, enfermeras, psicólogos y especialistas pediátricos y otros que les han guiado durante su tratamiento. Debido a esta fuerte conexión entre las familias y sus cuidadores en los centros pediátricos de tercer nivel, en muchas partes del mundo predominan los modelos que relacionan los cuidados domiciliarios con una conexión continuada con los médicos especialistas y enfermeras del hospital de tercer nivel que, previamente, han estado involucrados en su tratamiento (Sirkia et al 1997). Otro modelo implica la transferencia del tratamiento a los médicos y enfermeras específicos del tratamiento paliativo (Goldman 1996, 1998). Existen pocos datos para recomendar un modelo u otro. Además, los centros de libre estancia han sido establecidos en muchas partes del mundo, tanto como un lugar donde los niños puedan ir a tratarse durante la fase terminal como un lugar de coordinación del tratamiento en el domicilio (Aquino & Perszyk 1997, Deeley et al 1998, Faulkner 1997, Thompson 1998).

CONCLUSIONES

Los niños con una enfermedad terminal deberían recibir el tratamiento sintomático, apoyo emocional y apoyo espiritual que se adapte a sus necesidades continuamente desde el momento del diagnóstico hasta el final de su vida. Estos planteamientos deberían estar centrados en la familia, y deberían considerar el desarrollo y los factores culturales. Es necesaria una mayor búsqueda de resultados de los distintos modelos de reparto de servicios. Existe una necesidad de mayor atención al tratamiento de soporte para enfermedades distintas del cáncer, particularmente para las enfermedades neurodegenerativas.

Bibliografía

Abbott K, Fowler-Kerry S 1995 The use of a topical refrigerant anesthetic to reduce injection pain in children. Journal of Pain and Symptom Management 10:584–590

Albright A L, Gilmartin R, Swift D et al 2003 Long-term intrathecal baclofen therapy for severe spasticity of cerebral origin. Journal of Neurosurgery 98:291–295

[Anonymous] 1993 American Academy of Pediatrics Committee on Hospital Care: child life programs. Pediatrics 91:671–673

Aquino J Y, Perszyk S 1997 Hospice Northeast and Nemours Children's Clinic, Jacksonville, Florida. American Journal of Hospice and Palliative Care 14:248–250

Backonja M, Beydoun A, Edwards K R et al 1998 Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 280:1831–1836

Beaver W T, Wallenstein S, Houde R W et al 1966 A comparison of the analgesic effects of methotrimeprazine and morphine in patients with cancer. Clinical Pharmacology and Therapeutics 7:436–446

Berde C 1995 Pediatric oncology procedures: to sleep or perchance to dream? Pain 62:1–2

Berde C B, Sethna N F 2002 Analgesics for the treatment of pain in children. New England Journal of Medicine 347: 1094–1103

Berde C, Wolfe J 2003 Pain, anxiety, distress, and suffering: interrelated, but not interchangeable. Journal of Pediatrics 142:361–363

Berde C B, Sethna N F, Fisher D E et al 1990 Celiac plexus blockade for a 3-year-old boy with hepatoblastoma and refractory pain. Pediatrics 86:779–781

Berde C B, Beyer J E, Bournaki M C et al 1991 Comparison of morphine and methadone for prevention of postoperative pain in 3- to 7-year-old children. Journal of Pediatrics 119(1 part 1):136–141

Birmaher B 1998 Should we use antidepressant medications for children and adolescents with depressive disorders? Psychopharmacology Bulletin 34:35–39

Bjerring P, Arendt-Nielsen L 1993 Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA cream. British Journal of Anaesthesia 64:173–177

Bouffet E, Douard M C, Annequin D et al 1996 Pain in lumbar puncture. Results of a 2-year discussion at the French Society of Pediatric Oncology. Archives de Pediatrie 3:22–27

Bowsher D 1997 The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a

randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of Pain and Symptom Management 13:327–331
Brazelton T B, Thompson R H 1988 Child life. Pediatrics 81:725–726
Brown D L, Bulley C K, Quiel E C 1987 Neurolytic celiac plexus block for pancreatic cancer pain. Anesthesia and Analgesia 66:869–873
Bruera E, Brenneis C, Michaud M et al 1988 Patient-controlled subcutaneous hydromorphone versus continuous subcutaneous infusion for the treatment of cancer pain. Journal of the National Cancer Institute 80:1152–1154
Bruera E, Brenneis C, Paterson A et al 1989 Use of methylphenidate as an adjuvant to narcotic analgetics in patients with advanced cancer. Journal of Pain and Symptom Management 4:3–6
Camann W R, Murray R S, Mushlin P S et al 1990 Effects of oral caffeine on postdural puncture headache. A double-blind, placebo-controlled trial. Anesthesia and Analgesia 70:181–184
Carp H, Singh P J, Vadhera R et al 1994 Effects of the serotonin-receptor agonist sumatriptan on postdural puncture headache: report of six cases. Anesthesia and Analgesia 79:180–182
Cheng K K, Chang A M, Yuen M P 2004 Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. European Journal of Cancer 40:1208–1216
Choi A, Laurito C E, Cunningham F E 1996 Pharmacologic management of postdural puncture headache. Annals of Pharmacotherapy 30:831–839
Collins J J, Berde C B 1997 Pain management. In: Pizzo P A, Poplack D G (eds) Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott-Raven, Philadelphia, p 1183–1199
Collins J J, Kerner J, Sentivany S et al 1995 Intravenous amitriptyline in pediatrics. Journal of Pain and Symptom Management 10:471–475
Collins J J, Geake J, Grier H E et al 1996 Patient-controlled analgesia for mucositis pain in children: a three-period crossover study comparing morphine and hydromorphone. Journal of Pediatrics 129:722–728
Cote C J 1994 Sedation for the pediatric patient. A review. Pediatric Clinics of North America 41:31–58
Coyle N, Adelhardt J, Foley K M et al 1990 Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last four weeks of life. Journal of Pain and Symptom Management 5:83–93
Dangel T 1998 Chronic pain management in children. Part I: Cancer and phantom pain. Paediatric Anaesthesia 8:5–10
de las Heras-Rosas M A, Rodriguez-Perez A, Ojeda-Betancor N et al 1997 Failure of sumatriptan in post-dural puncture headache. Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion 44:378–379
De Negri P, Ivani G, Visconti C et al 2001 The dose–response relationship for clonidine added to a postoperative continuous epidural infusion of ropivacaine in children. Anesthesia and Analgesia 93:71–76
Deeley L, Stallard P, Lewis M et al 1998 Palliative care services for children must adopt a family centred approach [letter]. British Medical Journal 317:284
Dougherty M, DeBaun M R 2003 Rapid increase of morphine and benzodiazepine usage in the last three days of life in children with cancer is related to neuropathic pain. Journal of Pediatrics 142:373–376
Doyle E, Freeman J, Im N T et al 1993 An evaluation of a new self-adhesive patch preparation of amethocaine for topical anaesthesia prior to venous cannulation in children. Anaesthesia 48:1050–1052
Eisenach J C, DuPen S, Dubois M et al 1995 Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. Pain 61:391–399
Eisenberg E, Berkey C S, Carr D B et al 1994 Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. Journal of Clinical Oncology 12:2756–2765
Faulkner K W 1997 Pediatric hospice reference library. American Journal of Hospice and Palliative Care 14:228–230
Fine P, Marcus M, De Boer A et al 1991 An open label study of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough cancer pain. Pain 45:149–153
Foley K M 1997 Competent care for the dying instead of physician-assisted suicide. New England Journal of Medicine 336:54–58
Frager G 1996 Pediatric palliative care: building the model, bridging the gaps. Journal of Palliative Care 12:9–12
Frankville D D, Spear R M, Dyck J B 1993 The dose of propofol required to prevent children from moving during magnetic resonance imaging. Anesthesiology 79:953–958
Gamis A S, Knapp J F, Glenski J A 1989 Nitrous oxide analgesia in a pediatric emergency department. Annals of Emergency Medicine 18:177–181
Gaughan D M, Hughes M D, Seage G R III et al 2002 The prevalence of pain in pediatric human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome as reported by participants in the Pediatric Late Outcomes Study (PACTG 219). Pediatrics 109:1144–1152
Goldman A 1996 Home care of the dying child. Journal of Palliative Care 12:16–19
Goldman A 1998 ABC of palliative care. Special problems of children. British Medical Journal 316:49–52
Gozal D, Drenger B, Levin P D et al 2004 A pediatric sedation/anesthesia program with dedicated care by anesthesiologists and nurses for procedures outside the operating room. Journal of Pediatrics 145:47–52
Green S M, Rothrock S G 1997 Transient apnea with intramuscular ketamine. American Journal of Emergency Medicine 15:440–441
Greenberg H S, Kim J, Posner J B 1980 Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: results with a new treatment protocol. Annals of Neurology 8:361–366
Grossman M 1988 Children with AIDS. Infectious Disease Clinics of North America 2:533–541
Hahn Y S, McLone D G 1984 Pain in children with spinal chord tumors. Child's Brain 11:36–46
Halperin D L, Koren G, Attias D et al 1989 Topical skin anesthesia for venous, subcutaneous drug reservoir and lumbar punctures in children. Pediatrics 84:281–284
Hill H F, Mackie A M, Coda B A et al 1991 Patient-controlled analgesic administration. A comparison of steady-state morphine infusions with bolus doses. Cancer 67:873–882
Himelstein B P, Hilden J M, Boldt A M et al 2004 Pediatric palliative care. New England Journal of Medicine 350:1752–1762
Hirschfeld S, Moss H, Dragisic K et al 1996 Pain in pediatric human immunodeficiency virus infection: incidence and characteristics in a single-institution pilot study. Pediatrics 98:449–452
Hoffman G M, Nowakowski R, Troshynski T J et al 2002 Risk reduction in pediatric procedural sedation by application of an American Academy of Pediatrics/American Society of Anesthesiologists process model. Pediatrics 109:236–243
Hollman G A, Perloff W H 1995 Efficacy of oral ketamine for providing sedation and analgesia to children requiring laceration repair [letter]. Pediatric Emergency Care 11:399
Hunt A, Burne R 1995 Medical and nursing problems of children with neurodegenerative disease. Palliative Medicine 9:19–26
Hunt A, Joel S, Dick G et al 1999 Population pharmacokinetics of oral morphine and its glucuronides in children receiving morphine as immediate-release liquid or sustained-release tablets for cancer pain. Journal of Pediatrics 135:47–55
Jay S M, Ozolins M, Elliot C et al 1983 Assessment of children's distress during painful medical procedures. Journal of Health Psychology 2:133–147
Jay S, Elliot C, Katz E et al 1987 Cognitive-behavioral and pharmacologic interventions for children's distress during painful medical procedures. Journal of Consulting and Clinical Psychology 55:860–865
Jay S, Elliott C H, Fitzgibbons I et al 1995 A comparative study of cognitive behavior therapy versus general anesthesia for painful medical procedures in children. Pain 62:3–9
Joranson D E, Gilson A M 1998 Regulatory barriers to pain management. Seminars in Oncology Nursing 14:158–163
Joshi W, Connelly N R, Reuben S S et al 2003 An evaluation of the safety and efficacy of administering rofecoxib for postoperative pain management, Anesthesia and Analgesia 97:35–38
Kapelushnik J, Koren G, Solh H et al 1990 Evaluating the efficacy of EMLA in alleviating pain associated with lumbar puncture: comparison of open and double-blinded protocols in children. Pain 42:31–34
Katz E R, Kellerman J, Siegel S E 1980 Behavioral distress in children with cancer undergoing medical procedures: developmental considerations. Journal of Consulting and Clinical Psychology 48:356–365
Katz N P, Shapiro D E, Herrmann T E et al 2004 Rapid onset of cutaneous anesthesia with EMLA cream after pretreatment with a new ultrasound-emitting device. Anesthesia and Analgesia 98:371–376
Kopecky E A, Jacobson S, Joshi P et al 1997 Review of a home-based palliative care program for children with malignant and non-malignant diseases. Journal of Palliative Care 13:28–33
Krane E J, Heller L B, Pomietto M L 1991 Incidence of phantom sensation and pain in pediatric amputees. Anesthesiology 75:A691
Kurz A, Sessler D I 2003 Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. Drugs 63:649–671
Kuttner L 1989 Management of young children's acute pain and anxiety during invasive medical procedures. Pediatrician 16:39–44
Larson P J, Miaskowski C, MacPhail L et al 1998 The PRO-SELF Mouth Aware program: an effective approach for reducing chemotherapy-induced mucositis. Cancer Nursing 21:263–268
Lewis D W, Packer R J, Raney B et al 1986 Incidence, presentation, and outcome of spinal cord disease in children with systematic cancer. Pediatrics 78:438–443
Liben S 1996 Pediatric palliative medicine: obstacles to overcome. Journal of Palliative Care 12:24–28
Litman R S 1997 Apnea and oxyhemoglobin desaturation after intramuscular ketamine administration in a 2-year-old child. American Journal of Emergency Medicine 15:547–548
Litman R S, Berkowitz R J, Ward D S 1996 Levels of consciousness and ventilatory parameters in young children during sedation with oral midazolam and nitrous oxide. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine 150:671–675
Mackie A M, Coda B C, Hill H F 1991 Adolescents use patient-controlled analgesia effectively for relief from prolonged oropharyngeal mucositis pain. Pain 46:265–269
Marx C M, Stein J, Tyler M K et al 1997 Ketamine–midazolam versus meperidine–midazolam for painful procedures in pediatric oncology patients. Journal of Clinical Oncology 15:94–102
Maunuksela E, Korpela R 1986 Double-blind evaluation of a lignocaine–prilocaine cream (EMLA) in children. Effect on the pain associated with venous cannulation. British Journal of Anaesthesia 58:1242–1245
Maunuksela E L, Rajantie J, Siimes M A 1986 Flunitrazepam–fentanyl-induced sedation and analgesia for bone marrow aspiration and needle biopsy in children. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 30:409–411
Maxwell L G, Yaster M 1996 The myth of conscious sedation. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine 150:665–667
Melzack R, Israel R, Lacroix R et al 1997 Phantom limbs in people with congenital limb deficiency or amputation in early childhood. Brain 120:1603–1620
Mercadante S 1993 Celiac plexus block versus analgesics in pancreatic cancer pain. Pain 52:187–192
Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F et al 2001 Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. Journal of Clinical Oncology 19(11):2898–2904
Miser A W, Miser J S, Clark B S 1980 Continuous intravenous infusion of morphine sulfate for control of severe pain in children with terminal malignancy. Journal of Pediatrics 96:930–932
Miser A W, Davis D M, Hughes C S et al 1983 Continuous subcutaneous infusion of morphine in children with cancer. American Journal of Diseases of Children 137:383–385
Miser A W, McCalla J, Dothage J A et al 1987a Pain as a presenting symptom in children and young adults with newly diagnosed malignancy. Pain 29:85–90

Miser A W, Dothage J A, Wesley M et al 1987b The prevalence of pain in a pediatric and young adult cancer population. Pain 29:73–83
Mitchell R K, Koury S I, Stone C K 1996 Respiratory arrest after intramuscular ketamine in a 2-year-old child. American Journal of Emergency Medicine 14:580–581 (See comment)
Parker R I, Mahan R A, Giugliano D et al 1997 Efficacy and safety of intravenous midazolam and ketamine as sedation for therapeutic and diagnostic procedures in children. Pediatrics 99:427–431
Patt R, Lustik S, Litman R 1993 The use of transdermal fentanyl in a six-year-old patient with neuroblastoma and diffuse abdominal pain. Journal of Pain and Symptom Management 8:317–319
Payne R 1992 Transdermal fentanyl: suggested recommendations for clinical use. Journal of Pain and Symptom Management 7:S40–S44
Peterfreund R A, Datta S, Ostheimer G W 1989 pH adjustment of local anesthetic solutions with sodium bicarbonate: laboratory evaluation of alkalinization and precipitation. Regional Anesthesia 14:265–270
Plancarte R, Amescua C, Patt R B et al 1990 Superior hypogastric plexus block for pelvic cancer pain. Anesthesiology 73:236–239
Plummer J L, Gourlay G K, Cherry D A et al 1988 Estimation of methadone clearance: application in the management of cancer pain. Pain 33:313–322
Plummer J L, Cherry D A, Cousins M J et al 1991 Long-term spinal administration of morphine in cancer and non-cancer pain: a retrospective study. Pain 44:215–220
Pollono D, Tomarchia S, Drut R et al 2003 Spinal cord compression: a review of 70 pediatric patients. Pediatric Hematology and Oncology 20:457–466
Quill T E, Dresser R, Brock D W 1997 The rule of double effect—a critique of its role in end-of-life decision making. New England Journal of Medicine 337:1768–1771
Qureshi F A, Mellis P T, McFadden M A 1995 Efficacy of oral ketamine for providing sedation and analgesia to children requiring laceration repair. Pediatric Emergency Care 11: 93–97
Ravilly S, Robinson W, Suresh S et al 1996 Chronic pain in cystic fibrosis. Pediatrics 98:741–747
Ripamonti C, Groff L, Brunelli C et al 1998 Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? Journal of Clinical Oncology 16:3216–3221 (See comment)
Roelofse J A, Roelofse P G 1997 Oxygen desaturation in a child receiving a combination of ketamine and midazolam for dental extractions. Anesthesia Progress 44:68–70
Rose J B, Finkel J C, Arquedas-Mohs A et al 2003 Oral tramadol for the treatment of pain of 7-30 days' duration in children. Anesthesia and Analgesia 94:78–81
Rowbotham M C, Reisner-Keller L A, Fields H L 1991 Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. Neurology 41:1024–1028
Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al 1998 Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 280:1837–1842 (See comment)
Ruffin J E, Creed J M, Jarvis C 1997 A retreat for families of children recently diagnosed with cancer. Cancer Practice 5:99–104
Rusy L M, Troshynski T J, Weisman S J 2001 Gabapentin in phantom limb pain management in children and young adults: report of seven cases. Journal of Pain and Symptom Management 21:78–82
Schechter N, Weisman S, Rosenblum M et al 1995 The use of oral transmucosal fentanyl citrate for painful procedures in children. Pediatrics 95:335–339
Shomaker T S, Zhang J, Love G et al 2000 Evaluating skin anesthesia after administration of a local anesthetic system consisting of an S-Caine patch and a controlled heat-aided drug delivery (CHADD) patch in volunteers. Clinical Journal of Pain 16:200–204
Sievers T D, Yee J D, Foley M E et al 1991 Midazolam for conscious sedation during pediatric oncology procedures: safety and recovery parameters. Pediatrics 88:1172–1179
Sirkia K, Saarinen U M, Ahlgren B et al 1997 Terminal care of the child with cancer at home. Acta Paediatrica 86:1125–1130
Staal C, Arends A, Ho S 2003 A self-report of quality of life of patients receiving intrathecal baclofen therapy. Rehabilitation Nursing 28:159–163
Staats P S, Kost-Byerly S 1995 Celiac plexus blockade in a 7-year-old child with neuroblastoma. Journal of Pain and Symptom Management 10:321–324
Steggles S, Damore-Petingola S, Maxwell J et al 1997 Hypnosis for children and adolescents with cancer: an annotated bibliography, 1985–1995. Journal of Pediatric Oncology Nursing 14:27–32
Steingard R J, DeMaso D R, Goldman S J et al 1995 Current perspectives on the pharmacotherapy of depressive disorders in children and adolescents. Harvard Review of Psychiatry 2:313–336
Stevens M, Dalla Pozza L, Cavalletto B et al 1994 Pain and symptom control in paediatric palliative care. Cancer Surveys 21:211–231
Symonds R P 1998 Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. British Journal of Cancer 77:1689–1695
Taguchi A, Sharma N, Saleem R M et al 2001 Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. New England Journal of Medicine 345:935–940
Thompson M 1998 Children's hospices: 15 years on. Paediatric Nursing 10:24
Tobias J D, Oakes L, Rao B 1992 Continuous epidural anesthesia for postoperative analgesia in the pediatric oncology patient. American Journal of Pediatric Hematology/Oncology 14:216–221
Truog R D, Berde C B, Mitchell C et al 1992 Barbiturates in the care of the terminally ill. New England Journal of Medicine 327:1678–1682
Valentin N, Bech B 1996 Ketamine anaesthesia for electrocochleography in children. Are psychic side effects really rare? Scandinavian Audiology 25:39–43
Van Gerven M, Van Hemelrijck J, Wouters P et al 1992 Light anaesthesia with propofol for paediatric MRI. Anaesthesia 47:706–707
Watanabe S, Bruera E 1994 Corticosteroids as adjuvant analgesics. Journal of Pain and Symptom Management 9:442–445
Watson C P, Vernich L, Chipman M et al 1998 Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. Neurology 51:1166–1171
Weisman S J, Bernstein B, Schechter N L 1998 Consequences of inadequate analgesia during painful procedures in children. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine 152:147–149
Westwood A T 1998 Terminal care in cystic fibrosis: hospital versus home? Pediatrics 102:436
Williams D G, Patel A, Howard R F 2002 Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. British Journal of Anesthesia 89:839–845
Wolfe J, Grier H E, Klar N et al 2000 Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. New England Journal of Medicine 342:326–333
Wood M J, Kay R, Dworkin R H et al 1996 Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials. Clinical Infectious Diseases 22:341–347
Worthington H V, Clarkson J E, Eden O B 2004 Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews CD001973
Yee J D, Berde C B 1994 Dextroamphetamine or methylphenidate as adjuvants to opioid analgesia for adolescents with cancer. Journal of Pain and Symptom Management 9:122–125
Yuan C S, Wei G, Foss J F et al 2002 Effects of subcutaneous methylnaltrexone on morphine-induced peripherally mediated side effects: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 300:118–123
Zech D, Grond S, Lynch J et al 1992 Transdermal fentanyl and initial dose-finding with patient-controlled analgesia in cancer pain. A pilot study with 20 terminally ill cancer patients. Pain50:293–301
Zeltzer L, Jay S, Fisher D 1989 The management of pain associated with pediatric procedures. Pediatric Clinics of North America 36:941–964
Zeltzer L, Regalado M, Nichter L S et al 1991 Iontophoresis versus subcutaneous injection: a comparison of two methods of local anesthesia delivery in children. Pain 44:73–78
Zucker T P, Flesche C W, Germing U et al 1998 Patient-controlled versus staff-controlled analgesia with pethidine after allogeneic bone marrow transplantation. Pain 75:305–312

CAPÍTULO 72

Dolor oncológico: visión global del tratamiento

Peter J. Hoskin

Resumen

El paciente con dolor oncológico suele presentar un síndrome doloroso complejo compuesto por múltiples causas físicas. El número medio de dolores individuales por paciente es de cuatro, con un intervalo de uno a siete (Twycross & Fairfield 1982). Además, existirá un importante componente afectivo que comprende enfado, ansiedad y depresión. Debe realizarse una evaluación e identificación cuidadosas de los dolores por separado en cada paciente, con un diagnóstico claro de la causa subyacente, individualizando posteriormente el tratamiento para cada uno de ellos. El tratamiento farmacológico se basa en la utilización regular de analgésicos, siguiendo los principios de la escalera analgésica, empezando con analgésicos simples, como el paracetamol o los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aumentando hasta los analgésicos de potencia moderada como la codeína, y continuando hasta los fármacos opioides fuertes cuando aquellos sean ineficaces. Utilizando este método, el 60% de pacientes necesitarán el nivel 3, tratamiento opioide fuerte, y el 71% logrará un buen alivio del dolor sin nuevos tratamientos.

De acuerdo con la escalera analgésica de la OMS, la morfina sigue siendo el fármaco de elección para la vía oral; la hidromorfona y la oxicodona son alternativas adecuadas. El fentanilo transdérmico y la diamorfina o la hidromorfona subcutáneas proporcionan vías alternativas de administración. El uso apropiado de analgesia coadyuvante, incluyendo los ansiolíticos, antidepresivos, esteroides, anticonvulsivos y relajantes musculares, es una parte importante del tratamiento. Los métodos no farmacológicos y, según el tumor primario, el tratamiento con radioterapia, cirugía o terapia oncológica sistémica, también tienen su papel. El uso más frecuente de la radioterapia es para las metástasis óseas; la radioterapia local externa para el dolor óseo metastásico tiene una tasa de respuestas completas del 32-34%, y el número necesario de tratamientos para una respuesta completa (NNT) es de 3,9 (95% CI 3,5-4,4).

Al menos, una mejoría del dolor del 50% se alcanza en el 60% de pacientes. Se logran resultados parecidos en dolores óseos más diseminados con la radioterapia externa de campo extenso y con el tratamiento con radioisótopos.

El paciente con cáncer avanzado está en un estado dinámico con patología cambiante y, por tanto, los síntomas van variando día a día. Se requiere una evaluación y revaluación cuidadosa y detallada continua con ajuste de la medicación, lo cual implica tanto la suspensión de tratamientos ineficaces como la introducción de nuevos tratamientos, si son necesarios. Junto a esto, es necesario explicar al paciente de forma clara y concisa la intención de cada tratamiento, para evitar el ciclo de desconfianza que puede aparecer, dando como resultado un fenómeno de seudoadicción.

Es importante una visión realista aceptando la probabilidad de que algún grado de malestar leve o dolor incidental permanezca, a pesar de realizar el mejor tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El dolor oncológico es un dolor crónico complejo con un componente afectivo significativo y, con frecuencia, con múltiples componentes físicos que implican mecanismos diferentes de dolor. Por tanto, debería esperarse que el tratamiento del cáncer fuera multimodal, incorporando combinaciones óptimas de analgésicos, fármacos analgésicos coadyuvantes, apoyo psicológico y sociológico, y tratamientos específicos para el cáncer. Éstos se basan en una valoración cuidadosa de los componentes individuales del dolor del paciente y una individualización del programa terapéutico. Un nuevo e importante principio en el tratamiento del dolor oncológico es que la enfermedad es un proceso dinámico que evoluciona día a día y semana a semana, lo que requiere que todos los programas terapéuticos sean llevados bajo una cuidadosa supervisión, y las diferentes modalidades de tratamientos introducidos según las situaciones, cambien de un paciente relativamente ambulatorio a los estadios terminales de la enfermedad.

Las decisiones terapéuticas se deben basar en una cuidadosa evaluación del dolor subyacente, definiendo sus componentes y la causa subyacente específica de cada uno de ellos. Esto debería incluir una valoración psicológica y sociológica cuidadosa del paciente. Además, la enfermedad de base requiere una valoración para determinar si la neoplasia es potencialmente curable, si está avanzada pero todavía está en un estadio donde se espera una supervivencia a medio plazo (varios meses) o si el paciente está entrando en la fase terminal de la enfermedad con un pronóstico de sólo unas pocas semanas.

En la Figura 72.1 se muestra una revisión del tratamiento.

PROPÓSITOS Y OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO EN EL DOLOR ONCOLÓGICO

Al introducirnos en el tratamiento del dolor oncológico es importante establecer un diálogo con el paciente y los cuidadores, y definir claramente las expectativas del tratamiento. Esto evita expectativas no realistas que complican la ya compleja respuesta emocional al cáncer avanzado y a sus síntomas acompañantes. Como una simple regla empírica, es posible definir normalmente 4 niveles de alivio del dolor que pueden citarse como:

1. Libre de dolor durante la noche, permitiendo el reposo y el sueño.
2. Libre de dolor mientras descansa durante el día.
3. Libre de dolor con movilidad limitada.
4. Libre de dolor con completa movilidad.

Es importante también tener expectativas claras con respecto al concepto de estar «sin dolor». Pocos pacientes no necesitarán analgesia y marcarán puntuaciones de dolor de cero, un criterio de respuesta completa en algunos puntos. La expectativa en esta población es que necesitarán analgesia regular y analgésicos coadyuvantes, que pueden ser necesarios otros tratamientos específicos y que a pesar de ello habrá episodios de dolor y podrían necesitarse cambios en su estilo de vida para asegurar que el dolor no sea un componente significativo de su experiencia.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Los tratamientos disponibles para el manejo del dolor oncológico se exponen en la Figura 72.1. La mayoría de pacientes necesitarán trata-

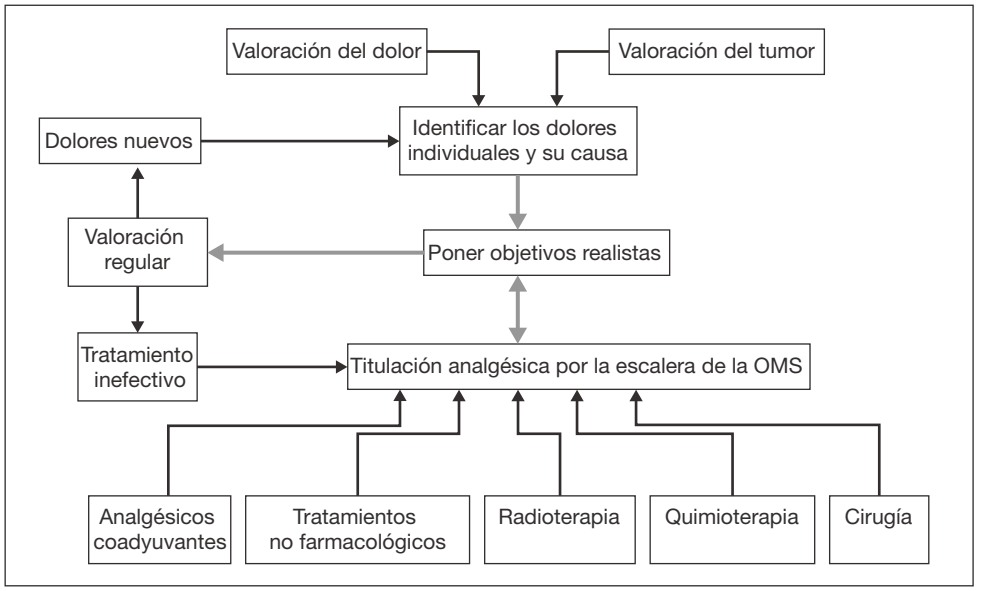


Fig. 72.1 Visión del tratamiento del dolor oncológico.

miento farmacológico, con analgesia regular y analgésicos coadyuvantes. El tratamiento antineoplásico puede estar indicado en algunos casos (p. ej., las metástasis óseas necesitarán radioterapia, o una fractura patológica necesitará tratamiento quirúrgico) y en casos más seleccionados serán de gran valor los tratamientos no farmacológicos para el dolor. Sin embargo, es probable que todos los pacientes puedan beneficiarse de apoyo psicológico durante su enfermedad, y el tratamiento óptimo del dolor oncológico requiere un amplio equipo multidisciplinario que incluya especialistas en tratamiento del dolor, oncólogos, psicólogos, cirujanos, anestesiólogos, enfermeras especializadas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y consejeros espirituales.

Tratamientos farmacológicos del dolor

Los *analgésicos* realizan su actividad en el alivio del dolor actuando sobre los mecanismos fisiológicos del dolor; los *analgésicos coadyuvantes* son fármacos que tienen una indicación primaria para procesos diferentes del dolor, pero son analgésicos en las condiciones dolorosas en las que pueden modificar el proceso subyacente.

La utilización de analgésicos en el dolor oncológico actualmente está bien establecida, y sigue unas líneas claras basadas en la introducción precisa de fármacos con potencia analgésica creciente, titulados para lograr un alivio del dolor en el patrón descrito por la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS 1996) ilustrada en la Figura 72.2). En este marco, puede definirse un número de principios fundamentales en la utilización de analgésicos:

1. Los analgésicos deben administrarse regularmente en dosis e intervalos apropiados para mantener los niveles séricos terapéuticos, independientemente del dolor experimentado en un momento dado. Esto permite la prevención del dolor en el ajuste de un estímulo doloroso conocido (la enfermedad maligna progresiva) en lugar de esperar la inevitable reaparición del dolor e intentar aliviarlo en ese momento.
2. Debería tenerse preparado el acceso a los fármacos analgésicos, y el paciente no debería sentirse obligado a «merecerse su analgesia».
3. La potencia analgésica debería aumentarse secuencialmente junto con las directrices de la escalera analgésica. No tiene sentido mantener el uso de analgésicos cruzando varios niveles de la escalera, por ejemplo combinando analgésicos del nivel II y del nivel III.
4. Además de la administración regular de fármacos, debería facilitarse el acceso a una medicación apropiada y a una dosis apropiada para las crisis de dolor irruptivo. La necesidad regular de dosis de rescate analgésico para el dolor irruptivo indicarían la necesidad de la revisión de la medicación regular y un aumento de su potencia.
5. Los pacientes deberían tener un acceso fácil a medicación adicional para el control de efectos secundarios predecibles, en especial el estreñimiento y las náuseas.
6. Es esencial la monitorización cuidadosa y regular. Los fármacos que ya no son claramente efectivos se deberían retirar y sustituir por otros para minimizar el número de fármacos que puedan necesitarse en un momento dado.

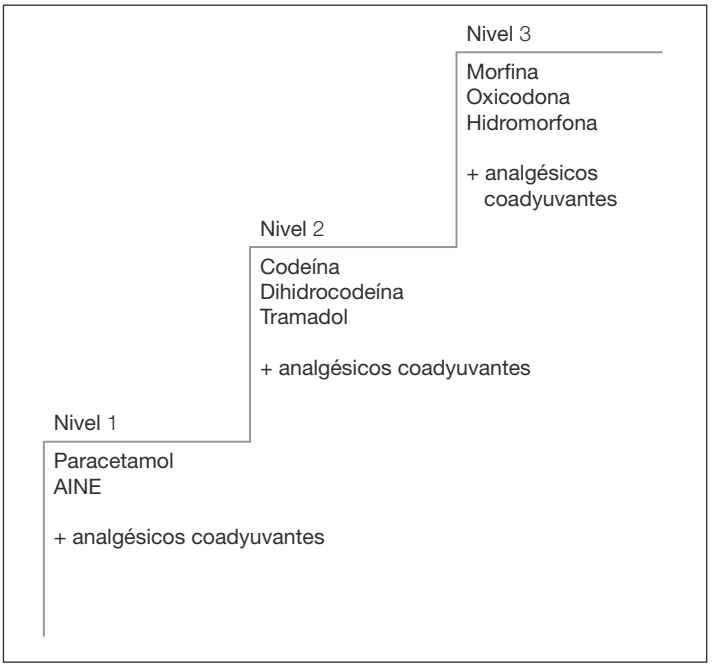


Figura 72.2 La escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La escalera analgésica

El concepto de cambios progresivos en la medicación a través de una jerarquía de fármacos analgésicos cada vez más potentes, tal como se defi-

ne por la escalera de la OMS, es la base de la utilización de los analgésicos en el dolor oncológico. Esto permite una sencilla escalada en los analgésicos hasta lograr el alivio del dolor. Esta estrategia no ha estado sometida a una validación utilizando ensayos controlados, aleatorios, con muestras de gran tamaño, pero algunos estudios descriptivos con número suficiente proporcionan una evidencia de nivel III sobre su eficacia. El más amplio de estos estudios incluía 1.229 pacientes, que se trataron siguiendo estrictamente la escalera analgésica: el 11% se trató en el escalón 1, el 24% en el escalón 2, y el 26,5% en el escalón 3, mientras un 33,6% se movieron a través de todos los escalones. De los 1.229 pacientes, 871 (71%) obtuvieron un alivio suficiente del dolor, mientras que el resto de pacientes necesitaron medidas adicionales, como procedimientos neurolíticos, para obtener un control del dolor (Ventafridda et al 1987).

Otras evidencias en apoyo de un programa de escalada correcto provienen de un estudio aleatorio con 81 pacientes oncológicos comparando el reclutamiento en un grupo de «algoritmo de tratamiento multinivel» habitual, o en un grupo de control del dolor de «práctica estándar». Se apreció una diferencia significativa en la disminución de la «intensidad de dolor habitual» en el grupo del algoritmo estructurado (DuPen et al 1999).

La escalera analgésica original utiliza una progresión estricta en tres pasos desde los analgésicos simples no opioides hasta analgésicos de potencia moderada, llegando al final a los opioides más potentes; este principio se ha mantenido con pocas variaciones durante muchos años. Los fármacos de cada nivel han evolucionado con la introducción de nuevos agentes, y existen algunas sugerencias de que podría ser conveniente la introducción de un nivel intermedio entre los niveles II y III antes de llegar a los opioides más fuertes. Un estudio reciente a nivel nacional que comparaba los cuidados paliativos entre 1987, 1993 y el 2000 ha mostrado un aumento relativo en la utilización de la codeína y el tramadol en este período, y una disminución de la utilización de morfina y oxicodona (DeConno et al 2003). Sin embargo, a nivel práctico, una escalera simple de tres escalones funciona bien, minimizando el número de fármacos en uso dentro de los límites de la eficacia y la tolerancia.

Analgésicos de nivel I

Paracetamol. El paracetamol es el fármaco habitual considerado en el nivel I de analgesia como el más simple y el más seguro disponible (Sykes & Hanks 1998). Las alternativas incluyen la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pero éstos pueden asociarse con más efectos secundarios. A pesar de la existencia de pastillas para el dolor domésticas ampliamente disponibles, el paracetamol es altamente eficaz y los pacientes que no han tenido un período de prueba de analgesia regular, deberían ser dirigidos hacia un período inicial de dosis completa regular de paracetamol de 1 g cada 6 horas. Esto es cierto incluso para los pacientes que se presentan con lo que parece ser dolor intenso, ya que la intensidad del dolor con frecuencia de una escasa orientación sobre la potencia de la analgesia que puede ser efectiva.

El paracetamol es básicamente un analgésico periférico con actividad antipirética, que actúa mediante una acción central y periférica no opioide, la cual todavía no ha sido completamente definida. Con frecuencia, es más efectivo que un opioide para el dolor periférico. La toxicidad significativa es infrecuente en dosis terapéuticas, y la única preocupación con la utilización del paracetamol se relaciona con su hepatotoxicidad en la sobredosificación.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Los AINE, incluyendo la aspirina, también son considerados como analgésicos adecuados del nivel I de analgesia (Sykes & Hanks 1998). Tienen una actividad analgésica adyuvante adicional en situaciones en las que su acción antiinflamatoria puede ser de gran valor (p. ej., dolor musculoesquelético). Pueden considerarse ocasionalmente para el paciente que no tolera el paracetamol. Su principal inconveniente se relaciona con su amplio perfil de toxicidad. Serán discutidos un poco más adelante de los analgésicos coadyuvantes.

Analgésicos de nivel II

Los analgésicos de nivel II son predominantemente opioides débiles, que pueden ser utilizados en fórmulas patentadas en combinación con paracetamol (p. ej., co-codamol, co-didramol, co-proxamol). Éstos representan combinaciones racionales de analgésicos, alcanzando una analgesia central con el opioide y una analgesia periférica con el paracetamol; sin embargo, no deberían administrarse con el nivel I de analgesia en los casos en que el paracetamol es utilizado solo, ya que pueden acumularse dosis tóxicas de paracetamol.

Codeína. La codeína (normalmente fosfato de codeína en la formulación) es un opioide débil; químicamente, es metilmorfina. Es un analgésico relativamente débil, con un NNT de alrededor de 15. Es un agonista opioide, y se asocia con el mismo espectro de efectos secundarios de los opioides, relacionados con la relajación del músculo liso, causando estreñimiento y náuseas. Está reconocido que tiene actividad supresora de la tos, pero clínicamente no se observa depresión respiratoria relevante.

La biodisponibilidad oral es de alrededor del 35%, y se metaboliza por la misma vía que la morfina; de hecho, aproximadamente el 10% de la codeína es desmetilada a la molécula madre de morfina. Esto puede explicar, en parte, su actividad analgésica (Findlay et al 1978).

La dosis normal es de 60 mg cada 4 horas. Si es ineficaz, entonces tiene poco sentido escoger analgésicos alternativos del nivel II, sino que es una indicación de la necesidad de un opioide fuerte.

Dihidrocodeína. La dihidrocodeína es un derivado semisintético de la codeína, que es equipotente cuando se da por vía oral. No tiene ventajas claras sobre la codeína por ella misma, y se ha afirmado que la dihidrocodeína causa más estreñimiento que la codeína. Sin embargo, puede utilizarse en lugar de la codeína en el nivel II de analgesia, y es el componente opioide débil del co-didramol en combinación con el paracetamol.

Dextropropoxifeno. El dextropropoxifeno es utilizado generalmente sólo como una preparación combinada (co-proxamol) con paracetamol. En dosis únicas, es un analgésico débil no mejor que la aspirina o el paracetamol (Beaver 1984), pero en dosis repetidas y administración regular la acumulación de metabolitos activos aumenta su eficacia analgésica a un nivel equivalente a la codeína en dosis estándar. No tiene ventajas específicas sobre la codeína en el tratamiento del dolor oncológico, y en vista del peligro de su sobredosis su uso ha sido gradualmente retirado en UK.

Tramadol. El tramadol es un nuevo miembro de este grupo de analgésicos con actividad agonista opioide débil y efectos sobre la recaptación de noradrenalina y serotonina en la médula espinal. De hecho, puede ser relativamente más potente que la codeína, como demostraron estudios aleatorios a doble ciego de dosis única (Brown et al 1989), y puede considerarse un fármaco alternativo a la morfina como un estadio intermedio entre el nivel II y el nivel III de analgesia, cuando los analgésicos basados en la codeína han fallado. En algunos países, tiene la ventaja de estar fuera de las restricciones reguladoras de la prescripción de los opioides fuertes, lo cual facilita su utilización en la comunidad. Por otro lado, no es distinto de otros fármacos de este grupo, con el mismo potencial asociado de efectos secundarios utilizando una dosis estándar de 50-100 mg cada 6 horas.

Meptazinol. El meptazinol es un miembro nuevo más de este grupo, con una eficacia analgésica equivalente a las combinaciones del dextropropoxifeno y el paracetamol (co-proxamol) en el dolor crónico, con efectos secundarios similares a los otros miembros del grupo, náuseas, vértigo y sedación, siendo posiblemente más prevalente (Hoskin & Hanks 1991). La dosis estándar es de 200 mg cada 4-6 horas.

Analgésicos de nivel III

Cuando la analgesia regular de nivel II no es efectiva, no tiene sentido cambiar entre los distintos fármacos de este grupo aunque en algunos pacientes un cambio de un analgésico basado en la codeína al tramadol, puede ser efectivo. Más del 50% de los pacientes requieren opioides fuertes en última instancia (Hoskin & Hanks 1988), y aunque existe un gran número de fármacos disponibles en este grupo, la morfina sigue siendo la recomendación estándar en la mayoría de pacientes, siendo tanto barata como fácilmente disponible, a pesar de las restricciones en su uso en muchas partes del mundo. Incluso en altas dosis es remarcablemente segura.

Su utilización en el tratamiento del dolor maligno debería darse, si es posible, por vía oral, aunque en los pacientes incapaces de tomar el fármaco por boca, están disponibles fórmulas rectales y parenterales que también pueden utilizarse.

Principios de la utilización de la morfina en el dolor oncológico

La morfina debería introducirse cuando los analgésicos de nivel II son ineficaces, utilizando una dosis de 10 mg en formulación de liberación inmediata, administrada regularmente cada 4 horas. Están disponibles tanto formulaciones en tabletas como en líquido, y deberían darse según las preferencias del paciente. La administración regular cada 4 horas implica una dosis en la mitad de la noche, lo que puede alterar el descanso del paciente, y puede evitarse administrando una dosis doble en la última dosis del día (Hoskin & Hanks 1988). Otras consideraciones importantes incluyen lo siguiente:

1. El estreñimiento es casi universal en los pacientes que toman morfina regularmente, y debe administrarse un laxante efectivo paralelamente, utilizando de nuevo el principio de la administración regular para mantener una función intestinal regular, más que la necesidad de intervención una vez que el estreñimiento se haya establecido.
2. A pesar de la utilización regular de morfina cada 4 horas, puede aparecer dolor irruptivo en el intervalo de 4 horas entre dosis y, por tanto, debe estar disponible medicación de rescate para todos los pacientes, utilizando la misma dosis de morfina que se da cada 4 horas (Expert Working Group of the European Association for Palliative Care 1996). La utilización regular de medicación de rescate es una indicación para la titulación ascendente de la dosis.
3. Las náuseas son otro efecto secundario frecuente del tratamiento con fármacos opioides fuertes, y alrededor de un tercio de los pacientes necesitan antieméticos para controlarlas mientras toman morfina regularmente. Por tanto, los antieméticos deben darse bien rutinariamente de manera profiláctica y regular, o tenerlos fácilmente disponibles para que el paciente tenga la posibilidad de un tratamiento precoz.
4. Muchos pacientes sufren un grado de sedación y confusión leve cuando inician el tratamiento con morfina o cuando reciben un aumento de la dosis. Habitualmente, esto se autolimita, y el mejor tratamiento es una explicación cuidadosa con confianza. A medida que se desarrolla la tolerancia física, estos efectos suelen desaparecer. Sin embargo, debido a esto, los pacientes deben ser advertidos de no conducir ni realizar otras actividades que requieran habilidades parecidas, durante unos pocos días tras el inicio o el cambio de las dosis de morfina. No existe contraindicación para tales actividades una vez establecida la dosis.

Titulación de la dosis. La dosis inicial estándar de morfina es de 10 mg cada 4 horas. Sin embargo, la mayoría de pacientes necesitarán dosis mayores que éstas, y la dosis correcta para cada individuo se logra con una cuidadosa «titulación de la dosis». Esto requiere una estrecha monitorización del dolor del paciente en respuesta a la medicación, e incrementos seriados de dosis hasta lograr un control adecuado y apropiado del dolor dentro de los límites de efectos secundarios molestos. Normalmente, los primeros incrementos de dosis pueden ser importantes, doblando la dosis cada 24-48 horas hasta que se alcanza un nivel de 40 mg cada 4 horas, después de lo cual se sigue con aumentos del 50%. Las necesidades de dosis media en series de pacientes que han sido publicadas están en el intervalo de 40-60 mg cada 4 horas, y en aquellos pacientes que necesitan una escalada de dosis por encima de este punto, aunque no debería negárseles un incremento de la dosis de morfina, debería revalorarse cuidadosamente su dolor y revisar el papel de otros tratamientos del dolor, como se detalla en otro lugar de este capítulo.

Efectos secundarios de la morfina. Los efectos secundarios agudos de la introducción de morfina incluyen náuseas, vómitos, estreñimiento y somnolencia con deterioro cognitivo. Éstos deberían reconocerse, anticiparse y, si es posible, prevenirse.

Las náuseas y los vómitos aparecen en el 30-40% de pacientes que inician un tratamiento con morfina. La mayoría responderá a los antieméticos pautados. El mecanismo de las náuseas inducidas por los opioides es, predominantemente, mediante un mecanismo central a través de la zona gatillo quimiorreceptora, aunque la relajación de la musculatura lisa periférica también puede ser un componente. En primer lugar, se recomiendan antieméticos como el haloperidol o la ciclizina, que actúan predominantemente a nivel central, reconociendo que pueden tener efectos secundarios en sí mismos, en particular efectos anticolinérgicos de sequedad de boca y estreñimiento con el haloperidol, y somnolencia y sequedad de boca con la ciclizina. Cuando éstos son inefectivos, la domperidona o la metoclopramida (que tienen actividad periférica adicional) pueden ser de ayuda, como también pueden serlo los antagonistas de la 5-HT_3, una clase de antieméticos que incluyen el ondansetrón y el granisetrón.

El estreñimiento es universal con la medicación opioide, y debe prevenirse con el uso regular de laxantes. Su principal etiología está relacionada con la relajación del músculo liso y, por tanto, un estimulante intestinal junto con un ablandador de heces es, con frecuencia, lo más efectivo. El co-danthramer contiene ambos componentes en una sola fórmula, lo cual puede ser más conveniente, pero la combinación de senósidos o bisacodilo con lactulosa o parafina líquida son igualmente eficaces. En casos extremos pueden necesitarse agentes osmóticos, como el sulfato de magnesio, o tratamientos locales con supositorios o microenemas, que pueden ser altamente efectivos en romper un círculo vicioso.

La somnolencia y la afectación cognitiva son más difíciles de tratar, y se manejan mejor con una explicación cuidadosa. Muchos pacientes, sin embargo, pueden encontrarlo inaceptable, y un cambio a un opioide fuerte alternativo puede provocar menores efectos. Ocasionalmente, se ha recomendado la introducción de dexanfetamina en este ajuste, pero no hay datos clínicos que apoyen su utilización y, probablemente, es mejor evitarlo. El deterioro cognitivo puede llevar a la confusión, y algunos pacientes experimentan alucinaciones auditivas o sueños muy vívidos y pesadillas. Éstos pueden responder al haloperidol.

La sequedad de boca ha sido referida como un efecto secundario relacionado con la morfina, pero también está agravado por la utilización de otros fármacos con actividad anticolinérgica (p. ej., ciclizina, haloperidol y antidepresivos). Sin embargo, esto puede requerir tratamiento activo, con atención a la higiene oral, saliva artificial y otros accesorios.

La depresión respiratoria todavía se cita con frecuencia como una preocupación en pacientes con dosis altas pautadas de morfina. En la práctica, no debería considerarse como una razón para evitar la morfina o denegar a los pacientes dosis adecuadas de analgesia para su dolor. El concepto de «el dolor como el antagonista fisiológico» parece basarse en la evaluación práctica y sistemática de los intercambios gaseosos

en sangre en los pacientes con morfina pautada para el dolor oncológico, no revelando evidencias de retención de dióxido de carbono u otros parámetros de insuficiencia respiratoria (Walsh 1984).

La adicción también se cita como un tema preocupante en la utilización de morfina en el dolor oncológico. Sin embargo, actualmente existe una gran experiencia clínica del uso de altas dosis de morfina pautada de forma regular en pacientes con cáncer que apoyan fuertemente la opinión de que la adicción no aparece en estos casos. Es cierto que existe dependencia física como una respuesta fisiológica a la estimulación del receptor opioide por la administración regular de agonistas opioides, y por eso se observa en estudios longitudinales un ligero aumento en la dosis de morfina. Por esta razón, la suspensión brusca de morfina en un paciente que, por ejemplo, precisa una intervención quirúrgica para aliviar su dolor, puede dar lugar a un síndrome de abstinencia, así como la administración inadvertida de un antagonista opioide como la naloxona. Sin embargo, en el ejemplo anterior, la retirada gradual de morfina es enteramente posible sin síntomas de abstinencia. La adicción es un fenómeno más complejo en relación con la habituación y la dependencia psicológica que da lugar a necesidad de droga y cambios sociológicos para permitir continuar y aumentar el consumo de droga. Esto no es un fenómeno reconocido en la utilización de morfina en el dolor oncológico, y los estudios en pacientes de medicina general lo apoyan con solamente 4 de 11.882 pacientes identificados como con adicción demostrada en una revisión de una sola institución del uso de opioides potentes (Porter & Jick 1980).

La seudoadicción a opioides se refiere como un fenómeno que refleja un uso inadecuado de la morfina en un paciente que padece dolor intenso. En este caso, los pacientes buscarán persuadir a sus cuidadores de la gravedad de su dolor, y si éstos les niegan la analgesia apropiada llegarán al extremo de solicitar atención y obtener analgesia, creando una situación de desconfianza por ambas partes, el paciente pidiendo que necesita dosis crecientes de analgesia para el dolor mientras los cuidadores observan una conducta anómala y que ellos interpretan como una exageración de los síntomas para pedir analgesia. Esta situación no debería producirse en el marco de las unidades del dolor actuales, en las que la utilización regular apropiada de analgesia usando la escalera analgésica está en marcha.

Toxicidad de la morfina. Los efectos a largo plazo con la morfina son infrecuentes en este marco. Las náuseas y el estreñimiento deberían controlarse con la medicación coadyuvante apropiada; la somnolencia se resuelve en la mayoría de pacientes, y puede persistir algún grado leve de trastorno cognitivo. En una valoración formal de la función psicomotora en pacientes con cáncer con tratamiento a largo plazo con morfina oral no reveló diferencias importantes respecto a los controles que no tomaban analgesia regular (Vainio et al 1995). Para la mayoría de pacientes, esto no tendrá una importancia práctica.

La morfina, utilizada por vía oral y administrada regularmente con la medicación coadyuvante apropiada para evitar los efectos secundarios predecibles, es un fármaco analgésico extremadamente seguro cuando se da en dosis apropiadas para el control del dolor crónico por cáncer. La toxicidad surge en cada una de las tres situaciones siguientes:

- La titulación más allá del alivio del dolor da lugar a una toxicidad por la morfina. Esto puede suceder debido a una titulación demasiado rápida o por cambios en el dolor; por ejemplo, procedimientos con quimioterapia o radioterapia que pueden reducir el tamaño del tumor y su dolor asociado y, por tanto, disminuir las necesidades de morfina. Esto puede reconocerse fácilmente por un aumento de la somnolencia y deterioro cognitivo, sudoración y contracciones mioclónicas. En este marco, la titulación a la baja con incrementos del 25% permitirá establecer una nueva dosis correcta de morfina.
- La insuficiencia renal es potencialmente peligrosa, ya que hay una acumulación de metabolitos de morfina que son excretados renalmente y son farmacológicamente activos (Hanks et al 1987, Osborne et al 1986). En el marco de una insuficiencia renal, los intervalos de dosis deben reducirse o ser sustituidos por un opioide alternativo, por ejemplo, el fentanilo, que no se excreta renalmente.
- La utilización inapropiada de fórmulas de liberación controlada también pueden provocar la acumulación del fármaco: están disponibles fórmulas de liberación controlada de 8, 12 o 24 horas, y deben utilizarse a estos intervalos de dosis. La administración más frecuente dará lugar a una acumulación del fármaco que también puede ser peligrosa, dando lugar a niveles por encima de los que son requeridos para lograr analgesia.

Fórmulas de liberación controlada

Las fórmulas de liberación controlada tienen ventajas obvias para los pacientes que necesitan la utilización crónica regular de un fármaco, y se hallan disponibles para la morfina con tiempos de liberación de 8, 12 y 24 horas. Estudios aleatorios controlados confirman que éstas alcanzan una analgesia equivalente a la misma dosis regular cada 4 horas de morfina de liberación inmediata, y que puede ser sustituida por un equivalente de una dosis total de 24 horas: por ejemplo, un paciente que necesita 20 mg cada 4 horas de morfina de liberación inmediata necesitará 40 mg cada 8 horas, 60 mg cada 12 horas o 120 mg cada 24 horas, según la formulación utilizada (Hoskin et al 1989a). La enseñanza tradicional ha sido que el tratamiento inicial debería ser con morfina de liberación inmediata, y una vez las necesidades de dosis han sido establecidas, entonces puede cambiarse a fórmulas de liberación controlada. De nuevo, una evidencia basada en un ensayo aleatorio controlado demuestra que no se requiere una dosis de carga, y que puede realizarse un cambio simple de dosis por dosis (Hoskin et al 1989a).

Un principio importante de la utilización de fórmulas de liberación controlada es que esté disponible medicación de rescate entre los intervalos de dosis prolongados, y ésta debería estar en forma de morfina de liberación inmediata, utilizando una dosis equivalente a la de cada 4 horas que se necesita para lograr la dosis total de 24 horas. Utilizando el ejemplo anterior, un paciente que necesita 120 mg en 24 horas necesitará una dosis de rescate de 20 mg de morfina de liberación inmediata. La utilización regular de medicación de rescate de liberación inmediata debe conducir a un ajuste de la dosis total de liberación controlada para el nuevo requerimiento de dosis en 24 horas.

Las fórmulas de liberación controlada pueden desempeñar un papel en el tratamiento inicial, utilizando medicación de rescate de liberación inmediata para titular la dosis en un contexto determinado. Existen datos limitados de estudios que sugieren que esto puede ser igualmente efectivo como la titulación mediante fórmulas de liberación inmediata (Klepstad et al 2003).

Resistencia a los opioides

Algunos pacientes pueden presentar una verdadera resistencia a los opioides, aunque la incidencia de ello es baja. Verdaderamente, es cierto que algunos pacientes experimentan efectos secundarios limitantes con la morfina, sobre todo sedación y deterioro cognitivo (Hanks et al 2001) y, en algunos casos, náuseas, que pueden ser menos importantes con otros miembros de la misma clase de fármacos. Esto es distinto del verdadero dolor resistente a los opioides, que debería considerarse en pacientes que necesitan una escalada de dosis por encima del percentil 10 de nivel de dosis, siendo típico de esta población superar el equivalente de 110 mg de morfina cada 4 horas (Hoskin & Hanks 1988). El dolor neuropático y el dolor musculoesquelético incidental puede ser especialmente de difícil control y, a veces, requiere procedimientos adyuvantes adicionales, que pueden eventualmente hacer irrelevante e innecesaria la medicación opioide para estos dolores.

Un pequeño grupo de pacientes tienen verdadera resistencia a los opioides. La fisiopatología puede caracterizarse por hiperalgesia o alodinia, posiblemente como una consecuencia de sensibilización central en la que los receptores N-metil-D-aspartato desempeñan un papel importante (Wolf et al 1991). Por tanto, los fármacos antagonistas NMDA pueden ser útiles en este trastorno, y la ketamina es el fármaco utilizado con mayor frecuencia en este marco (Mercadante 1996). La ketamina es un antagonista NMDA competitivo, y permite el reajuste de los receptores NMDA, reestableciendo la sensibilidad normal al dolor y a la analgesia opioide. Sin embargo, solamente debería ser utilizada tras una valoración muy cuidadosa del paciente y la confirmación de la resistencia opioide. Debe administrarse en un marco hospitalario controlado, con monitorización cuidadosa. Se utiliza una infusión continua subcutánea de 0,1-0,6 mg/kg/h. La toxicidad más molesta es una alteración psicosomática florida, que puede necesitar sedación con fármacos como el midazolam o el haloperidol. Puede asociarse también hipotensión. Desde el momento que funciona para recuperar la sensibilidad a los opioides es importante mantener el tratamiento con opioides durante la administración de ketamina.

El dextrometorfano también tiene actividad antagonista del receptor NMDA (Elliot et al 1995), pero no se ha utilizado ampliamente en este contexto. Igualmente, el D-isómero de la metadona (Davis & Inturissi 1999) y algunos de los nuevos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (Ebert et al 1998) se ha reconocido que pueden influir en la actividad NMDA, hecho que sigue bajo evaluación.

Finalmente, es importante excluir de la etiqueta «resistencia a la morfina» a aquellos pacientes con dolor «irrelevante a la morfina», el cual es un dolor donde el componente afectivo es la causa predominante del malestar del paciente, con un dolor físico relativamente menor asociado. En este contexto, una evaluación y valoración cuidadosa de las respuestas psicológicas subyacentes y una utilización apropiada del apoyo psicológico y fármacos psicotrópicos, será un abordaje más provechoso que seguir aumentando las dosis de analgésicos.

Otros analgésicos opioides fuertes de nivel III

Diamorfina. Está estrechamente relacionada químicamente con la morfina; es la diacetil morfina. Cuando se toma por vía oral funciona simplemente como un profármaco de la morfina. La diacetilación se produce durante su primer paso a través del hígado. Su principal ventaja está en la administración parenteral, debido a su mucha mayor solubilidad, lo cual permite un menor volumen de dilución que la morfina; también debido a su mayor liposolubilidad, es el opioide de elección para la administración espinal. Cuando se administra parenteralmente tiene una entrada más rápida en el sistema nervioso central, por su mayor liposolubilidad y, por tanto, un inicio de acción más rápido, que es la base de su efecto en los drogadictos.

En el tratamiento del dolor crónico oncológico, no es un fármaco esencial, pero sí una alternativa útil a la morfina cuando se buscan volúmenes de inyección bajos; la concentración máxima recomendada para la diamorfina por vía subcutánea es de 250 mg/ml, comparado con solamente 30 mg/ml para la morfina. Sin embargo, la morfina parenteral es eficaz y equipotente con la diamorfina, y puede utilizarse cuando esta última no está disponible.

Metadona. Es un opioide fuerte, alternativo a la morfina, y puede tener ventajas en pacientes con dolor neuropático u otro dolor en el que se haya demostrado una relativa resistencia a la morfina; tiene una débil actividad antagonista NMDA, junto con efectos inhibidores de los mecanismos de recaptación de la serotonina y la noradrenalina. Puede administrarse por vía oral, pero su farmacocinética es menos fiable, incluso en pacientes con un rango amplio de vida media de eliminación, con valores extremos por encima de 5 días, particularmente en los ancianos.

La dosificación regular se administra a intervalos de 6 o 12 horas, y puede necesitar una cuidadosa monitorización y ajuste en pacientes sensibles. Es esencial estar alerta especialmente a signos precoces de intoxicación opioide, con sedación y deterioro de la función cognitiva sugestivos de acumulación del fármaco, el cual debería ser manejado aumentando los intervalos entre dosis. También existe variación en la potencia relativa de la metadona a la morfina (Ripamonti et al 1998). Los datos sugieren que una dosis única es equipotente, pero en la utilización crónica puede ser relativamente más potente y la proporción de dosis para la equianalgesia ha sido establecida por encima de 15:1 morfina:metadona. La dosis equivalente parece ser dependiente de la dosis, con la mayor sensibilidad de la metadona en aquellos pacientes con las mayores dosis de morfina previas al cambio. Por tanto, es un fármaco útil y efectivo, pero requiere una considerable habilidad, experiencia y cuidadosa monitorización en su inicio y titulación.

Fentanilo. Un opioide semisintético, el fentanilo es popular en su fórmula transdérmica. Es muy potente como agonista opioide, con una proporción de dosis analgésica equivalente, comparado con la morfina cuando se administra como dosis única parenteral de 1:80. Su mayor liposolubilidad permite la absorción a través de la piel, y cuando se administra parenteralmente, una distribución más rápida y extensa, con una vida media de eliminación de más de 12 horas. El fentanilo transdérmico es particularmente útil en pacientes que tienen dificultades con la morfina por la somnolencia y el deterioro cognitivo, y también puede provocar menos estreñimiento (Ahmedzai & Brooks 1997). La ruta transdérmica también tiene ventajas obvias para los pacientes que tienen dificultades con la medicación oral.

Las desventajas se refieren a la utilización de fórmulas de liberación sostenida, la menor dosis del parche libera 25 μg por hora, que son aproximadamente equivalentes a 10-20 mg de morfina cada 4 horas. Es, por tanto, relativamente inflexible para la titulación de dosis, y los pacientes deberían tener siempre acceso rápido a medicación de rescate, siendo generalmente la morfina en las dosis apropiadas, el fármaco de elección. Los factores locales también pueden tener efecto en la absorción a través de la piel, y se ha demostrado una dependencia clara de la temperatura, con un aumento de la absorción en pacientes febriles (Southam 1995). Esto puede dar lugar a una inesperada toxicidad, si no se tiene en cuenta.

Tras la colocación de un parche, los niveles en plasma tardan alrededor de 24 horas en alcanzar su meseta, y los pacientes que cambian de dosis altas de morfina a fentanilo deberían continuar con la dosis completa de morfina durante las primeras 24 horas de colocación del parche, disminuyendo solamente las dosis de rescate (Portenoy et al 1993). De lo contrario, más del 10% de los pacientes experimentarán un síndrome de abstinencia debido a la caída transitoria de los niveles de agonistas opioides (Zenz et al 1994).

Un reciente desarrollo ha permitido la producción de fentanilo transmucosa, que proporciona una rápida absorción de fentanilo mediante una pastilla unida a un palito a través de la mucosa oral (el llamado «chupa-chup» de fentanilo). Éste se ha propuesto como una fórmula útil para pacientes con dolor incidental que necesitan una analgesia opioide fuerte, rápida y efectiva (Christie et al 1998).

Hidromorfona. Es una alternativa útil a la morfina. Debería considerarse en pacientes que tienen efectos secundarios intolerables con la morfina y en aquellos que necesitan altas dosis. Está disponible en fórmulas equivalentes, utilizando la vía oral, rectal y parenteral. Es considerablemente más potente que la morfina y, por tanto, se necesitan menores dosis, alcanzándose una analgesia equivalente con alrededor del 20% de la dosis de morfina y, por tanto, puede tener importantes implicaciones en pacientes con dosis muy altas de morfina, permitiendo cantidades reducidas de medicación para el mismo efecto agonista opioide. Puede administrarse parenteralmente y, por

tanto, también puede ser una alternativa a la diamorfina para la utilización parenteral, con una proporción oral a parenteral para una analgesia equivalente de 5:1 (Houde 1986). Su perfil general de efectos secundarios es similar a la morfina, pero pacientes a nivel individual pueden encontrarlo preferible.

Oxicodona. Este fármaco es otra alternativa útil a la morfina en pacientes que presentan dificultades con los efectos secundarios molestos, necesitando una fórmula oral o rectal. Como con la hidromorfona, puede darse oral, rectal o parenteralmente, con fórmulas equivalentes a las disponibles para la morfina, incluyendo pastillas de liberación controlada. Es equianalgésica con la morfina y, por tanto, el cambio a oxicodona es simple, al mantener la misma dosis. Su perfil de efectos secundarios generales es parecido, y de nuevo las ventajas están basadas en la tolerancia de cada paciente a nivel individual.

Fenazocina. Ha sido propuesta durante muchos años como un opioide fuerte alternativo útil a la morfina para el dolor oncológico, pero cada vez más ha sido reemplazada en este contexto por la hidromorfona, la oxicodona, y el fentanilo transdérmico. No tiene desventajas específicas, más que su relativamente inflexible dosificación; está disponible en tabletas de 5 mg, equivalentes a 25 mg de morfina, siendo éste entonces el menor incremento de dosis que puede realizarse. Nuevamente, el perfil de efectos secundarios es parecido al de la morfina, aunque se ha afirmado que puede producir menos efectos secundarios psicomiméticos, y si éste es un problema importante, la fenazocina puede considerarse como una primera alternativa de opioide potente.

Otros opioides fuertes

Existen numerosos otros fármacos opioides fuertes disponibles, ninguno de ellos tiene una ventaja significativa sobre los descritos anteriormente y algunos tienen desventajas distintivas (p. ej., la petidina, con una vida media corta y una potencial acumulación de un metabolito tóxico en su utilización crónica). Por tanto, se recomienda que en el tratamiento del dolor oncológico el número de opioides fuertes utilizados por cualquier médico individual o unidades esté limitado a los detallados antes, utilizando la morfina como el opioide fuerte de elección para la administración oral o rectal, con la hidromorfona u oxicodona como fórmulas alternativas cuando se requiera la vía oral o parenteral, y el fentanilo transdérmico cuando se prefiera éste (Hanks et al 2001). La diamorfina puede utilizarse para sustituir a la morfina cuando esté indicada la medicación parenteral, pero no tiene ventajas intrínsecas, más que su alta solubilidad; la morfina en un volumen de infusión mayor o la hidromorfona, que también puede administrarse en un volumen pequeño de infusión, son igualmente eficaces en dosis equianalgésicas.

Rotación de opioides

La disponibilidad de un abanico de fármacos opioides fuertes ha conducido a la propuesta de que, cuando un miembro de la clase es ineficaz, entonces la rotación cruzada de un fármaco diferente puede proporcionar mejor control del dolor. Este planteamiento está apoyado por datos animales que demuestran que, mientras todos los miembros de esta clase posean actividad agonista sobre el receptor μ, existe una considerable heterogeneidad en el perfil de unión al receptor y la afinidad por el receptor (Pasternak & Standifer 1995).

Los estudios genéticos sugieren variaciones poblacionales del receptor opioide, con diferente especificidad del fármaco. Actualmente, han sido desarrollados ratones deficientes en receptor opioide los cuales aun así responderán a otros fármacos opioides, como la diamorfina o el fentanilo (Rossi et al 1995). Sin embargo, falta evidencia clínica de la eficacia de este planteamiento en pacientes que responden escasamente a la morfina, limitado ampliamente a anécdota y sin estudios fase III, comparando este planteamiento con otras maniobras, como la titulación continua de la dosis, los coadyuvantes analgésicos y el tratamiento no farmacológico. Una de las mayores series informa de este planteamiento en 80 pacientes con cáncer cuando las indicaciones fueron toxicidad a la morfina o «síndromes de dolor difícil». Los pacientes estaban con dosis relativamente altas de morfina (dosis equivalente media 578 mg/24 h). La mayoría rotó de morfina a hidromorfona. Las únicas mejorías significativas fueron en la función cognitiva cuando previamente estaba mal, y en la reducción de mioclonías cuando éstas habían sido un problema. No se encontró un efecto significativo sobre el control del dolor (de Stoutz et al 1995).

En resumen, pues, la superioridad de la rotación de opioides para el control del dolor difícil por encima de la utilización de un fármaco opioide único con el tratamiento coadyuvante apropiado, sigue sin probarse y no debería considerarse fuera del marco de una unidad especializada de dolor, preferiblemente en el contexto de una valoración aleatoria de su valor.

Opioides parenterales

Lo principal en el tratamiento del dolor oncológico crónico es la administración regular oral de analgesia. Esto es conveniente, efectivo y no precisa una supervisión intensiva en el punto de administración aunque, como se describió antes, una monitorización cuidadosa y un replanteamiento de la utilización del fármaco es un principio importante en el tratamiento global de estos pacientes. Con tal de que la absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal sea normal, no existe una razón para proponer que los analgésicos parenterales serán más efectivos que los analgésicos orales en dosis equianalgésicas. Por supuesto, es verdad que la misma dosis de morfina, que tiene una biodisponibilidad oral del 35% cuando se da parenteralmente (Hoskin et al 1989b) será sustancialmente más efectiva, siendo esto una simple observación dosis-respuesta, no una característica de la ruta parenteral misma, a pesar del efecto placebo de una inyección para el paciente.

Por tanto, en general, la vía parenteral debería considerarse solamente cuando existen indicaciones específicas y la administración oral o rectal no es posible, por ejemplo:

- El paciente con náuseas y vómitos importantes.
- El paciente con una oclusión intestinal, cuando ha habido extirpación quirúrgica del recto.
- En pacientes con disminución del nivel de conciencia en los últimos días de su enfermedad terminal.

Debería recordarse que la administración rectal es una alternativa útil a la vía oral, y en estudios cruzados aleatorios se encontró que producía un alivio más rápido y prolongado del dolor, cuando se comparó con la misma dosis por vía oral (DeConno et al 1995). La disponibilidad del fentanilo transdérmico ha proporcionado una nueva ruta alternativa a la administración parenteral que, con frecuencia, es más simple y más aceptable (Hanks et al 2001). No existe ninguna otra indicación para la administración parenteral, salvo en la situación aguda de dolor intenso incontrolable, cuando es deseable alcanzar una rápida liberación de opioide.

Cuando se utiliza la medicación parenteral, la vía subcutánea es la recomendada: los opioides intravenosos sobre una base regular han demostrado producir una más rápida tolerancia física, y necesitan siempre incrementos de dosis para alcanzar el mismo nivel de analgesia. Si se piensa que las dosis subcutáneas pueden necesitarse solamente un tiempo corto (p. ej., las últimas horas de vida o una situación aguda debida a vómitos), entonces son apropiadas las inyecciones subcutáneas intermitentes a los mismos intervalos de dosis que la medicación oral. Cuando se cree que la medicación será a largo plazo, entonces una jeringa infusora será más conveniente y permite la adición de

antieméticos y otros fármacos, como el midazolam o el haloperidol, los cuales pueden ser de gran utilidad para la agitación y la confusión en las fases terminales del cáncer avanzado.

Opioides espinales

Los opioides espinales se utilizan solamente en ocasiones en pacientes con dolor oncológico avanzado, y deberían ser utilizados sólo por médicos especializados que trabajen en una unidad experimentada en su uso. Las vías epidural, intratecal o subaracnoidea han sido utilizadas todas, permitiendo la liberación directa del opioide en el sistema nervioso central. La administración epidural es, probablemente, la más frecuente pero, comparada con la intratecal, es una vía indirecta que necesita el paso del fármaco a través de la dura y el LCR, antes de penetrar en la médula espinal y alcanzar los receptores opioides. Se necesitan dosis mayores que en la utilización intratecal, y con frecuencia la analgesia es más lenta y menos predecible. Existe también una reabsorción más amplia y una redistribución hacia la circulación sistémica, lo que da lugar a una mayor incidencia de toxicidad sistémica asociada.

La principal indicación de los opioides espinales en el dolor oncológico es en aquellos pacientes en quienes los opioides sistémicos proporcionan un alivio eficaz del dolor, pero provocan efectos secundarios importantes, y en aquellos en los que el dolor incidental en relación con el movimiento es importante y no se controla adecuadamente con la administración oral o parenteral. Otros fármacos pueden administrarse simultáneamente por esta ruta, y el uso de clonidina ha sido recomendado para el dolor neuropático (Eisenach et al 1995) y los anestésicos locales para el dolor incidental (Mercadante 1999). La diamorfina presenta algunas ventajas sobre la morfina debido a su elevada liposolubilidad, pero tanto la morfina como la hidromorfona son fármacos igualmente efectivos por esta vía.

Los efectos secundarios sistémicos relacionados con la estimulación del receptor opioide aún se objetivan, e incluyen náuseas, vómitos, somnolencia, deterioro cognitivo y efectos psicomiméticos. Los efectos secundarios relativamente frecuentes cuando se utiliza la vía espinal son la retención urinaria y el prurito, y raramente, la migración craneal, que puede causar una depresión respiratoria retardada.

Los síntomas de abstinencia física también han sido descritos en pacientes que recibieron dosis altas de morfina oral o parenteral y a quienes se rotó a opioides espinales. Sin embargo, en ciertos pacientes, esta vía puede tener un impacto significativo sobre una situación de dolor de difícil control: en estos pacientes, la administración crónica con catéteres tunelizados y bombas de infusión es técnicamente posible bajo supervisión especializada apropiada.

Analgésicos coadyuvantes

Mientras la analgesia regular es el pilar del alivio farmacológico del dolor en al cáncer avanzado, muchos otros fármacos pueden contribuir al éxito general del tratamiento y, en particular, los fármacos que modifican los mecanismos subyacentes que contribuyen al dolor general que experimenta el paciente. Estos fármacos se muestran en la Tabla 72.1.

Tabla 72.1 Analgésicos coadyuvantes en el tratamiento del dolor oncológico

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicación
AINE	Antiinflamatorio	Dolor musculoesquelético Dolor de partes blandas
Benzodiazepinas	Ansiolítico	Ansiedad/agitación Insomnio Inquietud terminal
	Relajante muscular	Espasmo muscular
Fenotiacinas Butirofenonas	Psicotrópico	Agitación grave Alucinaciones Inquietud terminal
Esteroides	Antiinflamatorio	Edema cerebral Hepatomegalia Dolor neuropático
Antidepresivos	Antidepresivo Antihiperalgésico	Depresión Dolor neuropático
Anticonvulsivos	Antihiperalgésico	Dolor neuropático
Baclofeno	Antiespasticidad	Espasmo muscular

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tienen actividad analgésica intrínseca, y están incluidos en el nivel I de la escalera analgésica, pero pueden ser utilizados por su actividad antiinflamatoria junto con analgésicos más fuertes o junto con analgésicos periféricos simples, como el paracetamol. Están recomendados especialmente en circunstancias asociadas con dolor musculoesquelético y visceral de partes blandas. Existe un gran número de miembros de esta clase de fármacos que actúan bloqueando la actividad ciclooxigenasa (COX) y, por tanto, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. La aspirina fue el miembro original de esta clase de fármacos, y permanece como un analgésico efectivo utilizado en dosis adecuadas de 1 g cada 4-6 horas, pero se asocia con efectos secundarios más frecuentes y graves que los nuevos miembros de esta clase de fármacos.

La principal toxicidad que concierne a estos pacientes es la hemorragia gastrointestinal (GI) con una incidencia que varía del 2% con el ibuprofeno al 23,7% con el ketoprofeno, siendo la mayor incidencia registrada con la utilización del ketorolaco subcutáneo (Langman et al 1994). El menor riesgo de toxicidad GI con una *odds ratio* de 2 (95% TC 1,4-2,8) es con el ibuprofeno o el diclofenaco, y estos fármacos deberían considerarse los de elección en este contexto para el tratamiento inicial. El naprosyn tiene una toxicidad GI intermedia, con una *odds ratio* estimada de 9,1 (95% IC 5,5-15,1) para el sangrado GI, y la azapropozona, el ketorolaco y el ketoprofeno son los fármacos con más alto riesgo, con una *odds ratio* estimada de entre 23 y 31 (Langman et al 1994).

El papel de la profilaxis con AINE es incierto. Existen estudios aleatorios controlados que muestran que el misoprostol disminuye la incidencia de sangrado GI con ibuprofeno, piroxicam o naprosyn desde el 21,7% con placebo, a solamente el 1,4% (Graham et al 1988). Es frecuente la utilización de fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP) en este contexto (omeprazol o lansoprazol). Otros factores que pueden influir en la elección del AINE se relacionan con la vida media. La aspirina, el diclofenaco y el ketorolaco tienen una vida media corta, por lo que necesitan una administración más frecuente, lo cual puede ser menos conveniente en este grupo de pacientes que tienen múltiples medicaciones. El ibuprofeno y el ketoprofeno pueden considerarse los fármacos de elección para el tratamiento inicial, basado en el perfil de toxicidad y la vida media.

Un metaanálisis de la utilización de AINE en el dolor oncológico ha sometido a evaluación 25 estudios aleatorios controlados incluyendo 16 tipos distintos de fármacos y 15.445 pacientes (Eisenberg et al 1994). De éstos, 13 estudios evaluaron la eficacia de dosis únicas, 9 estudios la eficacia de dosis múltiples y 3 estudios tanto dosis única

como múltiples. La eficacia global en los estudios de dosis única para el dolor metastático fue equivalente a 5-10 mg de morfina cuando se daba a la dosis máxima recomendada sin dosis respuesta por debajo de ésta. La puntuación total de alivio del dolor (TOPAR) para los AINE fue del 52%, comparado con el 45% de la morfina. Esto se compara con los datos de un agente único que sugieren un 20% de eficacia en el dolor óseo metastático (Coombes et al 1979). Sin embargo, indudablemente, su principal uso es en combinación con analgésicos de una adecuada potencia. Un pequeño estudio aleatorio ha informado de una disminución significativa en la dosis de morfina cuando se utilizó el ketorolaco como coadyuvante en la fase de titulación, de una dosis final media de 249 mg en el grupo control a 173 mg en el grupo que recibió el ketorolaco coadyuvante (Mercadente et al 2002).

Además de la toxicidad gastrointestinal, la retención de líquidos, la alteración renal y el broncoespasmo son problemas reconocidos con este grupo de fármacos, y se precisa cuidado en aquellos pacientes con función renal límite y asma subyacente.

Existen evidencias nivel III de casos registrados en los que la infusión continua subcutánea de ketorolaco puede ser efectiva además en el dolor refractario, particularmente de origen musculoesquelético (Blackwell et al 1993). Pero esta fórmula debe utilizarse con considerable precaución, monitorización cuidadosa y solamente durante un período limitado, con profilaxis del tracto GI, en vista de la elevada incidencia registrada de sangrado GI con este fármaco.

Están disponibles varias fórmulas tópicas de AINE. No existe una evaluación aleatoria de su eficacia en el dolor oncológico, pero en el dolor de origen articular superficial pueden tener valor y tienen la ventaja de evitar los posibles efectos secundarios sistémicos.

La ciclooxigenasa posee dos isoenzimas principales, de las cuales la COX-2 se piensa que es la específica para el efecto antiinflamatorio y la COX-1 para los efectos gastrointestinales. Los inhibidores específicos de la COX-2 están actualmente disponibles incluyendo celecoxib, etoricoxib, valdecoxib y parecoxib. Existen pocos datos específicos sobre su eficacia en el dolor oncológico, y no hay datos comparativos con otros AINE no selectivos más establecidos. Su eficacia ha sido demostrada principalmente en la artritis reumatoidea y la osteoartritis, donde hay una clara disminución en cambios gástricos endoscópicos observados en solamente el 4,6% de los pacientes que tomaban inhibidores de la COX-2, comparado con el 26% con naprosyn y el 15% con diclofenaco, y esto era paralelo a una incidencia disminuida de hemorragia aguda y perforación del 1,68% con naproxeno, al 0,2% en diclofenaco o ibuprofeno (Anonymous 2000). Pueden tener un papel en el futuro en pacientes con un riesgo importante de hemorragia gastrointestinal, aunque su eficacia relativa comparada con los AINE estándar y la profilaxis gástrica no han sido evaluadas. También se relacionan con un aumento en la incidencia de episodios trombóticos importantes, por lo que estarían contraindicados en pacientes con cardiopatía isquémica, y enfermedad vascular cerebral, y solamente deberían utilizarse tras una cuidadosa evaluación de los riesgos en otros.

Fármacos psicotrópicos

La naturaleza del dolor oncológico relaciona tanto los componentes físicos como emocionales y una parte vital del manejo del dolor es una cuidadosa evaluación de la respuesta emocional del paciente a la situación. Por tanto, se deduce que los fármacos psicotrópicos pueden tener un papel vital en el tratamiento farmacológico del dolor por cáncer, en particular dirigiendo las cuestiones de ansiedad y depresión. Además, puede haber indicaciones específicas para la utilización de antidepresivos para el dolor neuropático.

Ansiolíticos. Para muchos pacientes, la ansiedad es un componente importante de su sintomatología. Ello se complicará con cualquier estimulante físico subyacente y dificultará ampliamente la calidad de vida de este paciente. Por tanto, un uso juicioso de los ansiolíticos puede ser vital para lograr el control del dolor y, de hecho, en ocasiones, puede ser de lejos muy superior a la escalada analgésica.

Las benzodiazepinas son el grupo de fármacos de uso más frecuente en este marco, cuando existe una clara evidencia de ansiedad, miedo, inquietud, agitación y también insomnio, los cuales darán la percepción de empeoramiento del dolor. La elección de una determinada benzodiazepina debe basarse en las indicaciones y en la vida media relativa de los fármacos. Cuando el insomnio es un problema y solamente se requiere sedación, es apropiada una benzodiazepina de vida media corta, como el temazepam. La zopiclona, que pertenece al grupo de fármacos de la ciclopirrolona, es una alternativa que puede ser mejor tolerada, particularmente en los ancianos. En un paciente que tiene insomnio con ansiedad leve asociada, puede ser más apropiado un fármaco de vida media más larga, como el lorazepam con una vida media efectiva de 8-12 h. En aquellos pacientes con ansiedad grave y agitación que requieran un tratamiento ansiolítico a largo plazo, el diazepam es más adecuado. En las fases terminales de la neoplasia, la agitación y la inquietud pueden ser un problema añadido, y en este momento la medicación oral puede ser difícil. El midazolam es una benzodiazepina alternativa que puede darse en infusión continua subcutánea, junto con opioides fuertes, como la diamorfina. El diazepam también puede proporcionar una solución a corto plazo, en este contexto, dado por vía rectal.

Para la ansiedad más grave y en pacientes que tienen síntomas psicóticos, como alucinaciones, entonces los fármacos neurolépticos pueden ser más efectivos, incluyendo las fenotiazinas como la clorpromazina y metotrimeprazina, y las butirofenonas, como el haloperidol. Existen algunas evidencias de que la metotrimeprazina posee también actividad analgésica intrínseca, con datos de dosis puntuales únicas que sugieren que en el dolor postoperatorio o en el infarto de miocardio es equivalente a la morfina (Lasagna & DeKornfeld 1961). También es valiosa en las fases terminales, cuando puede administrarse en infusión subcutánea con diamorfina mediante una jeringa infusora. Para los pacientes que necesitan medicación oral, puede utilizarse la clorpromazina o el haloperidol; la clorpromazina tiene efectos secundarios anticolinérgicos más importantes mientras que el haloperidol puede causar efectos extrapiramidales, con síntomas de tipo parkinsoniano.

Antidepresivos. Los antidepresivos desempeñan un claro papel cuando existe depresión asociada, y en este contexto el nuevo grupo de inhibidores de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina o paroxetina son muy valiosos.

En el marco del dolor neuropático, los antidepresivos tricíclicos son efectivos y han demostrado, en estudios controlados aleatorios, ser superiores al placebo. Sin embargo, existen pocos datos en dolor neuropático de origen maligno, siendo los modelos típicos la neuropatía diabética, la neuralgia postherpética y el dolor facial atípico. Un metaanálisis ha definido un NNT de 3 (95% IC 2,4-4) para los antidepresivos en la neuropatía diabética, con diferencias imprecisas de los distintos fármacos (McQuay et al 1996).

No existen evidencias de estudios comparativos para definir el papel de los inhibidores de la recaptación de serotonina en el dolor neuropático maligno. Los fármacos del grupo de los inhibidores de la monoaminooxidasa probablemente es mejor evitarlos por no mostrar claras ventajas y poseer potenciales efectos adversos en este grupo de pacientes.

Anticonvulsivos

Los anticonvulsivos tienen un lugar en el tratamiento del dolor neuropático que puede surgir en el cáncer avanzado, procedente de la infiltración o compresión del nervio periférico. Los pacientes con cáncer avanzado también son propensos al herpes zóster, y la neuralgia postherpética puede ser un problema significativo. La cirugía axilar o pélvi-

ca también puede causar neuralgia posquirúrgica. En la práctica actual, el anticonvulsivo más utilizado es la gabapentina, seguido por la carbamazepina; éstos han reemplazado ampliamente a fármacos como la fenitoína, el valproato sódico y el clonazepam. Sin embargo, estos últimos fármacos pueden probarse en pacientes que tienen dolor de tipo lancinante, punzante, cortante o penetrante, y en los que la gabapentina y la carbamazepina no han sido efectivos. No se han evaluado por completo en cuanto al dolor neuropático otros nuevos fármacos de este grupo –lamotrigina y vigabatrina– y no se recomiendan todavía para esta indicación, pero el nuevo análogo, la pregabalina, parece tener una considerable actividad en el dolor neuropático, y es probable que sea el fármaco de más amplio uso. El metaanálisis de los antiepilépticos en la neuropatía diabética muestra un NNT de 2,5 (95% IC 1,8-4) y de 2,6 (95% IC 2,2-3,3) para la neuralgia del trigémino; sin embargo el número que se precisaba para impactar en estos casos era 3,4 (95% IC 2,5-5,2) y 3,1 (95% IC 2,3-4,8) respectivamente (McQuay et al 1995). Debería anotarse en este análisis que no incluía que la gabapentina se toleraba mejor que otros miembros más antiguos del grupo.

Corticoides

Los corticoides son de amplio uso en el cáncer avanzado, tanto por sus efectos beneficiosos inespecíficos en mejorar el bienestar y el apetito, como por sus indicaciones específicas en el alivio del dolor. Allá donde exista una inflamación o un edema de partes blandas, son efectivos los corticoides para reducir este hecho y, por tanto, mejorar el control del dolor. Ejemplos específicos son el dolor por aumento de la presión intracraneal por metástasis cerebrales y el dolor abdominal alto por metástasis hepáticas diseminadas. También pueden tener un buen papel en el dolor neuropático y en otros contextos en los que los tumores causen síntomas compresivos (p. ej., en el abdomen o la pelvis, en la región de la cabeza o del cuello).

Desde luego, se asocian con una variedad significativa de efectos secundarios, y su uso debería por ello limitarse a la dosis más baja efectiva y por el período más corto de tiempo. Se debe tener un cuidado especial en pacientes con diabetes subyacente y con ulcus péptico, recomendándose entonces la profilaxis con inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol o el lansoprazol. Puede aparecer de forma rápida un aumento de peso, edemas periféricos y características cushingoides, provocando un cambio en el hábito corporal que puede ser distorsionador para los pacientes en sus últimas semanas de vida. La retención de líquidos puede constituir un problema en pacientes en el borde de la insuficiencia cardíaca, y en una proporción de pacientes pueden aparecer efectos psicomimétricos con graves trastornos. En muchos pacientes es característica la inquietud y la dificultad para dormir.

Las principales formulaciones en uso son la prednisolona y la dexametasona. La dexametasona tiene la ventaja de ser más potente, y por esta causa puede suministrarse con menos pastillas, siendo suficiente normalmente dosis de 4-8 mg. Sin embargo, está más asociada con los efectos psicomiméticos, a diferencia de la prednisolona, que se asocia con mayor frecuencia a retención de líquidos.

Relajantes musculares

Los espasmos musculares pueden causar un dolor considerable y malestar. Pueden asociarse con infiltración tumoral local en partes blandas o metástasis óseas adyacentes. Un gran número de fármacos puede tener propiedades relajantes musculares, incluyendo las benzodiazepinas, de las cuales el diazepam es la utilizada con mayor frecuencia en este contexto; otros son el baclofeno, el dantroleno y la quinina. Los espasmos del músculo liso que causan dolor abdominal o pélvico pueden tratarse con fármacos anticolinérgicos, como la hioscina o la oxibutinina.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos están siendo utilizados cada vez más para el tratamiento del dolor óseo metastásico. Son fármacos con una escasa biodisponibilidad oral y, habitualmente, se administran como infusiones intravenosas; el pamidronato y el clodronato son los más frecuentemente utilizados, aunque éstos pueden ser reemplazados en breve por nuevos fármacos más potentes, como el zolendronato y el ibandronato. Tanto el clodronato como, más recientemente, el ibandronato están disponibles en formulación oral. El clodronato tiene una absorción variable por esta vía, y con frecuencia se tolera mal debido a síntomas gastrointestinales.

Existen buenas evidencias de que en el tratamiento coadyuvante los bifosfonatos disminuyen la morbilidad de las metástasis óseas, y tres estudios aleatorios en cáncer de pulmón y próstata (Coleman et al 1996, Ernst et al 1992, Robertson et al 1995) y una revisión Cochrane en cáncer de mama (Pavlakis & Stockler 2002) apoyaron su papel en el dolor óseo metastásico establecido. Mediante una infusión intravenosa, son bien tolerados, con poca toxicidad más que febrícula, y desempeñan un papel emergente en el tratamiento del dolor óseo metastásico.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS PARA EL ALIVIO DEL DOLOR

La mayoría de los pacientes son tratados con una combinación de analgésicos con analgésicos coadyuvantes, suplementados por tratamiento no farmacológico. Muchas de estas terapias se utilizan sobre una base empírica y, con frecuencia, no han sido sometidas a estudios clínicos rigurosos.

Terapia de relajación

El dolor oncológico con frecuencia se asocia a ansiedad, tensión, ira y agitación. La terapia de relajación en todas sus formas (incluyendo la aromaterapia y la musicoterapia) puede, por tanto, tener un papel importante en disminuir el ciclo de incremento del dolor que puede aumentar alrededor de estas emociones.

Masaje y acupuntura

El masaje local, el calor y el frío son métodos establecidos que alcanzan un alivio local en una localización corporal dolorosa, y no son menos valiosos en el tratamiento del dolor oncológico que en el dolor agudo.

La acupuntura puede ser bien utilizada pragmáticamente, especialmente cuando es realizada por un profesional paliativo y adiestrado (Thompson & Filshie 1998).

Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS)

La TENS está ampliamente disponible tanto para el dolor maligno como no maligno, particularmente en el dolor con un componente neuropático. Depende de la estimulación activa de las fibras nerviosas de gran diámetro en la piel y en el tejido subcutáneo, al inhibir el estímulo doloroso. Las máquinas de TENS pueden comprarse fácilmente, y es una técnica no invasiva valiosa que permite al paciente participar en el manejo activo del dolor. Sin embargo, la evaluación objetiva es compleja, y parcialmente debido a la dificultad en diseñar un control apropiado, y parcialmente debido a las amplias variaciones de los parámetros de dosis utilizados. Actualmente, no existen sólidas evidencias que apoyen su eficacia en el dolor maligno (McQuay & Moore 1998).

Bloqueo nervioso periférico

Estos bloqueos pueden ser extremadamente valiosos en pacientes cuidadosamente seleccionados que tienen dolor asociado con irritación de una raíz nerviosa local específica. Ejemplos frecuentes incluyen el blo-

queo del plexo celíaco en pacientes con carcinoma de páncreas, que ha sido validado en estudios aleatorios controlados y en un metaanálisis como más efectivo que los analgésicos solos (Eisenberg et al 1995). Los bloqueos del nervio intercostal, bloqueos nerviosos del plexo braquial y plexo lumbosacro y bloqueo del nervio trigémino se utilizan también para paliar el dolor en esas respectivas distribuciones nerviosas.

Procedimientos neuroquirúrgicos ablativos

Son considerados con frecuencia como el último recurso en el paciente con dolor intratable, pero de nuevo en casos cuidadosamente seleccionados, pueden ser de considerable valor, aunque su utilización en el dolor debido al cáncer avanzado es relativamente infrecuente.

TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS DEL CÁNCER

Los tratamientos del cáncer incluyen tratamientos locorregionales, bien cirugía o radioterapia, y tratamientos sistémicos con la quimioterapia o la hormonoterapia.

Cirugía

La cirugía mayor raramente es apropiada en el paciente con cáncer avanzado y dolor metastático. Sin embargo, ciertos casos son indicaciones de intervención quirúrgica, lo cual resulta en un alivio del dolor espectacular; éstos se muestran en la Tabla 72.2.

Tabla 72.2• Indicaciones de cirugía en el tratamiento del dolor oncológico

Dolor	Causa	Cirugía
Dolor óseo	Fractura patológica	Fijación interna
Cefalea	Hidrocefalia obstructiva Tumor voluminoso	Derivación Reducción
Disfagia	Tumor esofágico	Dilatación
Distensión abdominal	Ascitis	Drenaje y derivación
Dolor en partes blandas	Tumor necrótico	Resección de limpieza

Una *fractura patológica* de un hueso largo es una indicación clara de fijación interna quirúrgica, tras la cual se consigue un alivio rápido del dolor y el restablecimiento de la función.

Una *hidrocefalia obstructiva* debida a un tumor en la fosa posterior o en la zona media del cerebro puede causar una cefalea progresiva que no puede controlarse con analgésicos o esteroides. Una derivación, bien internamente o por una derivación ventriculoperitoneal puede resolver la situación rápidamente, y no sólo aliviará el dolor sino que también mejorará otras secuelas neurológicas de la hidrocefalia.

Una *ascitis progresiva* puede causar dolor abdominal persistente y malestar. Las paracentesis repetidas pueden no ser posibles o apropiadas, y un drenaje Le Veen del líquido ascítico hacia la vena cava superior puede ser un medio valioso de resolver esta situación.

Radioterapia

La radioterapia tiene considerables aplicaciones en el tratamiento paliativo del dolor por cáncer metastásico. Habitualmente, se realiza como un tratamiento externo; las indicaciones más frecuentes se muestran en el Cuadro 72.1. La radiación puede administrarse también mediante radioisótopos sistémicos, y esto está especialmente indicado en el tratamiento del dolor óseo metastásico diseminado donde los isótopos apetentes de hueso –por ejemplo, el estroncio 89 (^{89}Sr), el samario (^{153}Sm) o el fosfonato tetrametileno diamino etileno (EDTMP)– pueden administrarse intravenosamente localizando los lugares de lesión ósea de la enfermedad metastásica y liberando radioterapia en aquellas localizaciones. Dichos tratamientos son utilizados preferentemente para tumores primarios asociados con metástasis osteoblásticas (p. ej., de próstata o mama).

Cuadro 72.1 Indicaciones para la radioterapia en el tratamiento del dolor oncológico

Dolor	Causa
Dolor óseo	Metástasis Fractura patológica (no quirúrgica, p. ej., costilla/pelvis)
Cefalea	Tumor cerebral primario Metástasis cerebrales
Dolor abdominal	Hepatomegalia
Dolor pélvico	Infiltración tumoral local
Dolor torácico	Cáncer de pulmón primario Mesotelioma
Dolor en partes blandas	Infiltración tumoral local

Quimioterapia

La quimioterapia también puede proporcionar alivio importante del dolor en el paciente con enfermedad metastásica diseminada; las indicaciones frecuentes se muestran en la Tabla 72.3. Su principal restricción está relacionada con la quimiosensibilidad tumoral limitada, que se encuentra en el cáncer avanzado y recurrente. Los tumores frecuentes (p. ej., cáncer de mama, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer colorrectal) responden a la quimioterapia, pero se vuelven resistentes tras una o dos exposiciones al tratamiento, y tras esto la eficacia de la quimioterapia es sobrepasada con frecuencia por su potencial tóxico.

Sin embargo, en algunos tumores, particularmente en los que son más sensibles, la quimioterapia tiene un papel paliativo importante. Los ejemplos incluyen:

- Mieloma múltiple, que se asocia con frecuencia con dolor óseo metastásico intenso diseminado.
- Cáncer de pulmón de célula pequeña que, clásicamente, se disemina afectando huesos, cerebro e hígado.
- Cáncer de mama, en el que la segunda, tercera o incluso cuarta línea de quimioterapia puede tener eficacia y un papel importante en la paliación del dolor.

Hormonoterapia

Un reducido número de tumores son hormonosensibles, pero éstos incluyen a los cánceres más frecuentes de mama y próstata que afectan a un gran número de pacientes que se presentan con enfermedad metastásica y dolor por cáncer. La terapia antiandrogénica para el cáncer de próstata da lugar a un alivio espectacular del dolor en muchos pacientes, con tasas de respuesta de más del 90% en el tratamiento inicial. Desafortunadamente, éste sólo tiene una duración

Tabla 72.3 Indicaciones para la quimioterapia en el tratamiento del dolor oncológico

Dolor	Causa	Tipos de tumor primario
Dolor óseo	Metástasis óseas	Mieloma Cáncer de mama Cáncer de pulmón (célula pequeña y célula no pequeña)
Cefalea	Metástasis cerebrales	Tumores de células germinales Linfoma y leucemias [Cáncer de mama] [Cáncer de pulmón de célula pequeña]
Dolor abdominal	Ascitis Obstrucción subaguda Dolor pancreático	Ovario Colorrectal Estómago Páncreas
Dolor pélvico	Infiltración tumoral local	Colorrectal Ovario Cérvix
Dolor torácico	Infiltración tumoral local	Cáncer de pulmón (célula pequeña y célula no pequeña) Metástasis de localizaciones quimiosensibles (mama, colorrectal) [Mesotelioma]

Nota: [ ] indica tumores con sólo una modesta (< 50%) respuesta, prefiriéndose otras modalidades (p. ej., radioterapia).

finita, con un período medio de respuesta de 18 meses a 2 años, tras los cuales nuevos tratamientos hormonales son raramente de gran beneficio. Sin embargo, el cáncer de mama, puede responder al tratamiento hormonal de segunda y tercera línea utilizando fármacos antiestrogénicos, como el tamoxifeno o el toremifeno, inhibidores de la aromatasa como el anastrozol y el letrozol, progestágenos como el megestrol o el acetato de medroxiprogesterona y, ocasionalmente, andrógenos. Estos tratamientos hormonales pueden utilizarse secuencialmente con respuestas eficaces en pacientes con enfermedad diseminada y dolor metastásico.

Otro cáncer que es sensible al tratamiento hormonal es el cáncer de endometrio, y la enfermedad metastásica de esta localización responde en el 30-40% de pacientes al tratamiento con progestágenos o al tratamiento con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

PROBLEMAS ESPECÍFICOS DE DOLOR EN PACIENTES CON CÁNCER

Dolor musculoesquelético

El dolor musculoesquelético en pacientes con cáncer está asociado con mayor frecuencia con las metástasis óseas. Éstas proceden de la diseminación a través de la sangre y, por tanto, presentan una fuente somática multifocal de dolor, que varía en su intensidad entre las localizaciones individuales de forma aleatoria. En algunos pacientes, habrá un único lugar de dolor intenso, mientras otros presentarán metástasis óseas asintomáticas; en otros el contexto clínico es un dolor multifocal diseminado, con frecuencia de una naturaleza cambiante de un área a otra. Los tratamientos basados sobre la discusión anterior de las modalidades disponibles abarcarán una combinación de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, con la radioterapia generalmente reconocida como el tratamiento más efectivo en este contexto; en la Figura 72.3 se muestra una revisión.

Una revisión de amplios estudios aleatorios de radioterapia en el dolor óseo muestran información sobre el patrón del uso de analgésicos en este grupo de pacientes. Entre el 9% (Nielsen et al 1998) y el 30% (Bone Pain Trial Working Party 1999) de los pacientes no requirieron analgesia, y el 13-38% requirieron analgesia leve o un AINE solo. El rango registrado refleja grupos de población de pacientes diferentes en estos estudios.

La utilización de analgésicos simples, como el paracetamol, moviéndose a través de la escalera analgésica, incluyendo los AINE como nivel I de analgesia o los analgésicos coadyuvantes, serán la base principal del tratamiento farmacológico. Otros fármacos que pueden tener un papel como analgésicos coadyuvantes en este marco incluyen los relajantes del músculo esquelético, como el diazepam y el baclofeno, los corticoides para el dolor diseminado intratable y los bifosfonatos.

El dolor neuropático puede ser un hallazgo especialmente relacionado con las metástasis vertebrales y requiere otros tratamientos específicos.

Cuando se tropieza con una fractura patológica de un hueso largo, entonces la fijación interna quirúrgica sigue siendo el tratamiento óptimo.

Para la mayoría de los otros pacientes, se considerará la radioterapia como el tratamiento definitivo. La radioterapia externa es la modalidad habitual para el dolor óseo localizado; para las localizaciones más diseminadas de dolor se da bien la radioterapia externa de campo amplio o el tratamiento con radioisótopos.

Radioterapia externa localizada

La radioterapia externa localizada para el dolor óseo metastático ha sido el objeto de un gran número de estudios aleatorios controlados y dos revisiones Cochrane (McQuay et al 1997, Sze et al 2003). Éstos confirman su eficacia con una tasa de respuestas completas del 32-34% (Sze et al 2003) y una con respuesta completa para NNT de 3,9 (95% IC 3,5-4,4) (McQuay et al 1997). Como mínimo, se logró un alivio del dolor del 50% en el 60% de pacientes (Sze et al 2003) con una NNT de 3,6 (95% IC 3,2-3,9) (McQuay et al 1997).

La dosis óptima de radiación para un alivio eficaz del dolor sigue estando discutida, pero la mayoría de autoridades, apoyadas por un gran estudio aleatorio en fase III, concluye que las dosis únicas de 8-10 Gy son tan efectivas como dosis altas programadas más prolongadas. En algunos estudios, el cáncer renal y el cáncer de pulmón tienen tasas de respuesta menores que otras localizaciones primarias, pero, en general, el tipo histológico subyacente del tumor primario no parece ser un predictor importante de respuesta. La toxicidad es ligera, y está relacionada con el lugar del tratamiento. Las áreas que incluyen cantidades significativas de intestino (p. ej., la columna lumbosacra y la pelvis) darán lugar a náuseas y aumento de la función intestinal en el 20-30% de pacientes (Bone Pain Trial Working Party 1999). Esto responderá a la medicación adicional, y se autolimitará en un período de 10-14 días. Las localizaciones periféricas en las extremidades inferiores y superiores están asociadas, en general, con efectos secundarios no significativos.

Se ha demostrado consistentemente que el patrón de alivio del dolor tras la radioterapia externa para un dolor óseo localizado evoluciona por encima de las 4-6 semanas de tratamiento, con un 50% de pacientes que alcanzan su respuesta dentro de las 2 semanas de tratamiento, y logran una estabilización 2-4 semanas más tarde cuando en un análisis actuarial alrededor del 80% de pacientes habrán registrado una respuesta.

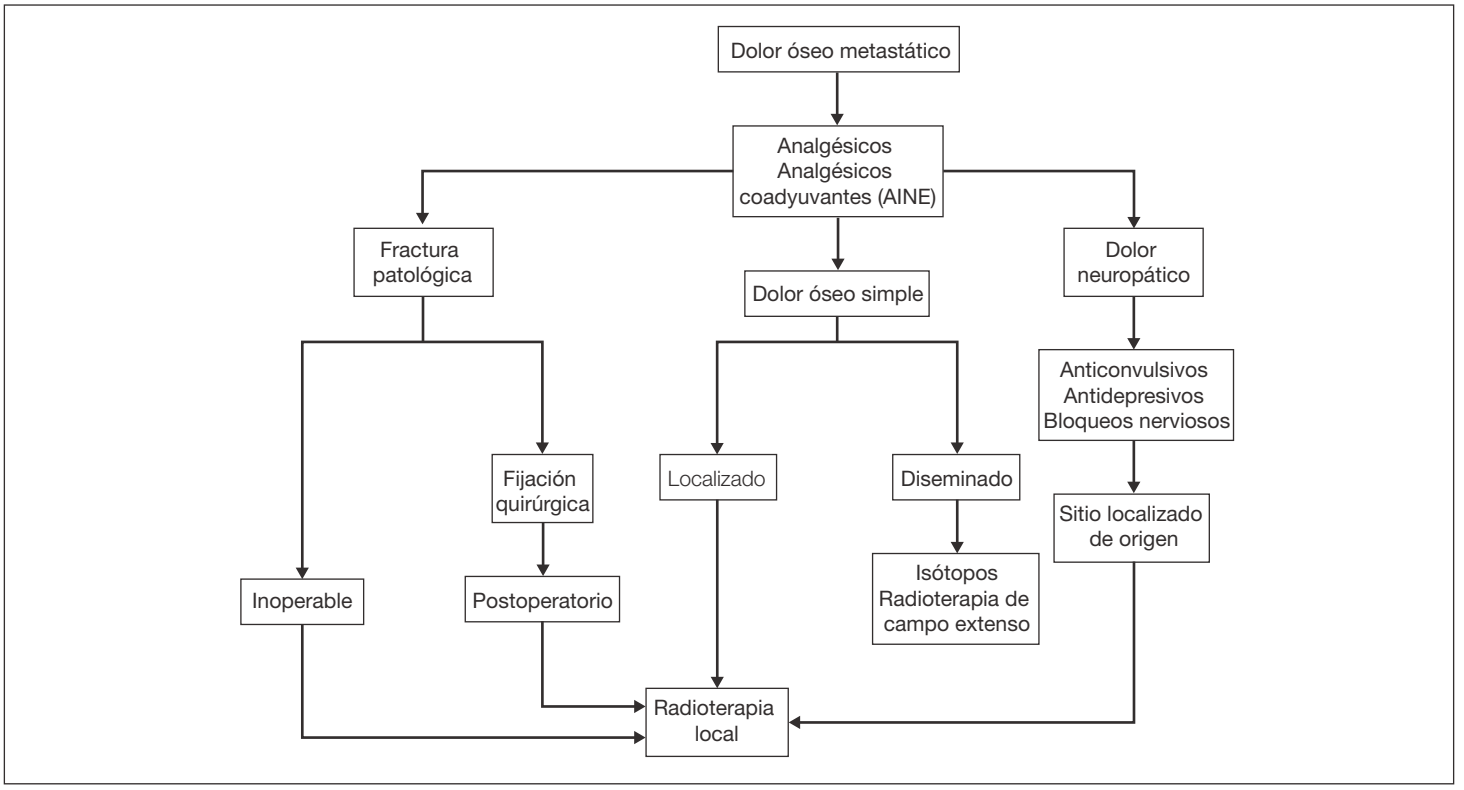


Fig. 72.3 Tratamiento del dolor óseo metastático.

La fractura patológica puede tratarse con radioterapia externa cuando no es operable quirúrgicamente (costillas, cuerpos vertebrales y huesos pélvicos). Siguiendo dosis similares a las administradas para el dolor óseo local, la curación del hueso se observa tras un período de 6-12 semanas tras el tratamiento, precedido por un alivio temprano del dolor óseo.

Radioterapia externa de campo extenso

La radioterapia externa de campo extenso se utiliza para el tratamiento de múltiples localizaciones óseas dolorosas, definida clásicamente como radioterapia hemicorporal superior, que cubre las costillas y la columna cervicodorsal, o radioterapia hemicorporal inferior, que cubre la columna lumbosacra, pelvis y extremidades inferiores, pero con variaciones individuales, siendo posible la movilización del campo de radiación, que será clásicamente de 40 cm^2 para cubrir la mayoría de localizaciones dolorosas. Esta técnica puede utilizarse secuencialmente para cubrir el esqueleto entero, pero se necesita un intervalo de 4 a 6 semanas para permitir la recuperación de la médula ósea en el área tratada, antes de exponer el resto de la médula ósea a la radiación. Se han registrado tasas de respuesta similares a la radioterapia externa con un patrón de respuesta que es mucho más rápido, con el 25% de pacientes que responde en las primeras 24 horas en algunos estudios. Uno de los metaanálisis (McQuay et al 1997) incluyó radioterapia de campo extenso en el resultado de los datos de una respuesta global a la radioterapia externa, como se detalló anteriormente. La evaluación de este tratamiento en un amplio rango de contextos de cuidados de salud ha probado su eficacia y su aplicación universal, utilizando una dosificación simple en dos fracciones de 8 Gy en 2 días (Salazar et al 2001).

Es inevitable que, el tratamiento de grandes volúmenes dé lugar a más toxicidad cuando se utiliza esta técnica presentando alrededor de dos tercios de los pacientes náuseas y diarrea. La depresión de la médula ósea es universal, pero raramente alcanza niveles de significación clínica, aunque en series comparativas se registró que el 8% de pacientes necesitaron una transfusión de sangre tras esta técnica (Quilty et al 1994). La irradiación pulmonar total administrada con los campos hemicorporales superiores puede causar una neumonitis, pero cuando la dosis total es menor de 6 Gy en tasas de dosis estándar, ésta es extremadamente infrecuente, con una incidencia registrada de alrededor del 1%. Sin embargo, la neumonitis radiógena en este contexto es, generalmente, fatal.

Tratamiento con radioisótopos

El tratamiento con radioisótopos implica la administración intravenosa de un radioisótopo con afinidad ósea para dirigir radioterapia localizada a múltiples localizaciones de metástasis óseas. Esto se logra utilizando isótopos que son atraídos a lugares de mineralización ósea. El estroncio (^{89}Sr) es el utilizado actualmente con mayor frecuencia. Un planteamiento alternativo es incorporar un radioisótopo apropiado con un bifosfonato, siendo el EDTMP el más frecuentemente utilizado. El samario y el renio están disponibles en esta forma.

La principal modalidad de radiación de estos isótopos es la radiación de partículas beta, que tienen un margen corto, de pocos milímetros, y por tanto concentran la dosis de radiación en el lugar de la lesión ósea por invasión celular neoplásica. El samario y el renio también producen radiación gamma, que permite la visualización de su distribución utilizando una gammacámara, pero también introduce restricciones de radioprotección adicionales. El estroncio, un emisor beta puro, puede darse como una inyección intravenosa única ambulatoria, y el paciente puede volver a casa sin restricción, debido a su corto margen de liberación.

El tratamiento con radioisótopos para el dolor óseo metastásico tiene una eficacia similar a la radioterapia externa de campo extenso, pero se asocia con menos toxicidad y menores requerimientos transfusionales. Un metaanálisis (McQuay et al 1997, Sze et al

2003) no define una NNT individual para el tratamiento con radioisótopos. Aunque de similar eficacia a la radioterapia externa de campo extenso, su menor perfil de toxicidad y la relativa facilidad de administración ha significado que en un sistema de salud rico el tratamiento con radioisótopos haya llegado a ser el tratamiento de elección en este contexto. Sin embargo, donde no esté disponible, la radioterapia externa de campo extenso puede lograr un alivio del dolor equivalente.

Un papel más específico del tratamiento con radioisótopos se refiere a las metástasis óseas del carcinoma de tiroides. Alrededor del 80% de los carcinomas diferenciados de tiroides concentrarán radioiodina, y esto, por tanto, proporciona una potencial terapéutica con radioisótopos para estas metástasis en cualquier localización del cuerpo. La radioiodina se da por vía oral en este contexto en dosis de 3.000 a 5.000 MBq, provocando la ablación de la glándula tiroidea. Mientras grandes series de pacientes han sido registradas en términos de supervivencia global y libre de enfermedad del cáncer de tiroides, solamente se ha publicado información limitada sobre la respuesta específica para las metástasis óseas. Un artículo en relación con esta cuestión ha sugerido que, paradójicamente, la radioterapia externa en este contexto puede ser más efectiva que el tratamiento con radioisótopos (Brown et al 1984).

Quimioterapia

La quimioterapia también puede ser de considerable valor en el tratamiento del dolor óseo metastático cuando un tumor es quimiosensible. Los ejemplos incluyen el mieloma, cáncer de pulmón tanto de célula pequeña como de célula no pequeña y el cáncer de mama, donde la historia natural de estos tumores es de amplia diseminación, incluyendo el hueso como un lugar frecuente de metástasis.

Hormonoterapia

La hormonoterapia también es valiosa en los tumores hormonosensibles. Tanto el cáncer de mama como el de próstata se diseminan con frecuencia a los huesos, siendo este último el lugar más frecuente y modelo de metástasis. En el cáncer de próstata, pueden lograrse respuestas completas espectaculares a los pocos días del inicio del tratamiento antiandrogénico. La respuesta en el cáncer de mama metastásico generalmente es menor, y suelen necesitarse medidas adicionales para el alivio del dolor en las primeras semanas tras el inicio de la hormonoterapia.

Dolor intratorácico

Las causas más frecuentes de dolor intratorácico en el cáncer son el cáncer de pulmón de célula no pequeña y el mesotelioma. El dolor con frecuencia está mal localizado respecto a la localización del tumor primario, y en el mesotelioma el dolor neuropático debido a la infiltración local de los nervios intercostales puede llegar a ser un hecho destacado. Los síntomas asociados, como la tos y la disnea, también exacerbarán el dolor y provocarán aumento de la ansiedad, agravando más el cuadro global del dolor intratorácico de estos tumores.

Por tanto, se necesita en la mayoría de pacientes el planteamiento general subrayado anteriormente con la utilización de la escalada de dosis de analgésicos mediante la escalera analgésica, suplementándolo con otros tratamientos más específicos, como se muestra en la Figura 72.4. Cuando existe infiltración de la pared torácica, los AINE pueden ser de ayuda, y cuando existe dolor neuropático, los anticonvulsivos y los antidepresivos tendrán un papel importante. El bloqueo de nervios intercostales también es muy efectivo en los pacientes seleccionados.

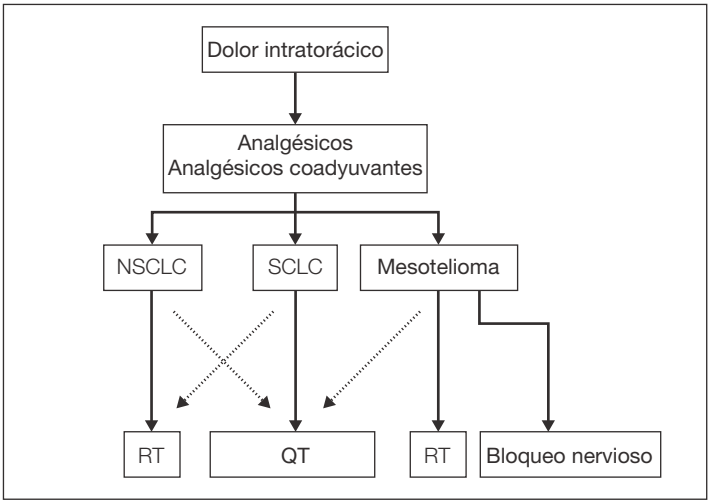


Fig. 72.4 Tratamiento del dolor intratorácico. NSCLC: cáncer de pulmón de célula no pequeña; RT, radioterapia; SCLC, cáncer de pulmón de célula pequeña; . . . . . indica opción de segunda línea.

Una extensa literatura de estudios aleatorios controlados apoya el papel de la radioterapia para el alivio del dolor en el cáncer de pulmón de célula no pequeña, que se logra en alrededor del 70% de pacientes utilizando una única dosis de 10 Gy, o dosis fraccionadas más prolongadas y programadas, de 17 Gy en 2 sesiones, de 30 Gy en 10 sesiones o de 39 Gy en 13 sesiones (Timothy et al 2001). El papel de la radioterapia para el dolor de la pared torácica debido al mesotelioma está menos estudiado, y solamente pequeñas series y el registro de casos clínicos proporcionan evidencias de ello. Se ha registrado alguna eficacia con dosis de 21 Gy en 3 sesiones o sesiones fraccionadas más prolongadas, pero la respuesta global parece menos favorable que con el cáncer de pulmón de célula no pequeña (Bissett et al 1991). De hecho, el cuadro de dolor presentado en el mesotelioma tiende a ser mucho más grave y complejo.

La quimioterapia tiene un papel en el cáncer de pulmón de célula no pequeña y produce tanto mejoría en la calidad de vida como una modesta mejoría en la supervivencia de unos pocos meses. El esquema clásico incluye cisplatino con gemcitabina, vinorelbina o paclitaxel (Schiller et al 2002). Las respuestas específicas del dolor son difíciles de separar de la literatura publicada, pero la mejoría global registrada en la calidad de vida sugiere que es un tratamiento efectivo. Estos tumores no son hormonosensibles, y a menos que estén localizados, en cuyo caso la cirugía primaria es el tratamiento de elección, la resección quirúrgica para el dolor de la enfermedad avanzada no está indicada.

En el cáncer de pulmón de célula pequeña (SCLC) la quimioterapia es el tratamiento de elección, con una alta tasa de respuesta, incluso en fases avanzadas de la enfermedad; desafortunadamente las respuestas raramente son mantenidas, pero la posterior recaída puede responder a una segunda o tercera línea de quimioterapia (Spiro et al 1989). Los esquemas efectivos en el cáncer de pulmón de células pequeñas incluyen ciclofosfamida, adriamicina y vincristina, o etopósido y cisplatino. La radioterapia paliativa utilizando dosis similares a las del cáncer de pulmón de células no pequeñas son también efectivas para los problemas de dolor local.

Dolor abdominopélvico

El dolor abdominal en el cáncer es clásicamente visceral debido a metástasis hepáticas u obstrucción intestinal. El dolor pélvico puede tener un componente visceral, pero también es frecuente que tenga un componente neuropático, con dolor por infiltración del plexo lumbosacro. En la Figura 72.5 se muestra una revisión del tratamiento.

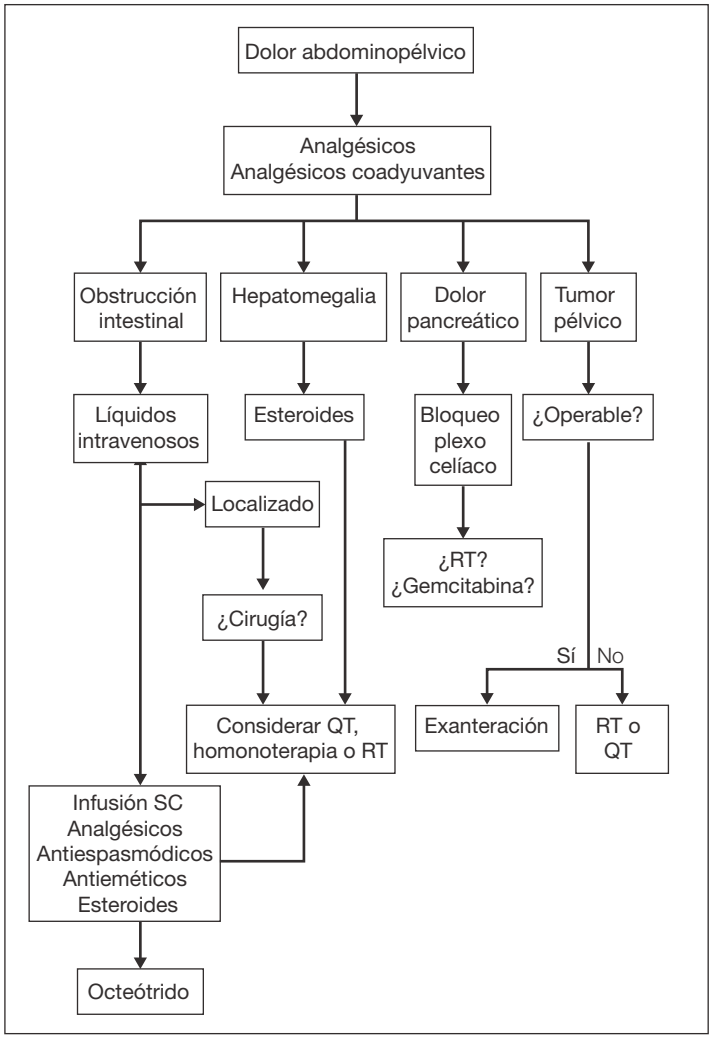


Fig. 72.5• Tratamiento del dolor abdominopélvico. QT, quimioterapia; RT, radioterapia; SC, subcutánea.

Las metástasis hepáticas, clásicamente causan dolor, ya que el crecimiento del hígado da lugar a una distensión de la cápsula donde se halla la inervación sensorial. Se recomiendan los analgésicos siguiendo la escalera analgésica. En general, a menos que exista una gran disfunción hepática, los fármacos comunes en la escalera –paracetamol, compuestos basados en la codeína y opioides fuertes– no están afectados por la presencia de metástasis hepáticas. Los esteroides pueden ser útiles al reducir el edema y el dolor hepático. Cuando se trata de un tumor quimiosensible, entonces la disminución del tamaño del hígado con la quimioterapia es el tratamiento de elección. Aunque la hormonoterapia puede reducir la hepatomegalia de las metástasis hepáticas, la respuesta con frecuencia es lenta, necesitando varios meses para lograrla. Dos estudios aleatorios controlados han destacado el papel de la radioterapia hepática en la enfermedad avanzada, y concluyen que la paliación efectiva del dolor se logró en el 80%, y los síntomas sistémicos pudieron controlarse en el 45% de los casos seleccionados (Borgelt et al 1981).

El dolor y la distensión abdominal debida a la obstrucción del intestino delgado o grueso pueden ser un hallazgo de tumores primarios de intestino o, más frecuentemente, metástasis intraabdominales clásicamente de ovario o mama. Está indicada una analgesia adecuada utilizando la escalera analgésica. En el caso de un tumor primario, puede ser posible la resección quirúrgica o una derivación de una lesión obstructiva. La enfermedad metastásica es clásicamente multifocal, con diversas localizaciones de obstrucción y raramente susceptible de intervenciones quirúrgicas. El tratamiento médico de la obstrucción intestinal incluye la reposición de líquidos intravenosos, altas dosis de esteroides y fármacos anticolinérgicos, como la hioscina o la propantelina. El octeótrido subcutáneo puede revertir la situación durante un tiempo (Baines 1985).

La *esplenomegalia* también puede ser una causa de dolor abdominal. Clásicamente, se debe a una neoplasia hematológica, como la leucemia mieloide crónica o el linfoma. Estos tumores son quimiosensibles, y ésta será la principal línea de ataque. Las altas dosis de esteroides también son útiles y, en ocasiones, en la enfermedad quimiorresistente bien la esplenectomía quirúrgica o la irradiación esplénica desempeñan un papel importante en el alivio del dolor.

El *dolor pancreático* es un dolor visceral intenso característico, irradiando hacia la espalda y, con frecuencia, mal controlado con analgésicos, incluso con la utilización de opioides fuertes. Evidencias de estudios aleatorios controlados confirman el papel positivo del bloqueo neurolítico del plexo celíaco en este contexto, con resultados superiores en términos de alivio del dolor sobre los analgésicos solos. Un metaanálisis tanto de estudios controlados como de casos registrados, objetiva que el 59% de los pacientes presentaron un alivio completo del dolor a las 2 semanas después del procedimiento, y entre el 73 y el 92% siguieron con un alivio del dolor hasta la muerte (Eisenberg et al 1995).

El *dolor pélvico* si no se debe a metástasis óseas será debido con mayor frecuencia a una recidiva presacra de un carcinoma rectal o a una recidiva pélvica de un carcinoma cervical. La infiltración del plexo lumbosacro es frecuente, dando lugar a un dolor intenso, principalmente con un componente neuropático. Además de la escalada analgésica mediante la escalera analgésica, la utilización precoz de la gabapentina o la amitriptilina puede ser de gran valor, y los anticonvulsivos o los antidepresivos alternativos deberían considerarse si éstos no son efectivos. Los esteroides también tienen un papel en los casos intratables, y en pacientes seleccionados un anestésico epidural puede ser de valor.

Cefalea

La cefalea debida a una enfermedad maligna puede ser debida a un aumento de la presión intracraneal provocada por metástasis cerebrales o tumores cerebrales primarios progresivos incurables. También puede ser el resultado de una hidrocefalia, clásicamente por un tumor en la fosa media o posterior, con obstrucción del acueducto. La enfermedad meníngea diseminada puede causar una hidrocefalia comunicante, asociada con menor frecuencia con cefalea. Es importante recordar que la cefalea también puede ser debida a ansiedad y depresión, y que otras causas no malignas frecuentes de cefalea pueden encontrarse en pacientes con cáncer avanzado (p. ej., tensión y migraña). Un planteamiento general se muestra en la Figura 72.6

De nuevo, se recomienda el tratamiento analgésico de acuerdo con la escalera analgésica. Los esteroides son de utilidad cuando existe un aumento de la presión intracraneal. Datos de estudios aleatorios controlados sugieren que dosis relativamente bajas de dexametasona son tan efectivas como dosis mayores: con 4 mg que son equivalentes a 8 mg, o 16 mg y asociados con menos efectos secundarios inducidos por esteroides (Vecht et al 1994).

Las *metástasis cerebrales* pueden ser paliadas con éxito con irradiación cerebral (Hoskin et al 2000). Una metástasis única puede tratarse con descompresión quirúrgica y radioterapia postoperatoria; las metástasis múltiples deben tratarse con radioterapia holocraneal. A pesar de varios amplios estudios aleatorios controlados, no existe un metaanálisis del conjunto de datos. Los resultados de estudios individuales sugieren tasas de respuesta de alrededor del 70-80%

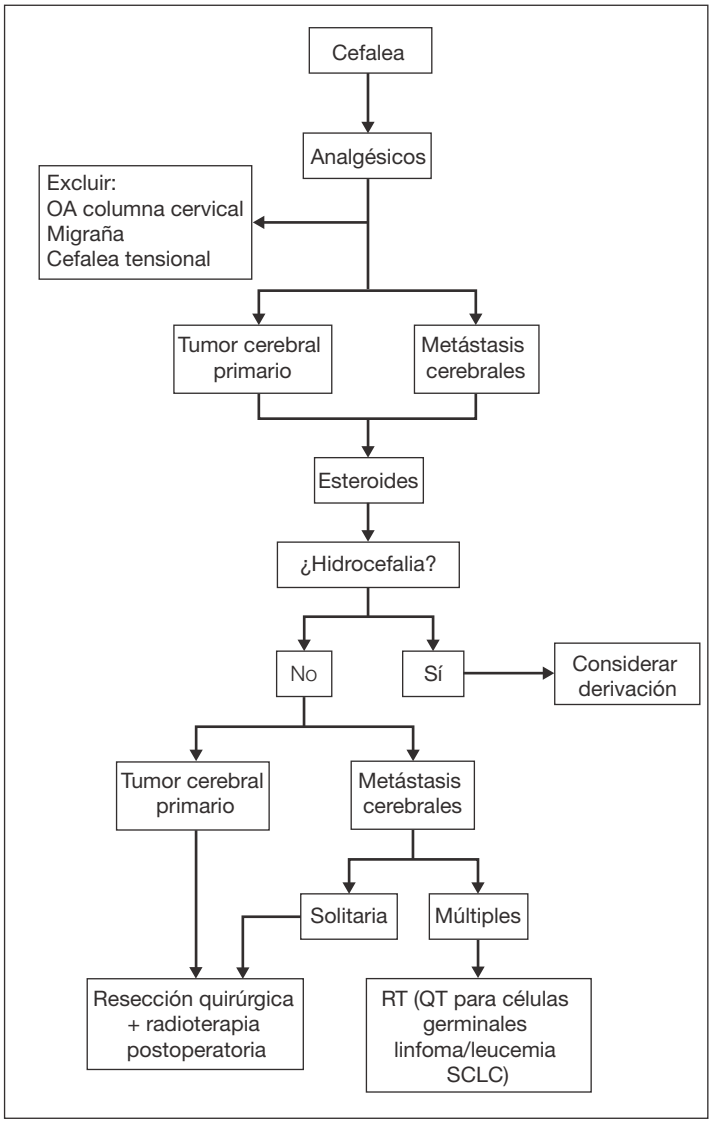


Fig. 72.6• Tratamiento de la cefalea. OA, osteoartritis; QT, quimioterapia; RT, radioterapia; SCLC, cáncer de pulmón de célula pequeña.

para la cefalea como síntoma utilizando dosis paliativas discretas de radioterapia de 12 Gy en 2 fracciones, de 20 Gy en 5 fracciones, de 30 Gy en 10 fracciones o de 40 Gy en 15 fracciones. No se ha demostrado una clara relación dosis respuesta para el control sintomático, y las medias de supervivencia son cortas, clásicamente de alrededor de 18-20 semanas.

La *quimioterapia* también es útil en las metástasis cerebrales cuando es un tumor quimiosensible, y debería considerarse siempre en las neoplasias hematológicas, incluyendo el linfoma no Hodgkin, el tumor de células germinales, el cáncer de pulmón de célula pequeña y el cáncer de mama. Las tasas de respuesta específica para la cefalea son difíciles de definir con la literatura publicada.

Los *tumores cerebrales primarios* son tratados mejor con reducción quirúrgica seguida de radioterapia postoperatoria. Puede necesitarse la dexametasona, y en situaciones agudas, el manitol, para el control de la presión intracraneal, que es la causa normal de la cefalea. Las altas dosis de radioterapia para los gliomas primarios son un tratamiento reconocido, y han mostrado una ventaja demostrable en el buen estado del paciente para dosis de 60 Gy, comparando con dosis menores de 45 Gy en un estudio aleatorio controlado (Bleehan et al 1991). Las tasas específicas de respuesta para la cefalea no están cuantificadas, pero se logra una mejoría en la calidad de vida. La mediana de supervivencia en este grupo de pacientes es corta, habitualmente menos de 1 año.

La hidrocefalia obstructiva se trata mejor con descompresión quirúrgica, seguida por un tratamiento local apropiado del tumor que, con frecuencia, incluye la radioterapia. Una derivación interna puede ser efectiva cuando la descompresión no es posible.

Deberían considerarse otras causas asociadas de cefalea, incluyendo también las metástasis de la columna cervical en las cuales la radioterapia tendrá un importante papel, y los tumores de la región de la cabeza y el cuello, en especial los que afectan a los senos y a la órbita. Una adecuada resección quirúrgica o la radioterapia deben considerarse para estos tumores, junto con el tratamiento farmacológico de su dolor.

Bibliografía

Ahmedzai S, Brooks D 1997 Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. Journal of Pain and Symptom Management 13:254–261

Anonymous 2000 Drug and Therapeutics Bulletin 38:81–86

Baines M 1985 Medical management of intestinal obstruction in patients with advanced malignant disease: a clinical and pathological study. Lancet ii:990–993

Beaver W T 1984 Analgesic efficacy of dextropropoxyphene and dextropropoxyphene-containing combinations: a review. Human Toxicology 191S–220S

Bissett D, Macbeth F R, Cram I 1991 The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. Clinical Oncology 3:315–317

Blackwell N, Bangham L, Hughes M et al 1993 Subcutaneous ketorolac – a new development in pain control. Palliative Medicine 7:63–65

Bleehan N M, Stenning S P, on behalf of the Medical Research Council Brain Tumour Working Party 1991 A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. British Journal of Cancer 64:769–774

Bone Pain Trial Working Party 1999 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Radiotherapy and Oncology 52:111–121

Borgelt B, Gelber R, Brady L W et al 1981 The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 7:587–591

Brown A P, Greening W P, McCready V R et al 1984 Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: The Royal Marsden Hospital experience. British Journal of Radiology 57:323–327

Brown P, Mehlisch D R, Minn F 1989 Tramadol hydrochloride: efficacy compared to codeine sulfate, acetaminophen with dextropropoxyphene and placebo in dental-extraction pain. British Journal of Pharmacology 98:441

Christie J M, Simmond M, Patt R et al 1998 Dose-titration multicentre study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. Journal of Clinical Oncology 16:3238–3245

Coleman R E, Vinholes J, Abbey M E 1996 Double blind randomised trial of pamidronate for the palliative treatment of metastatic bone pain. Journal of Clinical Oncology 15:528

Coombes R C, Munro Neville A, Gazet J-C et al 1979 Agents affecting osteolysis in patients with breast cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 3:41–44

Davis A M, Inturissi C E 1999 D-methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate-induced hyperalgesia. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 289:1048–1053

de Stoutz N D, Bruera E, Suarez-Almazor M 1995 Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. Journal of Pain and Symptom Management 10:378–384

DeConno F, Ripamonti C, Saita L et al 1995 Role of rectal route in treating cancer pain: a randomised crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid naive cancer patients with pain. Journal of Clinical Oncology 13:1004–1008

DeConno F, Panzeri C, Brunelli C et al 2003 Palliative care in a national cancer centre: results in 1987 vs 1993 vs 2000. Journal of Pain and Symptom Management 25:499–511

DuPen S L, DuPen A R, Polissar N et al 1999 Implementing guidelines for cancer pain

management: results of a randomised controlled trial. Journal of Clinical Oncology 17:361–370
Ebert B, Thorkildsen C, Andersen S et al 1998 Opioid analgesics as non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. Biochemical Pharmacology 56:553–559
Eisenach J C, DuPen S, Dubois M et al 1995 Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. Pain 61:391–399
Eisenberg E, Berkey C S, Carr D B et al 1994 Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. Journal of Clinical Oncology 12:2756–2765
Eisenberg E, Carr D B, Chalmers C T 1995 Neurolytic coeliac plexus block for treatment of cancer pain – a meta-analysis. Anaesthesia and Analgesia 80:290–295
Elliot K, Kest B, Man A et al 1995 N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, mu and kappa opioid tolerance and perspectives on new analgesic drug development. Neuropsychopharmacology 13:347–356
Ernst S D, Brasher P, Hagen N et al 1992 A double blind cross over trial of intravenous clodronate in metastatic bone pain. Journal of Pain and Symptom Management 7:4–11
Expert Working Group of the European Association for Palliative Care 1996 Morphine in cancer pain: modes of administration. British Medical Journal 312:823–826
Findlay J W A, Jones E C, Butz R F et al 1978 Plasma codeine and morphine concentrations after therapeutic oral doses of codeine-containing analgesics. Clinical Pharmacology and Therapeutics 24:60–68
Graham D Y, Agrawal N M, Roth S H 1988 Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: a multicentre, double-blind placebo-controlled trial. Lancet ii:1277–1280
Hanks G W, deConno F, Cherny N et al 2001 Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. British Journal of Cancer 84:587–593
Hanks G W, Hoskin P J, Aherne G W et al 1987 Explanation for potency of repeated oral doses of morphine. Lancet ii:723–725
Hoskin P J, Hanks G W 1988 The management of symptoms in advanced cancer: experience in a hospital-based continuing care unit. Journal of the Royal Society of Medicine 81:341–344
Hoskin P J, Hanks G W 1991 Opioid agonist–antagonist drugs in acute and chronic pain states. Drugs 46:326–344
Hoskin P J, Poulain P, Hanks G W 1989a Controlled-release morphine in cancer pain: is a loading dose required when the formulation is changed? Anaesthesia 44:897–901
Hoskin P J, Hanks G W, Aherne G W et al 1989b The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. British Journal of Clinical Pharmacology 27:499–505
Hoskin P J, Brada M on behalf of the participants of the Second Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control, London, 2000. Radiotherapy for brain metastases, consensus statement. Clinical Oncology 13:91–94
Houde R W 1986 Clinical analgesic studies of hydromorphone. In: Foley K M, Inturrisi C E (eds) Advances in pain research and therapy, Vol 8. Raven Press, New York, p 129–136
Klepstad P, Kaasa S, Jystad A et al 2003 Immediate or sustained release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomised, double blind trial. Pain 101:193–198
Langman M J S, Weil J, Wainwright P et al 1994 Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 343:1075–1078
Lasagna L, DeKornfeld T J 1961 Methotrimeprazine, a new phenothiazine derivative with analgesic properties. Journal of the American Medical Association 178:887–890
McQuay H J, Moore A (eds) 1998 Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in chronic pain. In: An evidence based resource for pain relief. Oxford University Press, Oxford, p 207–209
McQuay H J, Carnell D, Jadad A R et al 1995 Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. British Medical Journal 311:1047–1052
McQuay H J, Tranmer M, Nye B A et al 1996 A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 68:217–227
McQuay H, Carroll D, Moore R A 1997 Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review. Clinical Oncology 9:150–154
Mercadante S 1996 Ketamine in cancer pain: an update. Palliative Medicine 10:225–230
Mercadente S 1999 Problems of long term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. Pain 79:1–13
Mercadente S, Fulfaro F, Casuccio A 2002 A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose escalation and a pharmacoeconomic analysis. European Journal of Cancer 38:1358–1363
Nielsen O S, Bentzen S M, Sandberg E et al 1998 Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. Radiotherapy and Oncology 47:233–240
Osborne J R, Joel S P, Slevin M L 1986 Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. British Medical Journal 292:1548–1549
Pasternak G W, Standifer K M 1995 Mapping of opioid receptor using antisense oligonucleotides: correlating their molecular biology and pharmacology. Trends in Pharmacological Sciences 16:334–350
Pavlakis N, Stockler M 2002 Bisphosphonates in breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews (1) CD003474.
Portenoy R K, Southam M A, Gupta S K et al 1993 Transdermal fentanyl for cancer pain: repeated dose pharmacokinetics. Anesthesiology 78:36–43
Porter J, Jick H 1980 Addiction is rare in patients treated with narcotics. New England Journal of Medicine 302:123
Quilty P M, Kirk D, Bolger J J et al 1994 A comparison of the palliative effects of strontium 89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. Radiotherapy and Oncology 31:33–40
Ripamonti C, Groff L, Brunelli C et al 1998 Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? Journal of Clinical Oncology 16:3216–3221
Robertson A G, Reed N S, Ralston S H 1995 Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double blind placebo controlled trial. Journal of Clinical Oncology 13:2427–2430
Rossi G C, Pan Y X, Brown G P et al 1995 Antisense mapping the MOR-1 opioid receptor: evidence for alternative splicing and a novel morphine-6 beta glucuronide receptor. FEBS Letters 369:192–196
Salazar O M, Sandhu T, DaMotta N W et al 2001 Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic metastatic bone disease: a randomised phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 50:765–775
Schiller J H, Harrington D, Belani C P et al 2002 Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine 346:92–98
Southam M A 1995 Transdermal fentanyl therapy: system design, pharmacokinetics and efficacy. Anti-Cancer Drugs 6(Suppl 3):26–34
Spiro S G, Souhami R L, Geddes D M et al 1989 Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. British Journal of Cancer 59:578–583
Sykes J V, Hanks G W 1998 Non-opioid analgesics in the treatment of pain due to malignant disease. Pain Reviews 5:32–50
Sze W M, Shelley M D, Wilt T J et al 2003 Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – a systematic review of randomised trials. Clinical Oncology 15(6):345–352
Thompson J W, Filshie J 1998 Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and acupuncture. In: Doyle D, Hanks G W, MacDonald N (eds) Oxford textbook of palliative medicine, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford, p 421–436
Timothy A R, Girling D J, Saunders M I et al 2001 Radiotherapy for inoperable lung cancer. Clinical Oncology 13:86–87
Twycross R G, Fairfield S 1982 Pain in far-advanced cancer. Pain 14:303–310
Vainio A, Ollila J, Rosenberg P et al 1995 Driving ability in cancer patients receiving long term morphine analgesia. Lancet 346:667–670
Vecht C J, Hovestadt A, Verbiest H B C et al 1994 Dose–effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumours: a randomised study of 4.8 and 16 mg per day. Neurology 44:675–680
Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A et al 1987 A validation study of the WHO method for cancer pain relief. Cancer 59:851–856
Walsh T D 1984 Opiates and respiratory function in advanced cancer. Recent Results in Cancer Research 89:115–117
Woolf C J, Thompson S W N 1991 The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. Pain 44:293–299
World Health Organization 1996 Cancer pain relief, 2nd end. WHO, Geneva
Zenz M, Donner B, Strumpf M 1994 Withdrawal symptoms during therapy with transdermal fentanyl (Fentanyl TTS)? Journal of Pain and Symptom Management 9:54–55

CAPÍTULO 73

Control del dolor en los cuidados de los pacientes terminales

John Ellershaw y Andrew Dickman

Resumen

Existe entre los pacientes el temor de que el dolor está asociado invariablemente con la muerte. El miedo a la muerte por sí misma con frecuencia lleva al paciente a un aumento en la percepción del dolor. Los cuidados paliativos plantean el tratamiento del dolor enfocándolo sobre el concepto de «dolor total»: el nivel de dolor que un paciente percibe está relacionado con los aspectos físicos de la enfermedad, además de los factores psicológicos, sociales y espirituales. El tratamiento del dolor en el paciente terminal requerirá casi con seguridad tratamiento farmacológico, y con frecuencia es necesaria la adopción de una vía alternativa de administración. En el Reino Unido, la medicación generalmente se administra mediante infusión continua subcutánea (ICS). El dolor experimentado puede ser de origen multimodal y no siempre se soluciona completamente mediante la administración de un opioide solo. Afortunadamente, la analgesia adyuvante y otros fármacos de apoyo que pueden disminuir la percepción del dolor pueden ser administrados por vía ICS. La mayoría de pacientes, de hecho, deberían morir tranquilamente sin la necesidad de una excesiva sedación.

INTRODUCCIÓN

> Si la muerte es un fracaso, entonces esto no será una gran prioridad. Pero si una buena muerte es la culminación de una buena vida, entonces debería ser una prioridad.
>
> Smith (2003)

Una de las principales razones a favor del desarrollo de los centros sanitarios y de los cuidados paliativos fue el sufrimiento innecesario de los pacientes moribundos, con un mal control del dolor en los últimos días/horas de vida. La experiencia de los cuidados paliativos no funcionava en el control del dolor y los síntomas junto con la amplia consideración del paciente y la familia. La más reciente definición de cuidados paliativos de la World Health Organization se muestra en el Cuadro 73.1 (World Health Organization 2002). El tradicional modelo médico de enfermedad/tratamiento/curación se desplaza, en los cuidados paliativos, hacia un modelo y una actitud enfocada al «cuidado». Este modelo de los cuidados paliativos abarca los dominios del cuidado físico, psicológico, social y espiritual.

El miedo al dolor en la fase terminal todavía es frecuente, y fue la razón para la mayoría de peticiones de eutanasia en un estudio de un centro sanitario en Holanda, uno de los que no solamente cuida pacientes ingresados sino que también consulta con un gran número de médicos de familia. Sin embargo, una vez tranquilizados con una consulta y/o tratamiento efectivos, pocas peticiones fueron repetidas, y los pacientes murieron tranquilamente de su enfermedad (Zylicz 1997).

Otros estudios documentan el hecho de que el dolor al final de la vida puede ser controlado, normalmente sin sedación, por equipos experimentados en la práctica multidisciplinar de la medicina paliativa presentada en detalle en el O*xford Textbook of Palliative Medicine* (1996). Tristemente, es verdad que no todos los pacientes se benefician de esta experiencia. En algunos países en vías de desarrollo, esto es debido a la falta de recursos, pero no es solamente en tales condiciones marginales que los pacientes sufren ansiedad terminal no aliviada. En Gran Bretaña, en respuesta a la influencia de la nueva especialidad médica de medicina paliativa, los cuidados en la fase terminal son ahora un objetivo principal del currículum de los estudiantes de medicina (General Medical Council 2002). Esto está reflejado en la investigación de que la educación en cuidados paliativos ha aumentado en las facultades de medicina (Field & Wee 2002). Sin embargo, todavía existe una falta general de conocimiento y especialistas en la comunidad médica, incluyendo los mitos sobre la utilización de narcóticos (Wall 1997; véase Cap. 28), que incluyen la adicción, la insuficiencia respiratoria y la asociación de morfina con la muerte inminente.

Cuadro 73.1 Definición de cuidados paliativos de la WHO

Los cuidados paliativos son un abordaje que mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias frente a los problemas asociados con la enfermedad terminal, mediante la prevención y alivio del sufrimiento por medio de la identificación precoz y la valoración impecable y tratamiento del dolor y de otros problemas, físicos, psicosociales y espirituales. El cuidado paliativo:

- proporciona alivio del dolor y de otros síntomas estresantes;
- afirma la vida y observa la muerte como un proceso normal;
- no intenta acelerar ni posponer la muerte;
- integra los aspectos psicológicos y espirituales del cuidado del paciente;
- ofrece un sistema de apoyo para ayudar a los pacientes a vivir tan activamente como sea posible hasta la muerte;
- ofrece un sistema de apoyo para ayudar a la familia a cooperar durante la enfermedad del paciente y en su propio duelo;
- utiliza un planteamiento de equipo para conducir las necesidades de los pacientes y de sus familias, incluyendo consejo del duelo, si está indicado;
- mejora la calidad de vida, y puede influir también positivamente en el curso de la enfermedad;
- es aplicable precozmente en el curso de la enfermedad, junto con otros tratamientos, a fin de prolongar la vida, así como la quimioterapia o la radioterapia, e incluye aquellas investigaciones necesarias para mejorar el entendimiento y tratamiento de las complicaciones clínicas estresantes.

Reproducido de la World Health Organization (2002).

UNA VISIÓN DE LA EVIDENCIA

El primer estudio clínico de la manera de morir de los pacientes fue realizado por Sir William Osler en su conferencia «Science and immortality» (Osler 1906). Los formularios se completaron en sus salas en el Johns Hopkins Hospital por las enfermeras, y están guardados en la Osler Library at McGill University, Montreal. Derechos de Osler:

> En nuestra vida moderna el hombre educado muere. . . generalmente inconsciente e indiferente. Yo tengo esmerados registros de alrededor de 500 estudios de fallecimientos en la cama, especial-

> mente con referencia a modos de morir y a las sensaciones de muerte. Sólo lo último nos atañe. Noventa sufrieron dolor corporal o ansiedad de un tipo u otro, 11 mostraron temor, 2 terror confirmado, 1 expresó exaltación espiritual, 1 remordimientos graves. La gran mayoría no mostró signos en un sentido u otro; como su nacimiento, su muerte fue dormir y olvidar.
>
> (Osler 1906)

La muerte en aquel entonces era mucho más probable que se diese en edades más tempranas que en la actualidad, a menudo tras infecciones. El trabajo de Osler no sólo apuntaba al dolor físico sino también a la ansiedad psicológica y espiritual al final de la vida.

Las guías de actuación de la World Health Organization para el alivio del dolor oncológico (World Health Organization 1990) se han traducido a muchos idiomas. La eficacia de estas guías se valoró en 401 pacientes terminales por Grond et al (1991). Publicaron que, en el momento de la muerte, solamente el 3% de los pacientes experimentó dolor intenso o muy intenso, mientras el 52% no tenía ningún dolor, el 24% sólo dolor leve o moderado y el 20% era incapaz de valorar la intensidad del dolor. El 44% de los pacientes precisaron fármacos parenterales. Se utilizaron fármacos adyuvantes adicionales en el 90% de los pacientes. Este estudio se llevó a cabo por un departamento de anestesiología y una clínica del dolor con el 45% de los pacientes tratados en una unidad de medicina general. Las guías de la World Health Organization forman la base de las guías para dolor oncológico de la European Association for Palliative Care (Doyle et al 1996).

Algunos estudios iniciales de los últimos días de la vida (Hinton 1963, Keane et al 1983, Parkes 1978, Wilkes 1984) mostraron que, mientras la mayoría de pacientes morían apaciblemente, no siempre se prestaba suficiente atención previamente a lo que entonces se había convertido en una enfermedad o deterioro multiorgánico. La publicación de Hinton era la única especialmente detallada, que comparaba el malestar físico y el estado mental de 102 pacientes terminales con 102 pacientes de las mismas salas con enfermedades de los mismos sistemas, que eran graves pero no fatales. Encontró que mientras el dolor se controló adecuadamente en el 82% de 82 pacientes con enfermedad maligna, los vómitos y las náuseas se aliviaron en el 63% y la disnea en sólo el 18%. Estos síntomas eran más frecuentes en pacientes que morían con insuficiencia renal o cardíaca (un total de 14 pacientes). Al 11% de estos pacientes no se les podía despertar en la última semana de vida, el 34% estaban inconscientes durante las últimas 24 horas, y el 60%, las 6-9 horas antes de la muerte; sólo el 6% estaban conscientes justo antes de morir. El hecho de morir raramente fue fuente de ansiedad. Hinton anotó un importante nivel de depresión en el 46%, con un aumento en la última semana o dos de vida. Esto contrasta con el grupo de 77 pacientes, en su último estudio de cuidados domiciliarios, que halló sólo un 5% de depresión importante entre los pacientes con amenaza de muerte cercana (Hinton 1994). Muchos de estos pacientes se ingresaron eventualmente en el Hospital de Saint Christopher, pero las familias después admitieron que esto se había convertido en la extensión del cuidado domiciliario, y que estaban satisfechos con lo que ellos mismos habían conseguido y con la manera en que los pacientes finalmente habían fallecido. Un estudio más tardío de sus observaciones retrospectivas mostró que tendieron a sobreestimar el dolor, comparado con los datos recogidos al respecto durante la enfermedad del paciente (Hinton 1996).

No todo el dolor en los pacientes oncológicos se refiere directamente a la enfermedad. Algunos dolores se presentan debido a las consecuencias de la enfermedad, como, por ejemplo, la obstrucción intestinal. En estas circunstancias aparece un cuadro de dolor mixto, en parte por el tumor y en parte por el cólico obstructivo experimentado por los pacientes. Se realizó un estudio clínico y patológico en 40 pacientes con obstrucción intestinal causada por una enfermedad maligna muy avanzada abdominal o pélvica. Sólo fue realizable una intervención en 2 casos. El resto de 38 pacientes se trataron médicamente sin fluidoterapia y aspiración nasogástrica. Los síntomas obstructivos, incluyendo el cólico intestinal, los vómitos y la diarrea se controlaron efectivamente con fármacos (Baines et al 1985).

Por el contrario, Ventafridda et al (1990) llevó a cabo un estudio prospectivo de 120 pacientes en domicilio, y halló que más del 50% habían sufrido lo que ellos consideraron insoportable durante sus últimos días, y que lo controlaron sólo mediante sedación. El problema fue el dolor en 31 pacientes, disnea en 33, delirio en 11 y vómitos en 5. En una editorial, Mount (1990) se preguntaba si ésta era una población diferente, y señalaba que muchos hospitales podían ingresar pacientes cuando el control domiciliario fracasaba, a menudo por agotamiento del cuidador, como había publicado Boyd (1993). En contraste, Lichter y Hunt (1990) siguieron 200 pacientes consecutivos en un programa integrado de pacientes ingresados en el hospital y de cuidados domiciliarios. Cerca del 40% fallecieron en sus propios domicilios, pero, identificando y tratando los mismos síntomas que en el estudio de Ventafridda, hallaron que con una disposición previa de los problemas que podían aparecer en las últimas 48 horas de vida, era posible mantener a estos pacientes confortables hasta el final. El 30% de sus pacientes estaban conscientes en el momento de la muerte, el 38% quedó inconsciente de las 12 a las 24 horas previas al fallecimiento, el 7% quedó inconsciente de 24 a 48 horas antes de la muerte, y el 10% por encima de las 48 horas. Escribió sobre las alteraciones orgánicas cerebrales que pueden presentarse, como delirio, pero notó que no seguían a una rápida escalada en el uso de analgésicos u otros fármacos. Tal como dice él, en el tratamiento deberían interrumpirse todos los fármacos innecesarios, pero puede ser necesario un tratamiento de sedación, y antiespasmódico, y que está indicada una combinación de neurolépticos y benzodiazepinas (Lichter & Hunt 1990). Algún otro estudio comparativo sería el de los pacientes con cuidados domiciliarios que reciben atención hospitalaria mediante su ingreso en el Hospital de Saint Christopher en las últimas 48 horas de vida (Boyd 1993). Esto incluye el 9,8% de todos los ingresos durante un período de 6 meses, con 34 pacientes ingresados desde el domicilio y 13 trasladados desde hospitales locales. La mayoría de los pacientes del domicilio habían sido visitados por el equipo de enfermeras especializadas del mismo hospital, y estaban siendo cuidados por familiares y amigos; el ingreso se realizó para control de síntomas y cuidados de enfermería o porque los cuidadores (a menudo, ancianos) estaban agotados.

De los pacientes de Boyd en el centro sanitario todos se registraron como que habían muerto tranquilamente, pero 16 (34%) necesitaron tratamiento para uno o más problemas en las 3 horas antes de la muerte (Boyd 1993). Pero en ninguno de ellos el problema fue el dolor. Parecía que el problema principal era el cambio de equipo, el cese de las tentativas de prolongar la vida y la aceptación de que la muerte es ahora inevitable y que la intención del médico y de todo el equipo multidisciplinario es aliviar el sufrimiento del paciente y apoyar a la familia. Esto se ha hecho cada vez más difícil a medida que la tecnología se ha ido desarrollando y la gente alguna vez parece creer que la muerte podría ser un fallo de la medicina en preservar la vida.

El Support Study (SUPPORT Principal Investigators 1995) ha sido el trabajo publicado más extenso, con un total de 9.105 pacientes adultos hospitalizados con uno o más de 9 diagnósticos de amenaza vital y con una tasa global de mortalidad del 47%. La segunda fase de este estudio documentó los resultados de la intervención de enfermeras especialmente entrenadas en un intento de mejorar la comunicación y los cuidados, y encontró que no había una mejoría global, incluyendo el grado de dolor referido. La mitad de los pacientes en el grupo de intervención de 2.652 pacientes que murieron, tuvo dolor moderado a intenso durante la mayor parte de sus 3 últimos días de vida, y no hubo diferencias en su experiencia, comparado con el grupo control. Una editorial (Lo 1995)

destaca que «aparentemente, no hay un componente de la intervención del grupo SUPPORT dirigida directamente al problema del control inadecuado del dolor». La comunicación entre médicos y pacientes sigue siendo pobre; por ejemplo, los primeros fallaban en aplicar el rechazo de los pacientes a la reanimación cardiopulmonar (CPR), mientras que ellos malinterpretaban las preferencias de los pacientes, realizando la CPR en el 80% de casos. Estos resultados han llevado a numerosas demandas para dirigir la educación, llevando a una mejor práctica en la toma de decisiones y en el control del dolor y del malestar (Foley 1997).

Un estudio más reciente de Turner et al (1996) de un servicio de cuidados paliativos integrales observó 50 pacientes consecutivos durante los 3 últimos días de vida, con una particular inquietud para lo que ellos definieron como «dignidad en la muerte». La función personal, incluyendo la capacidad para hablar lúcidamente, la función cognitiva y la continencia urinaria y fecal se mantuvo por lo menos en un grado moderado en la mayoría de pacientes. De los 28 con dolor, se estimó que 15 tuvieron un buen control, 12 moderado y 2 escaso. Generalmente, no se produjo una escalada de la dosis. El mismo equipo repitió este estudio con 132 pacientes consecutivos. Aquí, el dolor fue el síntoma principal más frecuente, con un buen alivio alcanzado en el 56,5%, un control moderado en el 42% y un alivio escaso en el 1,5%. No se necesitó escalada de dosis de morfina o sedación y, aproximadamente el 80%, fueron capaces de reconocer a la familia o amigos (comunicación personal). Este estudio contrarresta los argumentos de que los pacientes en la fase final necesitan altas dosis de opioides y que con frecuencia estas dosis necesitan un incremento para el control de los síntomas y, por tanto, un acortamiento de la vida.

La creencia de que los opioides administrados para el control de los síntomas pueden acortar la vida fue valorado por el estudio de Thorns y Sykes (2000). Analizaron retrospectivamente el patrón de utilización de opioides en la última semana de vida en 238 pacientes consecutivos que murieron en una unidad de cuidados paliativos. La dosis media de opioides fue baja (26,4 mg) en las últimas 24 horas de vida, y los pacientes que precisaron un aumento de opioides al final de la vida no mostró mayor acortamiento de la supervivencia que los que no recibieron aumento de la dosis.

Un estudio de Ellershaw et al (2001) revisó los cuidados de 160 pacientes que murieron en un centro sanitario durante un período de 1 año. Estos pacientes tuvieron observaciones de control del dolor cada 4 horas durante las últimas horas/días de vida. Los resultados mostraron que el 54% no tuvo dolor, el 32% tuvo un episodio de dolor, el 9% tuvo 2 episodios de dolor, y el 5% tuvo 3 o más episodios de dolor en las últimas horas de vida. Globalmente, hubo una tendencia a la disminución del dolor al acercarse la muerte. Este estudio –en línea con los hallazgos de Lichter y Hunt (1990) y Turner et al (1996)– refuerza la importancia de que los pacientes en la fase terminal tengan una medicación prescrita apropiada, incluyendo analgesia regular si está indicada, y analgésicos adicionales «como rescate» prescritos para el dolor irruptivo.

El papel de los equipos de cuidados paliativos hospitalarios y su impacto sobre el control del dolor ha sido descrito recientemente por Jack et al (2003). Diseñó un grupo control no equivalente utilizando una cuota de muestra e investigó 100 pacientes con cáncer que habían sido admitidos en el hospital para control sintomático. Cincuenta pacientes recibieron el tratamiento del equipo de cuidados paliativos, comparado con 50 pacientes que recibieron el tratamiento tradicional. Los datos fueron recogidos utilizando una herramienta de valoración de cuidados paliativos (VACP) en tres ocasiones. La herramienta (VACP) utiliza una escala de cuatro puntos de 0-3:

0 Ausencia de síntomas.
1 Presencia de síntomas, que no afectan la vida diaria.
2 Presencia de síntomas; efecto moderado sobre la vida diaria.
3 Presencia de síntomas; vida diaria dominada por los síntomas.

La puntuación media de dolor en el grupo sin intervención del equipo de cuidados paliativos fue de 2,08 en la valoración inicial y 1,74 al cabo de 1 semana. El grupo con intervención del equipo de cuidados paliativos tuvo una puntuación media de dolor de 2,32 en la valoración inicial y una puntuación media de 1,00 al cabo de 1 semana. Ambos grupos mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el control de su dolor, y también hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor de los pacientes que habían recibido intervención del equipo de cuidados paliativos. Este estudio sugiere que, con la intervención, el dolor de los pacientes con cáncer puede mejorarse en el marco de un hospital, pero esto puede lograrse más significativamente con la intervención de un equipo de cuidados paliativos hospitalario.

De esta selección de evidencias parecería que, en manos experimentadas, el alivio adecuado del dolor puede alcanzarse en la gran mayoría de pacientes. Sin embargo, el estudio SUPPORT y registros de pacientes con enfermedades distintas del cáncer muestran que aún queda mucho por hacer antes de que sea posible decir que a todos los pacientes terminales se les da el alivio que se ha demostrado que es posible (Addington-Hall & McCarthy 1995). Deberíamos pedir un mejor tratamiento a nivel de la comunidad y una buena disposición en todos los sentidos para reconocer que la muerte es tanto inevitable como inminente, en el momento que nos satisfaga la frase «tratamiento eficaz para morir» como respuesta a una necesidad, y que admitamos demandas de eutanasia y suicidio asistido. La dependencia y la pérdida de dignidad son citadas también como razones para dichas demandas, pero el alivio del dolor que ha sido demostrado como posible puede marcar una diferencia aquí, y necesita explicarse ampliamente.

En 1997, el National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services publicó un libro titulado *Changing Gear-Guidelines for Managing the Last Days of Life*, el cual daba una guía clara para el reconocimiento, valoración y tratamiento del paciente terminal. Reconoce las necesidades y demandas relativas para la colaboración y abordaje multidisciplinar que se necesita, especialmente para la infrecuente situación intratable. Esta publicación está basada en la investigación resumida por Higginson et al (1997).

DIAGNÓSTICO DE LA AGONÍA

El reconocimiento de que la muerte está próxima puede no ser fácil, pero las enfermeras especializadas suelen hacer predicciones más fiables que otros profesionales, debido a su mayor contacto con el paciente. Ellas notan un sentimiento cada vez más intenso de profunda debilidad y una creciente irritabilidad del humor y la sensibilidad, como alteraciones «menores». Los pacientes pueden volverse muy aprensivos y necesitar un contacto y consuelo continuos. La agitación terminal puede estar causada por varios factores como dolor, disnea, trastornos metabólicos que lleven a la confusión, retención urinaria o incapacidad para mover cualquier miembro sin ayuda. Algunos de estos síntomas pueden corregirse, y las causas deben conocerse y tratarse. Sin embargo, en muchos puede ser que una irritabilidad anticipada simplemente escape al autocontrol. Las familias están preocupadas comprensiblemente si estos síntomas no son controlados, y necesitan una explicación de que esto no es una enfermedad mental nueva sino una parte frecuente de la grave enfermedad. Las enfermeras (y otros) están preocupadas porque sus pacientes no sean sedados hasta el punto en que ellos no puedan reconocer o hablar con sus familiares, y debería mantenerse un equilibrio cuidadoso entre las necesidades de un individuo y los fármacos y dosis utilizados. Aunque algunas veces puede ser difícil lograr el control sintomático sin causar somnolencia (la cual es una consecuencia, en muchas ocasiones, del aumento de la debilidad), es importante mantener a las familias informadas todo el tiempo.

El reconocimiento de los signos y síntomas claves es una habilidad clínica importante en el diagnóstico de la agonía. En los pacientes con cáncer, la fase terminal normalmente está precedida por un gradual

deterioro del estado funcional y de la conciencia. Los siguientes signos están asociados, con frecuencia, con la fase terminal:

1. El paciente está confinado en la cama.
2. El paciente está semiconsciente.
3. El paciente solamente es capaz de tomar sorbos de líquido.
4. El paciente no es capaz, ni con mucho, de tomar fármacos orales.

En pacientes con otras enfermedades crónicas, la predicción de la fase terminal no siempre es tan clara. Es importante, cuando se hace el diagnóstico de agonía, que todos los miembros del equipo multidisciplinar estén de acuerdo en que el paciente está en dicha fase. Si existe desacuerdo en el equipo, esto puede conducir a una comunicación confusa con la familia. Una vez ha sido diagnosticada la fase terminal, el equipo puede entonces reenfocar los cuidados al paciente (Cuadro 73.2; Ellershaw & Wilkinson 2003).

Cuadro 73.2 Objetivos de los cuidados del paciente en fase terminal

Medidas de bienestar
Objetivo 1: valoración de la medicación actual y suspensión de la no esencial
Objetivo 2: medicación subcutánea necesaria escrita por protocolo (dolor, agitación, secreciones respiratorias, náuseas y vómitos)
Objetivo 3: suspender los tratamientos inapropiados (análisis sanguíneos, antibióticos, sueros/fármacos intravenosos; «No reanimación cardiopulmonar documentada», regímenes decisivos/signos vitales)

Psicología/comprensión
Objetivo 4: capacidad para comunicar en inglés evaluado como adecuado (traductor no necesario)
Objetivo 5: comprensión hacia la condición evaluada

Apoyo religioso/espiritual
Objetivo 6: necesidades religiosas/espirituales valoradas con el paciente/familia

Comunicación con la familia/otros
Objetivo 7: identificar cómo la familia/otros son informados de la inminente muerte del paciente
Objetivo 8: información relevante del hospital dada a la familia/otros

Comunicación con el equipo sanitario principal
Objetivo 9: el médico ha de ser consciente de la condición del paciente

Resumen
Objetivo 10: el plan de cuidados discutido con el paciente/familia
Objetivo 11: la familia/otros indiquen la comprensión del plan de cuidados

Adaptado de Liverpool care pathway for the dying patient – inicial assessment (Ellershaw & Wilkinson 2003).

En la fase terminal sólo debe utilizarse la medicación que controla o previene los síntomas acuciantes. Ésta incluye opioides, ansiolíticos, antieméticos y el tratamiento de las secreciones del tracto respiratorio. Deben realizarse conversiones adecuadas de la vía oral a la subcutánea, como se describe posteriormente en este capítulo. Las intervenciones inapropiadas, incluyendo análisis de sangre y mediciones de signos vitales, deben suspenderse. Debe asegurarse que al paciente no se le hará reanimación cardiopulmonar, ya que esto constituye un tratamiento médico inapropiado. Una reciente discusión sobre el «mantenimiento necesario» cuando un paciente está agonizando tiende a ignorar el hecho que los pacientes, gradualmente, pierden la necesidad de comer, y que la sensación de sed se alivia mejor con la administración lenta de líquidos orales y de cubitos de hielo, y con un escrupuloso cuidado de la boca, que con líquidos intravenosos. De todas formas, los líquidos intravenosos con frecuencia se administran hasta la muerte en pacientes gravemente enfermos debido a que se cree que el desequilibrio electrolítico puede causar malestar. Sin embargo, la infusión puede causar incomodidad y malestar al paciente, actuando como una barrera con los familiares, y desviar la atención del personal médico y de enfermería del cuidado del paciente al del equilibrio electrolítico y de líquidos (National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services and the Ethics Commitee of the Association for Palliative Medicine 1997).

En la fase terminal, debe realizarse una observación regular con respecto al dolor y control de síntomas. En un marco hospitalario, debe realizarse cada 4 horas. En la comunidad existen cambios específicos en los cuidados del paciente agónico, incluyendo la seguridad de la disponibilidad de fármacos las 24 horas. Idealmente, la prescripción anticipada debe asegurar que los fármacos estén disponibles en el domicilio del paciente, y que los servicios de enfermería estén disponibles para proporcionar los cuidados al paciente, apoyo a la familia y la administración de la medicación apropiada. Si un paciente muere tras un corto período después de una inyección, muchas familias (e incluso muchas enfermeras) necesitan asegurarse de que ésta no ha sido la causa de la muerte y que «el tratamiento médico apropiado que es administrado y que tiene un efecto incidental en la determinación del momento exacto de la muerte no es la causa de la muerte en el uso práctico del término» (Devlin 1985).

En la fase terminal, es esencial una comunicación cualificada de los profesionales sanitarios. Debería animarse tanto al paciente como a la familia a expresar sus miedos y ansiedades, obtenidos algunas veces mediante preguntas directas. Es especialmente importante cuando la familia procede de una cultura diferente. Es esencial que la familia sepa que el paciente está agonizando y que las necesidades religiosas/espirituales específicas son valoradas y realizadas.

MIEDO Y MUERTE INMINENTE

El miedo es, ocasionalmente, un síntoma aplastante de muerte inminente y precisa del contacto físico y de medicación adecuada. Todos los miedos habituales de la agonía, de la separación de las personas queridas, de responsabilidades sin completar, de dependencia, pueden ser más fuertes que el del dolor o la mutilación, o incluso puede exacerbarse el miedo al misterio de la muerte (Parkes 1973). Como sugiere Parkes, aunque uno no puede tratar efectivamente con cada uno de sus miedos «no existen casos en los que no pueda hacerse nada». Los miedos de separación y pérdida son, propiamente, causas de dolor, pero si las expresiones de pena apropiada son alentadas, el paciente puede con frecuencia instalarse en un disfrute profundo de la pérdida de la vida. El miedo al fracaso puede llevar a lo que se ha denominado «el examen vital», en el que los problemas antiguos son algunas veces trabajados mediante una sorprendente velocidad (Butler 1963). Crisis de todos tipos pueden conducir a diferentes formas de aceleración. Los miedos de dependencia son, frecuentemente, realistas y la institucionalización y planificación de arreglos prácticos puede proporcionar bienestar a todos los que están involucrados. Los miedos de pérdida de función física «parecen derivarse principalmente de fantasías de los efectos de esta pérdida de control en aquellos que le rodean». Esto es un componente obvio del miedo generalizado a la incontinencia. Parkes también encontró que los pacientes que habían tenido dolor estaban frecuentemente más temerosos de la desgracia percibida, asociada con llanto o gritos, que del mismo dolor.

Este temor al dolor físico con frecuencia no es real, o debería convertirse en irreal mediante un tratamiento efectivo tanto para el paciente como para los que lo rodean.

El miedo a la mutilación o deterioro físico puede evitarse por la actitud del equipo hacia la debilidad corporal. Esta actitud se refleja en la tranquilidad verbal de que la esencia de esta persona todavía permanece y es reconocida y respetada. El miedo a lo desconocido se afronta mejor

cuando lo conocido, tal como lo ve el paciente, se ofrece con cuidado y con tranquilidad. La confianza y la fe en la vida y la muerte están interrelacionadas, y ambas se refuerzan por la actitud de los que nos rodean. Es de vital importancia que el equipo médico facilite el concepto que tanto la vida como la muerte están llenas de significado, y que la muerte es un final necesario y ajustado para finalizar la vida. Se crea mejor una atmósfera de apoyo con pocas palabras, si es que hay alguna.

DOLOR Y MUERTE SÚBITA

La muerte por lesión en un accidente con frecuencia parece atestiguar que es menos dolorosa. Worcester (1935) apuntó que aquellos que habían sido rescatados de la muerte por ahogamiento, incluso tras una respiración artificial de horas aparentemente inútil, siempre decían que antes de perder la conciencia ellos no experimentaron ningún dolor. Melzack y Wall (1982) informaron que, de los pacientes admitidos en una sala de urgencias, el 37% no tuvo dolor en la fase inicial de la lesión, aunque ellos señalan que el 40% presentó dolor muy intenso.

La muerte súbita por trombosis coronaria también puede ser dolorosa, y algunos de los que sobreviven un tiempo suficientemente largo para hablar de ello pueden referir dolor intenso. Una anciana enfermera murió después de una serie de infartos de miocardio. Hablando con un amigo, ella le interrumpió súbitamente para decirle, con tranquilidad, «Necesito una de mis píldoras», y murió sin ningún ahogo o signo de angustia. Lo mismo ocurre, evidentemente, tras algunos accidentes vasculares cerebrales. Muchos elegirían esta forma de morir, aunque investigaciones sobre el duelo sugieren que para los supervivientes es más difícil asimilarlo que la muerte más lenta y esperada, cuando se ha tenido la oportunidad de despedirse y de resolver cuestiones pendientes.

Lewis Thomas (1980) discutió la aparente falta de dolor de algunas muertes traumáticas en su ensayo *On Natural Death*. Escribe:

> El dolor es útil para evitar, para escapar cuando no hay tiempo de escapar, pero cuando es el final, y no hay vuelta atrás, el dolor es probablemente para desconectar, y los mecanismos para esto son impresionantemente precisos y rápidos. Si yo tuviese que diseñar un ecosistema en el que las criaturas tuviesen que vivir cada una a costa de la otra y en el cual la muerte fuese una parte indispensable de la vida, yo no podría pensar en una manera mejor de hacerlo.

DOLOR TOTAL

El concepto de «dolor total» fue descrito por primera vez en la literatura por Saunders (Clark 1999). Observó en la práctica clínica que algunos pacientes que sufrían de un claro dolor físico presentaban dolor más intenso o una exacerbación del dolor que parecía relacionarse con:

- «dolor» psicológico, p. ej., dificultad de vivir con el diagnóstico de cáncer o dificultad de vivir con un corto pronóstico;
- «dolor» social, p. ej., tristeza de dejar a la familia y amigos;
- «dolor» espiritual, p. ej., enfado con Dios, o el tipo de preguntas «¿Por qué a mí, o por qué ahora?»

Una presentación clínica más de dolor total es cuando un paciente describe el dolor como «por todo el cuerpo» y es incapaz de localizar el dolor en una parte concreta.

En pacientes que se presentan con dolor total, es esencial una historia clínica profunda que incluya los aspectos físicos, psicosociales y espirituales junto con una valoración física completa. En tales casos, la optimización de analgésicos orales, el uso de técnicas anestésicas y oncológicas, así como intervenciones quirúrgicas, pueden ser necesarias para tratar el elemento físico del dolor total. El abordaje para el tratamiento del dolor total incluye una atención detallada al control del dolor, junto con intervenciones psicosociales y espirituales especializadas. Trabajando como un equipo, los profesionales sanitarios multidisciplinarios deben trabajar juntos para aliviar la ansiedad del paciente. Ésta es un área específica de los especialistas en cuidados paliativos.

Los pacientes que tienen dolor total pueden «desplazar» este dolor total hacia el equipo que lo cuida después a ellos. El cuidado de pacientes con dolor puede ser muy estresante para los profesionales de la salud, y los equipos no acostumbrados a tratar con esta situación pueden llegar a ser disfuncionales debido a la aparente incapacidad de tratar el dolor del paciente. Por tanto, es importante que semejantes pacientes y equipos tengan acceso a servicios de cuidados paliativos especializados.

TRATAMIENTO DEL DOLOR EN EL PACIENTE TERMINAL

Es inevitable que cuando la enfermedad del paciente progrese y el paciente entre en la fase terminal, se necesitará un método alternativo de administración de fármacos para mantener un control sintomático adecuado. En Gran Bretaña la vía subcutánea es invariablemente la empleada con más frecuencia. Una infusión continua subcutánea (ICS) mediante un infusor es una solución segura, práctica y efectiva. La administración de fármacos mediante una ICS ha demostrado ser una práctica aceptada en las unidades especializadas de cuidados paliativos en el Reino Unido e Irlanda (O'Doherty et al 2001).

El infusor

Se dispone de diversos aparatos portátiles que funcionan con batería, que pueden utilizarse para administrar una ICS. El infusor puede utilizarse para prevenir la necesidad de dosis parenterales continuas, manteniendo así una administración sencilla de la medicación y disminuyendo el malestar del paciente. Probablemente, los cuatro síntomas más frecuentes que se encuentran en la fase terminal (dolor, náuseas y vómitos, agitación y secreciones respiratorias) pueden ser controlados eficazmente con la administración de más de 4 fármacos mediante ICS. Si el profesional no está seguro acerca de la compatibilidad de una combinación, están disponibles una gran variedad de referencias (Dickman et al 2002, Trissel 2002) o se puede solicitar la opinión de especialistas. En el Cuadro 73.3 se muestra una selección de fármacos que pueden administrarse mediante ICS.

Cuadro 73.3• Selección de fármacos que pueden administrarse mediante infusión continua subcutánea

Analgésicos
Diamorfina (UK); morfina, oxicodona, hidromorfona*
La dosis depende de la utilización previa de opioides

Antieméticos
Ciclizina: 100-150 mg/día
Metoclopramida: 30-60 mg/día
Dimenhidrinato*: 50-200 mg/día
Levomepromazina: 6,25-25 mg/día
Haloperidol: 5-10 mg/día
Prometazina**: 50-150 mg/día

Sedantes
Midazolam: 10-100 mg/día
Levomepromazina: 25-200 mg/día
Haloperidol: 10-30 mg/día

Antimuscarínicos
Glucopirronio: 0,6-2,4 mg/día
Butilbromuro de hioscina: 60-180 mg/día
Hidrobromuro de hioscina: 0,8-2,4 mg/día

*No disponible como producto comercializado en UK.
**Uso ocasional en Australia; no utilizado en UK.

Analgésicos

Actualmente, la diamorfina es el opioide de elección para la ICS en UK debido a su alta solubilidad. Además, seis opioides, concretamente el alfentanilo, la dihidrocodeína, la hidromorfona (no disponible como producto autorizado en UK), la metadona, la morfina y la oxicodona, pueden utilizarse en circunstancias específicas. La dosis inicial depende de las necesidades actuales de opioides. Una dosis adecuada de diamorfina para un paciente virgen de opioides sería de 5-10 mg en 24 horas.

En el Cuadro 73.4 se muestra una tabla de conversión de dosis de opioides. Las dosis equianalgésicas son difíciles de determinar en la práctica debido a la amplia variación entre los pacientes. Las conversiones de la dosis inicial deben ser conservadoras, escogiendo la menor dosis equianalgésica, si se ha establecido un rango; debe administrarse medicación de rescate si el paciente necesita tratamiento para cualquier dolor irruptivo.

Cuadro 73.4 Factores equianalgésicos de algunos opioides

Opioide	Factor de conversión de diamorfina o morfina* subcutáneas (mg)
Alfentanilo	10,0
Codeína (oral)	0,04
Diamorfina (oral)	0,33
Fentanilo (dosis transdérmica 72 h)	véase texto
Hidromorfona (oral)	2,5
Morfina (oral)	0,33
Oxicodona (parenteral)	1,0
Oxicodona (oral)	0,50

**Basado en una conversión de 1:1 entre diamorfina y morfina subcutáneas. Para calcular la dosis, multiplicar la dosis del opioide (en miligramos) por el factor de conversión, p. ej., 120 mg de morfina oral × 0,33 = 40 mg de diamorfina o morfina. Adaptado de Dickman et al (2002).*

Los pacientes que reciben tratamiento con un parche de fentanilo transdérmico deben mantenérselo (Ellershaw et al 2002). Deberían administrarse dosis de rescate equivalentes de un opioide subcutáneo para tratar el dolor irruptivo (véase Tabla 73.1 para determinar la dosis adecuada de diamorfina y morfina). Después de 24 horas, el número total de dosis de rescate administradas para el *dolor irruptivo* deberían ser contadas y administradas mediante una ICS, además del parche de fentanilo. Hay que tener en cuenta que la medicación de rescate dada para el tratamiento de cualquier otras cosa distinta del dolor irruptivo (p. ej., disnea, dolor incidental), *no deberían* ser tomados en consideración cuando se haga una revisión de las necesidades de opioides. Esto podría precipitar rápidamente toxicidad por opioides (véase más adelante).

Los fármacos anticolinérgicos como el glucopirronio o el butilbromuro de hioscina por ICS pueden utilizarse para tratar el dolor asociado con una obstrucción intestinal (Davis & Furste 1999, Mercadante et al 2000, Muir & von Gunten 2000). Si se sospechan otros espasmos de músculo liso (p. ej., cólico renal, cólico biliar), puede considerarse la utilización de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el ketorolaco o el diclofenaco (Shokeir 2002).

Tabla 73.1 Determinación de la dosis de rescate de morfina y diamorfina subcutánea para pacientes que utilizan parche de fentanilo

Valor del parche de fentanilo (mμ/h)	Dosis de rescate de diamorfina subcutánea (mg)	Dosis de rescate de morfina subcutánea (mg)*
25	5	5
50	10	10
75	15	15
100	20	20

**Basada en una conversión de 1:1 entre diamorfina y morfina subcutánea.*

Los pacientes con insuficiencia renal que reciben morfina o diamorfina pueden presentar signos de toxicidad opioide, tales como agitación, y dolor. Esto puede deberse a la acumulación del metabolito, morfina-6-glucurónido. En tales casos, debe seleccionarse el alfentanilo debido a que se metaboliza hepáticamente a metabolitos inactivos (Kirkham & Pugh 1995).

Dolor incidental

El dolor incidental es un subtipo de dolor episódico. Es transitorio por naturaleza, y con frecuencia aparece en presencia de un dolor generalmente estable (Zepetella & Ribeiro 2003). Clásicamente se produce como resultado de cierto movimiento, y es de inicio rápido y de alta intensidad. Tradicionalmente, el dolor incidental se trata con la administración de una «dosis de rescate» de una fórmula de opioide de liberación estándar (p. ej., solución oral de morfina). Un problema importante de la utilización de morfina oral es la velocidad de inicio de la analgesia, que clásicamente es a los 30 minutos. Una consecuencia más es el hecho de que el efecto puede durar más de 4 horas. La administración subcutánea de una dosis de rescate de diamorfina se utiliza con frecuencia en el paciente moribundo, y puede vencer el problema de la rapidez de inicio, pero el efecto «resaca» persistirá todavía. Dado que el dolor incidental no aparece en reposo, *las dosis de rescate tomadas por dolor incidental no deberían incluirse en los cálculos de titulación de dosis*. Si la dosis de fondo de opioides tuviera que aumentarse como resultado de múltiples dosis de rescate administradas por dolor incidental, el paciente podría llegar a tener rápidamente una toxicidad opioide.

Idealmente, el dolor incidental debería tratarse con un opioide de acción rápida y de corta duración. Las fórmulas que actualmente existen incluyen el citrato de fentanilo transmucosa oral (OTFC; Coluzzi et al 2001, Rees 2002) o el «chupa chup» de fentanilo y alfentanilo subcutáneo (Dickman et al 2002). Ambos son de acción rápida, con una duración relativamente corta de acción. Actualmente, el alfentanilo se da en una dosis equivalente a un sexto de la dosis opioide total (aunque no existen evidencias que apoyen esta tasa de conversión). Artículos anecdóticos sugieren la utilización de una inyección de fentanilo administrada sublingualmente (Zepetella 2001). Clásicamente, el paciente se inicia con una dosis de 20 μg (0,4 ml de una ampolla de 100 μg/2 ml). Esta dosis de rescate (y la utilizada para el OTFC) no tiene relevancia para la dosis total de opioides a las 24 horas.

Un plan sugerido de tratamiento para el dolor incidental implica la administración de un opioide de acción corta, como se discutió antes, unida posiblemente a una dosis de 5-10 mg de midazolam, al menos 15 minutos antes del movimiento. La inclusión de la benzodiazepina es para utilizar el útil estado de amnesia que provoca.

Dolor neuropático

El dolor neuropático asociado con una enfermedad maligna se trata tradicionalmente con analgesia adyuvante; se cree que los opioides son efectivos sólo parcialmente. De hecho, existe confusión sobre la eficacia de los opioides metadona e hidroxicodona. Si el paciente está teniendo un buen control del dolor con estos opioides, entonces cualquiera de los dos puede administrarse por ICS. En ambos casos, simplemente, la dosis oral se divide por la mitad para obtener el equivalente subcutáneo (Dickman et al 2002, Napp Pharmaceuticals Ltd 2003).

Si ha sido necesaria analgesia adyuvante, la continuación del tratamiento cuando el paciente se deteriora puede llegar a ser problemática. La amplia mayoría de analgésicos adyuvantes no pueden ser administrados mediante ICS. Algunos de los adyuvantes (p. ej., antidepresivos tricíclicos) tienen una vida media larga, de modo que su acción puede persistir durante varios días tras su suspensión. Dos adyuvantes pueden administrarse por ICS: el clonazepam (Bartusch et al 1996, Burke 1997, Glynn 1989, Reddy & Patt 1994) y la ketamina (Fallon & Welsh 1996, Fine 1999, Lloyd-Williams 2000, Mercadente et al 1995). Una vez el adyuvante oral no puede administrarse más por vía oral, debería considerarse la utilización de clonazepam por ICS antes de la aparición de dolor. Una dosis inicial adecuada sería de 2 mg, ajustando la dosis empíricamente según la respuesta y el nivel de sedación que pueda producirse. El clonazepam puede utilizarse también para tratar la agitación terminal (Burke 1997, Dickman et al 2002); en tales casos, el uso concomitante de midazolam no está recomendado. El inicio de tratamiento con ketamina debería limitarse a centros especializados; no se discutirá de nuevo aquí. En casos en los que se sospecha compresión nerviosa, puede considerarse una prueba de 8-16 mg diarios de dexametasona durante 48-72 horas. Lo normal es administrar la dexametasona como dosis en bolos, más que por ICS, debido a su larga duración de acción.

Dolor óseo

Los pacientes que reciben tratamiento para el dolor óseo también pueden tener problemas de posición. Los opioides solos pueden controlar este dolor en la fase terminal, pero si esto no es posible, deben considerarse los AINE como tratamiento de elección del dolor óseo. Están disponibles por vía no oral, tales como rectal y parenteral. Sin embargo, dada la frágil naturaleza del paciente terminal, normalmente la vía rectal no se utiliza. El dolor óseo, en la mayoría de casos, puede ser controlado con éxito con la utilización de AINE por ICS. Los dos principales fármacos utilizados son el ketorolaco (Balckwell et al 1993, De Conno et al 1994, Middleton et al 1996; elección preferida) y el diclofenaco (Dickman et al 2002). Ambos fármacos necesitarán con más frecuencia un segundo infusor. El ketorolaco es un potente analgésico, y puede ser necesaria la revisión de la dosis de cualquier opioide concomitante. En el paciente terminal, el beneficio del ketorolaco normalmente sobrepasa el riesgo asociado de toxicidad gastroduodenal. La dexametasona también puede utilizarse para el tratamiento del dolor óseo.

Otros síntomas

Por lo que respecta a la guía de control de otros síntomas, se da en el Cuadro 73.5. Puede obtenerse más información del National Council booklet «Changing Gear – Guidelines for Managing the Last Days of life in Adults» (National Hospice Council for Hospice ad Specialist Palliative Care Services 1997).

Cuadro 73.5 Tratamiento de los síntomas adicionales al final de la vida

Disnea
- Puede ser más estresante que el dolor
- Algunos pacientes tienen una respiración rápida, pero no están alterados por ello

Opioides:
- La diamorfina es el opioide de elección (u otro opioide de alta solubilidad puede ser utilizado)
- 2,5-5 mg cada 4 horas mediante inyección subcutánea para pacientes vírgenes de tratamiento opioide

Benzodiazepinas:
- Indicado para disnea asociada con ansiedad
- Lorazepam 0,5-1 mg sublingual
- Midazolam 2,5-5 mg mediante inyección subcutánea cada 4 horas o mediante un infusor

Fenotiazinas:
- Indicadas para la disnea asociada con ansiedad o agitación extrema
- Utilizada con menor frecuencia desde la introducción de las benzodiazepinas hidrosolubles
- Metrotrimeprazina 12,5-25 mg cada 6-8 horas

Oxigenoterapia:
- Varios estudios han demostrado que el oxígeno es más efectivo que el aire en el alivio de la disnea, cuando se da intensamente, incluso en pacientes con saturación de oxígeno normal
- Debería administrarse en la mínima obstrucción de la vía, con lentillas nasales
- Es necesaria la humidificación, para minimizar la sequedad de las membranas mucosas
- Con frecuencia, no es necesaria si la disnea se alivia con otras medidas

Tos/estertores respiratorios
- La tos y la respiración «ruidosa» normalmente indica una traqueobronquitis o bronconeumonía, como un suceso terminal, debido a que el paciente está demasiado débil para expulsar las secreciones
- Los antibióticos raramente son apropiados
- Colocación adecuada del paciente por enfermería

Los *anticolinérgicos* disminuyen el volumen de secreciones:
- El hidrobromuro de hioscina 0,2-0,4 mg/hora subcutánea
- Indicada si también se necesita sedación
- Compatible con la diamorfina en un infusor

Esto puede causar confusión agitada en el anciano, en cuyo caso cambiar por:
- Glucopirronio 0,2 mg cada 4 horas
- Causa menos frecuentemente confusión/agitación

Agitación terminal

Descartar causas corregibles, como la retención urinaria (sondaje) o el tratamiento corticoideo (suspenderlo)

Benzodiazepinas:
- Midazolam 5-20 mg cada 4 horas subcutáneo o mediante un infusor ha llegado a ser el tratamiento de elección
- Levomepromazina 6,25-25 mg subcutánea
- Haloperidol 0,5-3 mg cada 4-6 horas mediante inyección subcutánea

Movimientos mioclónicos

Debidos normalmente a una rápida escalada de dosis de opioides, que puede requerir una revisión

Benzodiazepinas:
- Midazolam 5-10 mg subcutáneo

Adaptado de Hinton (1996).

CONCLUSIÓN

El movimiento de cuidados paliativos ha cambiado la actitud prevalente de negación de la muerte de nuestro sistema de salud y ha logrado una actitud positiva de cuidado para los pacientes vulnerables y terminales en nuestra sociedad. La literatura proporciona evidencias de que el control del dolor no solamente es posible sino que debería estar disponible para todos los pacientes terminales en nuestra sociedad. Para alcanzar esto, debería realizarse una valoración completa del paciente,

incluyendo aspectos de cuidados físicos, psicológicos, sociales y espirituales. Los fármacos deberían utilizarse junto con un abordaje intervencionista para optimizar el control del dolor siguiendo los protocolos prácticos acordados. Una rápida escalada de dosis de fármacos al final de la vida más allá de la práctica basada en la evidencia es inaceptable, y puede conducir a un mayor malestar para el paciente y su familia. Los aspectos psicológicos, sociales y espirituales del cuidado necesitan ser dirigidos para optimizar el control del dolor, particularmente en pacientes que presentan dolor total. Para esto, se necesitan expertos que puedan estar en el equipo sanitario, o puede necesitarse la implicación de servicios de cuidados paliativos especializados. La valoración clínica y la respuesta a las necesidades de los pacientes cesan solamente con la muerte, y el apoyo a la familia más tarde depende de la presencia del médico y el interés durante la enfermedad que ellos han destinado para su tratamiento. Un paciente que muere bien, con sus familiares apoyados adecuadamente, es un éxito tanto para el médico como para el equipo sanitario que ha cuidado de ellos.

Para asegurar este nivel de asistencia para todos los pacientes terminales se necesitan especialistas en el tratamiento del dolor distribuidos más ampliamente e incluir no solamente a los pacientes con cáncer sino también a la población sin cáncer. Debería ser el máximo objetivo de los sistemas sanitarios el hecho de que el cuidado de todos los pacientes terminales consiguiese mejorar al nivel del mejor paciente tratado (NHS Cancer Plan 2000).

Bibliografía

Addington-Hall J, McCarthy M 1995 Dying from cancer: results of a national population-based investigation. Palliative Medicine 9:295–305

Baines M B, Oliver D J, Carter R L 1985 Medical management of intestinal obstruction in patients with advanced malignant disease. Lancet ii:990–993

Bartusch S L, Sanders B J, D'Alessio J G et al 1996 Clonazepam for the treatment of lancinating phantom limb pain. Clinical Journal of Pain 12:59–62

Blackwell N, Bangham L, Hughes M et al 1993 Subcutaneous ketorolac – a new development in pain control. Palliative Medicine 7:63–65

Boyd K J 1993 Short terminal admissions to a hospice. Palliative Medicine 7:289–294

Burke A L 1997 Palliative care: an update on terminal restlessness. Medical Journal of Australia 166:39–42

Butler R N 1963 The life review. An interpretation of reminiscence in the aged. Psychiatry 26:65–76

Clark D 1999 'Total pain' disciplinary power and the body in the work of Cicely Saunders, 1958–67. Social Science and Medicine 49:727–736

Coluzzi P H, Schwartzberg L, Conroy J D et al 2001 Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulphate immediate release (MSIR). Pain 91:123–130

Davis M P, Furste A 1999 Glycopyrrolate: a useful drug in the palliation of mechanical bowel obstruction. Journal of Pain and Symptom Management 18:153–154

De Conno F, Zecca E, Martini C et al 1994 Tolerability of ketorolac administered via continuous subcutaneous infusion for cancer pain: a preliminary report. Journal of Pain and Symptom Management 9:119–121

Devlin P 1985 Easing the passing. Bodley Head, London

Dickman A, Varga J, Littlewood C 2002 The syringe driver: continuous subcutaneous infusions in palliative care. Oxford University Press, Oxford

Doyle D, Hanks W C, MacDonald N (eds) 1996 Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford University Press, Oxford

Ellershaw J E, Ward C 2003 Care of the dying patient: the last hours or days of life. British Medical Journal 326:30–34

Ellershaw J E, Wilkinson S 2003 Care for the dying patient: a pathway to excellence. Oxford University Press, Oxford

Ellershaw J E, Smith C, Overill S et al 2001 Care of the dying: setting standards for symptom control in the last 48 hours of life. Journal of Pain and Symptom Management 21(1):12–17

Ellershaw J E, Kinder C, Aldridge J et al 2002 Care of the dying: is pain control compromised or enhanced by continuation of the fentanyl transdermal patch in the dying phase? Journal of Pain and Symptom Management 24:398–403

Expert Working Group of the European Association for Palliative Care 1996 Fortnightly review: morphine in cancer pain: modes of administration. British Medical Journal 312:823–826

Fallon M T, Welsh J 1996 The role of ketamine in pain control. European Journal of Palliative Care 3(4):143–146

Field D, Wee B 2002 Preparation for palliative care: teaching about death, dying and bereavement in UK medical schools 2000–2001. Medical Education 36(6):561–567

Fine P G 1999 Low dose ketamine for the management of opioid non-responsive terminal cancer pain. Journal of Pain and Symptom Management 17:296–300

Foley K 1997 Competent care for the dying instead of physician-assisted suicide. New England Journal of Medicine 336:54–58

General Medical Council 2002 Tomorrow's doctors – recommendations on undergraduate medical education. GMC, London

Glynn C 1989 An approach to the management of the patient with deafferentation pain. Palliative Medicine 3:13–21

Grond S, Zech D, Schug A et al 1991 Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. Journal of Pain and Symptom Management 6:411–422

Higginson I J, Sen-Gupta G, Dunlop R 1997 Changing gear – guidelines for managing the last days of life in adults – the research evidence. Proceedings of a Working Party on Clinical Guidelines in Palliative Care. The National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services, London

Hinton J M 1963 The physical and mental distress of the dying. Quarterly Journal of Medicine 32:1–21

Hinton J M 1964 Editorial: problems in the care of the dying. Journal of Chronic Diseases 17:201–205

Hinton J M 1994 Can home care maintain an acceptable quality of life for patients with terminal cancer and their relatives? Palliative Medicine 8:183–196

Hinton J M 1996 How reliable are relatives' retrospective reports of terminal illness? Patients' and relatives' accounts compared. Social Science and Medicine 43:1229–1236

Jack B, Hillier V, Williams A et al 2003 Hospital based palliative care teams improve the symptoms of cancer patients. Palliative Medicine 17:498–502

Keane W G, Gould J H, Millard P H 1983 Death in practice. Journal of the Royal College of General Practitioners 1:347–351

Kirkham S R, Pugh R 1995 Opioid analgesia in uraemic patients. Lancet 345:1185

Lichter I, Hunt E 1990 The last 48 hours of life. Journal of Palliative Care 6:7–15

Lloyd-Williams M 2000 Ketamine for cancer pain. Journal of Pain and Symptom Management 19:79–80

Lo B 1995 Improving care near the end of life – why is it so hard? Journal of the American Medical Association 274:1634–1636

Melzack R, Wall P D 1982 Acute pain in an emergency clinic: latency of onset and description patterns related to different injuries. Pain 14:33–43

Mercadente S, Lodi F, Sapio M et al 1995 Long term ketamine subcutaneous infusion in neuropathic cancer pain. Journal of Pain and Symptom Management 10:564–568

Mercadente S, Ripamonti C, Casuccio A et al 2000 Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. Support Cancer Care 8:188–191

Middleton R K, Lyle J A, Berger D L 1996 Ketorolac continuous infusion: a case report and review of the literature. Journal of Pain and Symptom Management 12:190–194

Mount B 1990 Editorial: A final crescendo of pain? Journal of Palliative Care 6:5–6

Muir J C, von Gunten C F 2000 Antisecretory agents in gastrointestinal obstruction. Clinical and Geriatric Medicine 16:327–334

Napp Pharmaceuticals Ltd 2003 Data on file

National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services 1997 Changing gear – guidelines for managing the last days of life in adults. Proceedings of a Working Party on Clinical Guidelines in Palliative Care. National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services, London

National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services and the Ethics Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland 1997 Ethical decision making in palliative care: artificial hydration for people who are terminally ill. Journal of the European Association of Palliative Care/National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services, London

National Health Service 2000 NHS cancer plan: a plan for investment, a plan for reform. Department of Health. London, Ch 7, para 21

O'Doherty C A, Hall E J, Schofield L et al 2001 Drugs and syringe drivers: a survey of adult specialist palliative care practice in the United Kingdom and Eire. Palliative Medicine 15:149–154

Osler W 1906 Science and immortality. Constable, London

Oxford Textbook of Palliative Medicine, 2nd edn 1996 Oxford University Press, Oxford

Parkes C M 1973 Attachment and autonomy at the end of life. In: Gosling R (ed) Support, innovation and autonomy. Tavistock, London, p 151–166

Parkes C M 1978 Home or hospital? Terminal care as seen by surviving spouses. Journal of the Royal College of General Practitioners 28:19–30

Reddy S, Patt P B 1994 The benzodiazepines as adjuvant analgesics. Journal of Pain and Symptom Management 9:510–514

Rees E 2002 The role of oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough cancer pain. International Journal of Palliative Nursing 8:303–308

Shokeir A A 2002 Renal colic: new concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment. Current Opinion in Urology 12:263–269

Smith R 2003 Editor's choice: Death, come closer. British Medical Journal 327: 0

SUPPORT Principal Investigators 1995 A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. The study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments (SUPPORT). Journal of the American Medical Association 274:1591–1598

Thomas L (ed) 1980 On natural death. In: The medusa and the snail – more notes of a biology watcher. Allen Lane, London, p 102–105

Thorns A, Sykes N 2000 Opioid use in the last week of life and implications for end-of-life decision-making. Lancet 356:398–399

Trissel L A 2002 Handbook on injectable drugs, 12th edn. American Society of Health System Pharmacists, Bethesda

Turner K, Chye R, Aggarwal G et al 1996 Dignity in dying: a preliminary study of patients in the last three days of life. Journal of Palliative Care 12:7–13

Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F et al 1990 Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. Journal of Palliative Care 6:7–11

Wall P D 1997 The generation of yet another myth on the use of narcotics. Pain 73:121–122

Wilkes E 1984 Occasional survey: dying now. Lancet i:950–952

Worcester A 1935 The care of the aged, the dying and the dead. C C Thomas, Springfield

World Health Organization 1990 Cancer pain relief. WHO, Geneva

World Health Organization 2002 Definition of palliative care. http//www5.who.int/cancer

Yu V Y 1997 Ethical decision-making in newborn infants. Acta Medica Portuguesa 10:197–204

Zepetella G 2001 Sublingual fentanyl citrate for cancer related breakthrough pain: a pilot study. Palliative Medicine 15:323–328

Zepetella G, Ribeiro M D 2003 Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. Expert Opinion in Pharmacotherapy 4:493–502

Zylicz Z 1997 Dealing with people who want to die. Palliative Care Today 6:54–56

CAPÍTULO 74

El dolor en los ancianos

Lucia Gagliese y Ronald Melzack

Resumen

Este capítulo es una revisión de las rápidamente crecientes investigaciones sobre el dolor y el envejecimiento, e incluyen modelos de dolor relacionados con la edad, en cuanto a intensidad de dolor y prevalencia, así como las consideraciones para su valoración y manejo. Respecto a los más jóvenes, es menos probable que los ancianos refieran dolor asociado con una patología aguda. Sin embargo, en el dolor postoperatorio y por cáncer, las diferencias de edad siguen siendo poco claras. La prevalencia de dolor crónico parece ser máxima en la edad media de la vida, y después disminuye. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes ancianos refieren algún tipo de dolor. Los pacientes con dolor crónico pueden mostrar con el paso de los años un cambio en la calidad del dolor, pero no en la intensidad del mismo. Los componentes afectivos y cognitivos del dolor no parecen estar relacionados con la edad. Las similitudes en el campo cognitivo sugieren que los pacientes de mayor edad son tan susceptibles a los tratamientos psicológicos como los más jóvenes. La evidencia de que el distrés emocional, especialmente la depresión, sufrido por los pacientes con dolor crónico tiene una intensidad comparable a lo largo de la vida adulta, indica que la necesidad de estos tratamientos no disminuye con la edad. Sin embargo, cada una de estas conclusiones está limitada por las escalas del dolor empleadas en los diversos estudios. Estas mediciones se están empezando a validar para aplicarlas a los ancianos. Los datos sugieren que a lo largo de la vida adulta son apropiados la descripción verbal del dolor, las escalas numéricas de la intensidad del dolor así como el cuestionario del dolor de McGill; no obstante, esto no parece cierto en la escala visual analógica. El dolor del anciano es a menudo infratratado. Esto puede ser debido, en parte, a los mayores riesgos asociados con la farmacoterapia en este grupo de edad. Pero los ancianos se benefician sustancialmente de los métodos de tratamientos psicológicos y físicos. Los enfoques multidisciplinarios siguen siendo el tratamiento de elección para los pacientes más jóvenes, y esto también podría ser válido para los mayores. Es muy necesario seguir investigando para llenar las múltiples lagunas en este campo y para permitirnos tratar el dolor de forma efectiva y segura en el cada día mayor número de personas de mayor edad.

INTRODUCCIÓN

En la década pasada ha habido un incremento constante de las investigaciones sobre dolor y envejecimiento. Esto es debido, en parte, a una reacción al número creciente de ancianos en nuestra sociedad y a la demanda creada por este grupo para tratar el dolor de forma efectiva (Ferrell, 1996). Cada vez resulta más evidente que los pacientes ancianos están ante un riesgo elevado de tratamiento inadecuado de su dolor y de la morbilidad relacionada con el dolor, incluyendo la discapacidad física y el distrés psicológico. Seguimos teniendo muchas lagunas, a pesar de disponer de información más asequible sobre el dolor y el envejecimiento. Las investigaciones en esta área están muy en su inicio y repletas de resultados contradictorios. Esto podría deberse a la falta de rigor metodológico y a la variabilidad entre los estudios, que incluyen el uso de medidas no validadas para los ancianos. Al integrar los hallazgos entre los estudios realizados es importante observar la amplia variabilidad en la definición de envejecimiento. No hay puntos de corte uniformes y los pacientes investigados considerados de la tercera edad varían desde mediados de 50 años hasta mayores de 90 años. Otra preocupación es la falta de atención a los posibles factores de cohorte o generacionales en la interpretación de las diferencias de edad. Ante estas limitaciones, a menudo es difícil reconciliar los resultados inconsistentes de las investigaciones.

En este capítulo se describe la validez y la fiabilidad de las escalas del dolor más generalizadas en las personas mayores. Se revisará de forma crítica los datos sobre diferencias de edad en la experiencia sobre el dolor experimental, agudo y crónico maligno y no maligno. Finalmente, se enfocan las estrategias para el manejo del dolor en este grupo. Aunque aún es pronto para llegar a conclusiones definitivas, se intentará presentar un retrato equilibrado de los hallazgos dispares, ofrecer explicaciones posibles a algunas de las inconsistencias y hacer sugerencias útiles para la investigación tan necesaria sobre el dolor y envejecimiento.

VALORACIÓN DEL DOLOR EN LA EDAD ADULTA

Medición de la intensidad del dolor

La valoración apropiada es esencial tanto para investigar como para tratar el dolor. El dolor no reconocido no puede ser tratado, mientras que el tratamiento iniciado sin hacer una valoración apropiada es potencialmente peligroso. La mayoría de las escalas del dolor fueron diseñadas para ser utilizadas en adultos más jóvenes, y nosotros sólo hemos empezado a reunir datos sobre sus propiedades psicométricas cuando se aplican estas escalas en las personas ancianas.

El componente del dolor valorado con mayor frecuencia es la intensidad: cuánto duele. Los datos preliminares apoyan el uso de las siguientes medidas de intensidad del dolor con las personas ancianas: escalas de descripción verbal (VDS), escalas de valoración numérica (NRS), puntuación en casillas, escalas faciales y termómetros del dolor. Estas escalas se han asociado con índices altos de terminación, validez concurrente entre moderada y buena, y fiabilidad test-retest aceptable (Chibnall & Tait 2001, Gagliese & Katz 2003, Herr & Mobily 1993).

Se debe ser prudente cuando se utilizan las escalas visuales analógicas (EVA) con los pacientes ancianos. La edad avanzada se ha asociado con una mayor frecuencia de respuestas incompletas o no puntuables en la EVA (Fig. 74.1; Gagliese & Melzack 1997a, Jensen et al 1986). Entre las muestras de pacientes ancianos, la EVA está asociada con mayores índices de respuestas no puntuables que las otras escalas (Chibnall & Tait 2001). El 30% de ancianos con capacidad cognitiva intacta pueden ser incapaces de completar esta escala (Gagliese & Melzack 1997a). Otra dificultad posible con la EVA es la validez poco convergente o la falta de concordancia con otras escalas, incluyendo la VDS (Gagliese & Katz 2003, Gagliese & Melzack 1997a, Herr & Mobily 1993). Este patrón no se encontró en los pacientes más jóvenes con dolor crónico (Gagliese

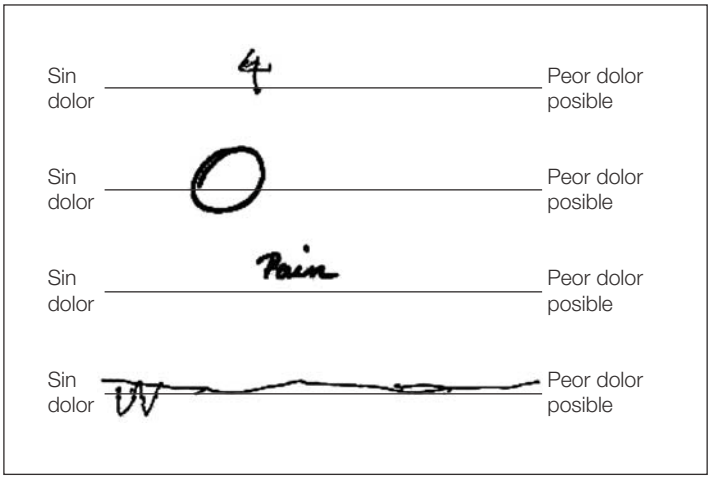


Fig. 74.1• Respuestas representativas no puntuables de la escala visual analógica realizadas por pacientes ancianos.

& Melzack 1997a) o postoperatorio (Gagliese & Katz 2003). Además, la EVA puede no ser suficientemente sensible para detectar las diferencias de edad en el dolor (Gagliese & Katz 2003), aunque puede ser tan sensible como otras mediciones de intensidad para detectar cambios a través del tiempo entre los grupos de pacientes ancianos (Gagliese & Katz 2003). Finalmente, los ancianos señalan que la EVA es más difícil de completar y describe peor el dolor que las escalas confeccionadas con descriptores verbales (Herr & Mobily 1993). Hace falta más investigación para elucidar las razones de estas dificultades. Aunque estos datos son preliminares, tomados en su conjunto apuntan problemas importantes en la utilización de la EVA por parte de la población anciana.

El Cuestionario McGill del dolor

El Cuestionario McGill del dolor (McGill Pain Questionnaire: MPQ) mide los componentes sensoriales, afectivos, evaluativos y diversos del dolor (Melzack 1975). Se solicita a los pacientes que elijan los adjetivos que mejor describen las cualidades de su dolor. Pruebas recientes sugieren que las propiedades psicométricas del MPQ no se relacionan con la edad. Específicamente, las correlaciones de la estructura latente, la consistencia interna y el patrón de las subescalas del MPQ entre sujetos jóvenes y ancianos con dolor crónico, equiparados en cuanto a localización, duración y diagnóstico del dolor y al género (Gagliese y Melzack 2003), son muy parecidas. El MPQ es suficientemente sensible para valorar los cambios relacionados con la edad y con el tiempo del dolor postoperatorio (Gagliese y Katz 1987). La forma abreviada del MPQ (SF-MPQ) (Melzack 1987), que mide las dimensiones afectivas y sensoriales del dolor, también puede utilizarse en el sujeto anciano (Gagliese y Melzack 1997a). En esta escala no hay diferencias de edad en los índices de error, y sus subescalas se correlacionan mucho entre las muestras de ancianos (Gagliese y Melzack 1997a). En cada uno de estos estudios, los pacientes ancianos aplicaban menos adjetivos que los sujetos jóvenes, pero los mismos adjetivos se utilizaban con mayor frecuencia para señalar el mismo tipo de dolor, independientemente de la edad. Esto crea la importante, pero aún no demostrada, posibilidad de que las propiedades discriminatorias del MPQ y SF-MPQ tampoco se relacionen con la edad.

En resumen, la valoración del dolor en las personas ancianas y entre diferentes grupos de edad debe incluir descripciones verbales en las escalas de puntuación numérica de la intensidad del dolor y en el MPQ en cualquiera de sus formas originales. Se necesitan estudios más amplios que valoren las propiedades psicométricas de estas escalas a través del amplio abanico de edades, especialmente los factores que limitan el uso apropiado de la EVA entre los ancianos. Como con los pacientes jóvenes, la valoración completa de la persona anciana con dolor también debe incluir medidas de la incapacidad física, de la interferencia del dolor en la vida diaria y/o en las actividades deseadas, y del distrés psicológico. La autoevaluación y las medidas objetivas de cualquiera de estas medidas se usan con frecuencia tanto en el marco clínico como en el de investigación. Sin embargo, se necesitan más estudios para validar estas medidas entre los pacientes ancianos con dolor.

DIFERENCIAS CON LA EDAD DEL DOLOR EXPERIMENTAL

Umbral de detección del dolor

La mayor parte de estudios sobre diferencias de edad han utilizado estímulos dolorosos aplicados experimentalmente. Existen más de 20 estudios sobre diferencias de edad en el umbral del dolor: «el valor menor en el que la persona refiere que nota que el estímulo es doloroso» (Melzack & Wall 1988). Los resultados de estos estudios se han mostrado inconsistentes con descripciones que señalan que el umbral del dolor aumenta, disminuye o no se modifica con el incremento de la edad (Tabla 74.1). Estos hallazgos dispares son el resultado, en parte, de la diversidad y falta de rigor metodológico de los estudios. Por ejemplo, hay una considerable variabilidad en la edad media de los grupos comparados, los métodos empleados para inducir el dolor y los parámetros psicofísicos estudiados. Raramente se aportan los criterios de inclusión/exclusión de los sujetos, y los análisis estadísticos que permitan una valoración comparativa entre los estudios. Además, varios estudios no incluyen un número adecuado de pacientes ancianos. A pesar de estas importantes limitaciones metodológicas, la mayoría de los estudios, al menos, sugieren que con la edad existe un incremento del umbral del dolor térmico y de presión, pero no hay cambios en la sensibilidad al estímulo eléctrico (Tabla 74.1). Con la edad parece existir una sensibilidad aumentada al dolor isquémico, aunque este dato está pendiente de comprobación. No es raro que las diferencias entre modalidades de dolor en los patrones relacionados con la edad, signifiquen que en cada tipo de estímulo intervienen procesos nerviosos ligeramente diferentes (Gibson et al 2001a) que no se afectan de forma uniforme con la edad. Se precisan estudios más rigurosos y sistematizados que recojan muestras adecuadas de todo el abanico vital, para poder sacar conclusiones en firme.

Umbral de tolerancia al dolor

Con la edad, se ha comprobado una disminución de la tolerancia al dolor, «el nivel mínimo de estímulo al cual el sujeto se retira o pide que se pare el estímulo» (Melzack & Wall 1988, pág. 17), empleando diferentes inductores de dolor, como la aplicación de presión mecánica a nivel del tendón de Aquiles (Woodrow et al 1972), el dolor a la presión fría (Walsh et al 1989) y la corriente eléctrica cutánea (Collins & Stone 1966). Sin embargo, otros no han logrado demostrar las diferencias en la tolerancia del dolor con la edad (Edwards & Fillingim 2001a, Neri & Agazzani 1984). Se ha investigado la posible interacción entre sexo y edad sobre la tolerancia del dolor (Collins & Stone 1966, Woodrow et al 1972). Se necesitan investigaciones con metodologías más directamente comparables antes de sacar conclusiones referentes a las diferencias de edad en la tolerancia al dolor.

Tabla 74.1•Estudios sobre las diferencias de edad en el umbral de dolor

Estímulos nocivos	Referencia	Límites de edad y número de sujetos	Zonas de estimulación	Resultados
Estímulos termales				
Calor radiante	Chapman & Jones 1944	10-85 años		
		n = 60	Centro de la frente	El umbral aumenta con la edad
	Hall & Stride 1954	18-70 años		
		n = 256	Centro de la frente	El umbral aumenta con la edad
	Sherman & Robillard 1960	20-97 años		
		n = 200	Centro de la frente	El umbral aumenta con la edad
	Schluderman & Zubek 1962	12-83 años		
		n = 171	Centro de la frente, brazos y piernas	Sin diferencias con la edad
	Procacci et al 1970	18-70 + años		
		n = 525	Antebrazo	El umbral aumenta con la edad
	Schumacher et al 1940	Límites de edad sin registrar		
		n = 150	Centro de la frente	Sin diferencias con la edad
	Hardy et al 1943	10-80 años		
		n = 200	Centro de la frente	Sin diferencias con la edad
	Birren et al 1950	19-82 años		
		n = 16	Centro de la frente	Sin diferencias con la edad
	Clark & Mehl 1971	18-67 años		
		n = 64	Antebrazo	Sin diferencias con la edad
Calor de contacto	Gibson et al 1991	20-99 años		
		n = 66	Mano	El umbral aumenta con la edad
	Lautenbacher & Strian 1991	17-63 años		
		n = 64	Pie	El umbral aumenta con la edad
	Heft et al 1996	20-89 años		
		n = 189	Labio superior y mentón	El umbral aumenta con la edad
	Chakour et al 1996	20-65 + años		
		n = 30	Mano	El umbral aumenta con la edad
	Edwards & Fillingim 2001b	18-67 años		
		n = 68	Antebrazo	Sin diferencias con la edad
	Kenshalo 1986	19-84 años		
		n = 47	Mano y pie	Sin diferencias con la edad
Corriente eléctrica				
Cutáneo	Tucker et al 1989	5-105 años		
		n = 520	Brazo	El umbral aumenta con la edad
	Neri & Agazzani 1984	20-82 años		
		n = 100	Antebrazo	El umbral aumenta con la edad
	Collins & Stone 1966	18-53 años		
		n = 56	Dedos	El umbral disminuye con la edad
Pulpa dental	Mumford 1965	10-73 años		
		Número no registrado	Varios dientes sanos	Sin diferencias con la edad
	Mumford 1968	18-63 años		
		n = 111	Incisivo sano sin empaste	Sin diferencias con la edad
	Harkins & Chapman 1976	21-85 años		
		n = 20	Incisivo sano sin empaste	Sin diferencias con la edad
	Harkins & Chapman 1977	20-81 años		
		n = 20	Incisivo sano sin empaste	Sin diferencias con la edad
Pinchazo	Horch et al 1992	9-83 años		
		n = 130	Dedos	Sin diferencias con la edad
Dolor por presión	Edwards & Fillingim 2001a	18-67 años	Trapecio superior	Sin diferencias con la edad
		n = 68	Masetero	
Dolor visceral	Lasch et al 1997	18-87 años	Balón de distensión	El umbral aumenta con la edad
		n = 27	intraesofágico	

Clasificaciones de los estímulos nocivos supraumbral

Las diferencias de edad en la percepción de los estímulos dolorosos por encima del umbral se han valorado empleando escalas directas psicofísicas y escalas comparativas de modalidades. A pesar de una replicación fallida (Heft et al 1996), el anciano clasifica el estímulo térmico supraumbral como menos intenso y desagradable que los sujetos jóvenes (Chakour et al 1996, Gibson et al 1991, Trembay 1994). Sin embargo, a intensidades superiores, el anciano valora el estímulo como más intenso y desagradable que los sujetos jóvenes (Harkins et al 1986). Este patrón es consistente con un umbral elevado, pero una tolerancia baja, con la edad, y sugiere que las diferencias son aparentes tanto en las dimensiones sensoriales como afectivas del dolor.

Mecanismos propuestos

Es probable que las diferencias con la edad que se han descrito sean el resultado final de la interacción de múltiples factores neurobiológicos y de conducta. A nivel periférico, se han propuesto diversos mecanismos, como los cambios de las características de la piel relacionados con la edad (Yaar et al 2002) o en el número y función de los nociceptores (Morisawa 1998). El efecto de la edad en la inervación epidérmica sigue siendo poco clara, y existen datos que indican ausencia de cambios, disminución y aumento de la densidad de las fibras tanto C como Aδ con la edad (Besne et al 2002). De cualquier forma, se ha demostrado que la función tanto de las fibras C (Parkhouse & Le Quesne 1988) como de las Aδ (Chakour et al 1996) disminuye con la edad.

En los adultos jóvenes, está bien documentado el papel crítico de la función de las fibras C en los cambios neuroplásticos inducidos por la lesión (Doubell et al 1999). Si bien se ha comprobado una disminución de la neuroplasticidad con la edad en el sistema nervioso central (Crutcher 2002), en cambio, las modificaciones relacionadas con la lesión periférica no han recibido una adecuada atención empírica. Comparado con los voluntarios jóvenes, las personas ancianas muestran una sumación temporal alterada a un estímulo térmico nocivo repetitivo, lo que indica una inhibición de la actividad de las fibras C o de la activación del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Edwards & Fillingim 2001b, Harkins et al 1996). Al igual que en estudios animales (Novak et al 1999), la intensidad de la hiperalgesia secundaria inducida por la aplicación subcutánea de capsaicina no se relaciona con la edad, pero su duración es más prolongada a medida que ésta avanza (Zheng et al 2000).

Además de los cambios aferentes, el envejecimiento normal estaría asociado con alteraciones en las vías nerviosas endógenas descendentes inhibidoras del dolor (Edwards & Fillingim 2001b, Edwards et al 2003, Washington et al 2000). Esto sugiere que, en los ancianos, la adaptación a los estímulos dolorosos estaría reducida por la disfunción de los sistemas opioide y hormonal propia de la edad. Esto es consistente con la evidencia de la inhibición de la antinocicepción relativa a la edad, observada en varios modelos animales (Gagliese & Melzack 2000).

También se han propuesto explicaciones que involucran cambios en el cerebro. Se ha observado una disminución relacionada con la edad de la amplitud del EEG, y un aumento de la latencia de respuesta a los estímulos dolorosos (Gibson et al 1991). Como respuesta a los estímulos térmicos dolorosos, tanto los adultos jóvenes como los mayores muestran activación de las regiones corticales medias y centrales, pero los adultos mayores también muestran activación en zonas más frontales y laterales, lo cual supone una más amplia participación de neuronas y un procesamiento cognitivo más lento en los ancianos (Gibson et al 1994). Estas modificaciones reflejarían cambios degenerativos cerebrales normales en relación con la edad (Anderton 2002). Desgraciadamente, no disponemos de estudios con técnicas de imagen más sofisticadas sobre los cambios del cerebro a diferentes edades, pero seguro que nos proporcionarían datos fascinantes.

A nivel de conducta, se ha sugerido que los ancianos son más reticentes que los jóvenes a informar sobre estímulos dolorosos. Estudios iniciales, utilizando la metodología de la teoría de detección de señales, encontraron que las personas ancianas adoptaban una tendencia de respuesta más moderada que los sujetos más jóvenes ante los estímulos nocivos (Clark & Mehl 1971, Harkins 1977, Harkins & Chapman 1976). Específicamente, los mayores eran más reticentes a etiquetar como dolorosos los estímulos débiles, vagamente nocivos; sin embargo, a mayores intensidades de estímulo, era más probable que hicieran lo mismo que los más jóvenes. Aunque interesantes, la metodología de estos estudios y la interpretación de los resultados han sido criticadas (Coppola & Gracely 1983).

Los mecanismos responsables de las diferencias de edad en el dolor experimental deben ser aclarados en el futuro. Sin duda, existe una interacción de cambios periféricos y centrales, incluyendo cambios en los factores emocionales y cognitivos. Quizás el modelo de diferencias de edad respecto al dolor refleja un efecto diferencial de la edad en los niveles de integridad o actividad de estos sistemas. Existe evidencia de que el envejecimiento de los sustratos neurobiológicos del dolor no es uniforme en todo el sistema nervioso central (véase revisión de Gagliese & Melzack 2000). Las implicaciones de estos cambios para estados clínicos dolorosos todavía están por determinar. Los paradigmas experimentales del dolor proporcionan una aproximación demasiado simple para el dolor agudo y crónico, en parte debido a que el importante papel que desempeñan los factores psicológicos y emocionales en los estados dolorosos patológicos no se puede representar en el marco experimental (Melzack & Wall 1988). La importancia de las diferencias de los mecanismos subyacentes en la reactividad del dolor experimental debe evaluarse en el marco clínico. No sería sorprendente encontrar que los mecanismos no son consecuentes entre los distintos tipos de dolor.

DIFERENCIAS POR LA EDAD EN EL DOLOR CLÍNICO

Estudios epidemiológicos

Los patrones relacionados con la edad de la prevalencia del dolor siguen siendo controvertidos. Mientras la mayoría de estudios comunican que la prevalencia de muchos tipos de dolor llega a ser máxima en la edad media de la vida y disminuye después (Andersson et al 1993, de Zwart et al 1997), otros estudios constatan aumentos relacionados con la edad en la prevalencia de dolor persistente (Crook et al 1984) y recurrente (Brattberg et al 1997). Finalmente, también hay estudios que muestran disminuciones de la prevalencia del dolor relacionadas con la edad (Sternbach 1986).

Se han propuesto varias razones para explicar estos resultados inconsistentes, como pueden ser, el alto índice de mortalidad o de estancia en asilos entre los ancianos con dolor crónico, la diferente voluntad de informar sobre los síntomas de dolor según la edad, y la variabilidad en las definiciones de dolor crónico y agudo observada en los estudios transversales (Helme & Gibson 1999). Otra posibilidad es que los resultados inconsistentes reflejen las diferencias reales en la prevalencia y la incidencia de los diversos síntomas del dolor según la edad. No existe razón alguna *a priori* para suponer que todos los tipos de dolor cambian de forma comparable con la edad, dado que están involucrados diferentes mecanismos fisiopa-

tológicos. De forma parecida, los patrones de prevalencia relacionados con la edad pueden ser distintos en los hombres y en las mujeres. Para muchos tipos de dolor, la prevalencia femenina observada en mujeres adultas jóvenes se mantendrá durante toda la vida; sin embargo, para otros tipos de dolor, la diferencia disminuye o aumenta con la edad (LeResche 1999). Por desgracia, la mayor parte de los estudios sobre la epidemiología del dolor no han tenido en consideración las diferencias de género. La documentación sobre los patrones de dolor y especificidad según el género resulta fundamental para identificar los mecanismos subyacentes a las diferencias de edad.

Aparte de los patrones relacionados con la edad y el género, los estudios disponibles indican que una proporción considerable de personas ancianas sufre dolor. Aproximadamente, el 2-27% sufren migraña o cefaleas tensionales (Lipton et al 1993), el 14-49%, lumbalgia (Sternbach 1986, Valkenburg 1988), y el 24-71%, dolor articular (Sternbach 1986, Valkenburg 1988). El dolor puede ser todavía más frecuente entre los ancianos que residen en asilos, el 71 al 83% de ellos refiere por lo menos un problema de dolor (Ferrell et al 1990, Roy & Thomas 1986). La mayoría de personas ancianas refieren dolor intermitente, de leve a moderado (Ferrell et al 1990, Roy & Thomas 1986). Estudios futuros deberán documentar la frecuencia, duración, intensidad, características e impacto del dolor durante la vida adulta de hombres y mujeres.

Dolor agudo

Las diferencias de edad registradas de forma más constante y notoria están en el campo del dolor agudo relacionado con lesiones patológicas breves y específicas o con procesos infecciosos. En general, los ancianos presentan pocos de los síntomas asociados clásicamente con los síndromes clínicos agudos, incluyendo el dolor. Las enfermedades que se acompañan de dolor en los adultos jóvenes, en los ancianos pueden producir sólo cambios de conducta, como confusión, agitación, agresividad, anorexia y fatiga (Tresch 1998). Cuando se explica un dolor, es posible que se haga referencia al sitio donde se origina de una forma atípica (Sigurdsson et al 1995). Por ejemplo, aunque el infarto de miocardio asintomático y atípico es infrecuente en los adultos más jóvenes, más del 30% de supervivientes mayores no refirieron síntomas agudos, mientras que otro 30% tenían una presentación atípica (Metha et al 2001, Sigurson et al 1995). Patrones similares de edad se han documentado en la presentación de varios trastornos gastrointestinales (Cooper et al 1994, Hilton et al 2001). Las presentaciones atípicas ocurren con mayor frecuencia en las mujeres ancianas que en los hombres ancianos (Metha et al 2001). También se ha comprobado que el dolor agudo presenta una intensidad decreciente con la edad (Scapa et al 1992). Los mecanismos responsables de estas diferencias relacionadas con la edad en el dolor agudo están poco comprendidos, pero podrían involucrar a múltiples factores interactivos periféricos y centrales (Ambepitiya et al 1993, Rosen et al 1996). Estas diferencias pueden contribuir de forma importante a retrasar el inicio de un tratamiento, a errores diagnósticos y al incremento de la mortalidad en los ancianos (Metha et al 2001).

Dolor postoperatorio

Después de la cirugía, los pacientes ancianos tienen mayor riesgo que los jóvenes de padecer dolor intratable (Melzack et al 1987), de precisar analgésicos durante mucho tiempo (Gagliese et al 2000) y de tener una peor recuperación a largo plazo (White et al 1997). Diversos estudios han sugerido que los pacientes ancianos refieren menor intensidad de dolor que los más jóvenes (Bellville et al 1971, Oberle et al 1990), mientras que otros no han encontrado diferencias según la edad (Duggleby & Lander 1994, Gagliese et al 2000). Sin embargo, estos estudios deben interpretarse con cautela, ya que no es raro que las medidas del dolor se confundan con las medidas de eficacia analgésica, ya que la analgesia no se puede negar después de la cirugía.

El manejo del dolor postoperatorio continúa siendo inapropiado en los ancianos, aunque la mayoría de las estrategias terapéuticas estándar son efectivas, especialmente el uso de opioides (Pasero & McCaffery 1996). Está demostrado el incremento de la eficacia analgésica de los opioides en relación con la edad. Los pacientes ancianos obtienen mayor analgesia que los más jóvenes como respuesta a una misma dosis de opioides (Bellville et al 1971). Además, cuando se utilizan técnicas de analgesia controlada por el paciente (PCA), se autoadministran menos opioides para los pacientes jóvenes, aunque obtienen un alivio comparable del dolor (Gagliese et al 2000, Macintyre & Jarvis 1995). En esta modalidad, los pacientes aprietan un botón cuando quieren aliviar el dolor, para obtener una dosis de un analgésico a través de una vía intravenosa o epidural (Lehmann 1991). El aparato está preparado para liberar una dosis fija del fármaco con un intervalo de cierre especificado que minimizará la posibilidad de que se produzcan efectos adversos o sobredosis accidental (Lehmann 1991). En los pacientes ancianos se ha demostrado que la PCA intravenosa o epidural proporciona una analgesia efectiva (Gagliese et al 2000, Macintyre & Jarvis 1995) con menos efectos adversos y mejor control del dolor que los opioides intramusculares (Egbert et al 1990) o subcutáneos (Keita et al 2003). Los pacientes quirúrgicos jóvenes y mayores sienten la misma preocupación sobre el fracaso del equipo de PCA, los efectos secundarios relacionados con los opioides y el riesgo de adicción (Gagliese et al 2000). Son necesarias intervenciones educacionales para solventar estas preocupaciones. Son necesarios estudios para documentar la eficacia de otras estrategias para tratar el dolor postoperatorio en los diferentes grupos de edad, y desarrollar protocolos de control efectivo del dolor para los pacientes a lo largo de su vida.

Desarrollo del dolor crónico

El dolor agudo suele resolverse cuando el paciente recibe tratamiento o se cura (Melzack & Wall 1988). Sin embargo, en un grupo de pacientes el dolor puede persistir después de la curación o la resolución de la enfermedad aguda (White et al 1997). Varios estudios han identificado la edad avanzada como predictor del dolor crónico posterior a la cirugía (White et al 1997), la enfermedad (Dworkin 1997) y la lesión relacionada con el trabajo (Baldwin et al 1996). Sin embargo, esta relación no se ha encontrado en otros estudios (Hellsing et al 1994, Jess et al 1998). Existen varias razones que pueden explicar estos resultados ambiguos. La más obvia son las diferencias en los estudios transversales en el tipo de dolor valorado. Se sabe que las personas ancianas tienen un mayor riesgo de padecer neuralgia postherpética después de sufrir un herpes zóster agudo; sin embargo, la evidencia referente al riesgo de desarrollar lumbalgia crónica o dolor posquirúrgico es más compleja (Turk 1997). Esto no es sorprendente, ya que en estos distintos tipos de dolor intervienen procesos patológicos diferentes que pueden no estar afectados de igual manera en el envejecimiento normal. Otra consideración es metodológica; a saber, los límites de edad de los pacientes. Los estudios que no representan adecuadamente a los ancianos no suelen encontrar una relación entre edad y cronicidad, mientras que los que tienen un número adecuado de pacientes ancianos encuentran más evidencia para esta relación (Turk 1997).

Todavía no están bien explorados los mecanismos por los que el envejecimiento aumenta la vulnerabilidad para la cronicidad.

Dolor del cáncer

Los ancianos constituyen la mayor proporción de pacientes con cáncer (National Cancer Institute of Canada 2002). La mayor parte de estas personas sufren dolor, y de ellas el 44% tienen dolor entre moderado e intenso (Stein & Miech 1993). Los factores asociados con el dolor cotidiano de ancianos con cáncer que viven en asilos incluyen quedarse viudo, pronóstico terminal, función física deteriorada, depresión y uso de restricciones (Bernabei et al 1998). El dolor por cáncer tiene un impacto negativo en la función física, las actividades cotidianas y el carácter de las personas ancianas (Ferrell et al 1994).

Las diferencias en el dolor por cáncer relativas a la edad quedan por elucidar. Algunos estudios pequeños no han encontrado diferencias de edad en la intensidad del dolor del cáncer (Stein & Miech 1993, Vigano et al 1998), mientras que otros refieren que la intensidad disminuye con la edad (Given et al 2001, Morris et al 1986). Por desgracia, es difícil extraer alguna conclusión de estos estudios. Muchos incluyen reanálisis retrospectivos de datos recogidos de otros estudios o como parte de la valoración clínica rutinaria y no fueron diseñados para medir sistemáticamente las diferencias de edad.

Aunque los cambios relacionados con la edad en el dolor por cáncer deben ser clarificados, la edad avanzada se ha identificado como un factor de riesgo para el manejo inapropiado del dolor (Bernabei et al 1998, Cleeland et al 1994). Los pacientes ambulatorios mayores suelen ser reticentes a tomar analgésicos, e ingieren menos del 70% de la dosis prescrita (Ferrell et al 1994). No hay datos comparables disponibles de personas más jóvenes. Más de dos tercios de los ancianos hospitalizados enfermos de cáncer que toman opioides siguen quejándose de dolor moderado o intenso, lo cual sugiere que la dosis podría ser inapropiada (Stein & Miech 1993). En los asilos, el 26% de los ancianos con cáncer que dicen tener dolor no reciben ningún analgésico (Bernabei et al 1998). En este estudio, por lo menos los pacientes más ancianos y los incluidos en grupos minoritarios eran los que tenían menos posibilidades de recibir analgésicos (Bernabei et al 1998). Es difícil integrar estos resultados ya que se han estudiado poblaciones de pacientes muy distintas (abarcando desde pacientes ambulatorios con enfermedad estable hasta moribundos). Algunos de estos estudios han valorado otros factores que podrían influir en el uso y la eficacia de los opioides, como son los efectos adversos, el género, la polifarmacia, la comorbilidad, el uso de estrategias no farmacológicas para aliviar el dolor y el uso de agentes quimioterápicos con efectos analgésicos. Resulta evidente la necesidad de investigar en todos los aspectos del dolor por cáncer en los ancianos.

Dolor crónico no maligno

Las diferencias de edad no están claras en la experiencia del dolor crónico no maligno. Aparte de informes ocasionales que asocian la edad avanzada con la intensidad del dolor (medida con VAS y NRS) disminuida (Turk et al 1995) o aumentada (Puder 1988), la mayor parte de estudios no han encontrado diferencias en relación con la edad (Benbow et al 1995, Middaugh et al 1988, Sorkin et al 1990. Es interesante constatar que los pacientes de edad avanzada obtienen puntuaciones más bajas del MPQ, respecto a los más jóvenes (Corran et al 1997, Lichtenberg et al 1984). De acuerdo con esto, estudios que emplean múltiples medidas de dolor en la misma muestra han encontrado que no hay diferencias de edad en la intensidad del dolor, pero sí puntuaciones del MPQ más bajas en los mayores respecto a los más jóvenes (Fig. 74.2; Gagliese & Melzack 1997a, 2003). Desgraciadamente, las conclusiones están limitadas por la gran variabilidad de los estudios transversales en los límites de edad, las características del paciente, las medidas empleadas para valorar el dolor, el tamaño de la muestra y el diseño del estudio. Sin embargo, en conjunto los resultados sugieren que las diferencias de edad en el dolor crónico es posible que sean menos evidentes cuando se usan medidas de intensidad que con el cuestionario del dolor de McGill (Fig. 74.2). Aunque las razones para la variabilidad de escala cruzada están por determinar, la evidencia sugiere que las personas ancianas con dolor crónico continúan refiriendo dolor significativo y síntomas asociados que interfieren con la calidad de vida diaria.

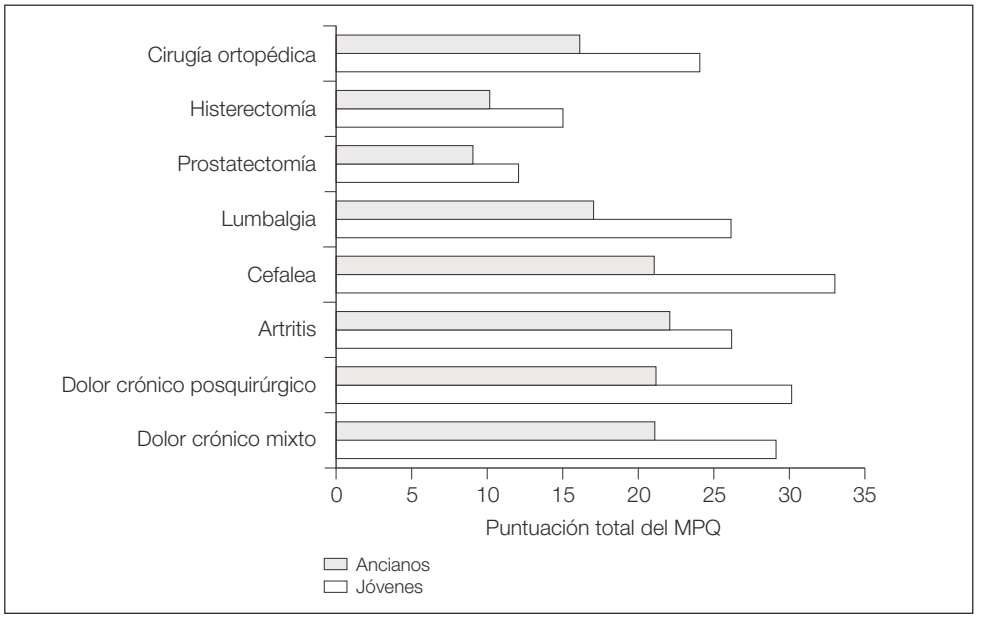


Fig. 74.2• Cuestionario del dolor de McGill: puntuaciones totales obtenidas por pacientes jóvenes y ancianos con dolor postoperatorio y crónico. Datos de Gagliese & Katz (2003), Gagliese & Melzack (2003), Gagliese et al (observaciones sin publicar).

La dimensión cognitiva del dolor crónico

Los factores cognitivos, incluso las ideas sobre el dolor y el uso de distintas estrategias para solucionarlo, se han asociado constantemente con la intensidad del dolor, la discapacidad y el distrés emocional (Weisenberg 1994). Se ha sugerido que algunas de las diferencias en relación con la edad en cuanto al dolor aumentan porque los ancianos creen que el dolor forma parte del envejecimiento. Esto les hace ser estoicos y reticentes a explicar los síntomas y buscar tratamiento (Yong et al 2001). Sin embargo, otros estudios muestran una proporción significativa de personas ancianas que no consideran al dolor como parte normal del envejecimiento (Brockopp et al 1996) ni presentan diferencias en relación con la edad respecto a las opiniones sobre el dolor (Gagliese & Melzack 1997c). Entre los pacientes de las clínicas del dolor, Strong et al (1992) no encontraron diferencias según la edad en la opinión sobre el dolor, pero Herda et al (1994) encontraron que una mayor edad estaba asociada con la creencia de que el dolor es una experiencia constante. Finalmente, no parecen haber diferencias relacionadas con la edad en las expectativas terapéuticas (Harkins & Price 1992), aceptación, cumplimiento o índices de abandono (Sorkin et al 1990), lo que sugiere que las personas ancianas que buscan tratamiento no creen que su dolor sea natural y deba tolerarse por ser consecuencia de la edad. Es posible que los ancianos que buscan tratamiento tengan concepciones diferentes sobre el dolor que aquellos que no lo solicitan. Esta distinción es importante y merece seria atención empírica. Los efectos cohorte y generacional influyen sin duda en las opiniones sobre los síntomas y la búsqueda de tratamiento, y debe tenerse en cuenta en la interpretación de estos resultados.

Las diferencias de edad también se han estudiado en otros aspectos de la dimensión cognitiva del dolor. Los pacientes ancianos muestran un *locus* de salud más externo que los jóvenes. Específicamente y en relación con los jóvenes, es más probable que los ancianos cedan el control de su salud a otros más preparados (Melding 1997), y que prefieran menos información y control sobre su atención sanitaria (Gagliese et al 2000). Estas diferencias de edad son muy sutiles y sus implicaciones en el tratamiento no han sido investigadas a fondo.

De forma parecida, se han observado diferencias sutiles en el uso de estrategias de afrontamiento. Resulta más probable que, en relación con los más jóvenes, los pacientes ancianos utilicen estrategias de afrontamiento como la oración y la adopción de actitudes catastrofistas (Keefe & Williams 1990), Sorkin et al 1990, Watkins et al 1999). Estas diferencias no son importantes. Es interesante observar que la intensidad del dolor puede ser un factor crítico. Mientras que las diferencias de edad pueden ser evidentes cuando el dolor está considerado entre leve y moderado, los más jóvenes y los más ancianos con dolor importante no difieren en el empleo de actitudes catastrofistas y de la oración (Watkins et al 1999). Además, la percepción de la efectividad de las estrategias de afrontamiento y de la capacidad para controlar el dolor no difieren entre los grupos de edad (Gagliese & Melzack 1997c, Keefe & Williams 1990). En conjunto, el patrón de estrategias de afrontamiento parece similar entre los grupos de edad (Sorkin et al 1990), aunque es necesario investigar más en el espectro total de los factores cognitivos importantes en la experiencia del dolor.

La dimensión afectiva del dolor crónico

Dolor y ansiedad

Las consecuencias afectivas del dolor crónico suelen conceptualizarse en términos de depresión, ansiedad o ambas. Está demostrado que los niveles de ansiedad no difieren entre pacientes jóvenes y ancianos (Gagliese & Melzack 2003, Middaugh et al 1988). Además, los ancianos con ansiedad se quejan de más dolor y más intenso que aquellos sin ansiedad (Casten et al 1995). Estos datos sugieren que, en los pacientes ancianos con dolor crónico, la ansiedad puede ser un problema importante que necesita valoración y tratamiento. El papel de la ansiedad específicamente ligada al dolor en la adaptación y afrontamiento no se ha establecido entre las personas ancianas con dolor crónico.

Dolor y depresión

Al igual que en los individuos más jóvenes (Fishbain et al 1997), en los ancianos existe una comorbilidad significativa de dolor y depresión. La prevalencia e intesidad de la depresión entre los pacientes con dolor crónico es similar entre los grupos de edad (Gagliese & Melzack 1997c, 2003, Sorkin et al 1990, Turk et al 1995). Es interesante constatar que Turk et al (1995) mostraron que la relación entre la intensidad del dolor y la depresión puede diferir entre los pacientes jóvenes y ancianos con dolor crónico. Aunque la relación entre estas variables está mediada por el control percibido de la vida y la magnitud en que el dolor interfiere con el funcionamiento en ambos grupos de edad, sólo en los pacientes ancianos puede ser significativa la relación entre depresión e intensidad del dolor. En los ancianos, no en los más jóvenes, los cambios en la intensidad del dolor pueden influir directamente en los niveles de depresión, y viceversa, independientemente de otros factores. Consistente con esta posibilidad, las personas añosas deprimidas muestran dolor más intenso y más quejas de dolor que las no deprimidas (Casten et al 1995). Además, los ancianos con dolor crónico obtienen puntuaciones superiores en las escalas de depresión a las de las personas sin dolor (Wang et al 1999, Williamson & Schulz 1992). En un estudio longitudinal reciente, el riesgo de desarrollar una depresión resultó tres veces superior en los ancianos con dolor que en los sin dolor (Geerlings et al 2002). Es interesante saber que la relación entre depresión y dolor es más consistente en los ancianos que en las ancianas (Geerlings et al 2002).

La diferenciación clínica de estos estados entre los ancianos puede ser difícil, ya que muchos de los síntomas habituales de depresión, como trastornos del sueño y del apetito, pueden formar parte del envejecimiento normal y pueden encontrarse presentaciones tanto del dolor como de la depresión (Parmelee 1997). Es importante que la sospecha de depresión no reduzca la necesidad de una valoración completa del dolor, incluyendo una valoración del estado psicológico. Tanto los médicos como los investigadores deben utilizar sólo escalas de valoración validadas para personas jóvenes y ancianas con dolor crónico (Gagliese 2001).

Dolor crónico y deterioro

Las diferencias según la edad relativas al dolor, discapacidad y adaptación no han recibido una atención empírica suficiente. Los pacientes jóvenes y ancianos con dolor crónico muestran niveles similares en la interferencia del dolor en las relaciones y actividades que realizan (Corran et al 1997, Sorkin et al 1990). Sin embargo, el deterioro relacionado con el dolor puede producir un mayor distrés emocional en los jóvenes que en los ancianos (Williamson & Schulz 1995).

Dolor crónico y edad avanzada (Forbes et al 1991) se asocian con un deterioro de las capacidades funcionales y de la realización de las actividades cotidianas. Los ancianos con dolor crónico refieren más discapacidad y trastornos de la vida diaria que los ancianos sin dolor (Scudds & Robertson 2000). Además, en estudios prospectivos el

dolor predecía una disminución de la fuerza muscular y del equilibrio, un aumento de la debilidad física, distrés emocional y la evitación de la actividad (Messier et al 2002, Rejeski et al 2001). Así, el dolor puede magnificar y acelerar la discapacidad y el declive funcional asociados con la edad.

Dolor y demencia

La relación entre la neurodegeneración secundaria a la demencia y la prevalencia, incidencia, intensidad y deterioro asociados con el dolor está recibiendo una atención creciente. El umbral de dolor experimental no difiere entre los ancianos con trastornos cognitivos y los ancianos sanos (Gibson et al 2001b). Sin embargo, en el marco clínico, la prevalencia e intensidad de las enfermedades dolorosas (Marzinski 1991, Scherder et al 1999) y la administración de analgésicos (Scherder & Bouma 2000) disminuyen al progresar la demencia (pero véase Chibnall & Tait 2001).

Se han propuesto muchos factores que posiblemente pueden contribuir a la disminución del dolor relacionada con la demencia. Se ha sugerido que entre los pacientes que pueden expresarse verbalmente, las alteraciones de la memoria y del lenguaje pueden crear confusión en la descripción del dolor no relacionado con cualquier cambio experimental real (Farrell et al 1966). Otros han propuesto que la neuropatología asociada con los cambios de la demencia modifica la experiencia del dolor (Scherder et al 2003). La dirección de estos cambios no es obvia. La lesión en diferentes áreas cerebrales se asocia tanto con incrementos como con disminuciones en la intensidad del dolor y su efecto (Melzack & Wall 1988). De acuerdo con ello, los diferentes tipos de demencia pueden asociarse con cambios específicos del dolor según el área de localización, la extensión y la etiología de la lesión cerebral (Scherder et al 2003). Hay pruebas preliminares de una asociación entre alteración cognitiva y cambios en las respuestas cerebrales a los estímulos nocivos (Benedetti et al 1999, Gibson et al 2001b); sin embargo, se necesita más investigación para valorar adecuadamente esta hipótesis.

Se han descrito respuestas alteradas del sistema nervioso autonómico a los estímulos dolorosos. Comparado con el anciano sin alteración cognitiva, los que tienen trastornos muestran unas respuestas limitadas de frecuencia cardíaca y tensión arterial al estímulo nocivo de intensidad media (Benedit et al 1999; Porter et al 1996, Rainero et al 2000). Con niveles más intensos de estímulo, las respuestas fisiológicas ya no difieren (Rainero et al 2000). Es interesante constatar que el anciano con alteración cognitiva muestra menos excitación en su respuesta al estímulo doloroso. En respuesta a los procedimientos dolorosos, la persona con alteración cognitiva muestra una expresividad facial aumentada (Porter et al 1996, Rainero et al 2000) y conductas de dolor más frecuentes (Feldt et al 1998) que los pacientes intactos. Esto puede estar en relación con una desinhibición conductual y emocional más que con una percepción del dolor *per se* (Porter et al 1996).

En conjunto, estos estudios sugieren que puede haber una miríada de factores involucrados en esta posible alteración del dolor en los pacientes ancianos con demencia. Actualmente, no hay pruebas suficientes para extraer conclusiones. Además, estos resultados deben interpretarse con mucha precaución, porque aún queda pendiente la identificación y el desarrollo de un protocolo válido y fiable para la valoración del dolor en este grupo de pacientes.

Solamente hay pruebas preliminares referentes al uso de escalas de autodescripción en personas con alteración cognitiva leve o moderada. No es infrecuente, pues, que muchos pacientes sean incapaces de completar estas medidas (Feldt et al 1998, Ferrell et al 1995, Hadjistavropoulos et al 1997). Para quienes son incapaces de responder, las anotaciones verbales y/o numéricas pueden ser completadas fácilmente con niveles aceptables de fiabilidad (Chibnall & Tait 2001).

A medida que la demencia progresa, la autodescripción resulta imposible, y es necesario basarse en la observación de las conductas entre el dolor o en las expresiones faciales. Clínicamente, se puede conseguir una información valiosa a partir de otros datos importantes (Werner et al 1998) o mediante la observación directa de la conducta (Weiner et al 1996), especialmente de los cambios bruscos de la conducta o de la actividad usual (Marzinski 1991). La cuantificación de estas conductas con fines de investigación constituye un reto. Se han elaborado diferentes listados de conductas del dolor (Feldt et al 1998, Hurley et al 1992), pero el rango completo de sus propiedades psicosomáticas está por establecer (Gagliese 2001). Un obstáculo para la elaboración de medidas conductuales estandarizadas es que las conductas del dolor y las expresiones faciales pueden ser muy idiosincrásicas en este grupo (Feldt et al 1998, Hadjistavropoulos et al 1997, Marzinski 1991, Porter et al 1996). Si bien los cambios en la actividad normal pueden ser evidentes para los cuidadores de este paciente, resultan más difíciles de identificar y cuantificar de forma que proporcionen datos importantes entre pacientes. Hasta la fecha, no queda claro qué conductas son más importantes para valorar el dolor, y de qué manera el cambio de conducta se modifica con la progresión de la demencia.

MANEJO DEL DOLOR EN EL ANCIANO

Muchas personas ancianas no reciben un tratamiento adecuado del dolor. Aproximadamente el 40-80% de los que viven en la comunidad (Pahor et al 1999, Woo et al 1994) y entre el 16-27% de los que viven en instituciones no reciben tratamiento de su dolor (Lichtenberg & McGrogan 1987, Roy & Thomas 1986). Curiosamente, una cuarta parte de los pacientes ancianos con cáncer que refieren diariamente dolor no reciben analgésicos (Bernabei et al 1998). Deben existir diferentes razones para ello, como un riesgo elevado de farmacoterapia, reticencia a prescribir analgésicos por miedo a la adicción, concepciones erróneas sobre la eficacia de estrategias no farmacológicas para tratar el dolor, y una reticencia a ofrecer tratamientos multidisciplinarios al anciano (véase el Cuadro 74.1 para principios generales del manejo del dolor en el anciano).

Cuadro 74.1• Recomendaciones para valorar y tratar el dolor en las personas ancianas

1. Preguntar siempre sobre el dolor
2. Insistir que el dolor no es parte normal del envejecimiento
3. Esperar presentaciones atípicas
4. Usar instrumentos para valorar el dolor apropiados para el nivel cognitivo del paciente
5. Valorar el distrés psicológico, la calidad de vida y la alteración funcional
6. Combinar intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, si es posible
7. Vigilar los efectos adversos
8. Involucrar a los familiares cuidadores
9. Repetir las valoraciones regularmente
10. Modificar el plan de tratamiento para optimizar la función y el alivio del dolor

Tratamiento farmacológico

La farmacoterapia es la estrategia de tratamiento del dolor más habitual (American Geriatric Society, AGS: Panel on Chronic Pain in Older Persons 1998), y es segura para el anciano si se utiliza bajo supervisión médica (Popp & Portenoy 1996). Sin embargo, está bien descrito que el anciano es más sensible que el joven a sufrir reacciones adversas a la mayor parte de fármacos analgésicos en dosis mucho menores (Popp & Portenoy 1996). Esto puede ser debido a los cambios en los índices de metabolismo y aclaramiento de los fármacos, asociados con la edad, que determinan cambios en la farmacocinética y farmacodinámica (Popp & Portenoy 1996). La AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons (1998) ha desarrollado normativas de práctica clínica detalladas que son aplicables en todos los casos de medicación analgésica. Estas normativas son consistentes con la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (1990) y apoyan el uso del paracetamol para el dolor leve o moderado, y el de opioides para el dolor moderado e intenso. Los antiinflamatorios no esteroideos y algunos analgésicos adyuvantes se asocian con un perfil de efectos secundarios más negativos, y deben utilizarse con cuidado. Para toda clase de fármacos, se aconseja comenzar con dosis bajas, y aumentarlas lentamente. Dado que la farmacoterapia requiere especial atención en este grupo, es importante reconocer que se dispone de modalidades terapéuticas alternativas, potencialmente más seguras, que incluyen tratamientos tanto físicos como psicológicos.

Tratamiento psicológico

Los trabajos que apoyan la eficacia de intervenciones psicológicas en el manejo del dolor crónico en el anciano son limitados, pero prometedores (Gagliese y Melzack 1997b). Por desgracia, muchos de los estudios disponibles son retrospectivos, no controlados y faltos de grupos comparativos apropiados. Sin embargo, el anciano parece beneficiarse de una terapia conductual-congitiva (Puder 1988), de relajación, de entrenamiento y retroalimentación (Nicholson & Blanchard 1993) y de terapia conductual (Miller & LeLieuvre 1982). En algunos de estos estudios, el anciano obtenía con el tratamiento beneficios comparables a los de los pacientes jóvenes (Middaugh et al 1998, Puder 1988), aunque se necesitan modificaciones en las intervenciones para maximizar el cumplimiento y los beneficios del tratamiento (Arena et al 1991). Estas modificaciones no se han comprobado en pacientes jóvenes y puede ser que se consigan los mismos beneficios a lo largo de la vida adulta (Gagliese & Melzack 1997b). Aunque se necesitan estudios controlados más rigurosos, parece que el paciente anciano con dolor crónico se beneficia de forma sustancial de las intervenciones psicológicas.

Tratamientos físicos

Los pacientes ancianos se benefician de intervenciones físicas como la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS), el masaje y la aplicación de calor y frío (Eisenberg et al 1993, Thorsteinsson 1987). Además, de estas estrategias pasivas hay pruebas considerables de que los pacientes ancianos con dolor crónico, especialmente los que tienen dolor musculoesquelético, obtienen gran beneficio del ejercicio regular (Ferrell et al 1997). Una ventaja adicional de estas modalidades terapéuticas es que tienen poco riesgo de efectos adversos si se realizan bajo la adecuada supervisión médica (AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons 1998).

Tratamiento multidisciplinario

Aunque el tratamiento multidisciplinario se reconoce como la regla de oro para los pacientes jóvenes (Flor et al 1992), los datos concernientes a los ancianos son escasos y contradictorios. Se ha sugerido que el anciano no puede acceder a este tratamiento (Harkins & Price 1992, Kee et al 1998). Sin embargo, la distribución de la edad de los pacientes remitidos a clínicas del dolor es consistente con la prevalencia de muchos de los trastornos dolorosos básicos y con la proporción de ancianos en la población general (Benbow et al 1995, Gagliese & Melzack 1997b). Por tanto, no está claro que el anciano se halle poco representado en estas clínicas. Es importante señalar que estos estudios no han encontrado diferencias relacionadas con la edad en los índices de expectativas (Harkins & Price 1992), aceptación, cumplimiento o abandono del tratamiento.

Aunque algunos estudios sugieren que la edad avanzada es un predictor de malos resultados después del tratamiento multidisciplinario del dolor (Graff-Radford & Naliboff 1988), también se ha observado que los ancianos pueden beneficiarse sustancialmente y de forma comparable a los pacientes más jóvenes (Cutler et al 1994, Middaugh et al 1988). Son necesarios más estudios para identificar a los pacientes ancianos que se pueden beneficiar de cada tipo de intervención. Hasta la fecha, no existe evidencia concluyente que sugiera que este tratamiento no sirva para los pacientes ancianos. De hecho, los posibles efectos adversos del dolor no tratado y/o de la polifarmacia sugieren que el tratamiento multidisciplinario debe tenerse en consideración para todos los pacientes geriátricos que sufren dolor significativo.

CONCLUSIONES

Actualmente, ha aumentado la atención empírica al dolor en los ancianos. Como resultado, se empieza a apreciar la complejidad de los patrones relacionados con la edad entre los distintos tipos de dolor y los diferentes grupos de personas ancianas. Ante esto, se hacen evidentes muchas direcciones para investigar en el futuro. Por ejemplo, los datos disponibles sugieren interacciones interesantes entre edad y género, un tema que necesita ser investigado. Otro tema importante es el dolor en los ancianos más vulnerables, esto es, aquellos con alteraciones cognitivas e incapaces de explicar su dolor verbalmente. Finalmente, se necesitan estudios longitudinales para empezar a identificar predictores del desarrollo de dolor crónico y su morbilidad consecuente. A pesar de que nuestros conocimientos tienen lagunas, está claro que no es normal que el dolor que interfiere con el funcionamiento forme parte del envejecimiento, y no debe ser aceptado como tal. Los futuros estudios quizá resuelvan pronto algunas inconsistencias que se explican en este capítulo. Este conocimiento será inestimable para el número cada vez mayor de personas ancianas y para sus cuidadores.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por las becas de los Canadian Institutes of Health Research (CIHR) y un CIHR New Investigator Award a LG.

Bibliografía

AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons 1998 The management of chronic pain in older persons. Journal of the American Geriatrics Society 46:635–651

Ambepitiya G B, Iyengar E N, Roberts M E 1993 Review: Silent exertional myocardial ischaemia and perception of angina in elderly people. Age and Ageing 22:302–307

Andersson H I, Ejlertsson G, Leden I et al 1993 Chronic pain in a geographically defined population: studies of differences in age, gender, social class and pain localization. Clinical Journal of Pain 9:174–182

Anderton B H 2002 Ageing of the brain. Mechanisms of Ageing and Development 123:811–817

Arena J G, Hannah S L, Bruno G M et al 1991 Electromyographic biofeedback training for tension headache in the elderly: a prospective study. Biofeedback and Self-Regulation 16:379–390

Baldwin M L, Johnson W G, Butler R J 1996 The error of using returns-to-work to measure the outcomes of health care. American Journal of Industrial Medicine 29:632–641

Bellville J W, Forrest W H, Miller E et al 1971 Influence of age on pain relief from analgesics. Journal of the American Medical Association 217:1835–1841

Benbow S J, Cossins L, Bowsher D 1995 A comparison of young and elderly patients attending a regional pain centre. The Pain Clinic 8:323–332

Benedetti F, Vighetti S, Ricco C et al 1999 Pain threshold and tolerance in Alzheimer's disease. Pain 80:377–382

Bernabei R, Gambassi G, Lapane K et al 1998 Management of pain in elderly patients with cancer. SAGE (Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology) Study Group. Journal of the American Medical Association 279:1877–1882

Besne I, Descombes C, Breton L 2002 Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis. Archives of Dermatology 138:1445–1450

Birren J E, Schapiro H B, Miller J H 1950 The effect of salicylate upon pain sensitivity. Journal of Pharmacological and Experimental Therapy 100:67–71

Brattberg G, Parker M G, Thorslund M 1997 A longitudinal study of pain: reported pain from middle age to old age. Clinical Journal of Pain 13:144–149

Brockopp D, Warden S, Colclough G et al 1996 Elderly people's knowledge of and attitudes to pain management. British Journal of Nursing 5:556–562

Casten R J, Parmelee P A, Kleban M H et al 1995 The relationships among anxiety, depression, and pain in a geriatric institutionalized sample. Pain 61:271–276

Chakour M C, Gibson S J, Bradbeer M et al 1996 The effect of age on A delta- and C-fibre thermal pain perception. Pain 64:143–152

Chapman W P, Jones C M 1944 Variations in cutaneous and visceral pain sensitivity in normal subjects. Journal of Clinical Investigation 23:81–91

Chibnall J T, Tait R C 2001 Pain assessment in cognitively impaired and unimpaired older adults: a comparison of four scales. Pain 92:173–186

Clark C W M, Mehl L 1971 Thermal pain: a sensory decision theory analysis of the effect of age and sex on the various response criteria and 50% pain threshold. Journal of Abnormal Psychology 78:201–212

Cleeland C S, Gonin R, Hatfield A K et al 1994 Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. New England Journal of Medicine 330:592–596

Collins L G, Stone L A 1966 Pain sensitivity, age and activity level in chronic schizophrenics and in normals. British Journal of Psychiatry 112:33–35

Cooper G S, Shlaes D M, Salata R A 1994 Intraabdominal infection: differences in presentation and outcome between younger patients and the elderly. Clinical Infectious Diseases 19:146–148

Coppola R, Gracely R H 1983 Where is the noise in SDT pain assessment? Pain 17:257–266

Corran T M, Farrell M J, Helme R D et al 1997 The classification of patients with chronic pain: age as a contributing factor. Clinical Journal of Pain 13:207–214

Crook J, Rideout E, Browne G 1984 The prevalence of pain complaints in a general population. Pain 18:299–314

Crutcher K A 2002 Aging and neuronal plasticity: lessons from a model. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 96:25–32

Cutler R B, Fishbain D A, Rosomoff R S et al 1994 Outcomes in treatment of pain in geriatric and younger age groups. Archives of Physical and Medical Rehabilitation 75:457–464

de Zwart B C H, Broersen J P J, Frings-Dresen M H W et al 1997 Musculoskeletal complaints in the Netherlands in relation to age, gender and physically demanding work. International Archives of Occupational and Environmental Health 70:352–360

Doubell T P, Mannion R J, Woolf C J 1999 The dorsal horn: state-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain, 4th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 165–181

Duggleby W, Lander J 1994 Cognitive status and postoperative pain: older adults. Journal of Pain and Symptom Management 9:19–27

Dworkin R H 1997 Which individuals with acute pain are most likely to develop a chronic pain syndrome? Pain Forum 6:127–136

Edwards R R, Fillingim R B 2001a Age-associated differences in responses to noxious stimuli. Journals of Gerontology 56:M180–M185

Edwards R R, Fillingim R B 2001b Effects of age on temporal summation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. Journal of Pain 2:307–317

Edwards R R, Fillingim R B, Ness T J 2003 Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. Pain 101:155–165

Egbert A M, Parks L H, Short L M et al 1990 Randomized trial of postoperative patient-controlled analgesia vs. intramuscular narcotics in frail elderly men. Archives of Internal Medicine 150:1897–1903

Eisenberg D M, Kessler R C, Foster C 1993 Unconventional medicine in the United States: prevalence, costs and patterns of use. New England Journal of Medicine 328:246–252

Farrell M J, Katz B, Helme R D 1996 The impact of dementia on the pain experience. Pain 67:7–15

Feldt K S, Ryden M B, Miles S 1998 Treatment of pain in cognitively impaired compared with cognitively intact older patients with hip-fracture. Journal of the American Geriatrics Society 46:1079–1085

Ferrell B A 1996 Overview of aging and pain. In: Ferrell B R, Ferrell B A (eds) Pain in the elderly. IASP Press, Seattle, p 1–10

Ferrell B A, Ferrell B R, Osterweil D 1990 Pain in the nursing home. Journal of the American Geriatrics Society 38:409–414

Ferrell B A, Ferrell B R, Rivera L 1995 Pain in cognitively impaired nursing home residents. Journal of Pain and Symptom Management 10:591–598

Ferrell B A, Josephson K R, Pollan A M et al 1997 A randomized trial of walking versus physical methods for chronic pain management. Aging Clinical and Experimental Research 9:99–105

Ferrell B R, Ferrell B A, Ahn C et al 1994 Pain management for elderly patients with cancer at home. Cancer 74:2139–2146

Fishbain D A, Cutler R B, Rosomoff H L et al 1997 Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. Clinical Journal of Pain 13:116–137

Flor H, Fydrich T, Turk D C 1992 Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers: a meta-analytic review. Pain 49:221–230

Forbes W F, Hatward L M, Agwani N 1991 Factors associated with the prevalence of various self-reported impairments among older people residing in the community. Canadian Journal of Public Health 82:240–244

Gagliese L 2001 Assessment of pain in the elderly. In: Turk D C, Melzack R (eds) Handbook of pain assessment. Guilford Press, New York, p 119–133

Gagliese L, Katz J 2003 Age differences in postoperative pain are scale dependent: a comparison of measures of pain intensity and quality in younger and older surgical patients. Pain 103:11–20

Gagliese L, Melzack R 1997a Age differences in the quality of chronic pain: a preliminary study. Pain Research and Management 2:157–162

Gagliese L, Melzack R 1997b Chronic pain in elderly people. Pain 70:3–14

Gagliese L, Melzack R 1997c Lack of evidence for age differences in pain beliefs. Pain Research and Management 2:19–28

Gagliese L, Melzack R 2000 Age differences in nociception and pain behaviours in the rat. Neuroscience and Biobehavioural Reviews 24:843–854

Gagliese L, Melzack R 2003 Age-related differences in the qualities but not the intensity of chronic pain. Pain 104:597–608

Gagliese L, Jackson M, Ritvo P et al 2000 Age is not an impediment to effective use of patient controlled analgesia by surgical patients. Anesthesiology 93:601–610

Geerlings S W, Twisk J W R, Beekman A T F et al 2002 Longitudinal relationship between pain and depression in older adults: sex, age and physical disability. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology 37:23–30

Gibson S J, Gorman M M, Helme R D 1991 Assessment of pain in the elderly using event-related cerebral potentials. In: Bond M R, Charlton J E, Woolf C J (eds) Proceedings of the Sixth World Congress on Pain. Elsevier, New York, p 527–533

Gibson S J, Katz B, Corran T M et al 1994 Pain in older persons. Disability and Rehabilitation 16:127–139

Gibson S J, Helme R D, Galicia-Castillo M C et al 2001a Age-related differences in pain perception and report. Clinics in Geriatric Medicine 17:433–456, v–vi

Gibson S J, Voukelatos X, Ames D et al 2001b An examination of pain perception and cerebral event-related potentials following carbon dioxide laser stimulation in patients with Alzheimer's disease and age-matched control volunteers. Pain Research and Management 6:126–132

Given C W, Given B, Azzouz F et al 2001 Predictors of pain and fatigue in the year following diagnosis among elderly cancer patients. Journal of Pain and Symptom Management 21:456–466

Graff-Radford S B, Naliboff B D 1988 Age predicts treatment outcome in postherpetic neuralgia. Clinical Journal of Pain 4:1–4

Hadjistavropoulos T, Craig K D, Martin N et al 1997 Toward a research outcome measure of pain in frail elderly in chronic care. The Pain Clinic 10:71–79

Hall K R L, Stride E 1954 The varying response to pain in psychiatric disorders: a study in abnormal psychology. British Journal of Medical Psychology 27:48–60

Hardy J D, Wolff H G, Goodell H 1943 The pain threshold in man. American Journal of Psychiatry 99:744–751

Harkins S W 1977 Age and sex differences in pain perception. In: Anderson B M (ed) Pain in the trigeminal region. Elsevier, Amsterdam

Harkins S W, Chapman C R 1976 Detection and decision factors in pain perception in young and elderly men. Pain 2:253–264

Harkins S W, Chapman C R 1977 The perception of induced dental pain in young and elderly women. Journals of Gerontology 32:428–435

Harkins S W, Price D D 1992 Assessment of pain in the elderly. In: Turk D C, Melzack R (eds) Handbook of pain assessment. Guilford Press, New York, p 315–331

Harkins S W, Price D D, Martelli M 1986 Effects of age on pain perception: thermonociception. Journals of Gerontology 41:58–63

Harkins S W, Davis M D, Bush F M et al 1996 Suppression of first pain and slow temporal summation of second pain in relation to age. Journals of Gerontology: Medical Sciences 51A:M260–M265

Heft M W, Cooper B Y, O'Brien K K et al 1996 Aging effects on the perception of noxious and non-noxious thermal stimuli applied to the face. Aging Clinical and Experimental Research 8:35–41

Hellsing A L, Linton S J, Kalvemark M 1994 A prospective study of patients with acute back and neck pain in Sweden. Physical Therapy 74:116–124

Helme R D, Gibson S J 1999 Pain in older people. In: Crombie I K, Croft P R, Linton S J et al (eds) Epidemiology of pain. IASP Press, Seattle, p 103–112

Herda C A, Siegeris K, Balser H 1994 The pain beliefs and perception inventory: further evidence for a 4-factor structure. Pain 57:85–90

Herr K, Mobily P 1993 Comparison of selected pain assessment tools for use with the elderly. Applied Nursing Research 6:39–46

Hilton D, Iman N, Burke G J et al 2001 Absence of abdominal pain in older persons with endoscopic ulcers: a prospective study. American Journal of Gastroenterology 96:380–384
Horch K, Hardy M, Jimenez S et al 1992 An automated tactile tester for evaluation of cutaneous sensibility. Journal of Hand Surgery 17A:829–837
Hurley A C, Volicer B J, Hanrahan P A et al 1992 Assessment of discomfort in advanced Alzheimer patients. Research in Nursing and Health 15:369–377
Jensen M P, Karoly P, Braver S 1986 The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. Pain 27:117–126
Jess P, Jess T, Beck H et al 1998 Neuroticism in relation to recovery and persisting pain after laparoscopic cholecystectomy. Scandinavian Journal of Gastroenterology 33:550–553
Kee W G, Middaugh S J, Redpath S et al 1998 Age as a factor in admission to chronic pain rehabilitation. Clinical Journal of Pain 14:121–128
Keefe F J, Williams D A 1990 A comparison of coping strategies in chronic pain patients in different age groups. Journals of Gerontology: Psychological Sciences 45:161–165
Keita H, Geachan N, Dahmani S et al 2003 Comparison between patient-controlled analgesia and subcutaneous morphine in elderly patients after total hip replacement. British Journal of Anaesthesia 90:53–57
Kenshalo D R 1986 Somesthetic sensitivity in young and elderly humans. Journals of Gerontology 41:732–742
Lasch H, Castell D O, Castell J A 1997 Evidence for diminished visceral pain with aging: studies using graded intraesophageal balloon distension. American Journal of Physiology 272:G1–G3
Lautenbacher S, Strian F 1991 Similarities in age differences in heat pain perception and thermal sensitivity. Functional Neurology 6:129–135
Lehmann K A 1991 Patient-controlled intravenous analgesia for postoperative pain relief. In: Max M, Portenoy R, Laska E (eds) Advances in pain research and therapy, Vol 18. Raven Press, New York, p 481–505
LeResche L 1999 Gender considerations in the epidemiology of chronic pain. In: Crombie I K, Croft P R, Linton S J et al (eds) Epidemiology of pain. IASP Press, Seattle, p 43–52
Lichtenberg P A, McGrogan A J 1987 Chronic pain in elderly psychiatric inpatients. Clinical Biofeedback and Health 10:3–7
Lichtenberg P A, Skehan M W, Swensen C H 1984 The role of personality, recent life stress and arthritic severity in predicting pain. Journal of Psychosomatic Research 28:231–236
Lipton R B, Pfeffer D, Newman L C et al 1993 Headaches in the elderly. Journal of Pain and Symptom Management 8:87–97
Macintyre P E, Jarvis D A 1995 Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. Pain 64:357–364
Marzinski L R 1991 The tragedy of dementia: clinically assessing pain in the confused, nonverbal elderly. Journal of Gerontological Nursing 17:25–28
Mehta R H, Rathore S S, Radford M J et al 2001 Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. Journal of the American College of Cardiology 38:736–741
Melding P S 1997 Coping with pain in old age. In: Mostofsky D I, Lomranz J (eds) Handbook of pain and aging. Plenum Press, New York, p 167–184
Melzack R 1975 The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain 1:277–299
Melzack R 1987 The short-form McGill Pain Questionnaire. Pain 30:191–197
Melzack R, Wall P D 1988 The challenge of pain. Penguin Books, London
Melzack R, Abbott F V, Zackon W et al 1987 Pain on a surgical ward: a survey of the duration and intensity of pain and the effectiveness of medication. Pain 29:67–72
Messier S P, Glasser J L, Ettinger W H et al 2002 Declines in strength and balance in older adults with chronic knee pain: a 30-month longitudinal, observational study. Arthritis and Rheumatism: Arthritis Care and Research 47:141–148
Middaugh S J, Levin R B, Kee W G et al 1988 Chronic pain: its treatment in geriatric and younger patients. Archives of Physical and Medical Rehabilitation 69:1021–1025
Miller C, LeLieuvre R B 1982 A method to reduce chronic pain in elderly nursing home residents. Gerontologist 22:314–317
Morisawa Y 1998 Morphological study of mechanoreceptors on the coracoacromial ligament. Journal of Orthopaedic Science 3:102–110
Morris J N, Mor V, Goldberg R J et al 1986 The effect of treatment setting and patient characteristics on pain in terminal cancer patients: a report from the National Hospice Study. Journal of Chronic Diseases 39:27–35
Mumford J M 1965 Pain perception threshold and adaptation of normal human teeth. Archives of Oral Biology 10:957–968
Mumford J M 1968 Pain perception in man on electrically stimulating the teeth. In: Soulairac A, Cahn J, Charpentier J (eds) Pain. Academic Press, London, p 224–229
National Cancer Institute of Canada 2002 Canadian cancer statistics 2002. National Cancer Institute of Canada, Toronto
Neri M, Agazzani E 1984 Aging and right–left asymmetry in experimental pain measurement. Pain 19:43–48
Nicholson N L, Blanchard E B 1993 A controlled evaluation of behavioral treatment of chronic headache in the elderly. Behaviour Therapy 24:395–408
Novak J C, Lovell J A, Stuesse S L et al 1999 Aging and neuropathic pain. Brain Research 833:308–310
Oberle K, Paul P, Wry J et al 1990 Pain anxiety and analgesics: a comparative study of elderly and younger surgical patients. Canadian Journal of Aging 9:13–22
Pahor M, Guralnik J M, Wan J Y et al 1999 Lower body osteoarticular pain and dose of analgesic medications in older disabled women: the Women's Health and Aging Study. American Journal of Public Health 89:930–934
Parkhouse N, Le Quesne P M 1988 Quantitative objective assessment of peripheral nociceptive C-fibre function. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 51:28–34
Parmelee P A 1997 Pain and psychological function in late life. In: Lomranz J, Mostofsky D I (eds) Handbook of pain and aging. Plenum Press, New York, p 207–226
Pasero C L, McCaffery M 1996 Managing postoperative pain in the elderly. American Journal of Nursing 96:38–45
Popp B, Portenoy R K 1996 Management of chronic pain in the elderly: pharmacology of opioids and other analgesic drugs. In: Ferrell B R, Ferrell B A (eds) Pain in the elderly. IASP Press, Seattle, p 21–34
Porter F L, Malhorta K M, Wolf C M et al 1996 Dementia and the response to pain in the elderly. Pain 68:413–421
Procacci P, Bozza G, Buzzelli G et al 1970 The cutaneous pricking pain threshold in old age. Gerontological Clinics 12:213–218
Puder R S 1988 Age analysis of cognitive–behavioral group therapy for chronic pain outpatients. Psychological Aging 3:204–207
Rainero I, Vighetti S, Bergamasco B et al 2000 Autonomic responses and pain perception in Alzheimer's disease. European Journal of Pain 4:267–274
Rejeski W J, Miller M E, Foy C et al 2001 Self-efficacy and the progression of functional limitations and self-reported disability in older adults with knee pain. Journal of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences 56:S261–265
Rosen S D, Paulesu E, Nihoyannopoulos P et al 1996 Silent ischemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia. Annals of Internal Medicine 124:939–949
Roy R, Thomas M 1986 A survey of chronic pain in an elderly population. Canadian Family Physician 32:513–516
Scapa E, Horowitz M, Avtalion J et al 1992 Appreciation of pain in the elderly. Israel Journal of Medical Science 28:94–96
Scherder E J, Bouma A 2000 Acute versus chronic pain experience in Alzheimer's disease: a new questionnaire. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 11:11–16
Scherder E, Bouma A, Borkent M et al 1999 Alzheimer patients report less pain intensity and pain affect than non-demented elderly. Psychiatry 62:265–272
Scherder E J, Sergeant J A, Swaab D F et al 2003 Pain processing in dementia and its relation to neuropathology. Lancet Neurology 2:677–686
Schludermann E, Zubek J P 1962 Effect of age on pain sensitivity. Perceptual and Motor Skills 14:295–301
Schumacher G A, Goodell H, Hardy J D et al 1940 Uniformity of the pain threshold in man. Science 92:110–112
Scudds R J, Robertson J M 2000 Pain factors associated with physical disability in a sample of community-dwelling senior citizens. Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences 55:M393–399
Sherman E D, Robillard E 1960 Sensitivity to pain in the aged. Canadian Medical Association Journal 38:944–947
Sigurdsson E, Thorgeirsson G, Sigvaldason H et al 1995 Unrecognized myocardial infarction: epidemiology, clinical characteristics, and the prognostic role of angina pectoris. Annals of Internal Medicine 122:96–102
Sorkin B A, Rudy T E, Hanlon R B et al 1990 Chronic pain in old and young patients: differences appear less important than similarities. Journals of Gerontology: Psychological Sciences 45:64–68
Stein W M, Miech R P 1993 Cancer pain in the elderly hospice patient. Journal of Pain and Symptom Management 8:474–482
Sternbach R A 1986 Survey of pain in the United States: the Nuprin pain report. Clinical Journal of Pain 2:49–53
Strong J, Ashton R, Chant D 1992 The measurement of attitudes towards and beliefs about pain. Pain 48:227–236
Thorsteinsson G 1987 Chronic pain: use of TENS in the elderly. Gerontology 42:75–82
Tremblay N 1994 Douleurs du vieillard: revue des connaissances actuelles. In: Roy D J, Rapin C H (eds) Collection amaryllis. Les annales de soins palliatifs. Monographie II: Douleur et antalgie. Institute de Recherche Clinique de Montreal, Montreal, p 99–112
Tresch D D 1998 Management of the older patient with acute myocardial infarction: difference in clinical presentations between older and younger patients. Journal of the American Geriatrics Society 46:1157–1162
Tucker M A, Andrew M F, Ogle S et al 1989 Age-associated change in pain threshold measured by transcutaneous neuronal electrical stimulation. Age and Ageing 18:241–246
Turk D C 1997 The role of demographic and psychosocial factors in transition from acute to chronic pain. In: Jensen T S, Turner J A, Wiesenfeld-Hallin Z (eds) Proceedings of the 8th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle, p 185–214
Turk D C, Okifuji A, Scharff L 1995 Chronic pain and depression: role of perceived impact and perceived control in different age cohorts. Pain 61:93–101
Valkenburg H A 1988 Epidemiological considerations of the geriatric population. Gerontology 34(Suppl 1):2–10
Vigano A, Bruera E, Suarez-Almazor M E 1998 Age, pain intensity, and opioid dose in patients with advanced cancer. Cancer 83:1244–1250
Walsh N E, Schoenfeld L, Ramamurthy S et al 1989 Normative model for cold pressor test. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 68:6–11
Wang S J, Liu H C, Fuh J L et al 1999 Comorbidity of headaches and depression in the elderly. Pain 82:239–243
Washington L L, Gibson S J, Helme R D 2000 Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers. Pain 89:89–96
Watkins K W, Shifren K, Park D C et al 1999 Age, pain, and coping with rheumatoid arthritis. Pain 82:217–228
Weiner D, Peiper C, McConnell E et al 1996 Pain measurement in elders with chronic low back pain: traditional and alternative approaches. Pain 67:461–467
Weisenberg M 1994 Cognitive aspects of pain. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain, 3rd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 275–289

Werner P, Cohen-Mansfield J, Watson V et al 1998 Pain in participants of adult day care centers: assessment by different raters. Journal of Pain and Symptom Management 15:8–17

White C L, LeFort S M, Amsel R et al 1997 Predictors of the development of chronic pain. Research in Nursing and Health 20:309–318

Williamson G M, Schulz R 1992 Pain activity restriction and symptoms of depression among community-residing elderly adults. Journal of Gerontology 47:367–372

Williamson G M, Schulz R 1995 Activity restriction mediates the association between pain and depressed affect: a study of younger and older adult cancer patients. Psychological Aging 10:369–378

Woo J, Ho S C, Lau J et al 1994 Musculoskeletal complaints and associated consequences in elderly Chinese aged 70 and over. Journal of Rheumatology 21:1927–1931

Woodrow K M, Friedman G D, Siegelaub A B et al 1972 Pain tolerance: differences according to age, sex and race. Psychosomatic Medicine 34:548–556

World Health Organization 1990 Cancer pain relief and palliative care. WHO Technical Report Series 804. WHO, Geneva

Yaar M, Eller M S, Gilchrest B A 2002 Fifty years of skin aging. Journal of Investigative Dermatology 7:51–58

Yong H H, Gibson S J, Horne D J et al 2001 Development of a pain attitudes questionnaire to assess stoicism and cautiousness for possible age differences. Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences 56:279–284

Zheng Z, Gibson S J, Khalil Z et al 2000 Age-related differences in the time course of capsaicin-induced hyperalgesia. Pain 85:51–58

CAPÍTULO 75

Diferencias de sexo y género en el dolor y en su alivio

Anita Holdcroft y Karen J. Berkley

Resumen

En la década pasada se ha acumulado cierta evidencia sobre las diferencias de sexo y género en el dolor y en su alivio. Estimaciones de prevalencia de la enfermedad, estudios epidemiológicos y la investigación psicofísica continúan mostrando que el problema del dolor es mayor, más variado y más variable en las mujeres que en los hombres, y que los hombres pueden infravalorar el dolor. Además, algunas enfermedades dolorosas se expresan de forma diferente entre hombres y mujeres, y ciertos tratamientos (fármacos, somáticos o situacionales) tienen una mayor eficacia en un sexo que en el otro. Está cada vez más claro que los factores interactivos genéticos, fisiológicos, anatómicos, neurales, hormonales, psicológicos, de estilo de vida y socioculturales contribuyen a estas diferencias a lo largo de la vida de cada individuo. Aunque los gobiernos y las agencias de investigación científica se han percatado de la importancia de las diferencias de sexo y género no sólo para la salud sino también para la economía sanitaria, las diferencias todavía no están totalmente reconocidas por los sistemas sanitarios en todos los países. Sin embargo, esta situación está mejorando rápidamente, ya que la inclusión de los términos sexo y género aumenta no sólo en el ámbito de la investigación básica y clínica sino también en las historias clínicas de dolor, el desarrollo de fármacos y los ensayos clínicos.

INTRODUCCIÓN

> El sexo importa. El sexo, es decir, ser hombre o mujer, es una variable humana básica que hay que tomar en consideración cuando se diseñan y analizan estudios en todas las áreas y a todos los niveles de investigación biomédica y relacionada con la salud... [Además] el estudio de las diferencias de sexo se ha convertido en una ciencia madura. Actualmente existen suficientes conocimientos... que permitan plantear una hipótesis. El próximo paso es pasar de lo descriptivo a lo experimental...
> (Wizemann & Pardue 2001, p. 3)

Así concluyó un comité del Institute of Medicine de la National Academy of Sciences de EE.UU. en el año 2000, al que se le encargó un informe sobre el tema *Interpretación de la biología del sexo y las diferencias de género*.

El campo del dolor está claramente por delante del resto de la comunidad biomédica. Cuando en 1998 se escribió nuestro capítulo previo, mucho antes del informe del Institute of Medicine, ya se habían publicado varias revisiones sobre el tema del sexo y las diferencias de género en el dolor (p. ej., Berkley 1997, Riley et al 1998, Unruh 1996). Desde entonces, se ha hecho mucho trabajo, como por ejemplo: la creación de un vigoroso Special Interest Group on Sex and Gender and Pain de la International Association for the Study of Pain (Holdcroft 2002a) y la publicación de más de 300 trabajos científicos en la literatura biomédica; la edición de un libro con revisiones que tratan de las diferencias de sexo en diferentes temas clínicos y en investigaciones básicas del dolor (Fillingim 2000), y finalmente, revisiones de subtemas especiales, como analgesia (Craft 2003a, b), epidemiología del uso de analgésicos (Isacson & Bingefors 2002), anestesia (Ciccone & Holdcroft 1999, Holdcroft 2002b, Pleym et al 2003), dolor musculoesquelético (Rollman y Lautenbacher 2001), y síntomas del dolor visceral asociados con los episodios coronarios agudos (Devon & Zerwic 2002). Además, los estudios se dirigen hacia temas más complejos, como las interacciones entre las diferencias sexuales y de edad (Riley & Gilbert 2001), los factores interactivos del sexo, dolor, ansiedad y cognición (Keogh & Mansoor 2001, Keogh & Cochrane 2002), y el impacto de factores socioculturales en las diferencias sexuales del dolor (Edwards et al 2001a, b, Myers et al 2003, Riley et al 2002, Sheffield et al 2000, Wise et al 2002).

En el presente capítulo se pone al día la información referente a las diferencias existentes, a los posibles mecanismos subyacentes, a la aplicabilidad clínica de esta información sobre el diagnóstico y el tratamiento, a las implicaciones de estos hallazgos en la política y en la economía sanitaria y, finalmente, a las direcciones futuras.

SEXO Y GÉNERO

Una de las conclusiones más importantes del Institute of Medicine concierne al uso de los términos *sexo* y *género*. Aunque existe mucha controversia, las siguientes definiciones parecen haber alcanzado el mayor consenso. Así, *sexo* se define como «la clasificación de las cosas vivientes, generalmente como masculino o femenino, según sus órganos y funciones reproductoras asignadas por el complemento cromosómico», mientras que *género* se define como una «autorrepresentación de la persona como masculino o femenino, o cómo esta persona es tratada por las instituciones sociales basándose en su presentación individual de género» (Wizemann & Pardue 2001, p. 13).

Estas definiciones parecen implicar una dicotomía en los factores subyacentes a las diferencias masculino-femenino debidas, por un lado, a mecanismos genéticos, moleculares, celulares y fisiológicos (diferencias sexuales) frente a los que se deben, por otro lado, a mecanismos psicológicos, medioambientales y socioculturales (diferencias de género). Sin embargo, esta dicotomía carece de significado, porque los factores sexo y género interactúan, se influyen entre sí y cambian a lo largo de toda la vida (Fig. 75.1).

Reconocer las diferencias interactivas entre sexo y género ayuda a mejorar nuestra comprensión de los múltiples factores que pueden contribuir a circunstancias específicas del dolor, e informan y mejoran de esta forma el diagnóstico clínico y el tratamiento. Por ejemplo, hay diferencias masculino-femeninas en la presentación de los síntomas del síndrome de colon irritable (SCI); las mujeres describen más estreñimiento, hinchazón abdominal, otros síntomas gastrointestinales y episodios más prolongados de dolor que los hombres (Heitkemper et al 2003b). Estas diferencias no pueden explicarse completamente por diferencias de *sexo* en algún aspecto de la función gastrointestinal, como el tiempo de tránsito o las hor-

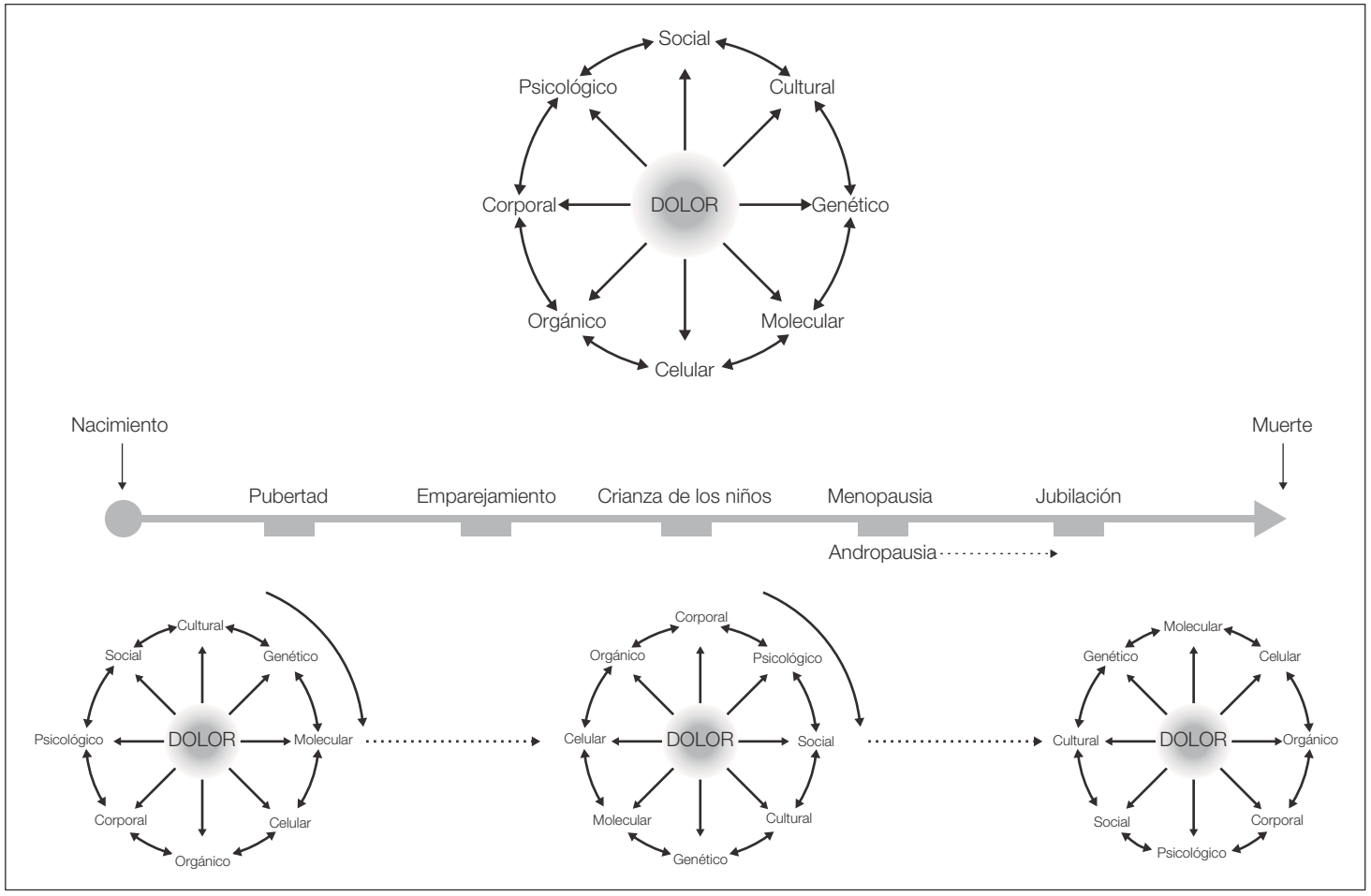


Fig. 75.1•Conceptualización de los factores dinámicos interactivos que pueden influir en el dolor a lo largo de la vida de hombres y mujeres. Un dibujo tridimensional representa el enfoque multifacético de la sensación de dolor, como el de los factores predominantes que pueden cambiar a medida que varía la sensación de dolor o evolucionar en el tiempo. Este concepto tiene por objeto eliminar la dicotomía, ilustrando que en diferentes períodos de la vida, la importancia de ciertos factores puede aumentar o disminuir el dolor, y que la representación global de estos hechos determinará los resultados y la respuesta al dolor.

monas (Heitkemper et al 2003a, b), o por diferencias de *género* en las conductas, como el mayor uso por parte de las mujeres de analgésicos sin necesidad de receta que tienen efectos colaterales gastrointestinales, o bien por el vocabulario utilizado. La explicación probablemente resida en una interacción de combinaciones de estos factores dinámicos de sexo y género. Conociendo esto, es posible informar sobre el diagnóstico y sugerir múltiples ideas para la investigación en el futuro y para el tratamiento del SCI tanto en hombres como en mujeres.

¿CUÁLES SON LAS DIFERENCIAS ENTRE EL DOLOR Y SU ALIVIO?

A continuación se expone la evidencia actual derivada de tres tipos de investigaciones (epidemiológicas, psicofísicas y terapéuticas) acerca de las características de las diferencias hombre-mujer en el dolor humano y en su alivio. Se considerarán los mecanismos que contribuyen a estas diferencias.

Epidemiología y prevalencia del sexo en las enfermedades con dolor

Como muestra el Cuadro 75.1, son más las enfermedades con dolor que tienen una prevalencia femenina documentada que las de prevalencia masculina, especialmente las de cabeza y cuello, de origen musculoesquelético o visceral, y de etiología autoinmune. Además, para otros tipos de dolor (como los que no asociados a una determinada enfermedad), los estudios epidemiológicos revelan constantemente que las mujeres muestran niveles de dolor más intenso, dolor más frecuente, y dolor en más zonas del cuerpo y de una duración más prolongada, en comparación con los hombres (Berkley 1997, Dao & LeResche 2000, Isacson & Bingefors 2002, Unruh 1996).

La prevalencia superior en las mujeres puede explicarse en parte por los problemas femeninos específicos que se producen durante una gran parte de la vida de la mujer (p. ej., situaciones ginecológicas u obstétricas) en relación a los trastornos específicos del hombre (p. ej., cáncer de próstata) durante su vida y por el hecho de que las mujeres viven más años que los hombres. En cuanto al resto, las diferencias no son tan amplias como parecen ser. Primero, los patrones globales de prevalencia en ambos sexos para muchas clases de dolor (tales como síndrome temporomandibular, fibromialgia, migraña y dolores torácicos, gastrointestinales, abdominales, de espalda y articulares) cambian a lo largo de la vida. Así, el índice de prevalencia de sexo para algunas enfermedades dolorosas cambia con la edad, e incluso llega a desaparecer (LeResche 2000, Payne 2003). Otras influencias que pueden sesgar las estimaciones de diferencias de sexo son diferencias de sexo en los síntomas y signos de algunas enfermedades, como SCI, apendicitis aguda,

Cuadro 75.1• Prevalencia del sexo en algunas enfermedades dolorosas con índices de sexo registrados, cuando estaban disponibles[a]

Cabeza y cuello

Prevalencia femenina (mujer:hombre)
- Cefalea (general o específica): de origen cervical (historia de lesión de cuello), cefalea tensional crónica, migraña con aura, cefalea pospunción dural
- Odontalgia atípica (2:1)
- Quemazón de boca (lengua)
- Carotidinia
- Hemicrania paroxística crónica
- Neuralgia occipital
- Odontalgia (sin patología)
- Arteritis temporal
- Síndrome temporomandibular
- Neuralgia del trigémino (tic doloroso) (2:1)

Prevalencia masculina
- Cefalea (específica): cefalea en racimos, migraña, con y sin aura, postraumática
- Síndrome paratrigeminal (síndrome de Raeder) (> 10:1)
- Neuralgia postherpética del trigémino

Extremidades

Prevalencia femenina (mujer:hombre)
- Síndrome del túnel carpiano (5:1)
- Sabañones
- Insuficiencia venosa crónica
- Atrofia muscular del peroné (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, herencia ligada al sexo)
- Síndrome piriforme
- Enfermedad de Raynaud (5:1)
- Distrofia simpaticorrefleja
- Esclerodermia (3:1)

Prevalencia masculina (hombre:mujer)
- Neuropatía del plexo braquial
- Gota
- Artropatía hemofílica (herencia ligada al sexo)
- Claudicación intermitente (estilo de vida)
- Meralgia parestésica (neuropatía del nervio femorocutáneo)
- Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger) (> 9:1)

Órganos internos

Prevalencia femenina (mujer:hombre)
- Estreñimiento crónico
- Esofagitis
- Enfermedad de la vía biliar (estilo de vida)
- Cistitis intersticial
- Síndrome del colon irritable (2-5:1)
- Proctalgia fugaz

Prevalencia masculina (hombre:mujer)
- Úlcera duodenal (< 2:1)
- Tumor de Pancoast (carcinoma broncogénico; posibles causas contributorias; estilo de vida)
- Enfermedad pancreática

General

Prevalencia femenina (mujer:hombre)
- Porfiria aguda intermitente (herencia ligada al sexo) (3:2)
- Síndrome de fibromialgia
- Lupus eritematoso (autoinmune)
- Esclerosis múltiple (autoinmune)
- Poscolecistectomía
- Neuralgia postherpética
- Posmastectomía
- Artritis reumatoide (autoinmune)

[a] *Prevalencia de sexo tomada principalmente de Merskey & Bogduk (1994) y búsqueda realizada en Medline y otras fuentes.*

migraña, artritis reumatoide y arteriopatía coronaria (Cuadro 75.2; véase también Berkley 1997, 2005, Heitkemper et al 2003b, Herlitz et al 1999, Ishizuka et al 2004, Weitzel et al 2001, Weyand et al 1998). Además, en el contexto de las enfermedades importantes, las diferencias de sexo referidas al dolor pueden desaparecer (Turk & Okifuji 1999).

Otros factores desconcertantes incluyen importantes temas psicológicos y socioculturales relacionados con el género. Se sabe que las mujeres son más propensas que los hombres a explicar su dolor y a buscar asistencia sanitaria (Isacson & Bingefors 2002). Por ello, la aparente prevalencia del sexo femenino en algunas enfermedades es superior en las poblaciones de centros de asistencia médica (pacientes adscritos al sistema sanitario) que en la comunidad por sí sola. Por ejemplo, en caso de SCI, el índice de prevalencia mujer:hombre en países occidentales disminuye de 4:1 en las poblaciones de pacientes, hasta 2:1 o 1:1 en muestras basadas en la comunidad (Hungin et al 2003). Una disminución similar de 9:1 a 2:1 se observa en el síndrome temporomandibular (LeResche 2000). Las diferencias culturales también cuentan; por ejemplo, existe una mayor prevalencia masculina que femenina en el SCI en algunas poblaciones asiáticas (revisado en Chial & Camilleri 2002).

Cuadro 75.2• Signos clínicos y hallazgos diagnósticos más frecuentes en las mujeres que en los hombres en algunos trastornos dolorosos[a]

Migraña
- Más frecuente en las mujeres (relación 3:1) y en mujeres mayores (edad entre 40-45 años en comparación con la edad entre 30-40 años de los hombres)
- Aura
- Sensibilidad del cuero cabelludo
- Náuseas y vómitos
- Mayor duración del dolor de cabeza
- Mayor intensidad del dolor de cabeza
- Relación con el ciclo reproductor (p. ej., puede darse en la menstruación, desaparecer con el embarazo y aumentar con la menopausia)

Artritis reumatoide
- La gravedad de los síntomas a menudo fluctúa con las hormonas sexuales
- Uso de estrategias de afrontamiento
- Búsqueda de apoyo emocional
- Niveles superiores de ansiedad y depresión (aumento significativo de la puntuación de la Medical Outcome Study Short Form, SF-36)

Síndrome del colon irritable
- Asociado con dolor a partir de las estructuras del tracto reproductor y otras (p. ej., cefalea)
- Sintomatología no dolorosa aumentada; por ejemplo: el estreñimiento y la hinchazón abdominal (55% en mujeres y 37% en hombres)
- Descripciones de sensibilidad a alimentos y fármacos

Enfermedad coronaria
- Las mujeres son mayores que los hombres cuando se presenta (p. ej., a los 60 años la frecuencia de enfermedad coronaria es la misma en los hombres que en las mujeres, pero después de esa edad aumenta en las mujeres)
- Los factores de riesgo para las mujeres son diabetes e hipertensión (si son mayores), y para los hombres, obesidad y estrés
- Dolor en el cuello, espalda o mandíbula
- Otros síntomas (p. ej., náuseas, disnea y fatiga)
- Más depresión (dos veces más que en los hombres)

[a] *Bibliografía: Berkley 1997, 2005, Heitkemper et al 2003b, Herlitz et al 1999, Hodson et al 2000, Ishizuka et al 2004, Taub et al 1995, Weitzel et al 2001, Weyand et al 1998.*

Estudios psicofísicos

Estudios experimentales

Los estudios experimentales que valoran la relación entre los aspectos físicos de un estímulo y las percepciones de dolor han utilizado la estimulación de piel, músculos y partes viscerales, sobre todo en personas sanas. Un metaanálisis de estudios psicofísicos, realizado principalmente en estudiantes universitarios, sobre las diferencias de sexo en la atribución de estimulación cutánea considerada como dolorosa, mostraba que las mujeres tenían umbrales más bajos de dolor, índices de dolor más altos y menor tolerancia a la estimulación nociceptiva que los hombres (Riley et al 1998). En marcos experimentales seguros, ante la expectativa de un dolor breve controlable, las mujeres generalmente refieren más dolor que los hombres.

Pocos estudios han utilizado los estímulos musculares y viscerales, en parte debido a que el acceso a los órganos internos es difícil, y en parte porque dichos estímulos tienden a producir dolores más difusos y, probablemente, provocarán respuestas autónomas distorsionadas. En tres estudios que examinaron el dolor producido por el ejercicio de codo o pierna, las mujeres refirieron menos dolor que los hombres (Cook et al 1998, Dannecker et al 2003, Poudevigne et al 2002), mientras que en otro estudio, los umbrales de dolor a la estimulación eléctrica del músculo del brazo o de la pierna eran semejantes en hombres y mujeres (Giamberardino et al 1997). En otros tres estudios, el dolor después de ejercicios de masticar o morder o de inyecciones de glutamato en el músculo masetero era superior en las mujeres que en los hombres (Cairns et al 2001, Krabe et al 2003, Plesh et al 1998). Después de la estimulación visceral del recto o del esófago, no se registraron diferencias de sexo en los umbrales de detección (Chan et al 2003, Kern et al 2001, Rao et al 2003).

Los diferentes resultados de los estudios que usaban estímulos musculares o viscerales proporcionaron ejemplos que mostraron que la existencia, tamaño e incluso la dirección de las diferencias sexuales en la nocicepción de los individuos sanos, sin tener en cuenta el estímulo empleado, depende de múltiples factores. Algunos de estos factores incluyen lo siguiente:

Tipo de estímulo. La sensibilidad nociceptiva femenina es mayor para los estímulos de presión y eléctricos de la piel que para los estímulos térmicos o isquémicos (Riley et al 1998).

Paradigma del test o punto final. El efecto del tamaño depende de que se hayan medido los umbrales o la tolerancia (Riley et al 1998) y de los criterios de medición utilizados (Clark et al 2002). Además, la mayor sensibilidad de la mujer puede incrementarse aplicando estímulos repetidos (Sarlani & Greenspan 2002).

Localización corporal. Las diferencias sexuales en la sensibilidad varían según la localización corporal y en según qué áreas, pueden desaparecer (p. ej., los hombres se han mostrado más sensibles que las mujeres a estímulos aplicados en la parte inferior del abdomen; Giamberardino et al 1997).

Ritmos de tiempo. La sensibilidad nociceptiva cutánea puede sufrir variaciones circadianas, semanales y estacionales. Aunque no se han comunicado diferencias de sexo en estos patrones, las variaciones podrían influir sobre los resultados si los hombres y las mujeres hicieron la prueba en momentos diferentes.

Estado reproductivo y edad. Aumenta la literatura sobre la influencia del estado reproductivo en la nocicepción tanto de animales (revisado en este capítulo) como de seres humanos. La sensibilidad nociceptiva cutánea, muscular y visceral cambia con el ciclo menstrual, senescencia reproductiva y empleo de hormonas sexuales esteroideas exógenas (Chang & Heitkemper 2002, Fillingim & Edwards 2001, Giamberardino et al 1997), así como con la edad (Melzack 1993, Pickering et al 2002).

Presencia de la enfermedad. Los trastornos clínicos, como dismenorrea, SCI, síndrome de la articulación temporomandibular y otros, pueden aumentar o disminuir significativamente la sensibilidad al dolor en una forma que afectaría a las diferencias de sexo (Bragdon et al 2002, Giamberardino et al 1997, Verne et al 2001). Por ejemplo, los índices de dolor debido a la distensión rectal eran mayores en las mujeres que en los hombres sólo en los pacientes con SCI (es decir, no en sujetos sin SCI) y cuando los estímulos eran liberados repetidamente (Munakata et al 1997).

Factores psicosociales y culturales. Las previsiones del papel del género para el individuo y el experimentador, las características cognitivas y afectivas del estímulo utilizado y el sexo y el atractivo del experimentador son sólo algún ejemplo de los factores psicosociales y culturales (Myers et al 2003, Wise et al 2002).

Otros factores. Ejemplos de otros factores son la presión sanguínea, los factores estresantes, los alimentos (p. ej., bebidas dulces) y los olores. La presión sanguínea, que es más baja en las mujeres que en los hombres, está inversamente relacionada con la sensibilidad al dolor, incluso para los sujetos normotensos, aunque no explica del todo la diferencia de sexo (Bragdon et al 2002). Los factores estresantes influyen en los mecanismos analgésicos endógenos de diferente forma en hombres y mujeres (Bragdon et al, 2002, Holdcroft et al 2000, Zimmer et al 2003, detallado más adelante). La ingesta de bebidas dulces aumenta la tolerancia al dolor en las mujeres, pero no en los hombres (Mercer & Holder 1997) y para la cafeína, estos efectos están relacionados también con los cambios de la presión sanguínea (Keogh & Witt 2001). Los olores agradables también aumentan la tolerancia al dolor en las mujeres, pero no en los hombres (Marchand & Arsenault 2002).

Empleo de técnicas psicofísicas para valoración clínica

La metodología psicofísica, denominada también prueba sensitiva cuantitativa (QST) se utiliza en la actualidad clínicamente como ayuda diagnóstica, diseño del tratamiento y estudios de eficacia terapéutica (Hurtig et al 2001). Sin embargo, es cuestionable si QST refleja la intensidad clínica del dolor, predice la mejor terapia o proporciona pruebas clínicamente significativas de la eficacia terapéutica.

Además de la amplia gama de factores ya discutidos, que pueden influir en los resultados de las pruebas psicofísicas, un problema interpretativo adicional de la QST es que los estímulos utilizados para la QST suelen diferir de los clínicos. Por ejemplo, Isselee et al examinaron los umbrales de dolor a la presión en los músculos faciales durante el ciclo menstrual en pacientes con mialgia masticatoria (Isselee et al 2002). Aunque los umbrales de dolor a la presión variaban con el ciclo menstrual (bajos antes de la menstruación, aumentando progresivamente en las fases folicular y lútea), no se reflejaron en las escalas visuales analógicas del dolor clínico (EVA). De forma similar, Fillingim et al estudiaron a hombres y mujeres jóvenes sanos, usando técnicas psicofísicas para valorar el dolor térmico y cuestionarios para valorar los síntomas globales de dolor durante el mes anterior (Fillingim 2000). Tanto el dolor

térmico como el clínico eran superiores en las mujeres que en los hombres. Sin embargo, mientras que la sensibilidad al dolor térmico se correlacionaba bien con el dolor clínico referido en las mujeres, no sucedió así en los hombres.

Un interés comparable suscita el uso de técnicas psicofísicas para valorar la eficacia terapéutica. Por ejemplo, con referencia a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, Walker & Carmody (1998) emplearon un método doble ciego cruzado, controlado con placebo, para probar la eficacia del ibuprofeno para reducir la nocicepción inducida por estimulación eléctrica del lóbulo de la oreja. Encontraron que, a pesar de concentraciones similares de ibuprofeno en sangre, las respuestas analgésicas de las mujeres eran menores que las de los hombres. En contraste, en un marco clínico de dolor, Averbuch & Katzper (2000) no encontraron diferencias de sexo en la eficacia en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de ibuprofeno para el dolor dental.

Así pues, aunque la QST puede proporcionar *eventualmente* información útil para el diagnóstico y el tratamiento, uno de los resultados interesantes de estos estudios es la demostración de diferencias de sexo repetibles en el dolor experimental cuando se traslada a la clínica. Sin embargo, lo que en la discusión también queda claro es que la extrapolación de estos resultados a la clínica necesita hacerse con mucha precaución.

Estudios terapéuticos

Como se muestra en la Tabla 75.1, se utilizan tres clases de tratamiento para aliviar el dolor: fármacos, manipulación somática y regulaciones situacionales. La evidencia está empezando a revelar las diferencias de sexo en la utilización y eficacia de todas las clases de tratamientos. Una diferencia importante relacionada con todas las clases de tratamiento es que, globalmente, las mujeres acceden más que los hombres a todos los niveles de los sistemas de asistencia sanitaria (Isacson & Bingefors 2002).

Fármacos. Está bien documentado que las mujeres, comparadas con los hombres, usan más analgésicos y derivados como autotratamiento, y en la clínica los piden y se recetan más para ellas, incluyendo narcóticos (Isacson & Bingefors 2002, Roe et al 2002). Sólo parte de este mayor uso de analgésicos es debido al dolor de origen ginecológico (Isacson & Bingefors 2002). Esta situación llama la atención en, por lo menos, dos problemas: la posibilidad de que las mujeres sufran más efectos secundarios por los fármacos recetados (debido a polifarmacia conocida, inadvertida o ignorada) y la posibilidad de que los hombres infrautilicen la dosis de analgésicos.

Las diferencias de sexo en la eficacia de algunos fármacos están empezando a ser publicadas. Un ejemplo incluye los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, discutidos previamente. Un segundo ejemplo incluye fármacos serotoninérgicos para tratar el SCI. Tanto el alosetrón (un antagonista del receptor 5-HT_3 para el SCI en el que predomina la diarrea) como el tegaserod (un agonista parcial del receptor 5-HT_4 para el SCI con predominio de estreñimiento) mejoran el dolor y los síntomas gastrointestinales en las mujeres, pero no en los hombres (Mangel & Northcutt 1999). Esta conclusión, sin embargo, puede parecer incorrecta, porque, debido a la alta prevalencia del SCI en el sexo femenino en las poblaciones clínicas, se incluyen pocos hombres en los estudios (error estadístico tipo II).

Un tercer ejemplo lo constituyen los analgésicos opioides. Gear et al describen que la eficacia de varios agonistas parciales κ opioides parece ser mayor en las mujeres que en los hombres para reducir el dolor inducido por los procedimientos dentales (Gear et al 1999). Sin embargo, la diferencia no se observó para todas las dosis. Las dosis bajas podían ser antianalgésicas para los hombres, y la combinación de dosis bajas de naloxona con nalbufina, influyeron en la eficacia de la nalbufina de forma diferente en hombres y en mujeres (Gear et al 1999, 2003). Además, resultados de trabajos recientes (Mogil et al 2003) sugieren que la posible acción analgésica específica femenina de los opioides κ queda restringida para mujeres con ciertas características genéticas (más de dos alelos variantes del receptor 1 de melanocortina), aunque existen problemas interpretativos.

El grupo de Gear estudió a continuación, en una revisión de la literatura médica, el uso posquirúrgico de la analgesia con opioides controlada por el paciente (Miaskowski et al 2000). Incluso cuando se controlaron los efectos según diferencias de peso, observaron que los hombres tenían un consumo superior de opioides que las mujeres. Aunque interpretaron este hallazgo como que los opioides, en general, son más efectivos en las mujeres, sigue siendo posible que esta mayor eficacia no sea la única explicación para el menor uso de opioides por parte de las mujeres, ya que el dolor a menudo no se medía. Así pues, podría ser que las mujeres usaran dosis más bajas de opioides por su adopción de estrategias positivas de afrontamiento y por el uso de autotratamientos adicionales (p. ej., terapias situacionales, Tabla 75.1) y/o a una mayor tolerancia al dolor y/o a más efectos secundarios.

Estas diferencias de sexo en la aparente eficacia de los analgésicos opioides estimuló otro amplio estudio prospectivo de 2.298 pacientes posquirúrgicos en China (Chia et al 2002). El grupo de Chia también encontró un mayor uso de analgesia posquirúrgica controlada por el paciente con morfina en hombres que en mujeres y, al mismo tiempo, que las puntuaciones de intensidad del dolor para hombres y mujeres no diferían de forma significativa. Sin embargo, fueron de interés los hallazgos que indicaban que un predictor significativo del uso de morfina fue el dolor causado por el movimiento o la tos, y que estos dolores inducidos por el movimiento eran mayores en los hombres que en las mujeres. De acuerdo con esto, parte de la diferencia en el uso de morfina podría deberse a diferencias de sexo en la apreciación del dolor inducido por el movimiento, una sugerencia que aconseja realizar otro estudio, especialmente a la luz de los estudios psicofísicos citados anteriormente, que demuestran que el dolor inducido por el ejercicio de extremidades es menor en las mujeres que en los hombres.

Otro estudio en 423 mujeres y 227 hombres medía el consumo de morfina en el período inmediato de recuperación por la titulación de los bolos de morfina (Cepeda & Carr 2003). En este momento después de la cirugía, las mujeres explicaban una mayor intensidad del dolor, y requirieron más morfina que los hombres. El momento de la administración de opioides es otro factor a añadir a las muchas variables que muestran las diferencias de sexo.

Además de estos factores interpretativos de los hallazgos clínicos (el uso de más mecanismos analgésicos, más efectos secundarios, y el momento en que aparece el dolor en las mujeres), otro tema es que, en contraste marcado con los estudios en seres humanos, la mayor parte de los estudios en animales indican que los opioides μ son analgésicos más eficaces en los machos que en las hembras (Craft 2003a). Una posible razón puede ser que para estas diferentes especies, como revisaron Milne et al (Milne et al 1996), y Baker & Ratka (2002), se deba al diferente metabolismo de la morfina producido en roedores y humanos. Los seres humanos producen varias proporciones de metabolitos activos por glucuronización, por ejemplo, morfina-3-glucurónido (M3G) y morfina-6-glucurónido (M6G). La M6G tiene acciones analgésicas en los seres humanos y en roedores, pero en los roedores, el M6G no se forma por la glucuronización de la morfina. Por el contrario, M3G, un antagonista funcional de la morfina, sí se forma en los roedores. Los niveles

Tabla 75.1• Tratamientos del dolor, posibles diferencias de sexo e implicaciones en su uso[a]

Tratamiento	Consideraciones para su aplicación en hombres y mujeres
Terapia farmacológica	
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos: acetaminofeno (paracetamol)	Diferencias en la conjugación pueden alterar la farmacocinética
Opioides	Diferencias en la conjugación pueden alterar la farmacocinética Considerar la selección de agonistas de opioides κ en las mujeres Más efectos adversos respiratorios en las mujeres que en los hombres
Anestésicos locales	Más lidocaína libre en las mujeres, por menor unión a las proteínas
Anticonvulsivantes, antidepresivos y corticosteroides	Controlar de cerca si se administran al mismo tiempo hormonas exógenas (p. ej., anticonceptivos)
Agonistas adrenérgicos α_2, agonistas adrenérgicos β	Efectos secundarios pueden reducir su empleo, especialmente en los hombres (libido baja)
Cannabinoides	Posibles diferencias en eficacia
Manipulaciones somáticas	
Relajación, aplicación de calor o frío, masajes	Preferidos por las mujeres
Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, bloqueo regional nervioso	De diferente eficacia
Ejercicio y terapias físicas	Las lesiones de entrenamiento son más frecuentes en las mujeres El dolor puede aumentar premenstrualmente, lo que se ve reflejado en el uso de analgésicos
Bloqueo de nervio simpático	Debe informarse al paciente y a su pareja de la disminución de la libido
Procedimientos quirúrgicos	Las mujeres tienen más riesgo de efectos adversos
Adaptaciones situacionales	
Clínicos (educación y actitud)	Considerar las creencias sobre hombres y mujeres, reconocer y modificar los sesgos
Marco clínico	Pueden necesitarse adaptaciones ambientales para reducir el estrés y mejorar la comunicación oral
Terapia cognitiva y autoeducación	Los hombres pueden necesitar estímulos para maximizar el beneficio
Terapias de estilo de vida, incluyendo aromaterapia, grupos de apoyo y consejo, trabajo en grupo, artes, deportes, jardinería y dieta	Las mujeres suelen usar estos tratamientos más que los hombres; los hombres requieren, por tanto, estímulo para maximizar los beneficios
Terapias interactivas (disponibles en clínicas multidisciplinarias), psicoterapia, terapia conductual, hipnosis, consejos (grupo, familia, trabajo, etc.), asilo	Las diferencias de sexo en el uso del lenguaje y la voluntad de participación afectan la eficacia

[a] *Las referencias básicas se exponen y se citan en el texto general. El formato de la Tabla 1 se adaptó de Berkley 1997, y Tabla 2, de Berkley & Holdcroft 1999, trabajos a los que debe remitirse el lector para una lista completa de terapias.*

plasmáticos de M3G en las ratas es tres veces el de los ratones (Baker y Ratka 2002), lo que puede explicar la mayor eficacia de los opioides en los ratones machos. En los humanos, las concentraciones de morfina, M3G y M6G producidas por los hombres y las mujeres pueden variar, como también lo puede hacer su eficacia.

En un estudio con voluntarios humanos en el que no se encontraron diferencias de sexo en las concentraciones de morfina y sus metabolitos, las mujeres mostraron una mayor potencia de morfina, con un inicio y un final más lentos del alivio del dolor, comparado con los hombres. Ello sugiere un origen farmacodinámico para la diferencia de sexo en los humanos (Sarton et al 2000). En otro estudio con voluntarios, en el que la proporción M6G/morfina presentaba grandes variaciones, la contribución del M6G en la analgesia difirió entre hombres y mujeres, de forma que las mujeres presentaban una concentración fraccional inferior que los hombres (Murphy et al 2002). Así pues, en estudios comparativos entre hombres y mujeres la contribución de los metabolitos activos de la morfina individualmente o combinados en la antinocicepción (roedores) y en la analgesia (humanos) es un factor que se debe considerar en el resultado. Hacen falta más estudios clínicos para extrapolar estas observaciones a grupos más grandes de hombres y mujeres.

Manipulaciones somáticas y ajustes situacionales. Las mujeres usan mayor número de terapias que los hombres, incluyendo las manipulaciones somáticas no invasivas y los ajustes situacionales (Unruh et al 1999). Existen pocos estudios que traten de las diferencias de sexo y la *eficacia* de este tipo de terapias del dolor. En cuanto a manipulaciones somáticas relativamente no invasivas, el ejercicio sobre cinta rodante produce analgesia en la mujer atleta, pero no en los hombres atletas (Sternberg et al 2001). También se ha sugerido que algunas terapias cognitivas son más eficaces en los hombres que en las mujeres (Jensen et al 2001).

Otros estudios han analizado las diferencias de sexo en el *empleo*, ya sea por el clínico o por el paciente, de este tipo de terapias del dolor. En cuanto a la manipulación somática invasiva, un ejemplo es el tratamiento quirúrgico del dolor cardíaco después de la enfermedad coronaria, caso en el que las mujeres son sometidas a menos intervenciones a pesar de un resultado similar o peor de la cirugía. (Ettinger 2003). Por otro lado, es claramente desaconsejable que, tras cirugía cardíaca, las mujeres puedan ser enviadas a menos programas de rehabilitación cardíaca (Caulin-Glaser et al 2001). Ahora bien, hay que preguntarse cuál es la estrategia de tratamiento óptima para cada sexo en relación con los diferentes síndromes dolorosos.

Así aquí hay otro campo (diferencias de sexo en la eficacia y uso, y en las relaciones entre eficacia y uso de diferentes formas de terapia) dispuesto para futuras investigaciones.

¿CÓMO PUEDEN PRODUCIRSE ESTAS DIFERENCIAS?

En el resumen expuesto anteriormente se indica que las diferencias de sexo y género contribuyen de forma importante a las diferencias individuales del dolor y de su control. Un punto importante es, pues, cómo aplicar nuestros conocimientos a estas diferencias para mejorar la atención médica e influir en la política sanitaria. Para ello, es necesario una mejor comprensión de los posibles mecanismos subyacentes. Se están realizando estudios sobre estos mecanismos, y se han obtenido por la creación de áreas amplias de investigación en animales de experimentación y en humanos, como se aprecia en la Figura 75.1.

Genética

Las influencias genéticas sobre la experiencia del dolor y su control están bien reconocidas (Mogil et al 2000a, Zubieta et al 2003). Hay por lo menos cuatro maneras por las que estas influencias genéticas pueden manifestarse por sí solas de forma específica según el sexo. En primer lugar, hay enfermedades genéticas ligadas al sexo que subyacen en algunos de los síndromes de dolor enumerados en el Cuadro 75.1. En segundo lugar, hay variaciones genéticas ligadas al sexo de los sistemas enzimáticos metabólicos que pueden ser la base de las diferencias tanto en los mecanismos del dolor como en la respuesta a las terapias. Un ejemplo, pero de diferente alcance en roedores y en humanos, incluye las familias de la enzima citocromo P450 (CYP2 y 3), en las que las variaciones genéticas y las regulaciones de la expresión de CYP tienen capacidad para influir sobre la actividad analgésica de forma diferente en machos y en hembras (Anakk et al 2003, Ciccone & Holdcroft 1999). En tercer lugar, hay diferencias de sexo que pueden asociarse con la regulación de estrógenos de la expresión de genes de receptores de agentes neuroactivos, como las proteínas neurofilamentosas, el factor de crecimiento nervioso, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la galanina, la encefalina (aumentada un 68%), y la sustancia P (aumentada 2,5 veces) (Amandusson et al 1999, Berkley et al 2002, Gangula et al 2000, Lanlua et al 2001, Scoville et al 1997, Sohrabji et al 1994, Villablanca & Hanley 1997, Vrontakis 2002).

En cuarto lugar, las influencias genéticas pueden manifestarse por sí mismas como diferencias genéticas específicas de sexo, tanto en la nocicepción como en las respuestas a analgésicos exógenos y endógenos. Algunas especies de ratas muestran marcadas diferencias en la antinocicepción de opioides, en magnitud paralela a la de la eficacia del opioide (Terner et al 2003). Con respecto a las especies de ratas, Mogil et al localizaron un *locus* de rasgo cuantitativo específicamente masculino que parece ser responsable de la variabilidad entre dos especies de ratón en la nocicepción asociada a opioides δ, y localizaron también un *locus* de rasgo cuantitativo específicamente femenino responsable de la variabilidad en la analgesia inducida por estrés en los roedores (Mogil et al 2000b). También se han descrito recientemente pruebas que demuestran que la eficacia de la analgesia con opioides κ es mayor en las mujeres, con por lo menos dos variantes de alelos MCIR, cuya apariencia fenotípica es pelo rojo y piel clara (Mogil et al 2003). Es importante señalar, sin embargo, que la aplicación de estos resultados al ámbito clínico requiere una mayor profundización, por dos razones. Primera, la mayor fuente de variabilidad de los estudios en ratas fue que el investigador realizó las pruebas nociceptivas (Chesler et al 2002). Segundo, como apuntan los autores citados, tanto los estudios en ratas como en humanos se realizaron en sujetos sanos; no se sabe cómo influirá el estado de la enfermedad en las diferencias de cepas en la nocicepción y la analgesia inducida por estrés.

Aquí es importante un área emergente de investigación, en la que se utiliza la manipulación genética para valorar los mecanismos de las diferencias de sexo. Por ejemplo, el hallazgo de que la respuesta nociceptiva está reducida más en ratas macho que en ratas hembra sin G-proteína acoplada interna rectificadora de los canales del potasio (GIRK2) permitió a los autores sugerir que las diferencias de sexo en la nocicepción en ratas «resulta en parte de los receptores postsinápticos GIRK2 acoplados que están activados por sistemas antinociceptivos endógenos» (Mitrovic et al 2003).

Fisiología orgánica y estructura corporal

En relación con las mujeres, los hombres tienen un menor porcentaje de grasa corporal, más masa muscular, más presión sanguínea y falta de fluctuaciones asociadas con la condición reproductora que tienen las mujeres en el tiempo de tránsito gastrointestinal, aclaramiento urinario de creatinina, metabolismo y termorregulación. Estas diferencias tienen implicaciones no sólo para las diferencias de prevalencia de sexo en varias enfermedades con dolor (p. ej., musculoesqueléticas) sino también para los perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos de los analgésicos, anestésicos y adyuvantes utilizados para el tratamiento del dolor (Craft 2003a, b, Holdcroft 2002b). Además, las valoraciones del dolor son inversamente proporcionales a la presión sanguínea en reposo, una situación que, debido a las presiones sanguíneas más elevadas de los hombres, podría ser uno de los responsables de la hipoalgesia de los hombres en relación con las mujeres para el dolor inducido por estímulos térmicos e isquémicos (al'Absi et al 1999, Sheffield et al 2000), así como las diferencias de sexo en la influencia de diversos factores estresantes sobre el dolor.

Las diferencias de estructura de los órganos de la pelvis y las adaptaciones crean grandes diferencias sexuales en el dolor. Así, el dolor asociado con los órganos reproductores de la mujer, como dismenorrea, dispareunia, dolor de parto y de posparto, dolor de mamas y dolor relacionado con la endometriosis, contribuyen considerablemente a la mayor prevalencia femenina global del dolor

(Berkeley 2005, Unruh 1996). Además, por los mecanismos centrales de sensibilidad, esta situación también podría contribuir, por lo menos en parte, a la mayor incidencia en las mujeres de diversas enfermedades crónicas que van acompañadas de dolor.

Hormonas sexuales esteroideas

Los efectos de organización pueden dar como resultado diferencias en los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo de los fármacos en los roedores y en los seres humanos, y podrían prevenir la aplicación directa de las diferencias de sexo en los resultados desde los animales a los humanos. Ahora estamos empezando a saber más acerca de cómo las diferencias de sexo intervienen de forma natural en las cantidades relativas de hormonas sexuales esteroideas, así como el empleo de hormonas suplementarias (fármacos para el control de la esterilidad, sustitución hormonal perimenopáusica y posmenopausia, sustitución de testosterona en hombres y mujeres, y tratamiento hormonal para el cáncer en hombres y mujeres) influyen en el dolor y en su control.

Como ha sido revisado por diferentes autores (Aloisi 2003, Berkley et al 2002, Craft 2003a, b, Stoffel et al 2003), los estrógenos, la testosterona y la progesterona se ven implicados en la modulación del dolor en ambos sexos. Dado que ciertas condiciones de dolor aumentan tras la menopausia cuando disminuyen los estrógenos (p. ej., dolor articular y vaginal) y algunos se alivian con estrógenos, (p. ej., dolor vaginal), los estrógenos se han asociado con la analgesia. De forma parecida, algunos síndromes dolorosos, como la migraña, se resuelven durante el embarazo o se reducen durante la fase mesolútea del ciclo menstrual cuando los niveles de progesterona se han elevado. Además, algunos anestésicos están basados en la progesterona (alfaxolona) y protegen contra los efectos de la lesión tisular, por ejemplo durante la crisis de anemia falciforme (de Abood et al 1997). Así, la progesterona se ha asociado con la analgesia y la anestesia. Igualmente se asocia la testosterona, por su consistente incremento de algunos síndromes dolorosos en el hombre anciano (con concentraciones de testosterona en declive), o algunas situaciones dolorosas, como la angina, que pueden mejorar con suplementos de testosterona (English et al 2000).

Para cada tipo de cambio hormonal, sin embargo, no se han observado efectos ni influencias opuestas. Ejemplos de ello son la aparición de cefalea de racimos en la pubertad masculina (cuando aumenta la testosterona); la disminución en los hombres ancianos y en mujeres posmenopáusicas (cuando los niveles de testosterona, estrógenos y progesterona disminuyen) del dolor abdominal (incluso SCI), la migraña, las cefaleas tensionales, y pruebas en mujeres que sugieren que los suplementos hormonales se asocian a veces (pero no siempre; Macfarlane et al 2002) con un aumento del riesgo de los dolores crónicos (LeResche et al 1997, Misakian et al 2003) y aumentan las respuestas al dolor experimental (Fillingim & Edwards 2001). Es de gran importancia saber que estos efectos, probablemente, no dependen de la concentración actual de una hormona sino más bien de la duración o fluctuaciones previas de esta hormona y de su concentración relativa a las otras (Majewska 1996), junto con la función del sistema nervioso central y, sobre todo, de los factores de estilo de vida.

Estos resultados aparentemente inconsistentes no son, de hecho, sorprendentes si uno considera que los efectos de organización y activación de los esteroides sexuales son dominantes, y modifican de forma compleja la función de cada estructura corporal, desde las células a tejidos, órganos y sistema nervioso central, a través de vías complejas (McEwen 2002, Wixemann & Pardue 2001). En relación con el dolor, se describen a continuación algunos ejemplos entre otros, sobre influencias potencialmente hormonales importantes.

El sistema inmunitario

Éste tiene implicaciones en las enfermedades autoinmunes dolorosas, hasta nueve veces más frecuentes entre las mujeres (véase Cuadro 75.1; Schafer 2003). El estradiol parece proporcionar un efecto protector frente a la inflamación, y reduce la inflamación asociada con traumatismo (Stein & Hoffman 2003). Así, con respecto al dolor, el estradiol o los antiandrógenos reducen la inflamación inducida por las quemaduras en ratones (Ozveri et al 2001) y la lesión pulmonar inducida por la carragaenina en ratas (Cuzzocrea et al 2001). Además, el estradiol ejerce una acción antiinflamatoria en la microglia activada (Vegeto et al 2001), que está involucrada en los estados de dolor neuropático (Watkins & Maier 2003). Los estrógenos parecen incrementar la reparación de las heridas en ambos sexos (Gilliver et al 2003), aunque la evidencia es algo contradictoria (Calvin 2000).

Expresión de los péptidos neuroactivos periféricos y centrales

Las hormonas pueden influir en la expresión diferencial de los genes, no solamente a través de las diferencias basales ambientales de hormona esteroidea sexual sino también como resultado de cambios que se producen en relación con el estado de reproducción o con un tratamiento hormonal exógeno (Berkley et al 2002). Algunas de estas influencias se resumen en el Cuadro 75.3.

El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal

El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal es uno de los coordinadores centrales de las funciones de la conducta y la fisiología que mantienen la homeostasis. Los patrones de secreción hipofisaria sexualmente diferenciados influyen en la reproducción y en la respuesta al estrés. Los efectos del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal en la sensación de dolor a través de las respuestas de estrés y la modulación hormonal se exponen más adelante en este capítulo.

Estrés, ansiedad y psiconeuroinmunología

Las diferencias de sexo en los mecanismos y consecuencias del estrés en los seres humanos y en otros animales se han descrito en casi todos los campos de la investigación biomédica (Luine 2002, McCormick et al 2002, Park et al 2003, Seeman et al 2001, Teicher et al 2003). Los estudios en este contexto que hacen referencia al dolor incluyen algunos de los siguientes:

- El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, que se afecta de forma diferenciada por el estrés, incluso el estrés nociceptivo, en machos y hembras (Aloisi 2003, Holdcroft et al 2000, Zimmer et al 2003).
- Las diferencias sexuales sobre cómo los diferentes tipos de factores estresantes (como el ejercicio, la historia de traumatismo, el abuso sexual o psíquico, los acontecimientos importantes de la vida diaria, como el matrimonio, la muerte de un familiar, el cambio de domicilio) así como los que acompañan a los cambios de los esteroides sexuales y la ansiedad, influyen en la nocicepción y el dolor (Fig. 75.1; Keogh & Birkby 1999, Keogh & Cochrane 2002, Marcus 1995, Spertus et al 1999).
- Los mecanismos de analgesia inducida por el estrés que muestra diferencias sexuales en la afectación de opioides y no opioides (Blednov et al 2002, Craft 2003a).
- El campo cada vez más avanzado de la psiconeuroinmunología, en el que los estudios sobre cómo las interacciones entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso pueden influir en el dolor

(Watkins & Maier 2002) son hallazgos de la diferencia sexual en estas influencias (Koenig 2000).

La complejidad en la organización de las funciones del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal excluye conclusiones claras, pero refuerza dos recomendaciones importantes:

- Que las diferencias de la sociedad en las actividades y expectativas de hombres y mujeres (p. ej., factores de género) se incorporen en las consideraciones del dolor y su control (Robinson & Wise 2003).
- Que se reconozca el predominio de las diferencias individuales sobre las categóricas (como sexo, edad, raza) (Berkley 2001).

Función del sistema nervioso

Tres tipos de investigación experimental están mejorando nuestros conocimientos sobre cómo contribuye el sistema nervioso en las diferencias sexuales del dolor. Un tipo implica los estudios sobre cómo las hormonas gonadales influyen en la expresión de las neuronas periféricas en la espina dorsal y en el cerebro, tanto en los agentes neuroactivos (Cuadro 75.3) como en sus receptores (tratado antes en *Genética*). Empezamos a entender que estas hormonas no sólo influyen en la sensibilidad de las neuronas sensitivas periféricas y en los efectos de la lesión en su sensibilidad (p. ej., Chaban et al 2003, Lee et al 2002, Liuzzi et al 1999, Papka & Storey-Workley 2002), sino que también modulan los sistemas reguladores de la nocicepción que descienden del sistema nervioso central endógeno, así como el desarrollo de la sensibilización central o de la memoria del dolor (Aloisi 2003, Berkley et al 2002, Ikeda et al 2003, Rygh et al 2002).

Un segundo tipo de investigación experimental examina la interrelación entre las diferencias en los factores estresantes entre hombres y mujeres, incluyendo cómo éstos influyen en la función del sistema nervioso central, y las diferencias sexuales en la organización del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Una conclusión importante de estos dos tipos de estudios es que, debido en gran parte a las variaciones hormonales naturales, y a sus mayores niveles de estrógenos y progestágenos, las mujeres tienen unos límites más amplios y más variados que los hombres en cuanto a la función de los sistemas neurales que modulan la sensibilidad nociceptiva y la memoria nociceptiva.

El tercer tipo de investigación experimental afecta a los estudios por imagen del cerebro. De momento sólo se han publicado ocho estudios de imagen del cerebro que han examinado las diferencias de sexo relacionadas con el dolor. Tres de ellos examinaron las diferencias de sexo en la activación del cerebro durante la estimulación térmica nociva (calor), dos analizan las diferencias sexuales en la activación cerebral usando estímulos de distensión rectal en pacientes con SCI, otro estudió los patrones de síntesis de serotonina en pacientes con SCI comparados con controles sanos, y los dos restantes compararon la unión del receptor μ opioide en sujetos sanos que, o bien no recibieron estimulación, o bien se les aplicó estimulación dolorosa en el músculo masetero.

Los resultados de estos estudios, reflejados en la Tabla 75.2, muestran que no existen diferencias consistentes entre los patrones de activación cerebral en mujeres y hombres sometidos a diferentes tipos de dolor. Hasta cierto punto, esta conclusión no es sorprendente, porque los estudios por imagen del cerebro están encontrando que influyen muchos factores en los patrones de activación del cerebro que se producen cuando un hombre o una mujer sienten dolor. Así pues, se activan muchas más áreas cerebrales de lo que se había considerado como componentes de una vía de dolor, algunas de ellas bastante sorprendentes, sobre todo las estructuras motoras como el cerebelo y los ganglios basales. Además, cuanto más intenso es el dolor, más áreas del cerebro se activan (Coghill et al 2003). Los patrones de activación cerebral parecen diferir cuando se experimentan diversos tipos de dolor, o cuando ocurren diferentes aspectos de la experiencia de dolor. Por ejemplo, diferentes partes del córtex cingulado cortical se muestran activas durante el dolor punzante, pero no durante el dolor del miembro fantasma (Davis et al 2002, Willoch et al 2000); partes diferentes del cerebro son activadas al aplicar estimulación visceral (distensión esofágica) frente a estimulación cutánea (calor en el tórax) (Strigo et al 2003), y la intensidad de la activación del córtex cingulado es superior cuando los sujetos sufren dolor más de tipo aversivo que sensitivo (Rainville et al 1999). Además, los patrones de activación cerebral difieren entre los sujetos sanos y los enfermos. Por ejemplo, al aumentar la intensidad del dolor asociado con la distensión rectal, el córtex cingulado en los sujetos sanos se va activando cada vez más, pero esto no ocurre en los pacientes con SCI (Silverman et al 1997). Final-

Cuadro 75.3• Algunas hormonas peptídeas neuroactivas y otros agentes neuroactivos influidos por la situación reproductora o manipulaciones hormonales en las mujeres, o mostrando diferencias sexuales en la distribución cerebral o de la columna vertebral

Hormonas neuropeptídicas neuroactivas (humanos)
- Hormona adrenocorticotropa
- Hormona melanocitoestimulante α
- Angiotensina II
- Bradiquinina
- Colecistoquinina
- Hormona liberadora de corticotropina
- Galanina
- Glucagón
- Hormona liberadora de gonadotropinas
- Hormona del crecimiento
- Hormona liberadora de la hormona del crecimiento
- Insulina
- Hormona luteinizante
- Motilina
- Factor de crecimiento nervioso
- Prolactina
- Somatostatina
- Hormona liberadora de tirotropina
- Tirotropina
- Polipéptido vasoactivo intestinal
- Vasopresina

Péptidos y otros agentes neuroactivos (animales de experimentación)
- Bombesina
- Bradiquinina
- Cannabinoides
- Colecistoquinina
- Acetilcolina transferasa
- Dopamina
- Encefalinas
- GABA
- Galanina
- Glutamato
- Factor de crecimiento tipo insulina
- Factor de crecimiento nervioso
- Neuroquinina A
- Óxido nítrico
- NMDA
- Oxitocina
- Preproencefalina
- Serotonina
- Sustancia P
- Vasopresina

Tabla 75.2• Estudios de imagen cerebrales en el dolor, que comparan los patrones de activación de hombres y mujeres

Referencia	Tipo de imagen	Estado de salud de los sujetos	Estímulo	Comentarios	Resultados	Posibles diferencias sexuales
Paulson et al 1998	PET	Hombres y mujeres sanos	Calor termal nocivo en la piel	Las mujeres tenían índices superiores de dolor	Las mujeres tenían mayor activación en la corteza prefrontal contralateral, lóbulo de la ínsula y tálamo	Activación en algunas áreas mayor en las mujeres (pero ellas tienen índices más altos de dolor)
Derbyshire et al 2002	PET	Hombres y mujeres sanos	Calor termal nocivo en la piel	Los índices de dolor eran iguales en hombres y mujeres	Los hombres tenían mayor activación prefrontal contralateral, somatosensorial primaria y secundaria, córtex parietal e insular; las mujeres tenían mayor activación en el córtex perigenicular cingular	Activación en varias áreas fue superior en los hombres, con excepción de la corteza cingular, que fue mayor en las mujeres
Becerra et al 1998	RM funcional	Hombres sanos y mujeres en una de las dos fases de su ciclo menstrual, fase folicular (estradiol elevado) o fase luteal (estradiol y progesterona elevados)	Calor termal nocivo en la piel	Los índices de dolor eran iguales para los tres grupos	Patrones de activación iguales para hombres y mujeres en la fase folicular; los hombres tienen mayor activación en ínsula, cíngulo y lóbulos frontales cuando se comparan con las mujeres en fase luteal	Activación igual en hombres y mujeres en fase folicular; hay diferencias de sexo si las mujeres se encuentran en la fase luteal
Berman et al 2000	PET	Hombres y mujeres con SCI	Distensión rectal	Los índices de distensiones no dolorosas eran iguales	Patrones generales de activación son mayores en los hombres que en las mujeres; la ínsula se activa bilateralmente solamente en los hombres	Activación mayor en los hombres, especialmente en el lóbulo de la ínsula
Naliboff et al 2003 (véanse comentarios por CERN & Shaker 2003)	PET	Hombres y mujeres con SCI (sin estreñimiento)	Distensión rectal moderada o anticipación a la distensión rectal	Índices iguales de distensiones no dolorosas	Para la estimulación y anticipación de la estimulación rectal, las mujeres mostraron mayor activación en el córtex prefrontal ventromedial, cingular anterior derecho y amígdala derecha; los hombres mostraron mayor activación en el cortex dorsolateral prefrontal, ínsula y protuberancia dorsal o sustancia gris periacueductal	En pacientes con SCI, los hombres muestran activación superior en algunas áreas, y las mujeres en otras áreas
Nakai et al 2003	PET: síntesis de serotonina con trazador α [^{11}C]metil -L-triptófano	Pacientes hombres y mujeres con SCI y edad comparable con los sujetos sanos	Sin estimulación	–	Síntesis de serotonina fue mayor en las mujeres con SCI en la circunvolución mediotemporal derecha en comparación con las mujeres control sanas; no habían diferencias entre hombres con SCI y hombres control sanos	Al comparar sujetos sanos con pacientes con SCI, solamente las mujeres mostraron diferencias, p. ej., las mujeres con SCI tenían niveles superiores en un área cortical, comparado con mujeres sanas; los autores apuntan que las diferencias de sexo no estaban relacionadas con las concentraciones plasmáticas totales o libres de triptófano en los grupos

Tabla 75.2• Estudios de imagen cerebrales en el dolor, que comparan los patrones de activación de hombres y mujeres (*Cont.*)

Referencia	Tipo de imagen	Estado de salud de los sujetos	Estímulo	Comentarios	Resultados	Posibles diferencias sexuales
Zubieta et al 1999	PET: receptor opioide μ unido a [^{11}C]carfentanilo, un receptor selectivo agonista opioide μ	Dos grupos de hombres y mujeres sanos de diferentes edades; en un grupo las gammagrafías se estudiaron retrospectivamente; en otro grupo, se estudiaron prospectivamente	Sin estimulación	–	La unión opioide μ aumenta con la edad en algunas partes del neocórtex y del putamen; una mayor unión de opioide μ en las mujeres se aprecia en varias áreas corticales y subcorticales; las diferencias de sexo cambian con la edad, de forma que las interacciones sexo-edad se dan en el tálamo y la amígdala (además, la unión de opioide μ disminuye en las mujeres posmenopáusicas a niveles inferiores a los del hombre)	En general, se observó una mayor unión de opioide μ en las mujeres que en los hombres, pero las diferencias disminuyeron, e incluso revirtieron con la edad a medida que la mujer entraba en la posmenopausia
Zubieta et al 2002	PET: receptor opioide μ unido a [^{11}C]carfentanilo, un receptor selectivo agonista opioide μ	Hombres y mujeres sanos, las mujeres con el ciclo al inicio de la fase folicular (niveles de estradiol bajos, aumentando lentamente)	Inyección de suero fisiológico hipertónico frente a suero fisiológico normal en el músculo masetero	Índices de dolor iguales entre los grupos	Durante el dolor muscular, los hombres tenían magnitudes mayores de activación de opioide μ que las de las mujeres en el tálamo anterior, en los ganglios basales anteriores y en la amígdala; sin embargo, las mujeres mostraron reducciones de la activación de opioide μ en el núcleo auditivo	Durante el dolor, los hombres mostraban mayor activación de opioide μ, y las mujeres mostraban una activación reducida en un área que en los animales se ha demostrado que produce hiperalgesia cuando se bloquean los receptores opioides

SCI, síndrome de colon irritable; RM, imagen de resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de protones.

mente, para algunos tipos de dolor, las áreas involucradas difieren entre los individuos (Davis et al 1998).

Globalmente, aunque los estudios resumidos en la Tabla 75.2 muestran claramente que el sexo y el estado reproductivo de un individuo pueden influir sobre la actividad cerebral asociada con el dolor, los ejemplos de los resultados de otros estudios anteriores muestran que estas influencias están sujetas a una posterior modificación por otros muchos factores, como edad, tipo de estímulo y presencia de enfermedad. Así, aunque las investigaciones actuales señalan pocos patrones consistentes de hombre frente a mujer de la activación cerebral asociada con la percepción del dolor, las investigaciones del futuro pueden probar algo diferente.

Acontecimientos durante la vida, estilo de vida y roles socioculturales

Las diferencias individuales en el dolor están claramente influidas a lo largo de la vida por acontecimientos importantes asociados de forma única y universal con los estadios del desarrollo humano (Fig. 75.1). A pesar de su importancia obvia, estos factores están poco integrados en nuestras conceptualizaciones de los mecanismos de dolor y las estrategias terapéuticas individuales. Sin embargo, la sociedad se aparta de los modelos de enfermedad hacia otros más holísticos, pero esta situación está cambiando poco a poco.

Las principales diferencias de sexo en la estructura corporal, fisiología y función cerebral futuras (inclusive algunos aspectos de la sensibilidad nociceptiva y modulación del estrés) se establecen en la vida fetal y neonatal, manifestándose gradualmente al progresar la infancia (Bhutta & Anand 2002). Estos factores, junto al estilo de vida familiar y escolar, influidos por los roles sexuales socioculturales, actúan de forma única en cada niño, produciendo gradualmente patrones específicos del sexo de sensibilidad al dolor y otros comportamientos. Durante la pubertad y la adolescencia, las espectaculares alteraciones hormonales ejercen sus efectos activadores, produciendo rápidamente enormes diferencias sexuales en la estructura, fisiología y conducta corporal, que influyen sobre el estilo de vida de la niñez aportando rasgos sexuales específicos para toda la vida. En este momento, empiezan a establecerse algunos patrones de estilo de vida según el sexo respecto al dolor, como conductas arriesgadas (fumar, actividades peligrosas y conducta violenta), objetivos ocupacionales, roles sociales y actitudes frente a lesiones y enfermedades, ambas por sí solas y con otras. También surgen las diferencias de sexo en algunos trastornos dolorosos (p. ej., cefalea en racimos en los hombres, dismenorrea en las mujeres).

Durante el largo período de fertilidad de la edad adulta, van creándose lentamente vínculos entre las ocupaciones individuales, los roles sociales y el estilo de vida. A pesar de las actitudes cambiantes de la sociedad, todavía las mujeres en casi todas las culturas siguen siendo cuidadoras y organizadoras, con amplias obligaciones que abarcan desde el cuidado de la familia hasta las obligaciones en las esferas laborales, mientras que los hombres siguen haciendo actividades más agresivas y trabajos físicamente más duros, con un mar-

gen relativamente más reducido que las mujeres para las obligaciones y deberes sociales. Estas diferencias de género tienen enormes implicaciones para las diferencias de sexo en el dolor: vulnerabilidad a tipos diferentes de lesión (en los hombres, relacionada con el trabajo o el deporte, en las mujeres, con la agresión o violación); mayor sentido del deber, obligaciones y deseo de buscar atención médica en las mujeres; sensibilidad femenina superior para reconocer que las enfermedades son dolorosas (que demandan cuidados), tanto en ellas como en los demás; mayor libertad de la mujer para acceder a los cuidados médicos; y finalmente, actitudes específicas del sexo de las cuidadoras hacia la importancia del dolor en sus pacientes (Vodopiutz et al 2002, Philpott et al 2001).

Las diferencias de sexo en el estilo de vida también son componentes importantes subyacentes de la vulnerabilidad global femenina al dolor y su habilidad para encontrar los accesos para tratarlo. Estas diferencias de sexo son exageradas por los ciclos de dolor repetidos de la dismenorrea (p. ej., cistitis intersticial) así como en el embarazo y el parto (p. ej., dolor de espalda). La dismenorrea importante sufrida por una proporción importante de mujeres induce una hiperalgesia muscular constante y generalizada (Giamberardino et al 1997) y puede amplificar otros trastornos dolorosos, como los asociados con las vías urinaria y digestiva (Berkley 2005, Giamberardino et al 2002). Durante el embarazo y la fase premenstrual, la retención de líquidos puede aumentar la presión tisular alrededor de los nervios, precipitando o exacerbando las neuropatías dolorosas, como el síndrome del túnel carpiano. El traumatismo asociado con el parto genera claramente su propio dolor intenso (Melzack 1993) y puede aumentar la gravedad del dolor posparto después de partos subsiguientes (Holdcroft et al 2003, Murria & Holdcroft 1989), así como la sensibilidad a la estimulación nociva en una forma similar a la de los hombres resultado de experiencias comparables, como la lesión grave mantenida en la guerra o el deporte.

Después de los años fértiles, las mujeres empiezan a partir de los 40 años, un período de 4-10 años de alteraciones menopáusicas en los patrones hormonales, terminando en su declive agudo, mientras que en el hombre, se producen cambios del metabolismo hormonal más complejos durante un período más largo de «andropausia», entre los 48 y 70 años de edad (Vermeulen 2000). También aparecen cambios del metabolismo general, de la fisiología y de la estructura corporal. Los estilos de vida cambian rápidamente durante este período, cuando los hijos abandonan la casa y se alteran las actividades ocupacionales y de ocio. Ambos sexos sufren una carga cada vez mayor de enfermedades, junto con alteraciones del metabolismo de los fármacos que, más extremo para las mujeres, se produce en los hombres, con un mayor uso de la atención sanitaria. El resultado evidente es una disminución en las diferencias de sexo respecto al dolor, en especial cuando la carga de la enfermedad crónica se vuelve significativa en ambos sexos (Kimble et al 2003, Turk & Okifuji 1999). Sin embargo, siguen persistiendo las diferencias de sexo en los enfoques estratégicos terapéuticos según los individuos (Keefe et al 2000, Unruh et al 1999).

¿CUÁLES SON LAS IMPLICACIONES CLÍNICAS?

Las implicaciones clínicas de estos hallazgos son potencialmente enormes, pero necesitan ser consideradas con precaución. La aplicación de los mecanismos antes descritos en este capítulo para pacientes con dolor se hace, primero, durante el proceso de valoración (historia clínica y exploraciones), cuando se identifican los factores etiológicos individuales y los perfiles clínicos, y después, cuando se establece el diagnóstico y se eligen los tratamientos para tratar el dolor. La presentación clínica y el agrupamiento de los pacientes para realizar un tratamiento es un aspecto de las diferencias de sexo y género; otro aspecto son los resultados. Los factores que se deben considerar son si estas diferencias surgen de las preferencias de los pacientes, o si provienen del sistema de asistencia sanitaria (o una mezcla compleja de ambas). Respecto a los resultados del diagnóstico y al tratamiento, las implicaciones económicas sanitarias son considerables (Cuadro 75.4).

Valoración

Detalles importantes para estructurar una historia de dolor (además de signos y síntomas de los principales problemas del dolor y su historia) incluyen los siguientes:

- Estado reproductor: número de hijos (para ambos sexos), historia menstrual o estado menopáusico y empleo de hormonas suplementarias.
- Características de las quejas de dolor en el tiempo (si es necesario, con un diario, para conseguir por lo menos un ciclo menstrual completo, aunque es preferible anotar dos ciclos).
- Signos y síntomas distantes de la zona principal de las quejas que pueden percibirse como menores (porque la sensibilidad central puede producir efectos más dispersos a los esperados).
- Características físicas para definir los efectos farmacocinéticos esperados del fármaco (p. ej., peso y contenido corporal de grasa).
- Una historia de acontecimientos vitales importantes (véase Figura 75.1).
- Detalles del estilo de vida, como conductas arriesgadas, fumar, actividades de ocio y actitudes frente a la atención de la salud.
- Una historia completa de fármacos: empleo de medicación pasada y actual, incluyendo analgésicos genéricos y terapias hormonales y complementarias, para tener en consideración las interacciones: por ejemplo, las hormonas anticonceptivas orales interactúan con la terapia antidepresiva (Tabla 75.1), y la terapia de sustitución hormonal puede aumentar el riesgo de dolor orofacial y la migraña (LeResche et al 1997, Misakian et al 2003) y el dolor de espalda en los ancianos (Musgrave et al 2001).
- Factores adicionales contributorios que se basan en los efectos del género: estos factores deben incluirse, porque al ser reconocidos y ajustados apropiadamente pueden añadirse al plan de tratamiento. Estos factores de género incluyen historia familiar (Fillingim 2000), comportamientos cognitivos (Pickering et al 2002), historia de abusos (Spertus et al 1999) y estilo de afrontamiento (Keogh & Herdenfeldt 2002).
- Finalmente, en el contexto de una clínica del dolor multidisciplinaria, procedimentos diagnósticos más especializados. Un procedimiento así es QST (prueba sensitiva cualitativa), antes tratado en este capítulo. Otro procedimiento comprende pruebas psi-

Cuadro 75.4• Estrategias para mejorar el coste-efectividad en el manejo del dolor basado en los factores de sexo y género

- Estratificar los ensayos clínicos de forma que puedan reducirse los efectos adversos relacionados con el sexo
- Valorar la garantía de calidad de las terapias específicas por el sexo; por ejemplo, los procedimientos quirúrgicos y los factores relacionados con las hormonas (ciclo menstrual, estado reproductor y el uso de suplementos hormonales)
- Seleccionar los tratamientos según la evidencia de efectos de sexo o género
- Aumentar la concienciación en los hombres sobre la eficacia de formas sencillas de terapias situacionales y somáticas

cológicas, en particular aquellos en los que se han observado diferencias de sexo, como las estrategias de afrontamiento y de ansiedad (Keogh & Mansoor 2001), puntuaciones catastróficas (Lefebvre & Keefe 2002), problemas de pánico (Clark et al 1997), e incapacidad (Keefe et al 2000). Los factores de confusión, como el dolor intenso, pueden influir en la realización de hombres y mujeres de forma diferente de algunas pruebas, por ejemplo las pruebas cognitivas (Heyer et al 2000). Así, la interpretación de las valoraciones psicológicas no se realiza independientemente de los otros datos clínicos sino en un análisis clínico global.

Diagnóstico

Una vez se ha completado la valoración, las consideraciones importantes en el diagnóstico deben incluir el reconocimiento de las diferencias de sexo en la presentación de los síntomas, el uso de las palabras y la concurrencia de otras enfermedades. Por ejemplo, entre los hombres ancianos, hay un grupo distinto con dolor de larga duración con niveles bajos de angustia relativa al dolor y de la percepción de la incapacidad (Cook & Chastain 2001). En otro ejemplo, mujeres y hombres describen su sintomatología asociada con sus dolores torácicos de forma diferente (Philpott et al 2001).

El Cuadro 75.2 muestra los hallazgos diagnósticos de algunos trastornos dolorosos que se presentan con diferentes características en las mujeres que en los hombres. La identificación de estas diferencias puede evitar no solamente un error diagnóstico sino también retrasos en las investigaciones y en el tratamiento, como puede suceder en la enfermedad coronaria, con trágicas consecuencias (King y Arthur 2003). Así pues, si un paciente se presenta con un dolor torácico «atípico», puede que anteriormente no se haya considerado importante preguntarle por otros dolores, disnea, fatiga inusual o dolor en el hombro (McSweeney et al 2001). Sin embargo, incluir una historia detallada del dolor y su distribución, u otros síntomas aparentemente banales, como podría ser, especialmente en la mujer posmenopáusica, observar si es diabética o hipertensa, puede salvar la vida. Están en vías de estudio otros trastornos en los que los estudios de diferencias de sexo en signos y síntomas y su reconocimiento pueden mejorar claramente el diagnóstico (Cuadro 75.2). Incluyen SCI (Heitkemper et al 2003a, b), migraña (Weitzel et al 2001), artritis reumatoide (Weyand et al 1998) y cistitis intersticial (Diokno et al 2003).

La importancia de los avances recientes en la interpretación de los mecanismos de la actividad del sistema nervioso central y periférico generada a través de las aferencias viscerales (Giamberardino 2003) ha permitido identificar nuevos grupos de síntomas diagnósticos a través de los conceptos de interacción del sistema visceroviscerál con el sistema somático-visceroviscerál (Berkley 2005, Dmitrieva & Berkley 2002, Dmitrieva et al 2001, Giamberardino et al 2002). Estas interacciones pueden constituir la base de la concurrencia de trastornos como SCI, dismenorrea, cistitis intersticial, cefalea, alteración de la articulación temporomaxilar, y fibromialgia (todas con prevalencia femenina, véase Cuadro 75.1). Aunque esta concurrencia puede producirse en los hombres (p. ej., dolor prostático, disfunción vesical; Berger et al 1998), la prevalencia de los trastornos concurrentes parece ser mayor en las mujeres (Berkley 2005, Heitkemper et al 2003b), lo que refleja en parte la sensibilidad de las estructuras del tracto reproductor interno femenino (Giamberardino et al 1997). Por lo tanto, el diagnóstico en ambos sexos mejorará si se consideran no solamente las quejas concurrentes importantes del paciente (y de la subespecialidad médica) sino también el dolor general del paciente y los síntomas (actuales y pasados) asociados con otras estructuras corporales.

Tratamientos

Las principales enfermedades requieren un enfoque politerapéutico (véase Tabla 75.1) en las que se elige una adecuada combinación de tratamientos buscando un acuerdo entre el paciente y el médico. Este proceso tiene dos componentes. El primero es el diseño de la estrategia terapéutica por parte del paciente, y el segundo, su aplicación. Incorporar las diferencias de sexo y género en esta fase puede fortalecer ambos componentes.

Fármacos

Fuentes farmacológicas de las diferencias de sexo. La composición del organismo (p. ej., masa muscular y contenido en agua y grasa) y las diferencias relacionadas con las hormonas sexuales (p. ej., la densidad y el tipo de receptores) entre pacientes hombre o mujer pueden modificar la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos (Craft 2003b).

Las posibles fuentes de diferencias de sexo en la farmacocinética incluyen la absorción del fármaco, su unión a las proteínas y su metabolismo En el momento de la ovulación, la absorción de la aspirina y del alcohol disminuye; el tránsito intestinal es más prolongado en la última fase luteínica, durante el embarazo y también durante la época sustitutiva hormonal, lo cual influye en el inicio del efecto del fármaco. En cuanto a la unión con las proteínas, por ejemplo, los niveles de glucoproteína ácida-α_1 son inferiores en las mujeres que en los hombres, de forma que para la lidocaína se dispone de más fármaco y, por tanto, la toxicidad puede constituir un problema (Ciccone & Holdcroft 1999).

En cuanto al metabolismo de los fármacos, además de la inducción de esteroides sexuales o la inhibición de la actividad enzimática, existen también efectos dependientes del sexo en la familia del citocromo humano (CYP450). Las diferencias de sexo en la actividad del CYP3A pueden ser más evidentes si se utiliza la vía oral, porque el CYP3A también está en las células de la mucosa gástrica así como en el hígado (Chiba 1998, Schmidt et al 2001).

Puesto que se ha demostrado que las hormonas sexuales en los seres humanos y en los animales afectan a la expresión de muchos agentes neuroactivos asociados con el dolor (Cuadro 75.3), nuevos fármacos obtenidos de estos agentes pueden mostrar diferencias de sexo en su farmacodinámica. La eficacia de algunos tipos de fármacos podría mejorar al considerar el uso de diferentes agonistas específicos para hombres y mujeres, o regulando la dosis en la mujer teniendo en cuenta las variaciones en la farmacocinética. Por ejemplo, el algoritmo para la perfusión del opioide remifentanilo ha sido modificado con la inclusión del sexo del paciente como un factor (Hoymork et al 2000). Cuando dispongamos de más datos en humanos, y de un mejor diseño informático para contrastar las perfusiones de fármacos ajustándolas al sexo y al peso, y quizás también en un futuro ajustándolos al estado reproductor y de terapia hormonal sustitutiva, es probable que pueda mejorarse la eficacia de las diferentes clases de analgésicos y coadyuvantes.

Una historia cíclica del dolor puede ser o no diagnóstica de una determinada enfermedad dolorosa, pero su impacto puede ser una ventaja al prescribir un régimen terapéutico, de forma que las dosis de fármaco se ajusten a la intensidad esperada de dolor. Estas estrategias pueden coordinarse con otras terapias, como el ejercicio. Por ejemplo, en mujeres con artritis reumatoide cuyo dolor e inmovilidad aumentan perimenstrualmente, la dosis de analgésico puede aumentarse estos días, y la planificación del ejercicio se puede programar para otros días (Taylor 2000).

Registro de fármacos adversos. Por lo menos dos aspectos del uso de fármacos muestran diferencias de sexo en los efectos adversos.

Primero, la prevalencia de dichos efectos es dos veces mayor en las mujeres que en los hombres, en parte quizá debido la diferencia de composición corporal (p. ej., peso), pero también a una sensibilidad mayor a los fármacos y a las interacciones de los mismos producidas por un mayor consumo de los medicamentos y suplementos hormonales (Rademacker 2001). A esta polifarmacia de las mujeres contribuye el uso de medicaciones para la anemia, el dolor asociado con la menstruación y las infecciones de las vías urinarias. Debido a las interacciones relativamente frecuentes de los fármacos, es aconsejable incluir en la historia clínica el empleo de las hormonas sexuales suplementarias, para que la elección de los fármacos y su dosificación sean los apropiados. La seguridad también es mayor si algunos fármacos se dosifican según el peso corporal.

El segundo aspecto de las diferencias de sexo en los efectos adversos es la aparición de nueva evidencia para las diferencias de sexo en los efectos adversos de los fármacos por sí solos. Por ejemplo, la morfina reduce el declive de la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono más en las mujeres jóvenes adultas que en los hombres (Dahan et al 1998). Las variaciones registradas varían con el tipo de fármaco y con la frecuencia con que se emplean. Datos de Francia sobre el uso de diferentes frecuencias de fentanilo de acción corta comparado con la morfina (Mertes & Laxenaire 2002) muestran una mayor incidencia de efectos adversos del fentanilo respecto a la morfina; pero cuando su frecuencia de empleo es similar (Fisher & Baldo 1993), la morfina causa más efectos adversos.

Intervenciones somáticas (físicas)

Generalmente, las mujeres tienen una mayor tendencia a usar los procedimientos físicos sencillos, como relajación, aplicaciones de frío y calor, masajes y vibraciones, sugiriendo que los hombres necesitan animarse e informarse sobre sus efectos beneficiosos (Unruh et al 1999). Además, los estudios psicofísicos muestran que las respuestas de las mujeres a la presión y la temperatura pueden variar con la menstruación, por lo que esta sensibilidad puede afectar la eficacia cuando se usan terapéuticamente estímulos mecánicos o termales no nocivos (p. ej., estimulación nerviosa eléctrica transcutánea o masaje). Referente a la terapia física y de ejercicios, los estudios de medicina deportiva muestran riesgos mayores de lesión en las mujeres que en los hombres (Jones et al 1993) y más problemas perimenstruales para las mujeres. Para las mujeres, no para los hombres, la influencia de un programa para corregir el equilibrio y la fuerza muscular en la lumbalgia puede indicar la necesidad de programas más específicos del género.

Con los procedimientos invasivos, por ejemplo, la cirugía de cadera, las mujeres están más discapacitadas y sufren más dolor que los hombres, y esto persiste incluso un año después de la cirugía reparadora (Holtzman et al 2002). También es relevante para los resultados considerar no sólo las medidas basales sino también el dolor de la intervención y del postoperatorio (Miaskowski & Levine 1999). Incluso un estudio prospectivo de 4.173 pacientes (45% de mujeres) mostró que las mujeres presentaban dolores postoperatorios «menores» de garganta, cabeza y espalda que los hombres (Myles et al 1997). Esta diferencia estaría relacionada con los fármacos administrados a las mujeres durante la anestesia, a la elección de los analgésicos postoperatorios o al sesgo del informe. Tiene valor reconocer y estar preparado para estas diferencias de morbilidad relacionadas con el género durante y después de los procedimientos para aliviar el dolor. Por ejemplo, una estrategia podría ser ofrecer a los pacientes mujeres y hombres diferentes intervenciones en la clínica del dolor (Weisse et al 2001).

Manipulaciones situacionales

Cuando el dolor dura mucho tiempo, los cambios situacionales en el ambiente del paciente y las interacciones sociales no eliminan el dolor, pero lo reducen al cambiar las expectativas, aumentar la actividad productiva y mejorar la calidad de vida. Varios estudios indican que es más probable que las mujeres, más que los hombres, utilicen y se beneficien más de las terapias situacionales, en especial aquellas con un potencial para cambiar los aspectos cognitivos del dolor (Marchand & Arsenault 2002, Unruh et al 1999).

Las habilidades verbales de las mujeres (revisado en Harasty et al 1997), así como su estilo de vida y ocupaciones son distintas de las de los hombres, por lo que una visión de los pacientes orientada por el género debería orientarse a objetivos específicos, por ejemplo, más educación para los pacientes masculinos en el potencial enorme de ajustes situacionales, y una revisión neutral respecto al género para las pacientes femeninas.

Aquí tiene una importancia obvia la relación médico-paciente. Las actitudes frente al género, que exigen una revaloración continua, incluye que los médicos tengan claras las diferencias entre mujeres y hombres cuando hacen la validación de sus informes sobre el dolor o las respuestas al tratamiento y sobre el valor de las diferentes manipulaciones situacionales (Berkley 1997, Hamberg et al 2002, Unruh 1996).

Tratamientos combinados premeditados

Un enfoque terapéutico combinado para el dolor crónico puede conseguirse en clínicas multidisciplinarias del dolor. Pero, antes de llegar a este nivel de cuidados formales, las mujeres por sí solas han buscado más tratamientos diversos que los hombres (Mullersdorf & Soderback 2000). En un estudio clínico controlado y aleatorizado de cuidados multidisciplinarios para mejorar el dolor de espalda, las mujeres han respondido mejor (Jensen et al 2001).

En el dolor agudo, los efectos combinados de fármacos, terapias físicas y control de la situación pueden ilustrarse considerando el dolor del parto. Este dolor es intenso en el 60% de las mujeres primíparas (Melzack 1993). Ante la aparición de este dolor, la terapia situacional empieza antes del nacimiento del bebé. Las mujeres han aprendido cómo funciona su cuerpo, cómo relajarse, cómo usar estrategias de afrontamiento y manipulaciones somáticas (masajes y posición corporal) y cómo elegir o combinar varios fármacos para mantener el control durante las contracciones dolorosas. Aparte de las grandes variaciones en la edad, situación socioeconómica, dismenorrea previa, tamaño corporal, masa corporal maternal, hora del día y multiparidad, estas terapias combinadas pueden ser bastante satisfactorias para las mujeres durante el parto, reduciendo no sólo el dolor sino también el uso de analgésicos y la morbilidad. En esta situación entra la pareja de la mujer. Si el entrenamiento inicial ignora a la pareja, puede aparecer sufrimiento y sensación de abandono y culpa, con consecuencias a largo plazo. Por otro lado, si el entrenamiento incluye a la pareja, estos efectos pueden no sólo reducirse, sino que también pueden afectar a las condiciones dolorosas de ambos.

TENDENCIAS FUTURAS

Parece claro que el futuro ya lo tenemos encima; es decir, que ya tenemos el apoyo internacional que fomenta la ciencia básica y la investigación clínica en las diferencias de sexo y que la investigación está en marcha. Entonces, ¿cuáles serán las próximas directrices más prometedoras? Desde la perspectiva de esta revisión, aquí hay algunas sugerencias.

Investigación básica del dolor

Para los avances futuros es importante que los investigadores asuman que el sexo del sujeto del órgano o de la célula investigados es una variable importante. Así, las consideraciones sobre las diferencias de sexo serán inherentes a toda investigación sobre el dolor, inclusive ante posibles consideraciones de la situación reproductora y las manipulaciones hormonales (Aloisi 2003). Un avance así ofrecerá una información que podrá aplicarse a los mecanismos del dolor a la clínica.

Tema del género

En muchos de estos estudios tiene interés adicional el reconocimiento y la incorporación de los temas de género en el diseño de los ensayos, así como los estudios de género directamente, algunos descritos en este capítulo (p. ej., diferencias hombre-mujer en el empleo de fármacos genéricos, lenguaje, expectativas de rol). Robinson et al están aportando temas interesantes en esta estrategia emergente de investigación, así como en la investigación directa (Myers et al 2003, Robinson & Wise 2003). Estos temas también pueden orientarse hacia estudios que utilicen animales experimentales; por ejemplo, las condiciones de la vivienda pueden influir sobre los resultados experimentales de diferente manera en roedores machos y hembras (Ouagazzal et al 2003).

Desarrollo de fármacos y ensayos clínicos

Es probable que para algunos nuevos fármacos, las diferencias de sexo y de género así como las interacciones hormonales en la especificidad de la acción farmacológica y la vida media o aclaramiento sean parecidas, particularmente en las formas quirales. Si estos factores se consideraran inicialmente, en el momento del descubrimiento y del desarrollo del fármaco, entonces la especificidad de la enzima quedaría establecida antes de los ensayos clínicos, y así se podrían evitar posibles y potenciales efectos adversos innecesarios del fármaco, o bien se constataría el hecho (como en los opioides κ) de la existencia de diferencias en su efectividad.

La misma lógica sirve para los ensayos en fase 1 (toxicidad), que se están realizando en la actualidad rutinariamente en ambos sexos en EE.UU., pero no en Europa. Durante todos los ensayos clínicos, es muy positivo diseñar estudios con suficiente poder para estratificar los análisis según sexo, edad, estado de la menstruación, menopausia y andropausia y el uso de terapias hormonales sustitutivas (Schwartz 2001), aunque para incluir a mujeres embarazadas y parturientas deben estar muy claros los criterios éticos, de seguridad, y los aspectos legales (Gudrum et al 2003). Con algunos fármacos que sólo parecen mostrar eficacia en las mujeres, es importante asegurarse de que los estudios tienen un poder suficiente para detectar su eficacia en los hombres.

Práctica clínica

Una dirección obvia en el futuro será la incorporación de los temas de sexo y género en la valoración, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con dolor. Por ello, los clínicos valorarán la importancia de educarse a sí mismos en las diferencias que surgen y aplicar esta información a su práctica. Estas aplicaciones van desde el clínico que está más atento a cómo las diferencias de sexo pueden resultar en un infratratamiento de las mujeres con dolor (Hoffman & Tarzian 2001) y cómo las diferencias de sexo en el uso del lenguaje pueden afectar el juicio clínico (Philpott et al 2001), hasta el médico que se interesa por el grado en que los temas de sexo y género afectan a la eficacia del fármaco y a los efectos secundarios. Sin embargo, aquí es importante que el péndulo no vaya demasiado lejos. En otras palabras, ya que los factores sexo y género constituyen sólo uno de los muchos otros factores que contribuyen a la experiencia individual del dolor en cualquier momento dado, debemos tener cuidado en no dar un énfasis exagerado a la diferencia hombre-mujer para no correr el riesgo de «generizar» la atención sanitaria en detrimento del individuo.

Bibliografía

al'Absi M, Buchanan T W, Marrero A et al 1999 Sex differences in pain perception and cardiovascular responses in persons with parental history for hypertension. Pain 83:331–338

Aloisi A M 2003 Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. Clinical Journal of Pain 19:168–174

Amandusson A, Hallbeck M, Hallbeck A L et al 1999 Estrogen-induced alterations of spinal cord enkephalin gene expression. Pain 83:243–248

Anakk S, Ku C Y, Vore M et al 2003 Insights into gender bias: rat cytochrome P450 3A9. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 305:703–709

Averbuch M, Katzper M 2000 A search for sex differences in response to analgesia. Archives of Internal Medicine 160:3424–3428

Baker L, Ratka A 2002 Sex-specific differences in levels of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine antinociception in rats. Pain 95:65–74

Becerra L, Comite A, Breiter H et al 1998 Differential CNS activation following a noxious thermal stimulus in men and women: an fMRI study. Society for Neuroscience Abstracts 24:1136

Berger R E, Miller J E, Rothman I et al 1998 Bladder petechiae after cystoscopy and hydrodistension in men diagnosed with prostate pain. Journal of Urology 159:83–85

Berkley K J 1997 Sex differences in pain. Behavioral and Brain Sciences 20:371–380

Berkley K J 2001 Multiple mechanisms of pelvic pain: lessons from basic research. In: MacLean A B, Stones R W, Thornton S (eds) Pain in obstetrics and gynaecology. RCOG Press, London, p 26–39

Berkley K J 2005 Visceral nociception and pain. In: Holdcroft A, Jaggar S (eds) Core topics in pain. Greenwich Medical, London

Berkley K J, Holdcroft A 1999 Sex and gender differences in pain. In: Wall P D, Melzack R (eds) Textbook of pain, 4th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, p 951–965

Berkley K J, Hoffman G, Murphy AZ et al 2002 Pain: sex/gender differences. In: Pfaff D, Arnold A, Etgen A et al (eds) Hormones, brain and behavior, vol 5. Academic Press, New York, p 409–442

Berman S, Munakata J, Naliboff B et al 2000 Gender differences in regional brain response to visceral pressure in IBS patients. European Journal of Pain 4:157–172

Bhutta A T, Anand K J 2002 Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. Clinics in Perinatology 29:357–372

Blednov Y A, Stoffel M, Alva H et al 2003 A pervasive mechanism for analgesia: activation of GIRK2 channels. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 100:277–282

Bragdon E E, Light K C, Costello N L et al 2002 Group differences in pain modulation: pain-free women compared to pain-free men and to women with TMD. Pain 96:227–237

Cairns B E, Hu J W, Arendt-Nielsen L et al 2001 Sex-related differences in human pain and rat afferent discharge evoked by injection of glutamate into the masseter muscle. Journal of Neurophysiology 86:782–791

Calvin M 2000 Oestrogens and wound healing. Maturitas 34:195–210

Caulin-Glaser T, Blum M, Schmeizl R et al 2001 Gender differences in referral to cardiac rehabilitation programs after revascularization. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation 21:24–30

Cepeda M S, Carr D B 2003 Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. Anesthesia and Analgesia 97:1464–1468

Chaban V V, Mayer E A, Ennes H S et al 2003 Estradiol inhibits ATP-induced intracellular calcium concentration increase in dorsal root ganglia neurons. Neuroscience 118:941–948

Chan C L, Scott S M, Birch M J et al 2003 Rectal heat thresholds: a novel test of the sensory afferent pathway. Diseases of the Colon and Rectum 46:590–595

Chang L, Heitkemper M M 2002 Gender differences in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 123:1686–1701

Chesler E J, Wilson S G, Lariviere W R et al 2002 Identification and ranking of genetic and laboratory environment factors influencing a behavioral trait, thermal nociception, via computational analysis of a large data archive. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 26:907–923

Chia Y Y, Chow L H, Hung C C et al 2002 Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled *iv* analgesia: a prospective survey of 2,298 Chinese patients. Canadian Journal of Anaesthesia 49:249–255

Chial H J, Camilleri M 2002 Gender differences in irritable bowel syndrome. Journal of Gender-Specific Medicine 5:37–45
Chiba K 1998 [Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily] Nippon Yakurigaku Zasshi 112:15–21
Ciccone G, Holdcroft A 1999 Drugs and sex differences: a review of drugs relating to anaesthesia. British Journal of Anaesthesia 82:255–265
Clark D M, Salkovskis P M, Ost L G et al 1997 Misinterpretation of body sensations in panic disorder. Journal of Consulting and Clinical Psychology 65(2):203–213
Clark W C, Yang J C, Tsui S L 2002 Unidimensional pain rating scales: a multidimensional affect and pain survey (MAPS) analysis of what they really measure. Pain 98:241–247
Coghill R C, McHaffie J G, Yen Y F 2003 Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 100:8538–8542
Cook A J, Chastain D C 2001 The classification of patients with chronic pain: age and sex differences. Pain Research and Management 6(3):142–151
Cook D B, O'Connor P J, Oliver S E et al 1998 Sex differences in naturally occurring leg muscle pain and exertion during maximal cycle ergometry. International Journal of Neuroscience 95:183–202
Craft R M 2003a Sex differences in drug- and non-drug-induced analgesia. Life Sciences 72:2675–2688
Craft R M 2003b Sex differences in opioid analgesia: 'from mouse to man'. Clinical Journal of Pain 19:175–186
Cuzzocrea S, Mazzon E, Sautebin L 2001 The protective role of endogenous estrogens in carrageenan-induced lung injury in the rat. Molecular Medicine 7(7):478–487
Dahan A, Sarton E, Teppema L et al 1998 Sex-related differences in the influence of morphine on ventilatory control in humans. Anesthesiology 88:903–913
Dannecker E A, Koltyn K F, Riley J L III et al 2003 Sex differences in delayed onset muscle soreness. Journal of Sports Medicine and Physical Fitness 43:78–84
Dao T T, LeResche L 2000 Gender differences in pain. Journal of Orofacial Pain 14(3):169–184
Davis K D, Kwan C L, Crawley A P et al 1998 Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. Journal of Neurophysiology 80:1533–1546
Davis K D, Pope G E, Crawley A P et al 2002 Neural correlates of prickle sensation: a percept-related fMRI study. Nature Neuroscience 5:1121–1122
de Abood M, de Castillo Z, Guerrero F et al 1997 Effect of Depo-Provera or Microgynon on the painful crises of sickle cell anemia patients. Contraception 56:313–316
Derbyshire S W G, Nochols T E, Firestone L et al 2002 Gender differences in patterns of cerebral activation during equal experience of painful laser stimulation. Journal of Pain 3:401–411
Devon H A, Zerwic J J 2002 Symptoms of acute coronary syndromes: are there gender differences? A review of the literature. Heart and Lung 31:235–245
Diokno A C, Homma Y, Sekiguchi Y et al 2003 Interstitial cystitis, gynecologic pelvic pain, prostatitis, and their epidemiology. International Journal of Urology 10:S3–S6
Dmitrieva N, Berkley K J 2002 Contrasting effects of WIN 55212-2 on motility of the rat bladder and uterus. Journal of Neuroscience 22:7147–7153
Dmitrieva N, Johnson O L, Berkley K J 2001 Bladder inflammation and hypogastric neurectomy influence uterine motility in the rat. Neuroscience Letters 313(1–2):49–52
Edwards C L, Fillingim R B, Keefe F 2001a Race, ethnicity and pain. Pain 94:133–137
Edwards R R, Doleys D M, Fillingim R B et al 2001b Ethnic differences in pain tolerance: clinical implications in a chronic pain population. Psychosomatic Medicine 63:316–323
English K M, Steeds R P, Jones T H et al 2000 Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Circulation 102:1906–1911
Ettinger S M 2003 Myocardial infarction and unstable angina: gender differences in therapy and outcomes. Current Women's Health Reports 3:140–148
Fillingim R 2000 Sex, gender, and pain: from the benchtop to the clinic. In: Sex, gender and pain. Progress in pain research and management, vol 17. IASP Press, Seattle
Fillingim R B, Edwards R R 2001 The association of hormone replacement therapy with experimental pain responses in postmenopausal women. Pain 92:229–234
Fisher M M, Baldo B A 1993 The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation 12:97–100
Gangula P R, Lanlua P, Wimalawansa S et al 2000 Regulation of calcitonin gene-related peptide expression in dorsal root ganglia of rats by female sex steroid hormones. Biology of Reproduction 62:1033–1039
Gear R W, Miaskowski C, Gordon N C et al 1999 The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. Pain 83:339–345
Gear R W, Gordon N C, Miaskowski C et al 2003 Sexual dimorphism in very low dose nalbuphine postoperative analgesia. Neuroscience Letters 339:1–4
Giamberardino M A 2003 Referred muscle pain/hyperalgesia and central sensitisation. Journal of Rehabilitation Medicine (41 suppl):85–88
Giamberardino M A, Berkley K J, Iezzi S et al 1997 Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. Pain 71:187–197
Giamberardino M A, Berkley K J, Affaitati G et al 2002 Influence of endometriosis on pain behaviors and muscle hyperalgesia induced by a ureteral calculosis in female rats. Pain 95:247–257
Gilliver S C, Wu F, Ashcroft G S 2003 Regulatory roles of androgens in cutaneous wound healing. Thrombosis and Haemostasis 90:978–985
Gudrum L A, Hankins G D V, Jermain D et al 2003 Conference report: complex clinical, legal, and ethical issues of pregnant and postpartum women as subjects in clinical trials. Journal of Women's Health 12:857–867
Hamberg K, Risberg G, Johansson E E et al 2002 Gender bias in physicians' management of neck pain: a study of the answers in a Swedish national examination. Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine 11:653–666
Harasty J, Double K L, Halliday G M et al 1997 Language-associated cortical regions are proportionally larger in the female brain. Archives of Neurology 54:171–176
Heitkemper M M, Cain K C, Jarrett M E et al 2003a Symptoms across the menstrual cycle in women with irritable bowel syndrome. American Journal of Gastroenterology 98:420–430
Heitkemper M, Jarrett M, Bond E F et al 2003b Impact of sex and gender on irritable bowel syndrome. Biological Research for Nursing 5:56–65
Herlitz J, Bang A, Karlson B W et al 1999 Is there a gender difference in aetiology of chest pain and symptoms associated with acute myocardial infarction? European Journal of Emergency Medicine 6:311–315
Heyer E J, Sharma R, Winfree C J et al 2000 Severe pain confounds neuropsychological test performance. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 22:633–639
Hodson J, Thompson J, al-Azzawi F 2000 Headache at menopause and in hormone replacement therapy users. Climacteric 3:119–124
Hoffman D E, Tarzian A J 2001 The girl who cried pain: a bias against women in the treatment of pain. Journal of Law, Medicine and Ethics 29:13–27
Holdcroft A 2002a Sex differences and analgesics [editorial]. European Journal of Anaesthesiology 19(suppl 26):1–2
Holdcroft A 2002b Pharmacological differences between men and women. Acta Anaesthesiologica Belgica 53:299–303
Holdcroft A, Sapsed-Byrne S, Ma D et al 2000 Sex and oestrous cycle differences in visceromotor responses and vasopressin release in response to colonic distension in male and female rats anaesthetized with halothane. British Journal of Anaesthesia 85:907–910
Holdcroft A, Snidvongs S, Cason A et al 2003 Pain and uterine contractions during breast feeding in the immediate post-partum period increase with parity. Pain 104:589–596
Holtzman J, Saleh K, Kane R 2002 Gender differences in functional status and pain in a Medicare population undergoing elective total hip arthroplasty. Medical Care 40:461–470
Hoymork S C, Raeder J, Grimsmo B et al 2000 Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanil and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 44:1138–1144
Hungin A P, Whorwell P J, Tack J et al 2003 The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 17:643–650
Hurtig I M, Raak R I, Kendall S A et al 2001 Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups. Clinical Journal of Pain 17:316–322
Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R et al 2003 Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. Science 299(5610):1237–1240
Isacson D, Bingefors K 2002 Epidemiology of analgesic use: a gender perspective. European Journal of Anaesthesiology Supplement 26:5–15
Ishizuka M, Hatori M, Suzuki T et al 2004 Sex steroid receptors in rheumatoid arthritis. Clinical Science (London) 106:293–300
Isselee H, De Laat A, De Mot B et al 2002 Pressure-pain threshold variation in temporomandibular disorder myalgia over the course of the menstrual cycle. Journal of Orofacial Pain 16:105–117
Jensen I B, Bergstrom G, Ljungquist T et al 2001 A randomized controlled component analysis of a behavioral medicine rehabilitation program for chronic spinal pain: are the effects dependent on gender? Pain 91:65–78
Jones B H, Bovee M W, Harris J M III et al 1993 Intrinsic risk factors for exercise-related injuries among male and female army trainees. American Journal of Sports Medicine 21: 705–710
Karibe H, Goddard G, Gear R W 2003 Sex differences in masticatory muscle pain after chewing. Journal of Dental Research 82:112–116
Keefe F J, Lefebvre J C, Egert J R et al 2000 The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing. Pain 87:325–334
Keogh E, Birkby J 1999 The effect of anxiety sensitivity and gender on the experience of pain. Cognition and Emotion 13:813–829
Keogh E, Cochrane M 2002 Anxiety sensitivity, cognitive biases, and the experience of pain. Journal of Pain 3:320–329
Keogh E, Herdenfeldt M 2002 Gender, coping and the perception of pain. Pain 97:195–201
Keogh E, Mansoor L 2001 Investigating the effects of anxiety sensitivity and coping strategy on the perception of cold pressor pain. European Journal of Pain 5:11–25
Keogh E, Witt G 2001 Hypoalgesic effect of caffeine in normotensive men and women. Psychophysiology 38:886–895
Kern M, Shaker R 2003 Further characterization of human brain processing of viscero-sensation: the role of gender and a word of caution. Gastroenterology 124:1975–1977
Kern M K, Jaradeh S, Arndorfer R C et al 2001 Gender differences in cortical representation of rectal distension in healthy humans. American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology 281:G1512–G1523
Kimble L P, McGuire D B, Dunbar S B et al 2003 Gender differences in pain characteristics of chronic stable angina and perceived physical limitation in patients with coronary artery disease. Pain 101:45–53
King K M, Arthur H M 2003 Coronary heart disease prevention: views on women's gender-based perceptions and meanings. Journal of Cardiovascular Nursing 18:274–281
Koenig H G 2000 Psychoneuroimmunology and the faith factor. Journal of Gender-Specific Medicine 3:37–44

Lanlua P, Decorti F, Gangula P R et al 2001 Female steroid hormones modulate receptors for nerve growth factor in rat dorsal root ganglia. Biology of Reproduction 64:331–338
Lee D Y, Chai Y G, Lee E B et al 2002 17β-Estradiol inhibits high-voltage-activated calcium channel currents in rat sensory neurons via a non-genomic mechanism. Life Sciences 70(17):2047–2059
Lefebvre J C, Keefe F J 2002 Memory for pain: the relationship of pain catastrophizing to the recall of daily rheumatoid arthritis pain. Clinical Journal of Pain 18:56–63
LeResche L 2000 Epidemiologic perspectives on sex differences in pain. In: Fillingim R B (ed) Sex, gender, and pain. IASP Press, Seattle, p 233–249
LeResche L, Saunders K, Von Korff M R et al 1997 Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. Pain 69:153–160
Liuzzi F J, Scoville S A, Bufton S M 1999 Effects of short-term estrogen replacement on trkA mRNA levels in axotomized dorsal root ganglion neurons. Experimental Neurology 159:433–440
Luine V 2002 Sex differences in chronic stress effects on memory in rats. Stress 5:205–216
McCormick C M, Linkroum W, Sallinen B J et al 2002 Peripheral and central sex steroids have differential effects on the HPA axis of male and female rats. Stress 5:235–247
McEwen B 2002 Estrogen actions throughout the brain. Recent Progress in Hormone Research 57:357–384
Macfarlane T V, Blinkhorn A, Worthington H V et al 2002 Sex hormonal factors and chronic widespread pain: a population study among women. Rheumatology (Oxford) 41:454–457
McSweeney J C, Cody M, Crane P B 2001 Do you know them when you see them? Women's prodromal and acute symptoms of myocardial infarction. Journal of Cardiovascular Nursing 15:26–38
Majewska M D 1996 Sex differences in brain morphology and pharmacodynamics. In: Jensvold M F, Halbreich U, Hamilton J A (eds) Psychopharmacology and women. Sex, gender and hormones. American Psychiatric Press, Washington, p 73–83
Mangel A W, Northcutt A R 1999 The safety and efficacy of alosetron, a 5-HT^3 receptor antagonist, in female irritable bowel syndrome patients. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 13(suppl 2):77–82
Marchand S, Arsenault P 2002 Odors modulate pain perception: a gender-specific effect. Physiology and Behavior 76:251–256
Marcus D A 1995 Interrelationships of neurochemicals, estrogen, and recurring headache. Pain 62:129–141
Melzack R 1993 Labor pain as a model of acute pain. Pain 53:117–120
Mercer M E, Holder M D 1997 Antinociceptive effects of palatable sweet ingesta on human responsivity to pressure pain. Physiology and Behavior 61:311–318
Merskey H, Bogduk N (eds) 1994 Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd edn. IASP Press, Seattle
Mertes P M, Laxenaire M C 2002 Allergic reactions occurring during anaesthesia. European Journal of Anaesthesiology 19:240–262
Miaskowski C, Levine J D 1999 Does opioid analgesia show a gender preference for females? Pain Forum 8:34–44
Miaskowski C, Gear R W, Levine J D 2000 Sex-related differences in analgesic responses. In: Fillingim R B (ed) Sex, gender, and pain. IASP Press, Seattle, p 209–230
Milne R W, Nation R L, Somogyi A A 1996 The disposition of morphine and its 3- and 6-glucuronide metabolites in humans and animals, and the importance of metabolites to the pharmacological effects of morphine. Drug Metabolism Reviews 28:345–472
Misakian A L, Langer R D, Bensenor I M et al 2003 Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. Journal of Women's Health 12:1027–1037
Mitrovic I, Margeta-Mitrovic M, Bader S et al 2003 Contribution of GIRK2-mediated postsynaptic signaling to opioid and α_2-adrenergic analgesia and analgesic sex differences. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 100:271–276
Mogil J S, Yu L, Basbaum A I 2000a Pain genes?: natural variation and transgenic mutants. Annual Review of Neuroscience 23:777–811
Mogil J S, Chesler E J, Wilson S G et al 2000b Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 24:375–389
Mogil J S, Wilson S G, Chesler E J et al 2003 The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 10:4867–4872
Mullersdorf M, Soderback I 2000 The actual state of the effects, treatment and incidence of disabling pain in a gender perspective—a Swedish study. Disability and Rehabilitation 22:840–854
Munakata J, Naliboff B, Harraf F et al 1997 Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 112:55–63
Murray A, Holdcroft A 1989 Incidence and intensity of postpartum lower abdominal pain. British Medical Journal 298:1619
Murthy B R, Pollack G M, Brouwer K L 2002 Contribution of morphine-6-glucuronide to antinociception following intravenous administration of morphine to healthy volunteers. Journal of Clinical Pharmacology 42:569–576
Musgrave D S, Vogt M T, Nevitt M C et al 2001 Back problems among postmenopausal women taking estrogen replacement therapy: the study of osteoporotic fractures. Spine 26:1606–1612
Myers C D, Riley J L III, Robinson M E 2003 Psychosocial contributions to sex-correlated differences in pain. Clinical Journal of Pain 19:225–232
Myles P S, Hunt J O, Moloney J T 1997 Postoperative 'minor' complications: comparison between men and women. Anaesthesia 52:300–306
Nakai A, Kumakura Y, Boivin M et al 2003 Sex differences of brain serotonin synthesis in patients with irritable bowel syndrome using alpha-[^{11}C]methyl-L-tryptophan, positron emission tomography and statistical parametric mapping. Canadian Journal of Gastroenterology 17:191–196
Naliboff B D, Berman S, Chang L et al 2003 Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli. Gastroenterology 124:1738–1747
Ouagazzal A M, Moreau J L, Pauly-Evers M et al 2003 Impact of environmental housing conditions on the emotional responses of mice deficient for nociceptin/orphanin FQ peptide precursor gene. Behavioural Brain Research 144:111–117
Ozveri E S, Bozkurt A, Haklar G et al 2001 Estrogens ameliorate remote organ inflammation induced by burn injury in rats. Inflammation Research 50:585–591
Papka R E, Storey-Workley M 2002 Estrogen receptor-alpha and -beta coexist in a subpopulation of sensory neurons of female rat dorsal root ganglia. Neuroscience Letters 319:71–74
Park M K, Hoang T A, Belluzzi J D et al 2003 Gender specific effect of neonatal handling on stress reactivity of adolescent rats. Journal of Neuroendocrinology 15:289–295
Paulson P E, Minoshima S, Morrow T J et al 1998 Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. Pain 76:223–229
Payne S 2003 Sex and gender influences in bowel disease across the life course: taking a multi-disciplinary approach to bowel disease and ageing. XX vs XY 1:19–27
Philpott S, Boynton P M, Feder G et al 2001 Gender differences in descriptions of angina symptoms and health problems immediately prior to angiography: the ACRE study. Appropriateness of Coronary Revascularisation study. Social Science and Medicine 52:1565–1575
Pickering G, Jourdan D, Eschalier A et al 2002 Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. Gerontology 48(2):112–118
Plesh O, Curtis D A, Hall L J et al 1998 Gender difference in jaw pain induced by clenching. Journal of Oral Rehabilitation 25:258–263
Pleym H, Spigset O, Kharasch E D et al 2003 Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 47:241–259
Poudevigne M S, O'Connor P J, Pasley J D 2002 Lack of both sex differences and influence of resting blood pressure on muscle pain intensity. Clinical Journal of Pain 18:386–393
Rademaker M 2001 Do women have more adverse drug reactions? American Journal of Clinical Dermatology 2:349–351
Rainville P, Carrier B, Hofbauer R K et al 1999 Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. Pain 82:159–171
Rao S S, Mudipalli R S, Mujica V R et al 2003 Effects of gender and age on esophageal biomechanical properties and sensation. American Journal of Gastroenterology 98:1688–1695
Riley J L III, Gilbert G H 2001 Orofacial pain symptoms: an interaction between age and sex. Pain 90:245–256
Riley J L III, Robinson M E, Wise E A et al 1998 Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. Pain 74:181–187
Riley J L III, Gilbert G H, Heft M W 2002 Orofacial pain: racial and sex differences among older adults. Journal of Public Health Dentistry 62(3):132–139
Robinson M E, Wise E A 2003 Gender bias in the observation of experimental pain. Pain 104:259–264
Roe C M, McNamara A M, Motheral B R 2002 Gender- and age-related prescription drug use patterns. Annals of Pharmacotherapy 36:30–39
Rollman G B, Lautenbacher S 2001 Sex differences in musculoskeletal pain. Clinical Journal of Pain 17:20–24
Rygh L J, Tjolsen A, Hole K et al 2002 Cellular memory in spinal nociceptive circuitry. Scandinavian Journal of Psychology 43:153–159
Sarlani E, Greenspan J D 2002 Gender differences in temporal summation of mechanically evoked pain. Pain 97:163–169
Sarton E, Olofsen E, Romberg R et al 2000 Sex differences in morphine analgesia: an experimental study in healthy volunteers. Anesthesiology 93:1245–1254
Schafer M 2003 Cytokines and peripheral analgesia. Advances in Experimental Medicine and Biology 521:40–50
Schmidt R, Baumann F, Hanschmann H et al 2001 Gender difference in ifosfamide metabolism by human liver microsomes. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics 26:193–200
Schwartz J B 2001 The evaluation of pharmacologic therapy in humans: a brief summary of the drug evaluation process and guidelines for clinical trials as they related to women. Journal of Gender-Specific Medicine 4:13–17
Scoville S A, Bufton S M, Liuzzi F J 1997 Estrogen regulated neurofilament gene expression in adult female rat dorsal root ganglion neurons. Experimental Neurology 146:596–599
Seeman T E, Singer B, Wilkinson C W et al 2001 Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. Psychoneuroendocrinology 26:225–240
Sheffield D, Biles P L, Orom H et al 2000 Race and sex differences in cutaneous pain perception. Psychosomatic Medicine 62:517–523
Silverman D H, Munakata J A, Ennes H et al 1997 Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. Gastroenterology 112:64–72
Sohrabji F, Miranda R C, Toran-Allerand D C 1994 Estrogen differentially regulates estrogen and nerve growth factor receptor mRNAs in adult sensory neurons. Journal of Neuroscience 14:459–471
Spertus I L, Burns J, Glenn B et al 1999 Gender differences in associations between trauma history and adjustment among chronic pain patients. Pain 82:97–102
Stein D G, Hoffman S W 2003 Estrogen and progesterone as neuroprotective agents in the treatment of acute brain injuries. Pediatric Rehabilitation 6:13–22
Sternberg W F, Bokat C, Kass L et al 2001 Sex-dependent components of the analgesia produced by athletic competition. Journal of Pain 2:65–74
Stoffel E C, Ulibarri C M, Craft R M 2003 Gonadal steroid hormone modulation of nociception, morphine antinociception and reproductive indices in male and female rats. Pain 103:285–302
Strigo I A, Duncan G H, Boivin M et al 2003 Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain. Journal of Neurophysiology 89:3294–3303

Taub E, Cuevas J L, Cook E W III et al 1995 Irritable bowel syndrome defined by factor analysis. Gender and race comparisons. Digestive Diseases and Sciences 40(12):2647–2655
Taylor D 2000 More than personal change: effective elements of symptom management. Nurse Practitioner Forum 11:79–86
Teicher M H, Andersen S L, Polcari A et al 2003 The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 27:33–44
Terner J M, Lomas L M, Smith E S et al 2003 Pharmacogenomic analysis of sex differences in opioid antinociception in rats. Pain 106:381–391
Turk D C, Okifuji A 1999 Does sex make a difference in the prescription of treatments and the adaptation to chronic pain by cancer and non-cancer patients? Pain 82:139–148
Unruh A M 1996 Gender variations in clinical pain experience. Pain 65:123–167
Unruh A M, Ritchie J, Merskey H 1999 Does gender affect appraisal of pain and pain coping strategies? Clinical Journal of Pain 15:31–40
Vegeto E, Bonincontro C, Pollio G et al 2001 Estrogen prevents the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in microglia. Journal of Neuroscience 21:1809–1818
Vermeulen A 2000 Andropause. Maturitas 34:5–15
Verne G N, Robinson M E, Price D D 2001 Hypersensitivity to visceral and cutaneous pain in the irritable bowel syndrome. Pain 93:7–14
Villablanca A C, Hanley M R 1997 17β-Estradiol stimulates substance P receptor gene expression. Molecular and Cellular Endocrinology 135:109–117
Vodopiutz J, Poller S, Schneider B et al 2002 Chest pain in hospitalized patients: cause-specific and gender-specific differences. Journal of Women's Health 11(8):719–727
Vrontakis M E 2002 Galanin: a biologically active peptide. Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders 1:531–541
Walker J S, Carmody J J 1998 Experimental pain in healthy human subjects: gender differences in nociception and in response to ibuprofen. Anesthesia and Analgesia 86:1257–1262
Watkins L R, Maier S F 2002 Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. Physiological Reviews 82:981–1011
Watkins L R, Maier S F 2003 Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. Nature Reviews: Drug Discovery 2:973–985
Weisse C S, Sorum P C, Sanders K N et al 2001 Do gender and race affect decisions about pain management? Journal of General Internal Medicine 16:211–217
Weitzel K W, Strickland J M, Smith K M et al 2001 Gender-specific issues in the treatment of migraine. Journal of Gender-Specific Medicine 4:64–74
Weyand C M, Schmidt D, Wagner U et al 1998 The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 41:817–822
Willoch F, Rosen G, Tolle T R et al 2000 Phantom limb pain in the human brain: unraveling neural circuitries of phantom limb sensations using positron emission tomography. Annals of Neurology 48:842–849
Wise E A, Price D D, Myers C D et al 2002 Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. Pain 96:335–342
Wizemann T M, Pardue M-L 2001 Exploring the biological contributions to human health. Does sex matter? National Academy Press, Washington
Zimmer C, Basler H D, Vedder H et al 2003 Sex differences in cortisol response to noxious stress. Clinical Journal of Pain 19:233–239
Zubieta J K, Dannals R F, Frost J J 1999 Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. American Journal of Psychiatry 156:842–848
Zubieta J K, Smith Y R, Bueller J A et al 2002 Mu-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. Journal of Neuroscience 22:5100–5107
Zubieta J K, Heitzeg M M, Smith Y R et al 2003 COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. Science 299:1240–1243

CAPÍTULO 76

Epidemiología del dolor

Gary J. Macfarlane, Gareth T. Jones y John McBeth

Resumen

Los estudios epidemiológicos, particularmente en las últimas dos décadas, han incrementado en gran manera nuestros conocimientos sobre la carga del dolor crónico y los factores etiológicos implicados en su aparición. En la población adulta, los síndromes más frecuentes de dolor regional son los de espalda, cadera y hombro (entre 1 de cada 4 y 1 de cada 3 lo sufren), mientras que 1 de cada 10 describe dolor corporal generalizado. En cada uno de los síndromes dolorosos descritos en esta revisión, los índices de prevalencia más altos se observan en las mujeres; refieren dolor más frecuente, intenso y persistente. La incidencia relativa de estos síndromes dolorosos varía según la edad; el dolor abdominal predomina en edades jóvenes, el oral y el facial entre los adultos jóvenes, y las enfermedades reumatológicas y musculoesqueléticas en edades avanzadas. Se ha demostrado que los factores psicológicos y psicosociales, particularmente los altos niveles de estrés psicológico, los síndromes depresivos o ansiosos y las situaciones adversas de la vida son importantes en la aparición de trastornos dolorosos regionales y generalizados. Además, las desventajas sociales, medidas según educación o clase social, también caracterizan a las personas con mayor riesgo de dolor en general. Se ha comprobado que los factores mecánicos son importantes en su desarrollo, y son específicos de los trastornos musculoesqueléticos dolorosos, incluyendo el dolor de espalda y los síndromes dolorosos de las extremidades superiores e inferiores, mientras que los factores constitucionales y genéticos (p. ej., los hormonales) son importantes en algunos síndromes individuales.

Quedan pendientes futuros retos, como una mejor comprensión de la influencia de los factores constitucionales, una interpretación más específica de las influencias psicológicas sobre la aparición del dolor, un mejor conocimiento de los factores de riesgo específicos de los síndromes dolorosos individuales, y aplicar la información aportada por los estudios epidemiológicos para diseñar programas de manejo en la prevención secundaria de esos síndromes.

INTRODUCCIÓN

La epidemiología es el estudio de la distribución, las causas y los determinantes de la enfermedad. Más que la enfermedad en el individuo, el foco de la epidemiología es la existencia de la enfermedad en las poblaciones. Por consiguiente, el estudio de la epidemiología del dolor tiene dos aspectos: primero, examinar la distribución del dolor en la población y cómo varía entre los grupos (de edad, sexo, geografía o tiempo); y segundo, examinar la etiología a través de la identificación de relaciones causales entre factores de riesgo (o protectores) y la existencia del dolor. No es el objetivo de ese capítulo hacer una introducción detallada de los métodos epidemiológicos, que pueden verse en otro lugar. Tampoco este capítulo hará una revisión completa de todas las evidencias que relacionan la existencia y la etiología de los diferentes tipos de dolor crónico. Esbozamos aquí los principales temas que deben tenerse en cuenta, y que hemos utilizado, revisando y resumiendo la literatura.

LA NATURALEZA DE LAS EVIDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS SOBRE EL DOLOR

Existencia

Existen dos medidas principales de la existencia de enfermedad: la incidencia y la prevalencia. El índice de incidencia es una medida de la aparición de la enfermedad: el número de *nuevos* casos en la población dentro de un período específico de tiempo. La prevalencia mide el estado de la enfermedad: el número de casos *existentes* de la enfermedad en relación con la población total, ya sea en un punto determinado de tiempo (incidencia puntual) o entre dos puntos específicos (prevalencia de período). La prevalencia nos informa acerca de la carga de la enfermedad, y por esto sirve para planificar los sistemas de salud y la distribución de los recursos. Está influida por la incidencia de la enfermedad y por su persistencia. La incidencia permite examinar las tendencias en la aparición de la enfermedad, y el estudio de los casos aislados es lo que resulta más útil para examinar la etiología de la enfermedad.

En las enfermedades de aparición aguda, o enfermedades que requieren una consulta inmediata a los servicios sanitarios, la incidencia es relativamente fácil de medir. Sin embargo, la identificación de casos aislados de dolor resulta más difícil, puesto que el momento preciso de inicio y los síntomas que llevan al médico no siempre son fáciles de recoger. Papageorgiou et al señalan que solamente uno de cada siete individuos con un nuevo episodio de lumbalgia consultan a su médico de familia (Papageorgiou et al 1998). Además, la mayoría de la gente tendrá episodios de dolor precozmente en su vida. En consecuencia, el epidemiólogo suele estudiar la *incidencia de episodio*, es decir, el inicio de un nuevo episodio de dolor, más que el primer episodio de dolor (*incidencia del primer dolor*). Pero, ¿qué constituye un episodio de dolor? En el marco ocupacional, por ejemplo, el médico, el paciente y el patrón pueden definir un episodio empleando diferentes criterios. De Vet et al han propuesto definiciones del episodio de lumbalgia para utilizar entre la población, medicina de familia y marcos ocupacionales (de Vet et al 2002). Si bien es arbitrario, la fuerza de estos estándares se basa en que permiten la comparación entre estudios.

La dificultad para determinar la aparición del dolor es más complicada por el hecho de que el dolor, a menudo, tiene una historia natural caracterizada por un patrón de recaída y remisión. En consecuencia, la identificación de todos los casos aislados de dolor a lo largo de un período definido en una población de estudio puede resultar difícil en la práctica. El investigador a menudo debe sustituirlo por los *nuevos casos prevalentes*, es decir, la presencia de dolor en un individuo (o población) que estaba libre de dolor en un determinado momento previo de tiempo.

Debido a que el dolor es un fenómeno subjetivo, sin procesos clínicos como patrón oro, el investigador debe centrarse en sus propias

medidas del dolor. En efecto, la evidencia objetiva de «anormalidad» se correlaciona mal con la descripción del dolor, como se demuestra con la lumbalgia; así se ha demostrado que la mayor parte de las alteraciones patológicas a las que se ha atribuido el dolor lumbar se producían también con similar prevalencia entre la población asintomática, y no sirven para predecir la aparición del dolor (Foster 1998). Estos datos se reflejan en la bibliografía sobre el dolor de cadera y de hombro. Una consecuencia de basarse en la propia descripción del dolor de uno mismo es que, más que estudiar la epidemiología del dolor *per se*, el investigador está realmente estudiando la epidemiología de la descripción del dolor. Sin embargo, dada la subjetividad del dolor y la de su presentación en el sistema sanitario, se puede argüir que ello es realmente apropiado.

Etiología

En general, el dolor puede considerarse una consecuencia inevitable de la vida. Así pues, desde el punto de vista de las personas sanas, tiene escaso interés considerar todos los episodios de dolor. En vez de esto, es más útil concentrarse en el dolor crónico y discapacitante, y este capítulo tratará de forma especial sobre las pruebas relacionadas con estos trastornos. Al resumir las pruebas epidemiológicas disponibles, también hay que considerar el diseño del estudio, la muestra del estudio y la validez de los métodos de exposición empleados.

Hay varios diseños de estudios epidemiológicos que pueden servir para investigar la etiología (o causa) del dolor. Primero, el *estudio ecológico*, es decir el que compara la existencia de dolor entre dos o más grupos o subgrupos de poblaciones. Por ejemplo, puede implicar la comparación de la prevalencia de la lumbalgia entre trabajadores de diversas profesiones. Aunque el tipo de estudio puede aportar datos útiles sobre la etiología, su principal defecto es la falta de información sobre los posibles confundientes (p. ej., los factores de riesgo conocidos de la lumbalgia, que varían entre personas de diferentes profesiones). Por ejemplo, algunas profesiones tienen un predominio de mujeres mayores y se sabe que tienen un riesgo muy elevado de padecer lumbalgia (independientemente del tipo de trabajo que realicen).

Observaciones a nivel poblacional no se mantienen a nivel individual. Por esta razón, es mucho más útil realizar estudios que recojan información del individuo, y los dos métodos más importantes son el estudio *caso control* y el estudio de *cohorte*. En el primero, las personas con dolor se comparan con personas sin dolor (equiparadas en los principales factores de confusión), se estudian con respecto a exposiciones previas y la información de estas últimas se recoge retrospectivamente. El tema importante con esta metodología es asegurar la comparabilidad de la información, porque los casos y los controles pueden recordar las exposiciones diferentemente. Por ejemplo, en un estudio que examinó el dolor generalizado en la edad adulta, el recuerdo de exposiciones tales como hospitalizaciones en la infancia, se encontró que difería entre las personas con dolor (casos) y personas sin dolor (controles) (McBeth et al 2001a). Este recuerdo diferencial puede llevar a resultados sesgados del estudio y puede indicar, equivocadamente, que hay una asociación entre dolor y un factor de riesgo hipotético. El empleo de fuentes de información alternativas (más objetivas), si están disponibles, puede ayudar a resolver este problema.

En los estudios de caso control, la relación temporal entre factores de riesgo y aparición de los síntomas tampoco está clara. Si se encuentra que las personas con dolor crónico tienen niveles superiores de malestar que en los sujetos controles, no es posible asegurar que el sufrimiento precedía al dolor (y por ello puede haber incrementado el riesgo de padecerlo) o si era una consecuencia de sufrir el dolor durante un período largo de tiempo. Más que seleccionar individuos según tengan o no dolor y examinar los factores de riesgo potenciales retrospectivamente, un estudio de cohortes incluye sujetos seleccionados que están libres de enfermedad, según el estatus de los factores de riesgo (p. ej., grupos con o sin sufrimiento). Entonces, se controlan los sujetos durante un tiempo para examinar si los factores de riesgo predicen la enfermedad subsiguiente o la aparición de síntomas. En cualquier asociación observada se verá que el factor de riesgo precede a la aparición de la enfermedad, y el tema es entonces si la relación es causal. Cualquiera que sea el método de estudio utilizado, es importante que el estudio tenga suficiente valor (es decir, que sea suficientemente extenso) para detectar una asociación, si ésta existe.

Los estudios pueden realizarse en poblaciones distintas de, por ejemplo, la población general, lugares de trabajo, asistencia primaria o pacientes de una consulta de especialista y cada uno tiene ventajas y desventajas. Por ejemplo, si el investigador identifica sujetos de la consulta de asistencia primaria, no será posible distinguir los factores relacionados principalmente con los síntomas de los relacionados con la conducta de la consulta. Para muchos síndromes de dolor, los que acuden a una consulta en el servicio de salud pueden tener niveles más altos de sufrimiento (en comparación con las personas de la población general sin síntomas), y es posible que tengan percepciones distintas del dolor. Por ello, el investigador no puede distinguir si los que manifiestan molestias y ciertas percepciones de la enfermedad tienen un riesgo mayor de desarrollar dolor, o si éstos que desarrollan dolor, que tienen molestias o cierta percepción de sus síntomas, es más probable que soliciten una consulta médica. Es importante considerar la generalización de los hallazgos de la investigación. A este respecto, los estudios que usaron muestras aleatorias de la población general ofrecen el potencial más grande, y son viables cuando la enfermedad que se estudia es común.

Finalmente, hay que considerar la validez de la medición de los factores de riesgo potenciales. Algunos estudios miden las exposiciones basadas en autoinformes, mientras que otros proporcionan validación externa a la exposición de otras fuentes, como informes médicos u ocupacionales. La baja validez, resultado del error aleatorio, conducirá a la atenuación de la relación entre un factor de riesgo potencial y los síntomas y, por ello, hará más difícil identificar una relación ya existente. De forma alternativa, si difiere la validez de la medición de la exposición, por ejemplo entre personas con o sin síntomas, es imposible predecir el efecto sobre la asociación observada.

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS SÍNDROMES DE DOLOR REGIONAL Y DE DOLOR CORPORAL GENERALIZADO

Introducción

La Figura 76.1 ilustra la prevalencia en un mes de varios síndromes de dolor regional en un estudio poblacional de adultos de edades comprendidas entre 18 y 65 años realizado en el noroeste de Inglaterra (Hunt el al 1999); es decir, la proporción (expresada en porcentajes) de personas que refirieron dolor durante el mes anterior. Los dolores regionales más frecuentes eran los de la región lumbar y del hombro, mientras que el dolor de antebrazo, que suscita gran interés científico y mediático, es uno de los sitios de dolor de presentación menos frecuente. Además de las variaciones subyacentes verdaderas en la prevalencia del dolor regional según el sitio anatómico, el diseño y la metodología del estudio pueden tener un gran impacto en la prevalencia estimada. Por ejemplo, Stewart et al estimaron que las diferencias en la definición de casos de migraña explicaban más del 36% de la varianza en las estimaciones de la prevalencia de migraña, y un

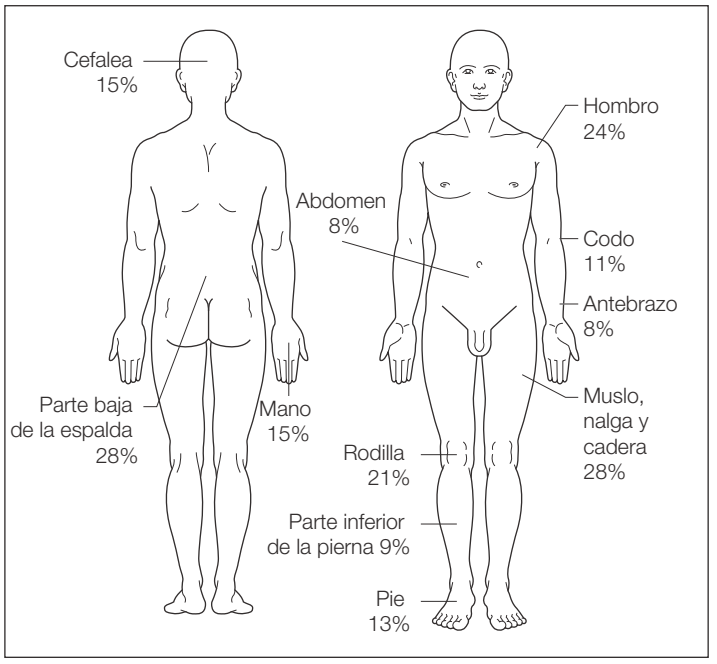


Fig. 76.1•La prevalencia de población en un mes de los síntomas de dolor regional que duraba por lo menos un día en una población del Reino Unido. (Reproducido de Hunt et al 1999. Copyright 1999 Oxford University Press.)

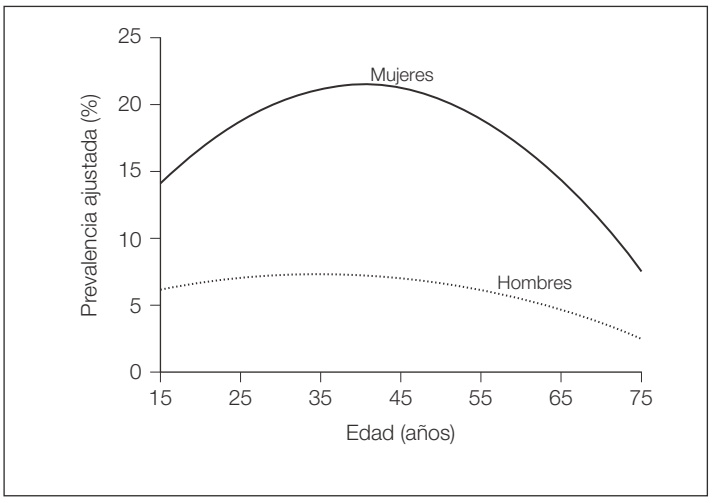


Fig. 76.2•Estimaciones específicas de género y edad de la prevalencia de migraña (Norteamérica) basadas en 18 estudios poblacionales que utilizaban los criterios de la International Headache Society. (Reproducido de Scher et al 1999.)

30% más podían explicarse por diferentes estratos de edad-sexo en las muestras de estudio (Stewart et al 1995). La siguiente parte de este capítulo revisa individualmente la información sobre la epidemiología descriptiva (existencia) y la epidemiología analítica (etiología) de algunos importantes síndromes dolorosos regionales y del dolor corporal generalizado. Por ello, se considerará hasta qué punto existen aspectos en común respecto a su etiología.

Cefalea

En 1988, la International Headache Society publicó los criterios diagnósticos para todos los trastornos que engloban las cefaleas (Headache Classification Committee of the International Headache Society 1988). Con estos criterios, varios autores estimaron que la prevalencia de migraña durante un año era, aproximadamente, del 7% en los hombres y del 21% en las mujeres (Launer et al 1999, O'Brien et al 1994, Rasmussen et al 1991, Stewart el al 1996). Sin embargo, algunos estudios han referido estimaciones mucho menores en marcos específicos: 1,7 y 4,2% en hombres y mujeres, respectivamente, en la Etiopía rural (Tekle et al 1995), y 2,3 y 7,8%, respectivamente, en Perú (Jaillard et al 1997). Los estudios registraron consistentemente un aumento de la prevalencia con la edad, inicialmente, para después disminuir en los últimos años de la vida (Rasmussen 1995, Scher et al 1999, Sheffield 1998). La Figura 76.2 ilustra las diferencias de edad-sexo en la prevalencia de la migraña, utilizando datos de un amplio estudio poblacional de EE.UU. de 20.000 sujetos de entre 12 y 85 años de edad. Sheffield (1998) constata que los estudios han mostrado que la prevalencia en un año de la migraña sin aura era 1,5-7 veces superior que la migraña con aura, aunque existen diferencias de sexo: Rasmussen & Olesen (1992) demostraron que, aunque la migraña con aura era menos frecuente que la migraña sin aura en las mujeres, no se observaban diferencias entre los hombres.

La prevalencia de cefaleas no migrañosas es mucho mayor que la de la migraña. Otra vez, con variaciones en la definición de caso, que posiblemente explican una considerable varianza entre los estudios (Scher et al 1999), las estimaciones de la prevalencia en un año de la enfermedad son tan altas como del 95% (Rasmussen et al 1991). La prevalencia de cefaleas no migrañosas es mayor en las mujeres que en los hombres, aunque la diferencia es menos pronunciada que con la migraña, y en ambos sexos se reduce en los últimos años de la vida (Fig. 76.3).

El estudio de las cefaleas más extenso basado en la población incluía unos 40.000 sujetos mayores de 20 años, residentes en una región de Noruega (Nord-Trondelag Health Study HUNT 2), y definió a aquellos con cefalea como los que padecieron «cefaleas durante los últimos 12 meses» (Zwart et al 2003). Una serie de 12 preguntas sobre el dolor de cabeza definía las cefaleas como migrañosa o no migrañosa. Existía una asociación significativa (de magnitud igual) entre los trastornos de depresión y de ansiedad y de las cefaleas migrañosas y no migrañosas, en comparación con los sujetos control sin cefaleas. La asociación entre los dos tipos de cefalea era mayor

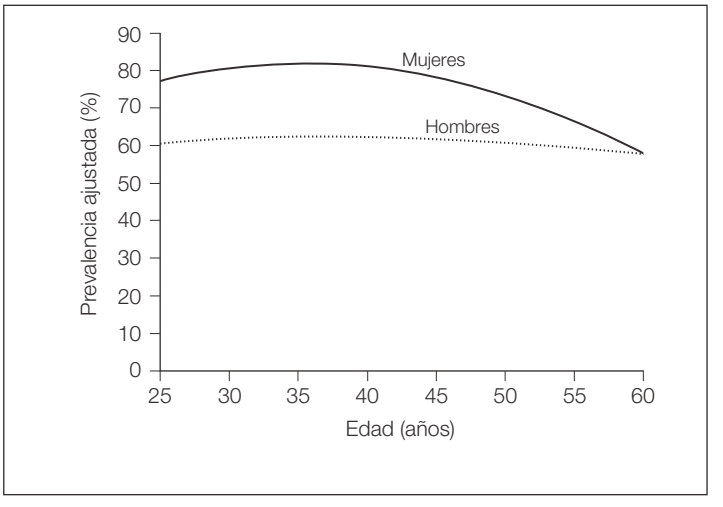


Fig. 76.3•Estimaciones específicas de género y edad de la prevalencia de cefalea (Norteamérica) basadas en 29 estudios poblacionales. (Reproducido de Scher et al 1999.)

con los trastornos de ansiedad que con los depresivos y, para todas las asociaciones entre trastornos de ansiedad y depresión y cefaleas migrañosa y no migrañosa, la intensidad de la asociación aumentaba junto con la mayor frecuencia de síntomas. En un estudio prospectivo, en la misma región, de 22.685 adultos de edades superiores a los 20 años (el estudio HUNT 1), en el que se hizo un seguimiento de los participantes de hasta 11 años (parte del HUNT 2), el grupo de Hagen observó que, entre los que tenían poca probabilidad de haber sufrido migraña hasta el momento del reclutamiento (no habían utilizado analgésicos durante los meses previos), los sujetos que habían recibido una educación precaria y los de clase social más baja doblaron el riesgo de tener cefaleas crónicas o frecuentes en el seguimiento (Hagen et al 2002). Además, unos ingresos bajos predecían también la aparición de cefalea migrañosa y no migrañosa, pero solamente en los hombres. Aunque los autores comunican que esto puede deberse a factores asociados con una clase social baja, como estrés, mala alimentación o atención médica deficiente, los resultados se mantuvieron después del ajuste para tabaco, consumo de alcohol y actividad física.

En los niños se han descrito asociaciones parecidas con los factores psicológicos. Un estudio transversal de 2.300 escolares de entre 10-17 años concluyó que los niños que referían cefaleas por lo menos semanales se caracterizaban por tener temor al fracaso y problemas escolares. Por el contrario, no se identificaron influencias de la personalidad, menarquia o clase social (Passchier & Orbeleke 1985).

Un estudio de cohorte de nacimientos de 1958 en el Reino Unido hizo el seguimiento de, aproximadamente, 17.000 niños (Fearon & Hotopf 2001). Los niños cuyos padres referían que «sufrían frecuentes cefaleas o migrañas» a los 7 y 11 años era más probable que a esas edades tuvieran grados superiores de depresión moderada o grave, que tuvieran un familiar con trastornos psquiátricos, y tener una madre con una enfermedad crónica grave. Además, todo menos esto último predijo la persistencia de cefaleas a la edad de 33 años.

Un estudio realizado en Dinamarca sobre la existencia familiar de migraña, que incluyó a 378 personas con migraña, a 1.109 familiares de primera generación y a 229 cónyuges, concluye que para los sujetos con migraña con aura existía un riesgo elevado de que sus familiares de primera generación, pero no los cónyuges, sufrieran también los mismos síntomas, mientras que para los sujetos con migraña sin aura, se observó un riesgo elevado de síntomas idénticos tanto en los familiares de primera generación como en los cónyuges. Estos resultados sugieren que la migraña con aura tiene una etiología predominantemente genética, mientras que la migraña sin aura tiene un componente genético y ambiental (Russell y Olesen 1995). Estudios posteriores han comprobado el papel de las influencias tanto genéticas como ambientales. Además, también se ha demostrado una influencia importante de los factores genéticos en estudios familiares, tanto en la cefalea crónica de tipo tensional como en grupos de cefalea en acúmulos (Russell et al 1995, 1999).

Finalmente, se ha descrito que personas con cefalea crónica (tanto migraña como inespecífica) tienen un riesgo elevado de hemiplejía (tanto isquémica como hemorrágica) (Carolei et al 1996, Henrich 1987, Jousilahti et al 2003, Merikangas et al 1997, Tzourio et al 1995). Este riesgo elevado se mantiene incluso tras el ajuste por edad (avanzada), tabaquismo, presión sanguínea (alta), índice de masa corporal (elevado), diabetes e ingesta de colesterol (elevada), aspectos todos ellos más frecuentes en personas con cefalea crónica y que pueden confundir cualquier correlación (Jousilahti et al 2003). El mecanismo de esta relación es desconocido, pero puede deberse a factores de riesgo comunes. Se precisan más estudios para llegar a conocer el mecanismo biológico subyacente.

Dolor musculoesquelético regional

Dolor en la extremidad superior

Dada la complejidad anatómica del hombro, el dolor de hombro puede originarse en muchos sitios. Además de la tendinitis y la bursitis, el dolor sentido en esta área puede ser referido de otras estructuras vecinas (columna cervical o dorsal, u órganos internos). Sin embargo, hoy día faltan conocimientos sobre de qué manera diferentes trastornos clínicos (con el dolor como un síntoma) iniciados en el hombro se manifiestan de forma distinta según su etiología.

Las estimaciones de la prevalencia del dolor de hombro en la comunidad varían mucho según la definición del caso. Van der Windt y Croft (1999), en una revisión de las pruebas epidemiológicas, indicaron que la prevalencia en un período de un año de este trastorno variaba del 6,7% en adultos suecos (basado en el dolor subacromial del hombro diagnosticado clínicamente; Jacobsson et al 1999) al 61% en los suecos de entre 18-65 años de edad, que describieron dolor, molestias o rigidez en los hombros en el año anterior (Westerling & Jonsson 1980). En una amplia muestra de población general del Reino Unido, Pope et al demostraron una prevalencia en un mes del 34% (Pope et al 1997), datos parecidos a los resultados descritos por Ekberg et al, quienes, en una muestra comunitaria de Suecia, demostraron una prevalencia en un período de 6 meses del 35% en hombres y del 40% en mujeres (Ekberg et al 1995). Este patrón se ha observado de forma consistente: muchos estudios demuestran un exceso de prevalencia en las mujeres (van der Windt y Croft 1999). Además, hay estudios que proporcionan datos consistentes de una prevalencia elevada del dolor de hombro con la edad, mientras que otros, como un estudio poblacional de 1.806 personas realizado en Suecia, también demostraron una ligera disminución en las edades avanzadas (Fig. 76.4).

Pocos estudios han analizado la existencia de dolor en el antebrazo o en la muñeca. En una muestra de empleados de reciente incorporación, Nahit et al describieron una prevalencia del dolor de muñeca y de antebrazo en un período de un mes del orden del 9% (Nahit et al 2001). El grupo de Urwin encontró una prevalencia similar, al describir que el 12% de los sujetos tenían dolor de muñeca durante el mes previo al estudio (Urwin et al 1998), mientras que Macfarlane et al observaron en un estudio de seguimiento, una prevalencia en un mes del 8,3% en individuos que no habían presentado dolor 12 meses antes del estudio (Macfarlane et al 2000).

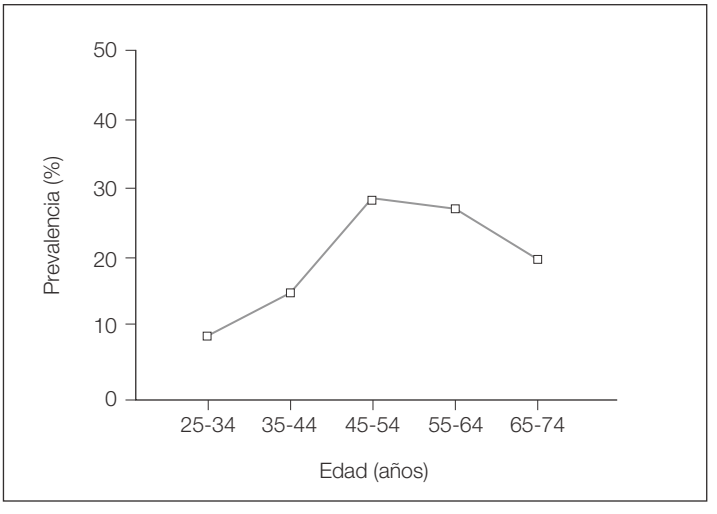


Fig. 76.4• Prevalencia del dolor de hombro y brazo. (Reproducido de Andersson et al 1993. Copyright 1993 Lippincott Williams & Wilkins.)

Numerosos estudios han analizado la persistencia de los síntomas. Croft et al examinaron a pacientes que acudían a la consulta de atención primaria por dolor de hombro, demostrando que, 18 meses después de la consulta, solamente el 49% referían una recuperación completa (Croft et al 1996). En un estudio parecido, van der Windt et al señalaron que el 41% de los pacientes no se recuperaba en los 12 meses posteriores a la consulta (van der Windt et al 1996). Sin embargo, los individuos con síntomas que acuden a la consulta de atención primaria, casi seguro que sufren síntomas más graves.

Es evidente que la etiología del dolor de la extremidad superior es multifactorial, con factores constitucionales, de lesión mecánica, psicológicos, psicosociales (incluyendo el lugar de trabajo), y todos desempeñan un papel en la aparición de los síntomas. Miranda et al encontraron una relación importante dosis-respuesta con «las energías físicas» del trabajo, al trabajar o moverse con el tronco flexionado hacia delante, con los brazos en alto o con el cuello rotado, y con trabajar sentado (Miranda et al 2001). Otros han descrito asociaciones con el uso de la pizarra (Palmer et al 2001a). Aunque el uso de herramientas de trabajo vibratorias se ha considerado un posible factor de riesgo, con algunas pruebas que lo apoyan (Palmer et al 2001b), la vibración de mano-brazo no parece asociarse con la aparición de los síntomas (Fredriksson et al 1999, Miranda et al 2001). Como frecuentemente ocurre con muchos estudios ocupacionales, los que analizan el dolor de hombro se han ido limitando a un tipo específico de trabajadores. No solamente es limitada la generalización de los resultados sino que las ocupaciones individuales pueden tener combinaciones de exposición que no han sido convenientemente captadas en la valoración ambiental, y también puede haber factores específicos que confundan la relación. En cualquier ambiente de trabajo, la relación observada entre los posibles factores de riesgo y los síntomas también puede verse afectada por el efecto del trabajador sano. Es decir, un grupo de trabajadores bien establecido puede abarcar aquellos individuos con menor probabilidad de sufrir un resultado adverso con la exposición, puesto que los individuos que sufren síntomas como consecuencia de factores específicos abandonan el grupo o se les ofrece otras alternativas laborales dentro de él.

En un intento de superar las dificultades previas, un estudio prospectivo reciente ha analizado el papel de los factores del lugar de trabajo en la aparición de dolor de hombro en empleados de reciente incorporación de 12 grupos ocupacionales (Harkness et al 2003a). Se identificaron un total de 803 sujetos sin dolor de hombro, y se hizo una valoración detallada de las exposiciones en el lugar de trabajo. Todos los sujetos se siguieron 12 meses, y los que continuaron sin dolor a los 12 meses de seguimiento se valoraron a los 24 meses. En ambos períodos de seguimiento, el 15% de los sujetos que antes no habían sufrido dolor de hombro refirieron dolor de hombro de nueva aparición. Algunas exposiciones en el lugar de trabajo predijeron la aparición de síntomas, como: levantar pesos con una o dos manos, con una tasa de probabilidad del 2,2 (intervalo de confianza 95%, 1,3-3,8); cargar peso sobre un hombro 1,8 (0,99-3,4); levantar peso a la altura o por encima del hombro, 2,2 (1,2-3,9); empujar o arrastrar peso, 2,6 (1,6-4,2), y trabajar con las manos por encima del nivel de los hombros, 1,9 (1,2-2,9).

Bergenudd et al, al examinar el papel de los factores psicosociales, encontraron que las mujeres con historia de dolor de hombro parecían estar menos satisfechas con su trabajo (Bergenudd et al 1988). Sin embargo, los detalles de la información de la satisfacción laboral y del dolor se obtuvieron al mismo tiempo. No queda claro si los mayores niveles de insatisfacción precedían a la aparición de los síntomas o si los trabajadores expresaban su insatisfacción como consecuencia del dolor. Sin embargo, sí se ha comprobado que otras medidas, incluyendo la «elevada carga mental» en el trabajo, su monotonía y el escaso apoyo social, predicen la aparición del dolor de hombro en un estudio de 485 individuos de varias profesiones (Fredriksson et al 1999). Es interesante señalar que en este estudio los factores psicosociales interaccionaban de forma significativa con otros factores en la aparición del dolor. Por ejemplo, los hombres que referían una carga mental elevada en el trabajo y una carga doméstica adicional mostraban un riesgo tres veces mayor de sufrir un episodio de dolor de hombro. Otros han descrito fuertes correlaciones con la insatisfacción del medio laboral tales como: bajos niveles de apoyo en el lugar de trabajo y agitación, trabajo agobiante y trabajo monótono (Harkness et al 2003a). Realmente, con el análisis multivariado, se ha comprobado que la monotonía del trabajo es un fuerte predictor de la nueva aparición de dolor de hombro, tanto en trabajos con actividades manuales como con diferentes posturas corporales (Harkness et al 2003a).

Principalmente por las «epidemias» que se producen en los lugares de trabajo de «lesión repetitiva de sobrecarga» y «trastorno traumático acumulativo», el estudio del dolor de la región del antebrazo ha atraído mayor atención y debate de un tiempo a esta parte. Sin embargo, el dolor del antebrazo fue descrito en el siglo XVIII en los panaderos que amasaban pasta y en los escritores (calambre del escritor), mientras que en el siglo XIX la aparición del telégrafo ocasionó dolor, parestesias y debilidad a los telegrafistas (calambre del telegrafista) (Dembe 1996). El uso de términos como lesión de sobrecarga repetitiva en estudios epidemiológicos es, generalmente, de poca utilidad, ya que mezcla el diagnóstico de un trastorno con su posible etiología. Más aún, ya desde el año 1888 se sabe que estos síntomas pueden estar influidos por factores psicosociales, cuando Gowers escribió que las personas con calambres del escritor eran de un «temperamento nervioso peculiar», y que los síntomas «eran fácilmente imaginados por quienes hayan observado el trastorno».

Hay relativamente pocos estudios de este trastorno (dolor del antebrazo) que examinen la contribución relativa del traumatismo mecánico y de los factores de riesgo psicosociales. En un estudio de base poblacional prospectivo de aproximadamente 2.000 adultos de edades comprendidas entre 18-65 años, McFarlane et al identificaron que predecían la aparición de dolor los niveles elevados de estrés psicológico, la descripción de síntomas somáticos previos y aspectos de conducta patológica (Macfarlane et al 2000). Específicamente en términos de factores del lugar de trabajo, aquellos trabajos que requerían movimientos repetitivos de brazo y muñeca, o la insatisfacción con el apoyo de compañeros o supervisores, también conferían un importante aumento del riesgo. Curiosamente, en este estudio se observó que raramente un dolor de antebrazo aparece aislado de otros síndromes dolorosos regionales. Estos resultados apoyan la visión de que ambos aspectos, el trabajo mecánico y los factores psicosociales, son importantes en la aparición del trastorno.

Dolor lumbar

El dolor lumbar es el síndrome doloroso regional más frecuente. Se ha estimado que entre el 58 y el 84% de la población referirá un episodio de dolor lumbar en algún momento de su vida (Dionea 1999) y la prevalencia en el período de un año se estima que es del 18 al 50% (Macfarlane et al 1997, Palmer et al 2000, Reisbord & Greenland 1985). Existe una prevalencia mayor en las mujeres, y una prevalencia que aumenta con la edad, para llegar a ser máxima alrededor de los 60 años, y que disminuye después ligeramente, como queda reflejado en la Figura 76.5, usando los datos de Papageorgiou et al (1995).

Varios estudios han examinado la aparición del dolor lumbar en la población general. Croft et al, en el Reino Unido, demostraron que

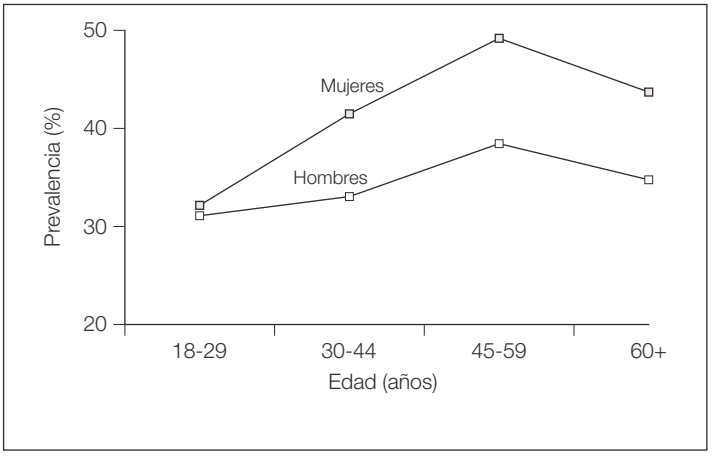


Fig. 76.5• Prevalencia en 1 mes del dolor lumbar en una población del Reino Unido (Reproducido de Papageorgiou et al 1997. Copyright 1997. Lippincott Williams & Wilkins.)

aproximadamente el 30% de los adultos inicialmente libres de dolor lumbar refirieron por lo menos un episodio de dolor lumbar en los 12 meses subsiguientes (Croft et al 1996), mientras que Waxman et al encontraron que el 18% de los individuos que decían no haber tenido nunca dolor lumbar, refirieron haber sufrido un episodio 3 años después (Waxmann et al 2000). La aparición de dolor lumbar que culmine en la visita al centro de salud es menos frecuente. El grupo de Croft mostró que aproximadamente 1 de cada 20 adultos fueron al centro de asistencia primaria con dolor lumbar en cualquier año (Croft et al 1998). Los estudios también han mostrado que la aparición de dolor lumbar en los jóvenes es bastante frecuente: Jones et al constataron la prevalencia, en el período de un mes, del 19% en una cohorte de niños de edades comprendidas entre 12-15 años que no presentaron dolor lumbar en los 12 meses previos (Jones et al 2003). Cabe destacar, sin embargo, que, aunque la prevalencia del dolor lumbar en la infancia es relativamente elevada, los síntomas probablemente no sean discapacitantes, una observación apoyada por el hecho de que muy pocos niños consultan los servicios sanitarios por dolor lumbar (Headache Classification of the International Headache Society 1988, Watson et al 2002).

La persistencia de los síntomas ha sido estudiada en la comunidad solamente por algunos autores. Mientras que a menudo se indica que el 90% de los episodios que sufre la persona que consulta a su médico de familia se resuelve en 2 semanas, esto se basa en el dolor lumbar que está localizado y que dura menos de 72 horas antes de la consulta (Coste et al 1994). Croft et al han demostrado que, si bien menos del 10% de los pacientes que consultan en atención primaria por dolor lumbar continúan consultando durante más de 3 meses, sólo el 21% refiere la resolución completa en ese tiempo (Croft et al 1988).

Algunos estudios basados en la población sobre las actividades de manipulación manual en el lugar de trabajo han hallado asociaciones con la aparición del dolor lumbar. En un estudio prospectivo de personas sin dolor lumbar, Harkness et al señalan que levantar pesos pesados, trabajar con cargas a nivel de o por encima del hombro, arrastrar pesos pesados, arrodillarse y agacharse, todo ello predice la nueva aparición de dolor lumbar (Harkness et al 2003b). Sin embargo, los hallazgos de base poblacional son equívocos; así, Viikari-Juntura et al no encontraron correlación con el levantamiento de pesos pesados (Viikari-Juntura et al 1991), mientras que otros han descrito asociaciones significativas sólo en las mujeres (Bergenudd & Nilsson 1988, Macfarlane et al 1997) o en los hombres (Thorbjornsson et al 1998). Estos hallazgos contradictorios contrastan con los descritos en el marco ocupacional, donde es claro que las actividades de manipulación en el lugar de trabajo se asocian con el dolor lumbar. En una revisión de posibles factores de riesgo, Burdorf y Sorock (1997) identificaron 19 estudios sobre el papel de la actividad de manipulación y la aparición de síntomas en mineros, bomberos y enfermeras, entre otros grupos laborales. En 17 estudios se describió un riesgo elevado (aunque en un estudio el riesgo no fue significativo) que oscilaba entre el 10% y tres veces superior. Los autores calcularon que los factores atribuibles a la población asociados con las actividades de manipulación eran del orden del 11 al 54%, dependiendo del estudio, y concluyeron que existía una correlación clara entre estas exposiciones y el dolor lumbar. Esta conclusión estaba apoyada por el informe del National Institute of Occupational Safety and Health (1997), que encontró que, de 18 estudios valorados, 13 demostraron una asociación positiva.

Las posturas laborales también han sido implicadas. Macfarlane et al señalaron que las mujeres que estaban de pie o caminando más de 2 horas al día tenían casi tres veces más riesgo de sufrir un nuevo episodio de dolor lumbar (Macfarlane et al 1997). Sin embargo, los autores concluían que más que exposiciones acumuladas a lo largo de la vida a estos factores, son las exposiciones cortas las que pueden ser más importantes para predecir la aparición de síntomas. Otros describieron nuevos factores de riesgo como el trabajar con el tronco flexionado (Hoogendoorn et al 2000) y someter todo el cuerpo a vibraciones (Thorbjornsson et al 1998). Finalmente, las lesiones biomecánicas, como las que sufren los atletas, se asocian con dolor lumbar (Nadler et al 2000).

Un número de factores y procesos psicológicos individuales han sido implicados en la aparición por primera vez de dolor lumbar, como, por ejemplo: niveles elevados de estrés; ansiedad y depresión; estrategias de afrontamiento; estilos cognitivos (catástrofes, por ejemplo), y conductas frente al dolor. También se ha notado un papel importante de los factores psicológicos y psicosociales en los escolares (Jones et al 2003). Mientras que los datos son consistentes en el papel de los factores psicosociales, su naturaleza y sus mecanismos de acción son poco claros.

En el lugar de trabajo, se ha planteado una correlación entre dolor lumbar e insatisfacción laboral (Bergenudd & Nilsson 1988, Papageorgiou et al 1997, 1998). Un estudio de base poblacional prospectivo de 1.412 sujetos sin dolor lumbar señala que aquellas personas que en situación basal referían insatisfacción laboral, tenían dos veces más probabilidades de sufrir dolor lumbar 12 meses después (Papageorgiou et al 1997). Power et al notaron que quienes tenían niveles altos de insatisfacción laboral mostraban un incremento de probabilidad del 20% de sufrir dolor lumbar (Power et al 2001), aunque en otros estudios esta relación no queda clara. Se han descrito asociaciones, sin embargo, con respecto a niveles bajos de apoyo, alta demanda laboral, mal control laboral o deficientes decisiones de los superiores (Hoogendoorn et al 2001, Josephson et al 2003b, Latza et al 2000). Estudios recientes de base poblacional han servido para aclarar más estas correlaciones (Harkness et al 2003b, Nahit et al 2003). Estos estudios han demostrado que, si bien la fuerza de las correlaciones tiende a ser moderada, hay consistencia en el conjunto de los estudios epidemiológicos bien planteados, y que, comparativamente, los factores psicosociales pueden tener una influencia en las localizaciones del dolor musculoesquelético y, en cuanto al dolor lumbar, la influencia puede ser superior a la de los factores mecánicos.

En relación con otros factores, y en particular con el hábito de fumar, una revisión sistemática de las pruebas concluye que la asociación entre fumar y el dolor lumbar es débil y poco consistente, y hay que considerarlo un factor de riesgo individual más que un factor causal (Leboeuf-Yde et al 1996).

Dolor de la extremidad inferior: cadera y rodilla

El dolor de cadera se asocia con trastornos como la artrosis de cadera y otras artropatías inflamatorias. La relación entre la artrosis de cadera y el dolor es compleja. Si bien algunos autores han descrito una falta de relación entre la artrosis y el dolor (Cremer & Hochberg 1997), recientes informes de pacientes de grupos de edad avanzada visitados en atención primaria por nuevos episodios de dolor de cadera han encontrado que la artrosis definida radiográficamente era frecuente. El grupo de Birrell mostró que, de 195 pacientes de edad igual o mayor de 40 años, que consultaron por un nuevo dolor de cadera, el 44% tenía artrosis franca y el 17% tenía enfermedad avanzada (Birrell et al 2000a). Los sujetos que en el momento de la consulta refirieron dolor de larga duración mostraban con mayor frecuencia cambios radiológicos.

Algunos estudios han analizado la prevalencia del dolor de cadera en la comunidad y, aunque todos los estudios utilizan definiciones bastante similares, los resultados son bastante consistentes. Odding et al describen una prevalencia del 13% en el período de un mes en Holanda (Odding et al 1996) y, en el Reino Unido, se describen índices del 10,5% (Pope et al 2003) y 9% (Urwin et al 1998). En EE.UU., Christmas et al refieren una prevalencia del 14% en 6 semanas, y Frankel et al demuestran una prevalencia en un año de dolor de cadera «en la mayoría de días del mes o más» del 14,3% (Frankel et al 1999). Esos autores también comprobaron una elevada prevalencia de dolor de cadera con la edad (Figura 76.6). Resultados parecidos han sido comprobados también por otros autores (Christmas et al 2002, Odding et al 1996, Pope et al 2003, Urwin et al 1998).

Poco se ha hecho para analizar la aparición del dolor de cadera en la población general, y raramente se analiza la persistencia de síntomas fuera del contexto de la clínica reumatológica. Frankel et al describen que la prevalencia del dolor de cadera que precisa cirugía es del 1,5% en personas de edades entre 35-85 años (Frankel et al 1999). Otros autores han demostrado que, aunque la lesión estructural de la articulación de la cadera es evidente en pacientes que acuden a la consulta de atención primaria por dolor de cadera (Birrell et al 2000a), no existe correlación entre el grado de lesión y el impacto sobre la calidad de vida del individuo (Birrell et al 2000b). Sin embargo, casi una cuarta parte de los individuos que consultaron por dolor de cadera en el estudio previo estaban en lista de espera para cirugía 4 años después (Birrell et al 2003a).

Los factores de riesgo de dolor de cadera probablemente cambian con la edad. Las personas jóvenes son más proclives a estar sintomáticas por deformidades anatómicas de la articulación de la cadera como resultado de un trastorno del desarrollo, aunque las formas más leves, como, por ejemplo, la displasia acetabular, pueden presentar síntomas más tarde en la edad adulta y estar asociadas al dolor de cadera (Birrell et al 2003). En edades avanzadas, el dolor de cadera se asocia con cambios degenerativos, como la artrosis de cadera. Los factores de riesgo de la artrosis de cadera incluyen artritis inflamatorias y varias enfermedades metabólicas (Silman y Hochberg 1993), aunque esto solamente explica una pequeña proporción de todos los casos (Cooper et al 1998). Otros factores individuales incluyen obesidad, lesión previa de la cadera (Hootman et al 2003), y un pequeño incremento del riesgo en aquellas personas que practicaban actividades deportivas regulares cuando eran jóvenes (Lievense et al 2003). Fumar cigarrillos e ingerir alcohol no parece asociarse al dolor de cadera (Cooper et al 1998).

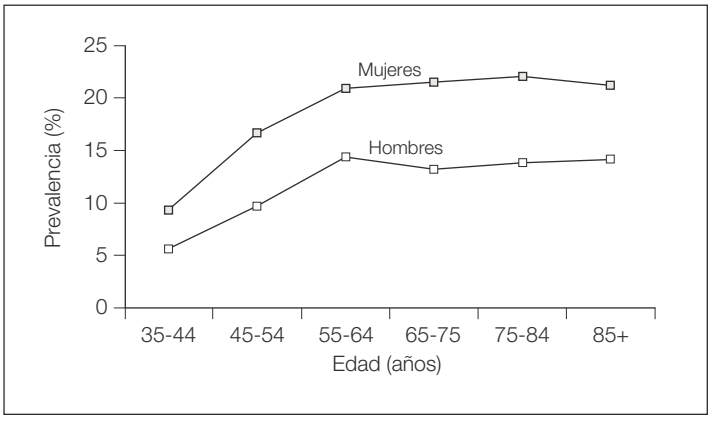


Fig. 76.6• Prevalencia en un mes del dolor de cadera «la mayor parte de los días del mes o más» en una población del Reino Unido. (Reproducido de Frankel et al 1999. Copyright 1999 Elsevier Ltd.)

Un reciente estudio de base poblacional ha analizado los factores físicos asociados con el dolor de cadera en una muestra no seleccionada de población general (Pope et al 2003). Se valoró la exposición acumulada a lo largo de la vida en el lugar de trabajo y durante el tiempo de ocio de la carga mecánica en 3.354 personas, de las cuales 352 (11%) referían dolor de cadera durante por lo menos 24 horas o más en el mes previo al estudio. Diferentes tareas laborales se asociaron con el dolor, como estar de pie o sentado más de 2 horas, levantar o desplazar pesos pesados y subir más de 20 tramos de escalera al día. Caminar más de 3 kilómetros al día se asociaba con un riesgo de dolor aumentado en un 65%, y caminar por terreno accidentado aumentaba el riesgo hasta tres veces más. Estar sentado y levantarse eran factores independientes para predecir el dolor, mientras que entre las actividades de ocio analizadas, la exposición acumulada a actividades que requieren caminar también predecían los síntomas. El riesgo atribuible a la población (es decir, la proporción de casos de dolor de cadera que pueden explicarse por estos factores individuales) era alto, del orden del 21, 13 y 16%, respectivamente.

El dolor de rodilla es otra localización frecuente de dolor regional musculoesquelético. Es frecuente en la lesión traumática del joven, y a menudo aparece más tarde en la vida como síntoma de alteraciones de la articulación de la rodilla, con frecuencia debido a enfermedades como la artrosis y, con menor frecuencia, la artritis reumatoide. Debido a esta última frecuente etiología, muchos estudios epidemiológicos del dolor de rodilla se centran en poblaciones ancianas. Odding et al, indican, en individuos mayores de 55 años, una prevalencia en un mes del 18,4% (Odding et al 1998), y Links et al hallan una prevalencia en un año del dolor de rodilla del 47% en individuos mayores de 50 años (Jinks et al 2002). Utilizando definiciones más estrictas (dolor casi todos los días del mes, en algún momento del año anterior), otros registran estimaciones de prevalencia del 29 y 25% en poblaciones de edades comprendidas entre 40-79 años (O'Reilly et al 1998) y de sujetos mayores de 55 años (McAlindon et al 1992), respectivamente. Muchos autores describen un exceso de prevalencia en mujeres (Jinks et al 2002. McAlindon et al 1992, Odding et al 1998, Urwin et al 1998). Pocos estudios han analizado el dolor de rodilla en amplios márgenes de edad. El grupo de Urwin, sin embargo, hizo un estudio poblacional en individuos de 16 y más años (Urwin et al 1998). Estos autores demostraron claramente que hay un aumento de la prevalencia con la edad (Fig. 76.7). Esto mismo ha sido comprobado, en márgenes más estrechos de edad, por otros autores (Jinks et al 2002, O'Reilly et al 1998).

Es más probable que las personas con artrosis grave de rodilla refieran dolor (Hochberg er al 1989), y el dolor intenso ha demostrado que predice los cambios radiográficos en personas con artrosis de rodilla. Los estudios de artrosis de rodilla asocian de forma

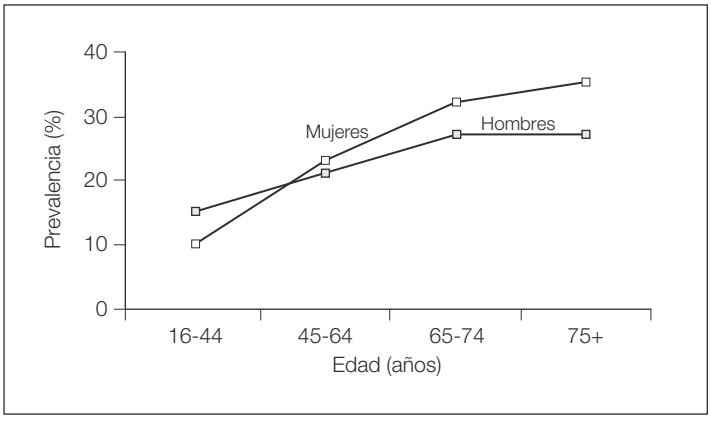


Fig. 76.7• Prevalencia del dolor de rodilla «de más de 1 semana en el mes anterior» en una población del Reino Unido. (Reproducido con autorización de Urwin et al 1998. Copyright 1998 BHJ Publishing Group.)

consistente el papel de la edad avanzada (Felson 1988), el género femenino (aunque depende de la edad); Odding et al 1998, Urwin et al 1998) y la obesidad (Hartz et al 1986), con los síntomas, asociaciones que también han sido descritas en el dolor de rodilla (Miranda et al 2002). Una clase social baja y un nivel educativo bajo también se han relacionado con la artrosis de rodilla (Leigh & Fries 1994). Sin embargo, si bien existe una relación entre la artrosis de rodilla diagnosticada radiológicamente y el dolor, particularmente en quienes tienen graves alteraciones radiológicas, esto no es necesariamente cierto a nivel individual. Algunas personas manifestarán dolor y otras no. En un estudio de 1.004 sujetos que referían dolor de rodilla, solamente el 15% tenía evidencia radiológica demostrable de artrosis (Hannan et al 2000). Davis et al comunicaron que las correlaciones no radiológicas del dolor de rodilla, incluso una historia previa de fumador de cigarrillos y de un número elevado de otras artralgias, se asociaron de forma significativa con el dolor de rodilla referido por el paciente, independientemente del estado de la artrosis (Davis et al 1992). Es probable, por lo tanto, que si bien algunos factores de riesgo son compartidos, la artrosis de rodilla sintomática y el dolor de rodilla tienen algunos factores de riesgo independientes.

El conocimiento de los factores de riesgo relacionados con el trabajo para el dolor de rodilla se ha visto limitado por la falta de estudios epidemiológicos prospectivos bien diseñados. Entre los estudios disponibles, uno de ellos ha descrito una prevalencia elevada de dolor de rodilla entre personas que dicen tener un trabajo «moderado» en comparación con las que refieren tener un trabajo «ligero» o «pesado» (Bergenudd et al 1989); otro estudio refiere una prevalencia elevada de dolor de rodilla en aquellas personas que hacen un «trabajo físicamente demandante» (O´Reilly et al 2000); por otro lado, un estudio prospectivo de trabajadores recién contratados entre diversos grupos ocupacionales mostró una influencia importante de levantar y llevar grandes pesos y estar arrodillado durante períodos largos (Nahit et al 2001). Miranda et al examinaron el papel de factores relacionados con el trabajo, la actividad física y las actividades deportivas, en la aparición de dolor de rodilla entre 2.122 trabajadores forestales que no tenían inicialmente dolor de rodilla (Miranda et al 2002). Registraron un índice de aparición a los 12 meses del 10%. Los sujetos que referían trabajar con el tronco flexionado hacia delante, de pie o de rodillas durante más de 2 horas al día tenían un riesgo incrementado del 70% de que los síntomas aparecieran en un período de 12 meses. También tenían un mayor riesgo las personas que consideraban tener un trabajo duro. Sin embargo, en el análisis multivariado, estos dos factores no predecían significativamente la aparición de síntomas.

Igual que otros síntomas dolorosos regionales, se ha implicado en la etiología del dolor de rodilla, el lugar de trabajo y los factores psicosociales individuales. La situación psicológica parece estar asociada con el dolor de rodilla, independientemente de los efectos de la artrosis de la rodilla (Davis et al 1992), y los resultados del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) indican que la fatiga, la depresión y la ansiedad estaban todas asociadas. En un estudio prospectivo basado en la población, Nahit et al observaron una serie de factores que predecían la nueva aparición de dolor de rodilla (Nahit et al 2003). Los trabajadores que decían tener un trabajo agitado tenían un riesgo aumentado en un 50% de presentar síntomas. El riesgo aumentaba el doble en aquellos que consideraban tener un trabajo estresante, los que tenían poco control sobre su trabajo y los que no estaban satisfechos con el apoyo recibido por parte de sus compañeros de trabajo. De forma similar, aquellas personas que sufrían distrés psicológico tenían un riesgo doblemente mayor de presentar síntomas También podían influir otros factores psicosociales, incluyendo rasgos de personalidad, tensiones sociales y «problemas cotidianos» (Creamer & Hochberg 1998).

Aunque el dolor de pies es un problema frecuente en las personas mayores y se asocia con una movilidad limitada (Budiman-Mak et al 1991), existen pocos estudios sobre la prevalencia de este dolor en la comunidad. Los estudios han mostrado que el 28% de los individuos mayores de 50 años con dolor de rodilla también se quejan de dolores de pie y tobillo (Jinks et al 2002), y el estudio NHANES I en la década de 1970 en EE.UU. demostró que el 3,2% de los individuos con edades comprendidas entre 25-74 años referían dolor de pies durante la mayor parte de los días en, por lo menos, un mes. Además, el 4,3% de esta muestra también presentaba dolor de tobillo. Garrow (2002) examinó la prevalencia de dolor de pies en la comunidad y demostró en el período de un mes la prevalencia del 20 y 24% entre hombres y mujeres, respectivamente. Si se consideraba el dolor de pies que causaba discapacidad, la prevalencia disminuyó al 8% entre los hombres y al 11% entre las mujeres. En ambos sexos, la prevalencia aumentaba a un máximo en las edades comprendida entre los 55-64 años, pero decrecía algo en las edades más avanzadas (Fig. 76.8).

La relación entre dolor de pies y enfermedades de los pies muestra una evidencia contradictoria. Un estudio de personas ancianas en una ciudad italiana demostró que el dolor de pies era más frecuente entre aquellos que tenían las mayores o menores deformidades en los dedos de los pies (Benvenuto et al 1995), un hallazgo no confirmado en un estudio de mujeres ancianas en EE.UU. (Leveille

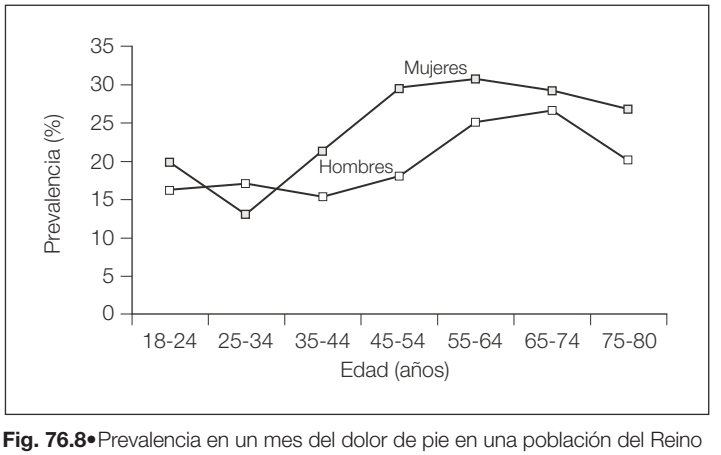


Fig. 76.8• Prevalencia en un mes del dolor de pie en una población del Reino Unido. (Tomado de Garrow 2002.)

et al 1998). En este estudio de mujeres mayores de 65 años, el dolor de pies grave era más frecuente en el grupo de edad de 65-74 años, en las obesas y en las que tenían artrosis de manos o rodillas.

Dolor abdominal

El dolor abdominal es el síntoma de presentación más frecuente en los pacientes con trastornos gastrointestinales funcionales (Halder et al 2002). Estos trastornos se caracterizan por varios síntomas (dolor, molestias, ritmo intestinal alterado) en los que no se encuentra una causa estructural u orgánica (Talley et al 1991). En 1999, como una revisión de los criterios previos (Roma I) inicialmente dirigidos al síndrome del intestino irritable, se crearon los criterios de Roma II con el fin de ayudar a diagnosticar y estudiar diversos trastornos gastrointestinales funcionales (Drossman et al 1999). Más que la epidemiología del dolor abdominal *per se*, es más interesante para los gastroenterólogos la epidemiología del dolor asociada con otros síntomas gastrointestinales funcionales. Así, aunque varios estudios han valorado la prevalencia de los trastornos gastrointestinales funcionales, pocos han examinado el dolor abdominal de forma aislada.

El grupo de Sandler realizó un amplio estudio basado en la población en EE.UU., y presentó una prevalencia en un mes de dolor (o molestia) abdominal del 22% (Sandler et al 2000). Además, aproximadamente el 80% de los encuestados con síntomas, los experimentaron más de un día en el mes anterior al estudio, y el 65% de los individuos sintomáticos calificaron su dolor como de moderado a intenso. En Australia, Koloski et al señalan que la prevalencia en un mes del dolor abdominal funcional era del 18%, mientras que más del doble referían tener síntomas durante el año previo (Koloski et al 2002). Sin embargo, excluida la enfermedad orgánica (según los criterios de Roma I), la prevalencia en un mes se redujo al 7%. Otros estudios han considerado el dolor abdominal recurrente (dolor en más de seis ocasiones durante el año anterior) y registraron una prevalencia del 26% en Australia (Talley et al 1991), del 20% en el Reino Unido (Chaplin et al 2000) y algo menor del 6% en Singapur (Ho et al 1998). La Figura 76.9 ilustra la prevalencia en un mes de dolor abdominal según edad y género en una muestra de 2.506 individuos de EE.UU. (Sandler et al 2000).

Pocos estudios han examinado el inicio del dolor abdominal. Halder et al demostraron una prevalencia en un mes del 4,6% en individuos libres de dolor abdominal los 12 meses previos (Halder et al 2002). También Koloski et al refirieron que, en un grupo de 120 individuos sin dolor abdominal, el 1,3% presentaron síntomas 4 meses después, y de los que quedaban libres de síntomas, el 4,4% refirieron dolor abdominal en los 4 meses siguientes (Koloski et al 2003). Referente a la persistencia, unas dos terceras partes de los pacientes de este estudio (Koloski et al 2003) mostraron algún síntoma gastrointestinal a los 4, 8 y 12 meses de seguimiento, y Luscombe (2000) mostró que el 50-60% de los pacientes con síndrome del intestino irritable en el que el dolor abdominal es un síntoma característico, seguían teniendo síntomas durante 30 años.

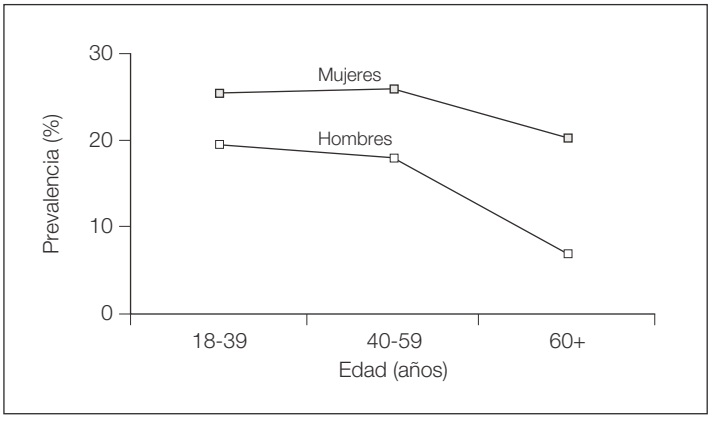


Fig. 76.9• Prevalencia de un mes del dolor abdominal en una población de EE.UU. (Tomado de Sandler et al 2000.)

La etiología del dolor abdominal es confusa. En muchos estudios, el síndrome sometido a estudio es «trastornos gastrointestinales funcionales», cuya característica común es el dolor abdominal (síndrome del intestino irritable, síndrome del dolor abdominal difuso y dolor abdominal funcional inespecífico) pero no necesariamente todos (distensión abdominal funcional, estreñimiento funcional y diarrea funcional) (Thompson et al 1999). En un estudio australiano poblacional transversal de 2.910 sujetos, de los que el 35% referían un trastorno gastrointestinal funcional y el 6% de los sujetos con estos trastornos consultaron al médico en los 12 meses previos, la presencia de uno de estos trastornos permitió predecir el dolor abdominal, y éste estaba asociado con neurosis y estrés psicológico (Koloski et al 2002). Como se ha visto antes, sin embargo, la temporalidad de los hechos no puede deducirse de estos estudios transversales.

Sólo unos pocos estudios han sido capaces de examinar el papel de los factores psicológicos y psicosociales relacionados con la aparición de los síntomas. En un estudio del Reino Unido, 1.551 personas entre la población general fueron calificadas como libres de dolor abdominal. Los que presentaban niveles iniciales altos de estrés psicológico, ansiedad patológica o fatiga, o con una historia de consultas médicas y de tratamientos previos, tenían un riesgo significativamente mayor de referir dolor abdominal un año después (Halder et al 2002). Además, el dolor lumbar (el síndrome musculoesquelético doloroso más frecuente) en el momento de recrudecimiento también identificaba a los sujetos con mayor riesgo de dolor abdominal subsiguiente. Al contrario, en Nueva Zelanda, un estudio de cohorte de nacimientos de 980 personas encontró que a las edades de 18 a 21 años, ningún diagnóstico de enfermedad psiquiátrica global ni específica de ansiedad o depresión estaba relacionado con el riesgo de tener síndrome del intestino irritable a la edad de 26 años (Talley et al 2001). En un estudio prospectivo de varios trastornos dolorosos entre personas miembros de una sociedad de mantenimiento de la salud en EE.UU., 509 sujetos sin dolor abdominal fueron sometidos a un seguimiento, pero ni la depresión previa ni la gravedad o la cronicidad de los síntomas de la depresión estaban relacionados con el riesgo de una nueva aparición (Von Korff et al 1993).

Locke et al, en un estudio poblacional de Olmstead en EE.UU., de 643 pacientes con síntomas gastrointestinales, encontraron que tener un familiar de primer grado con dolor abdominal o problemas intestinales estaba asociado significativamente con el síndrome del intestino irritable (en comparación con personas con síntomas gastrointestinales, pero sin síndrome del intestino irritable; Locke et al 2000). Además, en un estudio de 6.060 gemelos de Australia, Levy et al encontraron una concordancia mayor para el síndrome del intestino irritable en los gemelos monocigóticos, comparados con los gemelos dicigóticos (Levy et al 2001). Tener una madre o un padre con síndrome del intestino irritable era un predictor independiente de padecer síndrome del intestino irritable, a lo cual poca información añadía el tener un gemelo con el mismo síndrome. Esto sugiere la importancia de las influencias genéticas y el aprendizaje social en el desarrollo de los síntomas.

En otro estudio de cohortes de nacimientos (1.946) en el Reino Unido, en el que se hizo el seguimiento de 3.637 niños, se encontró que entre los niños de 7-15 años de edad, la personalidad infantil

(como neurosis e introversión) no estaba asociada con dolor abdominal recurrente, ni había niños evaluados como antisociales por sus maestros que tuvieran más probabilidades de sufrir dolor abdominal persistente (Hotopf et al 1998). Sin embargo, sí existía una relación entre el dolor abdominal persistente en el niño y la poca salud de los padres y familiares. Además, era más probable que los niños con dolor abdominal persistente tuvieran trastornos psiquiátricos (ansiedad y depresión) a la edad de 36 años. También era más probable que estos niños tuvieran otros síntomas físicos al llegar a adultos, pero después de tratar el trastorno psiquiátrico probablemente no mostrarían síntomas abdominales.

Dolor oral y facial

El dolor orofacial incluye el dolor originado en la boca y el dolor facial es el dolor originado debajo de la línea orbitomeatal, por encima del cuello y anterior a los oídos (Zakrzewska & Hamlyn 1999). Mientras que el dolor agudo suele ser de origen dental (y no se considerará más adelante), la enfermedad más frecuente que produce dolor crónico en la región oral y facial es el síndrome de dolor de la articulación temporomandibular; otras causas menos frecuentes son dolor facial atípico, neuralgias del trigémino y del glosofaríngeo y el síndrome de quemazón de la boca (Drangsholt & LeResche 1999, Zakrzewska & Hamlyn 1999). Si bien se han realizado algunos estudios sobre un solo trastorno, otros estudios han combinado todos los dolores crónicos de la región oral y facial. En este momento, existen pruebas de hasta qué punto constituyen entidades distintas respecto a su etiología. Zakrewska & Hamlyn (1999) describen los distintos criterios de clasificación propuestos por la International Association for the Study of Pain y la International Headache Society, y concluyen que, en términos de evidencia epidemiológica, la heterogeneidad entre los estudios sólo permite hacer un resumen superficial y no facilita ningún estudio de las diversas neuralgias orofaciales u otros trastornos específicos.

En una revisión sistemática de los estudios epidemiológicos del dolor orofacial de base poblacional, Macfarlane et al describen las estimaciones diferentes de prevalencia obtenidas variando la definición del caso (Macfarlane et al 2001a), del 1% (dolor actual de la cara; Agerberg & Bergenholtz 1989) al 48% (dolor oral o facial actual; Locker & Slade 1988). Este tema ha sido aclarado por Zakrewska & Hamlyn (1999), que mostraron las dificultades de comparar estudios que usan distintos criterios de medición. Por ejemplo, Jaafar et al refirieron una prevalencia en un mes del 3% de dolor facial no dental sin origen articular temporomandibular (Jaafar et al 1989), mientras que Slade et al, que también excluyen el dolor dental y articular temporomandibular, no excluyen el dolor de origen ulceroso, y comunican una prevalencia en un mes del 38% (Slade et al 1990). No obstante, entre ambos estudios existe cierta concordancia: Locker & Grushka (1987) demostraron una prevalencia en un mes de dolor dental o facial de aproximadamente el 27% en una muestra de la comunidad de adultos canadienses, similar a los resultados del grupo de Macfarlane en el Reino Unido, que registraron una prevalencia en un mes del 26% (Macfarlane et al 2002a). Los estudios apuntan que la prevalencia es superior en las mujeres (Macfarlane et al 2001a, Von Korff et al 1988) y, al contrario que en otros síndromes dolorosos musculoesqueléticos, la prevalencia en un mes es máxima en los adultos jóvenes y disminuye con la edad, como se observa en la Figura 76.10 (datos de un estudio poblacional en el Reino Unido). Otros estudios han demostrado efectos similares con las estimaciones de la prevalencia en 6 meses y en un año (Locker & Grushka 1987).

Se han publicado pocos trabajos que examinen la persistencia de los síntomas. Garofalo et al examinaron 153 pacientes con trastornos de la articulación temporomandibular y, a los 6 meses de seguimiento un 57% se clasificaron como portadores de síntomas crónicos (Garofalo et al 1998).

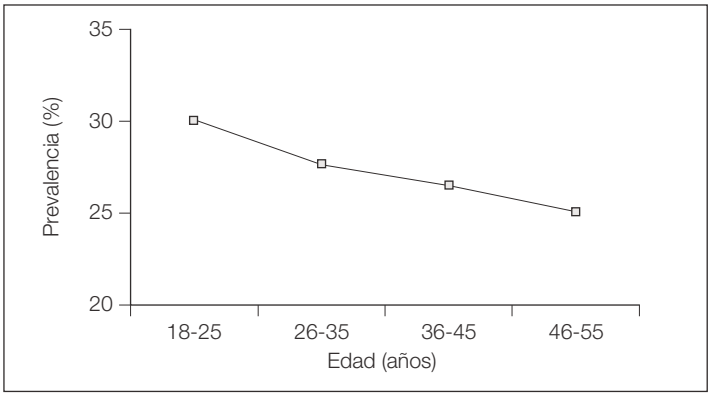


Fig. 76.10• Prevalencia de un mes de dolor orofacial en una población del Reino Unido. (Tomado de Macfarlane et al 2000a. Copyright 2002. The International Association for the Study of Pain.)

Se cree que los factores mecánicos locales (como el número de dientes, la abrasión, el chasquido a nivel de la articulación, un traumatismo facial autorreferido, o la dificultad en abrir la boca ampliamente) predisponen a la gente a sufrir dolor en la región orofacial. Una revisión sistemática de los estudios de base poblacional sobre el dolor orofacial ha analizado la evidencia disponible con respecto a la etiología (Macfarlane et al 2001a). Varios estudios han analizado si un número superior de dientes perdidos se asocia con dolor orofacial. Así como hay algunos estudios que describen una asociación positiva, otros no logran encontrar tal relación. En un estudio prospectivo japonés entre 361 chicas de edades comprendidas entre 12-16 años, las medidas de la mala oclusión bucal no predecían la aparición futura de dolor a nivel de la articulación temporomandibular, pero el estudio encontró que el ruido a nivel de esta articulación se asociaba con un riesgo significativamente elevado de síntomas (Kitai et al 1997). En general, no hay pruebas de que personas con abrasiones en sus dientes tengan un riesgo superior de síntomas, y en un grupo de 136 pacientes de sexo femenino con trastornos de la articulación temporomandibular seguidas durante un año, la abrasión no se relacionaba con la intensidad del dolor (Raphael y Marbach 1992). Tampoco hay pruebas de una asociación entre el dolor orofacial y el haberse sometido a un tratamiento de ortodoncia. Por el contrario, varios estudios han asociado el chasquido de la articulación temporomandibular con el dolor, con el dolor al movimiento, o con el dolorimiento al palpar la articulación. Además, en un estudio de seguimiento de 20 años en niños daneses de edades comprendidas entre 7 y 15 años, el chasquido en el momento del reclutamiento fue el único predictor de síntomas relativos al trastorno de la articulación temporomandibular en el seguimiento (Carlsson et al 2002).

Varios estudios han descrito las asociaciones cruzadas entre factores psicológicos y psicosociales (distrés, estrés, sucesos de la vida diaria) y el dolor orofacial. La posibilidad de que estos factores constituyan verdaderos factores de riesgo se examinó en un estudio prospectivo que investigó su papel en el dolor futuro. Entre 588 individuos libres de trastorno de la articulación temporomandibular, miembros de una organización de supervisión de la salud, el nivel de síntomas de depresión se asoció positivamente con la aparición de nuevos síntomas en un período de 3 años, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Von Korff et al 1993). La aparición de trastornos de la articulación temporomandibular también se pudo predecir a partir de la descripción de los síntomas de dolor en el reclutamiento.

Dos estudios caso control sobre el papel de las hormonas exógenas (terapia de sustitución hormonal posmenopáusica y uso de anticonceptivos orales) en los trastornos de la articulación temporomandibular analizan la exposición a través de los datos de farmacia. El riesgo de trastornos articulares temporomandibulares aumentaba aproximadamente en un 20% en las que usaban anticonceptivos, y un 30% entre las que seguían una terapia hormonal sustitutiva (LeResche et al 1997), lo que sugiere que los factores hormonales femeninos pueden ser importantes en la etiología de los síntomas.

Hay pocos estudios, en parte debido a su rareza, que examinen los factores de riesgo de la neuralgia del trigémino. En un estudio caso control previo con 526 casos de neuralgia del trigémino que precisaron tratamiento quirúrgico (elegidos en el supuesto de que constituían los casos más graves y con datos clínicos más completos) en dos centros de EE.UU., Rothman & Monson (1973), empleando datos de la historia clínica y los obtenidos con un cuestionario, observaron que los pacientes operados era menos probable que fuesen judíos, que hubieran nacido en EE.UU., que fumaran, que tomaran alcohol y que se hubieran operado de amigdalectomía. Un estudio de cohorte de EE.UU. comprobó que, en comparación con los números esperados según los índices de población, las personas que sufrían neuralgia del trigémino era más probable que sufrieran hipertensión y esclerosis múltiple (Katusic et al 1990).

Dolor torácico no cardíaco

Cuando los pacientes se presentan con dolor torácico agudo, el objetivo principal es determinar si su origen es cardíaco (infarto de miocardio o isquemia) para empezar el tratamiento. El dolor cardíaco se ha estudiado extensamente, pero el dolor torácico de origen no cardíaco lo ha sido mucho menos. Aproximadamente, un tercio de los individuos que presentan dolor torácico tienen las arterias coronarias normales (Chierchia & Fragasso 1996). Este dolor generalmente se cree que es producto de una infección pulmonar (neumonía o bronquitis) o de origen gastrointestinal (reflujo esofágico).

Un estudio basado en la población en EE.UU. encontró que el 23% de 1.511 sujetos de edades comprendidas entre 25-74 años referían haber sufrido dolor torácico sin tener una historia de enfermedad cardíaca (Locke et al 1997). Un segundo estudio basado en la población de 672 adultos en Australia, registró una prevalencia del 39% de dolor torácico «en alguna ocasión», y sólo el 15% tenían una historia de angina o infarto de miocardio (Eslick et al 2003). A excepción de las mujeres de 50-59 años de edad, que mostraban una prevalencia excesiva, la prevalencia de dolor torácico no cardíaco disminuía con la edad, y no había diferencias significativas entre hombres y mujeres (Fig. 76.11).

Spalding et al, en una serie de un hospital regional del Reino Unido, de 250 pacientes con dolor torácico de 5 semanas de duración «sospechoso de ser de origen cardíaco», encontraron después del electrocardiograma y de investigar las enzimas cardíacas, que había evidencia de un episodio isquémico agudo en sólo 142 casos (Spalding et al 2003). En los restantes casos, el origen podía ser musculoesquelético (23%), cardíaco (no agudo, 19%), gastrointestinal (11%) o respiratorio (9%), mientras que el 37% de los casos no tenían diagnóstico. La mortalidad en un año entre los pacientes con dolor torácico cardíaco y no cardíaco era del 18 y del 3%, respectivamente. Un estudio realizado en Alemania, hizo el seguimiento de 178 pacientes con dolor torácico semejante a la angina y arteriogramas coronarios normales durante un promedio de 10 años. Ocho sujetos fallecieron durante el seguimiento (pero sólo uno por causa cardíaca) y, de los supervivientes, el 80% seguían con el dolor torácico, pero sólo cinco mostraron alteraciones en una arteriografía realizada más adelante (Bargheer et al 1993). La persistencia del dolor fue confirmada en un estudio de personas dadas de alta en un centro ambulatorio con el diagnóstico de «dolor torácico sin explicación»: el 72% de los pacientes con dolor torácico no cardíaco seguían con el dolor 12 meses después de la primera consulta por dolor torácico, y en el 56% los síntomas persistían a los 24 meses (Peski-Oosterbaan et al 1998).

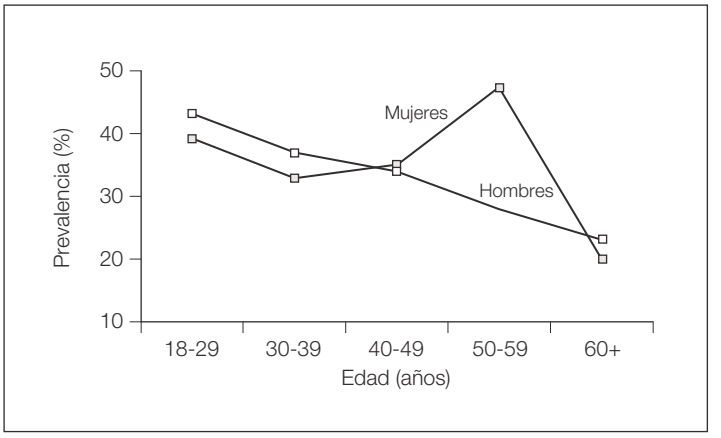


Fig. 76.11•Prevalencia de un mes de dolor torácico no cardíaco en una población de Australia (Eslick et al 2003. (Tomado de Wolfe et al 1995. Copyright 1995. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss Inc., una subsidiaria de John Wiley and Sons, Inc.)

Respecto a la etiología, el estudio cruzado basado en la población general en Australia, mencionado antes, encontró que los sujetos con dolor torácico no cardíaco tenían niveles más altos de neurosis, ansiedad y depresión (aunque esta última no era significativa); también era más probable que refirieran pirosis, regurgitación ácida y disfagia. Sin embargo, el análisis multivariado mostró que el único factor asociado con el dolor torácico no cardíaco era la pirosis (Eslick et al 2003). Finalmente, en una revisión de la literatura de pánico y enfermedad coronaria, asumiendo que los estudios sobre este tema están empezando, se apreció una asociación cruzada que parecía mayor entre pánico y dolor torácico atípico o dolor no explicado totalmente por la situación coronaria (Fleet et al 2000).

En conjunto, estos estudios confirman que el dolor torácico de origen no cardíaco es frecuente y tiene un buen pronóstico, pero la investigación sobre la etiología de estos síntomas apenas se realiza.

Otros síndromes de dolor regional

Esta parte del capítulo sobre la epidemiología descriptiva y analítica de los síndromes dolorosos regionales incluye los síndromes dolorosos más importantes, pero no todos. Por ejemplo, falta el dolor pélvico crónico, que se ha encontrado que tiene una alta prevalencia entre las mujeres tanto en la población general como en las que acuden a la atención primaria (Zondervan & Barlow 2000). El capítulo se ha centrado principalmente, aunque no exclusivamente, en los estudios del dolor *per se*, más que en las enfermedades específicas en las que el dolor regional es característico. Los lectores encontrarán este tipo de información en artículos que tratan la epidemiología de estas enfermedades específicamente.

Fibromialgia o dolor corporal generalizado

El dolor generalizado crónico es el síntoma principal del síndrome de fibromialgia. El American College of Rheumatology (ACR) propuso los criterios de consenso para la clasificación de la fibromialgia (Wolfe et al 1990), incluyendo en la definición de dolor diseminado crónico la apreciación de que el dolor debe haber persistido

durante más de 3 meses y afectar a los cuadrantes contralaterales del cuerpo y al esqueleto axial.

Varios estudios extensos han examinado la prevalencia del dolor generalizado crónico en la comunidad, y su comparabilidad está aumentada al emplear la definición del ACR. Las estimaciones de la prevalencia son marcadamente similares (véase la Tabla 76.1), y cinco de seis estudios han mostrado índices de prevalencia entre el 10,6 y el 13,5%. Los estudios están de acuerdo en un exceso de prevalencia en las mujeres respecto a los hombres y que la prevalencia, como ilustra la Figura 76.12, aumenta con la edad en ambos sexos, hasta llegar al máximo en edades entre 60-69 años, y disminuyendo al llegar a una edad más avanzada (Bergman et al 2001, Croft et al 1993, Hunt et al 1999, Wolfe et al 1995). McBeth et al, en un estudio de 1.480 individuos que no presentaban dolor generalizado crónico 12 meses antes del estudio, demostraron que la prevalencia de dolor generalizado crónico de nueva aparición era, aproximadamente, del 6% (McBeth et al 2001b). Además, el número de nuevos casos prevalentes era mayor en las mujeres que en los hombres, y aumentaba con la edad. También se ha señalado que la prevalencia es más alta en las personas sin empleo (Makela & Heliovaara 1991) y con un nivel bajo de educación (Makela & Heliovaara 1991, Wolfe et al 1995).

Al estudiar la persistencia de los síntomas, se identificaron 252 individuos entre 1.953 adultos, que cumplían con la definición del ACR del dolor generalizado crónico (McBeth et al 2001c). Doce meses después, el 56% referían dolor generalizado crónico, el 33% otro dolor (dolor regional o dolor que era generalizado pero no crónico) y el 11% no presentaba dolor. En un estudio similar, Macfarlane et al demostraron que el 35% de los individuos con dolor generalizado crónico continuaban con síntomas a los 27 meses (Macfarlane et al 1996a) y el grupo de Papageorgiou comunicó que, a los 7 años de seguimiento, el 34% de los individuos con dolor generalizado crónico al inicio del estudio seguía teniendo síntomas (Papageorgiou et al 2002).

La etiología y la fisiopatología de la fibromialgia y del dolor generalizado crónico todavía están por dilucidar. Se han propuesto diversas teorías, incluyendo la disfunción muscular o el mal uso de la musculatura, los trastornos del sueño y las alteraciones bioquímicas, como una función alterada del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, aunque faltan pruebas definitivas.

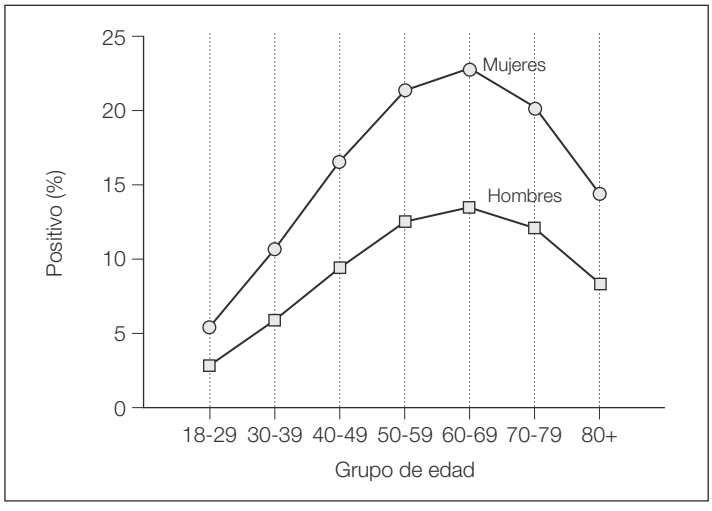


Fig. 76.12• Prevalencia de dolor generalizado por edad y sexo (círculos, mujeres; cuadrados, hombres) para la población de Wichita de 18 años y más. (De Wolfe et al 1995. Copyright 1995. Reimpreso con permiso de Wiley-Liss Inc., una subsidiaria de John Wiley and Sons, Inc.)

Tabla 76.1• Prevalencia del dolor generalizado crónico[a] en estudios de población

Estudio	Muestra[b]	Incidencia de dolor generalizado crónico
Schochat & Raspe (2003)	2.253, 35-74 años, Alemania	13,5%
Bergman et al (2001)	2.425, 20-74 años, Suecia	11,4%
Hunt et al (1999)	1.953, 18-65 años, Reino Unido	12,9%
White et al (1999)	3.395, 18-75+ años, Canadá	7,3%
Wolfe et al (1995)	3.006, 18-80+ años, EE.UU.	10,6%
Croft et al (1993)	1.340, 18-85 años, EE.UU.	11,2%

[a] *En todos los estudios, la definición de dolor generalizado crónico era del American Collage of Rheumatology.*
[b] *Número de sujetos, edad y país.*

La teoría que relaciona daño o traumatismo localizado con la aparición de síntomas de dolor generalizado crónico ha sido muy debatida. La historia retrospectiva del paciente que se presenta con síntomas parece apoyar esta hipótesis de los acontecimientos precipitantes, como una lesión del cuello, lesiones del latigazo cervical en accidente de tráfico y lesiones laborales (Aaron et al 1997, White et al 2000). Sin embargo, estos informes están sujetos a sesgos de revocación, y la relación entre traumatismo y aparición de los síntomas sólo puede aclararse mediante un estudio prospectivo. Hasta la fecha, sólo un estudio ha investigado prospectivamente el papel de las lesiones del cuello en la aparición de los síntomas. (Buskila et al 1997). En este estudio, la fibromialgia, clasificada según los criterios del ACR (Wolfe et al 1990) era 13 veces más frecuente en los sujetos con lesiones constantes en la columna cervical, en comparación con los afectados de fracturas de la pierna. Este hallazgo puede no ser sorprendente al considerar que 10 de los 18 sitios de puntos sensibles requeridos para la clasificación de la fibromialgia se encuentran en la amplia región alrededor de la columna cervical, y ha sido la diferencia en el número de puntos sensibles por encima de la cintura la que distinguía los dos grupos (Smith 1998). Allaf et al, en un estudio de caso control, obtuvieron retrospectivamente información sobre los traumatismos físicos de los pacientes con fibromialgia que acudían a un centro ambulatorio (las condiciones de algunos de ellos eran subsiguientemente validadas), y hallaron que las personas con fibromialgia era más probable que tuvieran un trauma físico mantenido en los 6 meses previos, comparado con los sujetos control sin fibromialgia (Al Allaf et al 2002).

La relación entre la lesión mecánica relacionada con el trabajo (que se produce en actividades que implican movimientos repetitivos, postura forzada, trabajo con cargas pesadas y el ambiente laboral) y la aparición de síntomas de dolor generalizado también es poco evidente (Reilly 1993). Parece ser que el «traumatismo» mecánico de bajo nivel también interviene en la aparición de dolor, aunque el grado de participación parece ser limitado. Un estudio reciente de

base poblacional sobre el inicio de los síntomas indicaba que las actividades laborales examinadas de manipulación, empujar y arrastrar pesos pesados predecían el inicio de un nuevo dolor crónico generalizado. Las posturas corporales adoptadas en el trabajo, que incluyen el arrodillarse y los movimientos repetitivos de la cintura también predicen el inicio de los síntomas (McBeth et al 2003b). Sin embargo, los autores señalan que los factores psicológicos individuales, incluyendo altos niveles de estrés psicológico, resultan predictores considerablemente superiores del inicio del síntoma.

Los sujetos con dolor crónico generalizado en la comunidad describen más a menudo (en comparación con los que no tienen estos síntomas) otros síntomas somáticos; acontecimientos negativos de la vida (Wigers 1996); estrés psicológico (Macfarlane et al 1996b), particularmente depresión y ansiedad (Benjamin et al 2000, Croft et al 1993), y una focalización corporal más elevada de los síntomas (Hunt et al 1999). También es probable que estas personas refieran exposiciones a diversos efectos adversos en su infancia, como divorcio de los padres o abuso paterno, que históricamente (Engel 1959) y más recientemente (Linton 1997) han relacionado con la presencia de dolor crónico generalizado. Esas asociaciones pueden sobrestimarse, sin embargo, debido al recuerdo diferencial de los sucesos adversos en la infancia según la salud del individuo en la edad adulta (McBeth et al 2001a).

Es evidente que los factores psicológicos individuales son buenos predictores del inicio del síntoma. En el primer estudio prospectivo de base poblacional que analizaba los predictores de dolor crónico generalizado de nueva aparición en una muestra de población general, los indicadores de somatización (la tendencia a referir el malestar con síntomas físicos, para los cuales se buscan cuidados médicos) medidos en situación basal (McBeth et al 2001b), y aspectos de la conducta frente a la enfermedad (Speckens et al 1996), predijeron la aparición de un nuevo dolor crónico generalizado en los 12 meses siguientes.

Finalmente, en un único estudio de sujetos de la comunidad, los que referían dolor corporal diseminado mostraban un riesgo significativamente elevado de morir en los 8 años siguientes (Macfarlane et al 2001b). Este exceso de riesgo se relacionaba principalmente con un incremento de la muerte por cáncer. Datos adicionales de este estudio han mostrado que el dolor crónico generalizado se asocia con riesgo elevado de sufrir cáncer y con una supervivencia reducida (McBeth et al 2003a). Si bien es interesante, se trata de una observación aislada que precisa confirmación.

CONCLUSIÓN

Síndromes de dolor generalizado y regional: entidades diferentes o parte de un continuo epidemiológico

Las anteriores partes de este capítulo han revisado la epidemiología descriptiva y analítica de algunos síndromes dolorosos regionales y del dolor crónico generalizado. Tradicionalmente, han sido tratados por diferentes especialidades; por ejemplo: el dolor temporomandibular, en clínicas médicas y quirúrgicas de medicina oral; el dolor abdominal, por los gastroenterólogos; el dolor crónico generalizado, del hombro y de la espalda por los reumatólogos. Incluso trastornos tratados por un solo especialista se han considerado distintos. Desde la perspectiva epidemiológica, ¿muestran características diferentes?

En primer lugar, en términos de epidemiología descriptiva, para cualquier síndrome de dolor considerado en esta revisión, las mujeres muestran índices de prevalencia superiores. En general, la literatura médica sugiere que las mujeres describen más dolor intenso, frecuente y persistente. Esto puede partir de un exceso de factores de riesgo para el dolor crónico o como resultado de factores constitucionales. Los umbrales más bajos de dolor y de tolerancia apreciados en las mujeres en estudios experimentales pueden ser resultado de diferentes mecanismos biológicos para procesar los estímulos nocivos (o los factores que influyen en el proceso) o, como alternativa, una consecuencia del condicionamiento de los roles sociales y expectativas (Dao & LeResche 2000). Por el contrario, se han apreciado distintos patrones de prevalencia de los síndromes de dolor regional y del dolor crónico generalizado según la edad. Entre los síndromes de dolor regional considerados como musculoesqueléticos o reumatológicos, como dolor de espalda, dolor de las extremidades superiores e inferiores y dolor crónico generalizado, es evidente un patrón común. La prevalencia aumenta con la edad hasta un máximo, generalmente entre los 55 y 70 años, para después disminuir algo según muestran algunos estudios. Los estudios iniciales consideraron esto como la evidencia de la importancia de los factores ocupacionales. Otros autores han postulado que el aumento con la edad refleja la aparición de cambios degenerativos, con mayor posibilidad de padecer dolores articulares. El motivo de la disminución en las edades más avanzadas podría ser la ausencia de factores de riesgo a corto plazo o, como se ha sugerido en diversos estudios, que las personas ancianas tengan un umbral aumentado antes de referir el dolor en los estudios. Otros síndromes dolorosos muestran distintos patrones de prevalencia según la edad. Por ejemplo, los síndromes de dolor orofacial y, hasta cierto punto, el dolor abdominal, son más altos en los jóvenes, y su prevalencia disminuye al aumentar la edad. Esta evidencia podría sugerir que los factores de riesgo serían distintos, y que su prevalencia varía a diferentes edades. Una explicación alternativa, que no es exclusiva mutuamente, es que pueden haber factores de riesgo (psicológicos) compartidos, cuya expresión somática como un síndrome de dolor regional está influenciada por factores culturales y sociales: dolor abdominal en los jóvenes, oral y facial en los adultos y enfermedades reumatológicas o musculoesqueléticas en las edades avanzadas.

Otra pieza más de la evidencia de una etiología común es que estas enfermedades dolorosas se producen juntas más veces de lo que sería de esperar. En un estudio clínico reducido de 20 pacientes, cada uno con síndrome de fibromialgia (primaria) y/o síndrome del intestino irritable y sujetos controles sanos, Veale et al encontraron, usando criterios diagnósticos estrictos, que el 70% de los pacientes con síndrome de fibromialgia primaria tenían síndrome del intestino irritable, y que el 65% de los pacientes con síndrome del intestino irritable tenían fibromialgia primaria, en comparación con el grupo control, en el que el 12 y el 10% tenían fibromialgia primaria y síndrome del intestino irritable, respectivamente (Veale et al 1991). Una revisión de la comorbilidad entre pacientes con síndrome del intestino irritable, utilizando todos los estudios relevantes desde 1966, demostraron una elevada prevalencia de trastornos no-gastrointestinales somáticos: fibromialgia (media 49%), dolor pélvico crónico (50%), síndrome de la fatiga crónica (51%) y síndrome de la articulación temporomandibular (64%) (Whitehead et al 2002). Un estudio poblacional cruzado del dolor orofacial y del dolor crónico generalizado también demostró una concurrencia de los dos síndromes de, por lo menos, el doble de lo esperado (Macfarlane et al 2002b), hallazgos que fueron confirmados en un estudio clínico de pacientes con síndrome de la articulación temporomandibular y fibromialgia (Plesh et al 1996).

Finalmente, en términos de lo que se entiende como etiología, existen diversos factores de riesgo para cada síndrome. Se ha demostrado que los factores mecánicos son importantes, y específicos, para el desarrollo de las enfermedades dolorosas musculoesqueléticas,

incluyendo el dolor de espalda y las enfermedades dolorosas de las extremidades superiores e inferiores. En cuanto a los factores de riesgo tales como influencias genéticas o factores hormonales, por ejemplo, aunque se ha demostrado que son importantes en sólo algunos síndromes dolorosos regionales, esto sería debido a que son específicos de algunas enfermedades dolorosas o porque sus influencias no se han examinado en otras enfermedades dolorosas, siendo esto último lo que parece más probable actualmente. Además, incluso donde los factores de riesgo específicos se han relacionado con síndromes dolorosos regionales específicos y la asociación parece válida, la prudencia se hace necesaria. Un estudio cruzado del dolor orofacial demostró que era más probable que las personas con dolor orofacial refirieran rechinar de dientes, mandíbula crujiente, falta de dientes, traumatismo facial y trismo. Sin embargo, todos excepto los dos últimos, también los sufrían personas con dolor corporal generalizado (Macfarlane et al 2002b), sugiriendo generalmente un conocimiento destacado de los síntomas corporales.

Se ha demostrado que los factores psicológicos y psicosociales son importantes en el dolor musculoesquelético, y en un estudio prospectivo en cohortes ocupacionales que examinaba específicamente este dato, existía una evidencia clara de un efecto común de estos efectos adversos a través del dolor de hombro, antebrazo, espalda y rodilla (Nahit et al 2003). Estos factores, en particular los niveles altos de estrés psicológico, depresión y ansiedad, y los acontecimientos adversos de la vida, también se ha demostrado que son importantes en las enfermedades de dolor no musculoesquelético. Además, el desfavorecimiento social, medido por la clase social o la educación, generalmente también suele caracterizar a las personas con mayor riesgo de dolor. Sin embargo, no queda clara la razón de que una persona con los factores de riesgo comunes sociales, psicológicos o psicosociales para desarrollar el dolor, sufra un dolor específico regional.

En resumen, la epidemiología en estas últimas dos décadas ha aumentado considerablemente nuestra comprensión sobre lo que caracteriza a las personas con mayor riesgo de sufrir dolor crónico. Los retos del futuro incluyen un mayor conocimiento de la influencia de los factores constitucionales, una comprensión más específica de las influencias psicosociales en el desarrollo del dolor, mejorar el conocimiento de los factores de riesgo para los síndromes dolorosos individuales y aplicar la información de los estudios epidemiológicos para diseñar programas de tratamiento para la prevención secundaria de estos síndromes.

Bibliografía

Aaron L A, Bradley L A, Alarcon G S et al 1997 Perceived physical and emotional trauma as precipitating events in fibromyalgia. Associations with health care seeking and disability status but not pain severity. Arthritis and Rheumatism 40:453–460

Agerberg G, Bergenholtz A 1989 Craniomandibular disorders in adult populations of West Bothnia, Sweden. Acta Odontologica Scandinavica 47:129–140

Al Allaf A W, Dunbar K L, Hallum N S et al 2002 A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome. Rheumatology (Oxford) 41:450–453

Andersson H I, Ejlertsson G, Leden I et al 1993 Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization. Clinical Journal of Pain 9:174–182

Bargheer K, Trappe H J, Wenzlaff P et al 1993 [Long-term follow-up of patients with angina pectoris-like chest pain and normal coronary angiogram]. Zeitschrift für Kardiologie 82:8–16

Benjamin S, Morris S, McBeth J et al 2000 The association between chronic widespread pain and mental disorder: a population-based study. Arthritis and Rheumatism 43:561–567

Benvenuti F, Ferrucci L, Guralnik J M et al 1995 Foot pain and disability in older persons: an epidemiologic survey. Journal of the American Geriatrics Society 43:479–484

Bergenudd H, Nilsson B 1988 Back pain in middle age; occupational workload and psychologic factors: an epidemiologic survey. Spine 13:58–60

Bergenudd H, Lindgarde F, Nilsson B et al 1988 Shoulder pain in middle age. A study of prevalence and relation to occupational work load and psychosocial factors. Clinical Orthopaedics 231:234–238

Bergenudd H, Nilsson B, Lindgarde F 1989 Knee pain in middle age and its relationship to occupational work load and psychosocial factors. Clinical Orthopaedics 239:210–215

Bergman S, Herrstrom P, Hogstrom K et al 2001 Chronic musculoskeletal pain, prevalence rates, and sociodemographic associations in a Swedish population study. Journal of Rheumatology 28:1369–1377

Birrell F, Croft P, Cooper C et al 2000a Radiographic change is common in new presenters in primary care with hip pain. PCR Hip Study Group. Rheumatology (Oxford) 39:772–775

Birrell F, Croft P, Cooper C et al 2000b Health impact of pain in the hip region with and without radiographic evidence of osteoarthritis: a study of new attenders to primary care. The PCR Hip Study Group. Annals of the Rheumatic Diseases 59:857–863

Birrell F, Afzal C, Nahit E et al 2003 Predictors of hip joint replacement in new attenders in primary care with hip pain. British Journal of General Practice 53:26–30

Budiman-Mak E, Conrad K J, Roach K E 1991 The Foot Function Index: a measure of foot pain and disability. Journal of Clinical Epidemiology 44:561–570

Burdorf A, Sorock G 1997 Positive and negative evidence of risk factors for back disorders. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 23:243–256

Buskila D, Neumann L, Vaisberg G et al 1997 Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. Arthritis and Rheumatism 40:446–452

Carlsson G E, Egermark I, Magnusson T 2002 Predictors of signs and symptoms of temporomandibular disorders: a 20-year follow-up study from childhood to adulthood. Acta Odontologica Scandinavica 60:180–185

Carolei A, Marini C, De Matteis G 1996 History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. Lancet 347:1503–1506

Chaplin A, Curless R, Thomson R et al 2000 Prevalence of lower gastrointestinal symptoms and associated consultation behaviour in a British elderly population determined by face-to-face interview. British Journal of General Practice 50:798–802

Chierchia S L, Fragasso G 1996 Angina with normal coronary arteries: diagnosis, pathophysiology and treatment. European Heart Journal 17(suppl G):14–19

Christmas C, Crespo C J, Franckowiak S C et al 2002 How common is hip pain among older adults? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Journal of Family Practice 51:345–348

Cooper C, Inskip H, Croft P et al 1998 Individual risk factors for hip osteoarthritis: obesity, hip injury, and physical activity. American Journal of Epidemiology 147:516–522

Coste J, Delecoeuillerie G, Cohen D L et al 1994 Clinical course and prognostic factors in acute low back pain: an inception cohort study in primary care practice. British Medical Journal 308:577–580

Creamer P, Hochberg M C 1997 Osteoarthritis. Lancet 350:503–507

Creamer P, Hochberg M C 1998 The relationship between psychosocial variables and pain reporting in osteoarthritis of the knee. Arthritis Care and Research 1:60–65

Croft P, Rigby A S, Boswell R et al 1993 The prevalence of chronic widespread pain in the general population. Journal of Rheumatology 20:710–713

Croft P, Pope D, Silman A 1996 The clinical course of shoulder pain: prospective cohort study in primary care. Primary Care Rheumatology Society Shoulder Study Group. British Medical Journal 313:601–602

Croft P R, Macfarlane G J, Papageorgiou A C et al 1998 Outcome of low back pain in general practice: a prospective study. British Medical Journal 316:1356–1359

Dao T T, LeResche L 2000 Gender differences in pain. Journal of Orofacial Pain 14:169–184

Davis M A, Ettinger W H, Neuhaus J M et al 1992 Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis. Journal of Rheumatology 19:1943–1949

de Vet H C, Heymans M W, Dunn K M et al 2002 Episodes of low back pain: a proposal for uniform definitions to be used in research. Spine 27:2409–2416

Dembe A E 1996 Occupation and disease: how social factors affect the conception of work-related disorders. Yale University Press, New Haven

Dionne C E 1999 Low back pain. In: Crombie I K, Croft P R, Linton S J et al (eds) Epidemiology of pain. A report of the Task Force on Epidemiology of the International Association of Pain. IASP Press, Seattle, p 283–297

Drangsholt M, LeResche L 1999 Temporomandibular disorder pain. In: Crombie I K, Croft P R, Linton S J et al (eds) Epidemiology of pain. A report of the Task Force on Epidemiology of the International Association for the Study of Pain. IASP Press, Seattle, 203–233

Drossman D A, Carazziari E, Talley N J 1999 Rome II: a multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders. Gut 45(suppl II):II1–II81

Ekberg K, Karlsson M, Axelson O 1995 Cross-sectional study of risk factors for symptoms in the neck and shoulder area. Ergonomics 38:971–980

Engel G L 1959 Psychogenic pain and pain-prone patient. American Journal of Medicine 26:899–918

Eslick G D, Jones M P, Talley N J 2003 Non-cardiac chest pain: prevalence, risk factors, impact and consulting—a population-based study. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 17:1115–1124

Fearon P, Hotopf M 2001 Relation between headache in childhood and physical and psychiatric symptoms in

adulthood: national birth cohort study. British Medical Journal 322:1145
Felson D T 1988 Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. Epidemiologic Reviews 10:1–22
Fleet R, Lavoie K, Beitman B D 2000 Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature. Journal of Psychosomatic Research 48:347–356
Foster N E 1998 Researching low back pain? An overview of the pitfalls. Physical Therapy Reviews 3:9–17
Frankel S, Eachus J, Pearson N et al 1999 Population requirement for primary hip-replacement surgery: a cross-sectional study. Lancet 353:1304–1309
Fredriksson K, Alfredsson L, Koster M et al 1999 Risk factors for neck and upper limb disorders: results from 24 years of follow up. Occupational and Environmental Medicine 56:59–66
Garofalo J P, Gatchel R J, Wesley A L et al 1998 Predicting chronicity in acute temporomandibular joint disorders using the research diagnostic criteria. Journal of the American Dental Association 129:438–447
Garrow A P 2002 Foot pain and disability in the adult population. PhD thesis, University of Manchester
Gowers W R 1888 A manual of diseases of the nervous system. Blakiston, Philadelphia
Hagen K, Vatten L, Stovner L J et al 2002 Low socio-economic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22 718 adults in Norway. Cephalalgia 22:672–679
Halder S L, McBeth J, Silman A J et al 2002 Psychosocial risk factors for the onset of abdominal pain. Results from a large prospective population-based study. International Journal of Epidemiology 31:1219–1225
Hannan M T, Felson D T, Pincus T 2000 Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. Journal of Rheumatology 27:1513–1517
Harkness E F, Macfarlane G J, Nahit E S et al 2003a Mechanical and psychosocial factors predict new onset shoulder pain: a prospective cohort study of newly employed workers. Occupational and Environmental Medicine 60:850–857
Harkness E F, Macfarlane G J, Nahit E S et al 2003b Risk factors for new-onset low back pain amongst cohorts of newly employed workers. Rheumatology (Oxford) 42:959–968
Hartz A J, Fischer M E, Bril G et al 1986 The association of obesity with joint pain and osteoarthritis in the HANES data. Journal of Chronic Diseases 39:311–319
Headache Classification Committee of the International Headache Society 1988 Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 8(suppl 7):1–96
Henrich J B 1987 The association between migraine and cerebral vascular events: an analytical review. Journal of Chronic Diseases 40:329–335
Ho K Y, Kang J Y, Seow A 1998 Prevalence of gastrointestinal symptoms in a multiracial Asian population, with particular reference to reflux-type symptoms. American Journal of Gastroenterology 93:1816–1822
Hochberg M C, Lawrence R C, Everett D F et al 1989 Epidemiologic associations of pain in osteoarthritis of the knee: data from the National Health and Nutrition Examination Survey and the National Health and Nutrition Examination-I Epidemiologic Follow-up Survey. Seminars in Arthritis and Rheumatism 18(4 suppl 2):4–9
Hoogendoorn W E, Bongers P M, de Vet H C et al 2000 Flexion and rotation of the trunk and lifting at work are risk factors for low back pain: results of a prospective cohort study. Spine 25:3087–3092
Hoogendoorn W E, Bongers P M, de Vet H C et al 2001 Psychosocial work characteristics and psychological strain in relation to low-back pain. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 27:258–267
Hootman J M, Macera C A, Helmick C G et al 2003 Influence of physical activity-related joint stress on the risk of self-reported hip/knee osteoarthritis: a new method to quantify physical activity. Preventive Medicine 36:636–644
Hotopf M, Carr S, Mayou R et al 1998 Why do children have chronic abdominal pain, and what happens to them when they grow up? Population based cohort study. British Medical Journal 316:1196–1200
Hunt I M, Silman A J, Benjamin S et al 1999 The prevalence and associated features of chronic widespread pain in the community using the 'Manchester' definition of chronic widespread pain. Rheumatology (Oxford) 38:275–279
Jaafar N, Razak IA, Zain R B 1989 The social impact of oral and facial pain in an industrial population. Annals of the Academy of Medicine Singapore 18:553–555
Jacobsson L, Lindgarde F, Manthorpe R 1989 The commonest rheumatic complaints of over six weeks' duration in a twelve-month period in a defined Swedish population. Prevalences and relationships. Scandinavian Journal of Rheumatology 18:353–360
Jaillard A S, Mazetti P, Kala E 1997 Prevalence of migraine and headache in a high-altitude town of Peru: a population-based study. Headache 37:95–101
Jinks C, Jordan K, Croft P 2002 Measuring the population impact of knee pain and disability with the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). Pain 100:55–64
Jones G T, Watson K D, Silman A J et al 2003 Predictors of low back pain in British schoolchildren: a population-based prospective cohort study. Pediatrics 111(4 part 1):822–828
Josephson M, Hagberg M, Hjelm E W 1996 Self-reported physical exertion in geriatric care. A risk indicator for low back symptoms? Spine 21:2781–2785
Jousilahti P, Tuomilehto J, Rastenyte D et al 2003 Headache and the risk of stroke: a prospective observational cohort study among 35,056 Finnish men and women. Archives of Internal Medicine 163:1058–1062
Katusic S, Beard C M, Bergstralh E et al 1990 Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. Annals of Neurology 27:89–95
Kitai N, Takada K, Yasuda Y et al 1997 Pain and other cardinal TMJ dysfunction symptoms: a longitudinal survey of Japanese female adolescents. Journal of Oral Rehabilitation 24:741–748
Koloski N A, Talley N J, Boyce P M 2002 Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. American Journal of Gastroenterology 97:2290–2299
Koloski N A, Talley N J, Boyce P M 2003 Does psychological distress modulate functional gastrointestinal symptoms and health care seeking? A prospective, community Cohort study. American Journal of Gastroenterology 98:789–797
Latza U, Karmaus W, Sturmer T et al 2000 Cohort study of occupational risk factors of low back pain in construction workers. Occupational and Environmental Medicine 57:28–34
Launer L J, Terwindt G M, Ferrari M D 1999 The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. Neurology 53:537–542
Leboeuf-Yde C, Yashin A, Lauritzen T 1996 Does smoking cause low back pain? Results from a population-based study. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics 19:99–108
Leigh J P, Fries J F 1994 Correlations between education and arthritis in the 1971–1975 NHANES I. Social Science and Medicine 38:575–583
LeResche L 1997 Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. Critical Reviews in Oral Biology and Medicine 8:291–305
Leveille S G, Guralnik J M, Ferrucci L et al 1998 Foot pain and disability in older women. American Journal of Epidemiology 148:657–665
Levy R L, Jones K R, Whitehead W E et al 2001 Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. Gastroenterology 121:799–804
Lievense A M, Bierma-Zeinstra S M, Verhagen A P et al 2003 Influence of sporting activities on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. Arthritis and Rheumatism 49:228–236
Linton S J 1997 A population-based study of the relationship between sexual abuse and back pain: establishing a link. Pain 73:47–53
Locke G R III, Talley N J, Fett S L et al 1997 Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 112:1448–1456
Locke G R III, Zinsmeister A R, Talley N J et al 2000 Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. Mayo Clinic Proceedings 75:907–912
Locker D, Grushka M 1987 Prevalence of oral and facial pain and discomfort: preliminary results of a mail survey. Community Dentistry and Oral Epidemiology 15:169–172
Locker D, Slade G 1988 Prevalence of symptoms associated with temporomandibular disorders in a Canadian population. Community Dentistry and Oral Epidemiology 16:310–313
Luscombe F A 2000 Health-related quality of life and associated psychosocial factors in irritable bowel syndrome: a review. Quality of Life Research 9:161–176
McAlindon T E, Cooper C, Kirwan J R et al 1992 Knee pain and disability in the community. British Journal of Rheumatology 31:189–192
McBeth J, Morris S, Benjamin S et al 2001a Associations between adverse events in childhood and chronic widespread pain in adulthood: are they explained by differential recall? Journal of Rheumatology 28:2305–2309
McBeth J, Macfarlane G J, Benjamin S et al 2001b Features of somatization predict the onset of chronic widespread pain: results of a large population-based study. Arthritis and Rheumatism 44:940–946
McBeth J, Macfarlane G J, Hunt I M et al 2001c Risk factors for persistent chronic widespread pain: a community-based study. Rheumatology (Oxford) 40:95–101
McBeth J, Silman A J, Macfarlane G J 2003a Association of widespread body pain with an increased risk of cancer and reduced cancer survival: a prospective, population-based study. Arthritis and Rheumatism 48:1686–1692
McBeth J, Harkness E F, Silman A J et al 2003b Mechanical injury and psychosocial factors in the work-place predict the onset of widespread body pain: a 2-year prospective study among cohorts of newly-employed workers. Arthritis and Rheumatism 48(9 suppl):S237
Macfarlane G J, Thomas E, Papageorgiou A C et al 1996a The natural history of chronic pain in the community: a better prognosis than in the clinic? Journal of Rheumatology 23:1617–1620
Macfarlane G J, Croft P R, Schollum J et al 1996b Widespread pain: is an improved classification possible? Journal of Rheumatology 23:1628–1632
Macfarlane G J, Thomas E, Papageorgiou A C et al 1997 Employment and physical work activities as predictors of future low back pain. Spine 22:1143–1149
Macfarlane G J, Hunt I M, Silman A J 2000 Role of mechanical and psychosocial factors in the onset of forearm pain: prospective population based study. British Medical Journal 321:676–679
Macfarlane T V, Glenny A M, Worthington H V 2001a Systematic review of population-based epidemiological studies of oro-facial pain. Journal of Dentistry 29:451–467
Macfarlane G J, McBeth J, Silman A J 2001b Widespread body pain and mortality: prospective population based study. British Medical Journal 323:662–665
Macfarlane T V, Blinkhorn A S, Davies R M et al 2002a Oro-facial pain in the community: prevalence and associated impact. Community Dentistry and Oral Epidemiology 30:52–60
Macfarlane T V, Blinkhorn A S, Davies R M et al 2002b Orofacial pain: just another chronic pain? Results from a population-based survey. Pain 99:453–458
Makela M, Heliovaara M 1991 Prevalence of primary fibromyalgia in the Finnish population. British Medical Journal 303:216–219
Merikangas K R, Fenton B T, Cheng S H et al 1997 Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. Archives of Neurology 54:362–368
Miranda H, Viikari-Juntura E, Martikainen R et al 2001 A prospective study of work related factors and physical exercise as predictors of shoulder pain. Occupational and Environmental Medicine 58:528–534
Miranda H, Viikari-Juntura E, Martikainen R et al 2002 A prospective study on knee pain and its risk factors. Osteoarthritis and Cartilage 10:623–630

Nadler S F, Malanga G A, DePrince M et al 2000 The relationship between lower extremity injury, low back pain, and hip muscle strength in male and female collegiate athletes. Clinical Journal of Sport Medicine 10:89–97

Nahit E S, Macfarlane G J, Pritchard C M et al 2001 Short term influence of mechanical factors on regional musculoskeletal pain: a study of new workers from 12 occupational groups. Occupational and Environmental Medicine 58:374–381

Nahit E S, Hunt I M, Lunt M et al 2003 Effects of psychosocial and individual psychological factors on the onset of musculoskeletal pain: common and site-specific effects. Annals of the Rheumatic Diseases 62:755–760

National Institute of Occupational Safety and Health 1997 Musculoskeletal disorders and workplace factors: a critical review of epidemiologic evidence for work-related musculoskeletal disorders of the neck, upper extremity and low back. DHHS (NIOSH), Cincinatti

O'Brien B, Goeree R, Streiner D 1994 Prevalence of migraine headache in Canada: a population-based survey. International Journal of Epidemiology 23:1020–1026

Odding E, Valkenburg H A, Algra D et al 1996 The association of abnormalities on physical examination of the hip and knee with locomotor disability in the Rotterdam Study. British Journal of Rheumatology 35:884–890

Odding E, Valkenburg H A, Algra D et al 1998 Associations of radiological osteoarthritis of the hip and knee locomotor disability in the Rotterdam Study. Annals of the Rheumatic Diseases 57:203–208

O'Reilly S C, Muir K R, Doherty M 1998 Knee pain and disability in the Nottingham community: association with poor health status and psychological distress. British Journal of Rheumatology 37:870–873

O'Reilly S C, Muir K R, Doherty M 2000 Occupation and knee pain: a community study. Osteoarthritis and Cartilage 8:78–81

Palmer K, Walker-Bone K, Linaker C et al 2000 The Southampton examination schedule for the diagnosis of musculoskeletal disorders of the upper limb. Annals of the Rheumatic Diseases 59:5–11

Palmer K T, Cooper C, Walker-Bone K et al 2001a Use of keyboards and symptoms in the neck and arm: evidence from a national survey. Occupational Medicine (London) 51:392–395

Palmer K T, Griffin M J, Syddall H E et al 2001b Exposure to hand-transmitted vibration and pain in the neck and upper limbs. Occupational Medicine (London) 51:464–467

Papageorgiou A C, Croft P R, Ferry S et al 1995 Estimating the prevalence of low back pain in the general population. Evidence from the South Manchester Back Pain Survey. Spine 20:1889–1894

Papageorgiou A C, Macfarlane G J, Thomas E et al 1997 Psychosocial factors in the workplace: do they predict new episodes of low back pain? Evidence from the South Manchester Back Pain Study. Spine 22:1137–1142

Papageorgiou A C, Croft P R, Thomas E et al 1998 Psychosocial risks for low back pain: are these related to work? Annals of the Rheumatic Diseases 57:500–502

Papageorgiou A C, Silman A J, Macfarlane G J 2002 Chronic widespread pain in the population: a seven year follow up study. Annals of the Rheumatic Diseases 61:1071–1074

Passchier J, Orlebeke J F 1985 Headaches and stress in schoolchildren: an epidemiological study. Cephalalgia 5:167–176

Peski-Oosterbaan A S, Spinhoven P, Koch G C et al 1998 [Unexplained non-cardiac chest pain; its prevalence and natural course]. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 142:2468–2472

Plesh O, Wolfe F, Lane N 1996 The relationship between fibromyalgia and temporomandibular disorders: prevalence and symptom severity. Journal of Rheumatology 23:1948–1952

Pope D P, Croft P R, Pritchard C M et al 1997 Prevalence of shoulder pain in the community: the influence of case definition. Annals of the Rheumatic Diseases 56:308–312

Pope D P, Hunt I M, Birrell F N et al 2003 Hip pain onset in relation to cumulative workplace and leisure time mechanical load: a population based case-control study. Annals of the Rheumatic Diseases 62:322–326

Power C, Frank J, Hertzman C et al 2001 Predictors of low back pain onset in a prospective British study. American Journal of Public Health 91:1671–1678

Raphael K G, Marbach J J 1992 A year of chronic TMPDS: relating patient symptoms and pain intensity. Journal of the American Dental Association 123:49–55

Rasmussen B K 1995 Epidemiology of headache. Cephalalgia 15:45–68

Rasmussen B K, Olesen J 1992 Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. Cephalalgia 12:221–228

Rasmussen B K, Jensen R, Schroll M et al 1991 Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study. Journal of Clinical Epidemiology 44:1147–1157

Reilly P A 1993 Fibromyalgia in the workplace: a 'management' problem. Annals of the Rheumatic Diseases 52:249–251

Reisbord L S, Greenland S 1985 Factors associated with self-reported back-pain prevalence: a population-based study. Journal of Chronic Diseases 38:691–702

Rothman K J, Monson R R 1973 Epidemiology of trigeminal neuralgia. Journal of Chronic Diseases 26:3–12

Russell M B, Olesen J 1995 Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. British Medical Journal 311:541–544

Russell M B, Andersson P G, Thomsen L L 1995 Familial occurrence of cluster headache. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 58:341–343

Russell M B, Ostergaard S, Bendtsen L et al 1999 Familial occurrence of chronic tension-type headache. Cephalalgia 19:207–210

Sandler R S, Stewart W F, Liberman J N et al 2000 Abdominal pain, bloating, and diarrhea in the United States: prevalence and impact. Digestive Diseases and Sciences 45:1166–1171

Scher A, Stewart W F, Lipton R B 1999 Migraine and headache: a meta-analytic approach. In: Crombie I K, Croft P R, Linton S J et al (eds) Epidemiology of pain. A report of the Task Force on Epidemiology of the International Association for the Study of Pain. IASP Press, Seattle, p 159–170

Schochat T, Raspe H 2003 Elements of fibromyalgia in an open population. Rheumatology (Oxford) 42:829–835

Sheffield R E 1998 Migraine prevalence: a literature review. Headache 38:595–601

Silman A J, Hochberg M C 1993 Epidemiology of the rheumatic diseases. Oxford University Press, Oxford

Slade G D, Locker D, Leake J L et al 1990 The oral health status and treatment needs of adults aged 65+ living independently in Ottawa-Carleton. Canadian Journal of Public Health 81:114–119

Smith M D 1998 Relationship of fibromyalgia to site and type of trauma: comment on the articles by Buskila et al and Aaron et al. Arthritis and Rheumatism 41:378–379

Spalding L, Reay E, Kelly C 2003 Cause and outcome of atypical chest pain in patients admitted to hospital. Journal of the Royal Society of Medicine 96:122–125

Speckens A E, Spinhoven P, Sloekers P P et al 1996 A validation study of the Whitely Index, the Illness Attitude Scales, and the Somatosensory Amplification Scale in general medical and general practice patients. Journal of Psychosomatic Research 40:95–104

Stewart W F, Simon D, Shechter A et al 1995 Population variation in migraine prevalence: a meta-analysis. Journal of Clinical Epidemiology 48:269–280

Stewart W F, Lipton R B, Liberman J 1996 Variation in migraine prevalence by race. Neurology 47:52–59

Talley N J, Zinsmeister A R, Van Dyke C et al 1991 Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. Gastroenterology 101:927–934

Talley N J, Howell S, Poulton R 2001 The irritable bowel syndrome and psychiatric disorders in the community: is there a link? American Journal of Gastroenterology 96:1072–1079

Tekle H R, Seraw B, Forsgren L et al 1995 Migraine, chronic tension-type headache, and cluster headache in an Ethiopian rural community. Cephalalgia 15:482–488

Thompson W G, Longstreth G F, Drossman D A et al 1999 Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut 45(suppl 2):II43–II47

Thorbjornsson C O, Alfredsson L, Fredriksson K et al 1998 Psychosocial and physical risk factors associated with low back pain: a 24 year follow up among women and men in a broad range of occupations. Occupational and Environ mental Medicine 55:84–90

Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S et al 1995 Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. British Medical Journal 310:830–833

Urwin M, Symmons D, Allison T et al 1998 Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. Annals of the Rheumatic Diseases 57:649–655

van der Windt D A, Koes B W, Boeke A J et al 1996 Shoulder disorders in general practice: prognostic indicators of outcome. British Journal of General Practice 46:519–523

van der Windt D A, Croft P R 1999 Shoulder pain. In: Crombie I K, Croft P R, Linton S J et al (eds) Epidemiology of pain. A report of the Task Force on Epidemiology of the International Association for the Study of Pain. IASP Press, Seattle, p 257–281

Veale D, Kavanagh G, Fielding J F et al 1991 Primary fibromyalgia and the irritable bowel syndrome: different expressions of a common pathogenetic process. British Journal of Rheumatology 30:220–222

Viikari-Juntura E, Vuori J, Silverstein B A et al 1991 A life-long prospective study on the role of psychosocial factors in neck-shoulder and low-back pain. Spine 16:1056–1061

Von Korff M, Dworkin S F, Le Resche L et al 1988 An epidemiologic comparison of pain complaints. Pain 32:173–183

Von Korff M, Le Resche L, Dworkin S F 1993 First onset of common pain symptoms: a prospective study of depression as a risk factor. Pain 55:251–258

Watson K D, Papageorgiou A C, Jones G T et al 2002 Low back pain in schoolchildren: occurrence and characteristics. Pain 97:87–92

Waxman R, Tennant A, Helliwell P 2000 A prospective follow-up study of low back pain in the community. Spine 25:2085–2090

Westerling D, Jonsson B G 1980 Pain from the neck-shoulder region and sick leave. Scandinavian Journal of Social Medicine 8:131–136

White K P, Speechley M, Harth M et al 1999 The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. Journal of Rheumatology 26:1570–1576

White K P, Carette S, Harth M et al 2000 Trauma and fibromyalgia: is there an association and what does it mean? Seminars in Arthritis and Rheumatism 29:200–216

Whitehead W E, Palsson O, Jones K R 2002 Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? Gastroenterology 122:1140–1156

Wigers S H 1996 Fibromyalgia outcome: the predictive values of symptom duration, physical activity, disability pension, and critical life events—a 4.5 year prospective study. Journal of Psychosomatic Research 41:235–243

Wolfe F, Smythe H A, Yunus M B et al 1990 The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism 33:160–172

Wolfe F, Ross K, Anderson J et al 1995 The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis and Rheumatism 38:19–28

Zakrzewska J M, Hamlyn P J 1999 Facial pain. In: Crombie I K, Croft P R, Linton S J et al (eds) Epidemiology of pain. A report of the Task Force on Epidemiology of the International Association for the Study of Pain. IASP Press, Seattle, p 171–202

Zondervan K, Barlow D H 2000 Epidemiology of chronic pelvic pain. Baillière's Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology 14:403–414

Zwart J A, Dyb G, Hagen K et al 2003 Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trondelag Health Study. European Journal of Neurology 10:147–152

Índice alfabético

A
Ablación hipofisaria. *Ver* Destrucción hipofisaria
– zona entrada raíz dorsal, 614-615
– – – – – lesión médula espinal, 615, 1080-1081
– – – – – síndrome dolor central, 1095-1096
Abordaje cognitivo-conductual, 345-355, 633
– – adecuación ritmo, 633
– – artritis reumatoide, 683
– – autocontrol, 633
– – características, 347
– – eficacia, 354
– – establecimiento objetivos, 633
– – exposición gradual, 633
– – fases, 347
– – – adquisición habilidades, 349-350
– – – consolidación/aplicación aprendido, 352-353
– – – evaluación, 347
– – – postratamiento/seguimiento paciente, 354
– – – generalización/mantenimiento, 353-354
– – – reconceptualización, 347-349
– – habilidades refuerzo, 633
– – información, 633
– – lesión médula espinal, 1081
– – objetivos fundamentales, 346
– – síndrome dolor regional complejo, 354
– – – fibromialgia, 694-695
– – – intestino irritable, 798
– – supuestos teóricos, 346
– – tareas casa, 352-353
Absceso ovárico/trompas Falopio, 777
Aceite mostaza, 185
Acetanilida, 471, 479
N-acetilcisteína, síndrome dolor regional complejo, 1048
Acetilcolina, 130
– prurito, 222
– receptores, 19, 398-399
Ácido acetilsalicílico, 288, 472, 478-479, 644
– – cefalea tensional, 905
– – dolor orofacial, 850
– – – tumores, 1161
– – migraña, 880
– – NNT, 428, 484
– – reacciones adversas, 488
– gamma-aminobutírico. *Ver* GABA
– hialurónico, artrosis, 678
– mefenámico, 472
– tolfenámico, 880
– valproico, 516-517
– – cefalea racimos, 887
– – dolor neuropático, 516-517
– – migraña, 881
Ácidos hidroperoxiaraquidonatos (HPETE), 745
– hidroxieicosatetraenoico (HETE), 745
Acontecimientos vitales, 1223-1224
Acoplamiento, 8
– aferencias simpáticas, 213-215
Activadores/bloqueadores receptores capsaicina, 561
Actividad, 351-352
– oscilatoria neuronal tálamo, 1088
– talámica ráfagas, 201
Actividades temidas, exposición, 352
Acupuntura, 92, 602-604
– aspectos técnicos/prácticos, 602-603
Acupuntura, cefalea tensional, 908
– dolor cáncer, 1180
– – lumbar, 708, 718, 720, 721
– – postoperatorio, 660
– eficacia clínica, 603
– estudios clínicos, 603
– mecanismos acción, 604
– riesgos, reacciones adversas, efectos secundarios, 604
Adenilil ciclasa, 45
Adenosina, 16, 18
– conducta, 397-398
– dolor isquemia miocardio, 762
– – postoperatorio, 662
– efectos algésicos, 761-762
– – analgésicos, 762
– fisiología, 397
– mediador dolor, 54-55
– quimiosensibilidad fibras aferentes articulares/musculares, 644
– receptores, 397
– sistemas receptores asta dorsal médula, 397-398
– – – moduladores supraespinales, 403
– trifosfato. *Ver* ATP
Adherencias, 781, 811-812
Adicción, circuito mesolímbico dopaminérgico, 359-360
– indicadores, 358
– neurobiología, 359
– papel dolor, 365
– teorías, 360-361
– – hábito, 361
– – homeostasis, 360-361
Adrenalina, 522
– infusión epidural, 528
Afecto, conducta dolorosa, 404
– fármacos, 406-408
– – antidepresivos, 407-408
– – benzodiacepinas, 408
– – estimulantes psicomotores, 408
– – opiáceos, 407
– – receptores dopamina, 406-407
– interacción señal aferente, 406
Aferencias mecánicamente insensibles (AI), 4
– – sensibles (AS), 4
– vagales, 210-211
– – hiperalgesia, 216-218
Afirmaciones positivas, 324
Agentes ciclopéjicos, 922
– tópicos, anestésicos locales, 922
– – dolor neuropático, 1107-1108
Agonía. *Ver* Cuidados paliativos
Agonistas adrenérgicos alfa, diferencias sexuales, 1218
– – beta, diferencias sexuales, 1218
– GABA, lesión médula espinal, 1079
– – síndrome dolor regional complejo, 1048
– nicotínicos, 130
– receptor NK2, 644
– receptores adrenérgicos, 555-556
AINE, 52, 288, 478, 644
– contraindicaciones, 491
– desarrollo, 554
– diferencias género, 1218
– eficacia clínica, 484-487
– – – uso crónico, 485-486
AINE, interacciones farmacológicas, 491
– reacciones adversas, 682
– – – gastrointestinales, 488-489
– – – hipertensión, 490-491
– – – insuficiencia cardíaca congestiva, 490
– – – – renal, 489-490
– seguridad, 487-491
– – uso agudo, 487-488
– – – crónico, 488-491
– uso clínico, 483-492
– – – artritis reumatoide, 681-682
– – – cefalea tensional, 905
– – – dolor cáncer, 1161, 1173, 1178-1179
– – – – lumbar, 718, 719, 721, 722
– – – – musculoesquelético, 1072
– – – – orofacial, 850-853
– – – – postoperatorio, 660-661, 663, 665
– – – migraña, 880
– – – síndrome dolor regional complejo, 1048
– – – trastornos temporomandibulares, 854-855
– vías administración, 486-487
Alendronato, 1048
Alfaprodina, 827, 829, 830
Alfentanilo, cuidados paliativos, 1194
– lesión médula espinal, 1078
Almotriptán, 880, 881
Alodinia, 15, 24, 92, 116, 128, 182, 226, 251, 288, 927. *Ver también* Hiperalgesia
– frío, 933
– mecánica, 284
– táctil, 935
– térmica, 935
Alostasia, 209
Alteraciones gastrointestinales funcionales, 787-795
– – – alteraciones percepción dolor visceral, 787-788
– – – dispepsia, 780, 793-794
– – – sensibilidad estrés/factores predisposición, 789
– – – síndrome colon irritable. *Ver* Síndrome colon irritable
– – – – doloroso abdominal, 780-781, 794-795
– sacras, 703
Alvimopan, 456
Amantadina, 557
Amígdala, 128, 129, 130, 199
– receptores opioides, 400
– sustancia gris periacueductal, 404
Aminoácidos, 381-382
– excitadores, 18-19, 648
– sistema transmisor, 381
Aminoalquindoles, 540
Aminofenazona, 479
Aminopeptidasa N, 443
Amiotrofia diabética, 1019-1020
Amitriptilina, 494, 495
– artritis, 496
– cefalea, 497
– – tensional, 907
– dolor agudo, 496
– – cáncer, 496
– – crónico, 498, 499
– – neuropático, 500
– – postaccidente vascular central, 1106
– efectos adversos, 504
– fibromialgia, 497

Amitriptilina, lesión médula espinal, 1078, 1106
– lumbalgia, 498
– migraña, 881
– neuralgia postherpética, 499, 1106
– neuropatía diabética, 500, 1106
– niños, 1160
AMP cíclico (AMPc), 45
Analgesia congénita, 1009-1010
– controlada paciente, dolor postoperatorio, 658, 664-665
– epidural/intratecal, 525-529
– – contraindicaciones, 526
– – dolor cáncer, niños, 1164-1165
– – – lumbar, 718, 719, 720, 722
– – – parto, bloqueo analgesia epidural, 833-834
– – – – método combinado subaracnoideo-epidural, 835-836
– – – – perfusión epidural continua, 834-835
– – – postoperatorio, 658-659, 661, 665-666
– – efectos secundarios, 526
– – eficacia/seguridad, 526, 527-528
– – equipo dolor agudo, 529
– – indicaciones, 526
– – lumbar, 527
– – mezclas alternativas, 528
– – perioperatoria, 527
– – precauciones, 526
– – razones utilización, 525-527
– – riesgo paciente, 526
– – torácica, 527
– – – bloqueos epidurales, 525
– – – catéter epidural, 527
– espinal, 444-445
– – dolor cáncer niños, 1164-1165
– incisión quirúrgica, 660, 661
– inhalación, 827-831
– mediante placebo, 369-376
– – – definiciones, 369
– – – determinantes experimentales, deseo disminución dolor, 373-374
– – – – – expectativa, 373
– – – efecto nocebo, 374
– – – factores externos, condicionamiento, 372
– – – – – ensayos clínicos, 372-373
– – – – – sugestión/expectativas provocadas verbalmente, 372
– – – historia natural, 369-370
– – – intensidad efecto, 371
– – – neurobiología, 374-375
– – – – circuitos límbicos, 374-375
– – – práctica clínica, 375
– – – regresión media, 370-371
– metiprilón, 826
– multimodal, 662
– obstétrica, 825-836
– – analgesia/anestesia inhalación, 827-831
– – – regional, 831-832
– – analgésicos sistémicos, 826-827
– – bloqueo analgesia epidural, 833-834
– – – paracervical/pudendo, 832-833
– – método combinado subaracnoideo-epidural, 835-836
– – perfusión epidural continua, 834-835
– – sedantes, 826
– preventiva, 655-656
– psicológica, 825
– supraespinal, 445-446
Analgesia/anestesia regional, 831-832
Analgésicos, acción medular, primates, 399
– antipiréticos, 471-482
– – ácidos, 477-479
– – – AINE, 478
– – – aspirina, 478-479
– – ciclooxigenasas, 473-474
– – efectos secundarios, 473
– – fenazona, 479-480
– – historia, 471
– – inhibidores ciclooxigenasa, 480
– – mecanismo acción, 471-473
– – mecanismos hiperalgesia, 476-477
– – no acídicos, 479
– artritis reumatoide, 681-684
– cuidados paliativos, 1194
Analgésicos, desarrollo, 553-554
– dolor cáncer, 1172-1180
– eficacia, 288-290
– lesión médula espinal, 1077
– síndrome dolor central, 1094-1095
– – fibromialgia, 695
Análisis dolor, 582, 586
– fuentes electroencefalográficas con dipolo, 107
– magnetoencefalográfico (MEG), 107, 108, 284
Anandamida, 536-538
– degradación, 537-538
– síntesis, 537
Anestesia general niños, 1157-1158
– intraperitoneal, 661
– obstétrica, 827-831
– – estándares, 836-837
– – hemorragia por fragmentos placenta retenidos, 838
– – parto vaginal complicado, 838
– – problemas vías respiratorias, 837-838
– – retirada placenta retenida, 838
Anestésicos locales, 52
– – diferencias género, 1218
– – dolor infiltración, 1131
– – – neuropático, 1106-1107
– – lesión médula espinal, 1079
– – tópicos, 922
Aneurisma aórtico, 772
– – disección, 777
Angina pecho, 760-763, 782
– – clasificación, 765
– – dolor hematoma, 766
– – – torácico, diferencias sexo, 771
– – efectos aturdimiento, 766-767
– – – depresión, 766-767
– – – hibernación, 766-767
– – espasmódica, 765
– – estimulación médula espinal, 582, 586-587
– – evolución histórica, 760-761
– – inestable, 767
– – manifestaciones clínicas, 764-769
– – mixta, 764-765
– – reposo, 766
– – TENS, 601
– – transitoria, 766
Anileridina, 829, 830
Ansiedad, 327
– anticipatoria, 255
– diferencias género, 1220-1221
– dolor, 1207
Ansiolíticos. *Ver también* Antidepresivos
– dolor cáncer, 1179
Antagonistas alfa-adrenérgicos, 1077
– aminas biogénicas, 696
– bradiquinina, 558-559
– receptores aminoácidos, 557-558
– – serotonina, 696
Antiarrítmicos, 1094
Anticipación actividad, dolor, 120, 237
Antidepresivos, 493-509
– conducta dolorosa/afecto, 397-408
– diferencias sexuales, 1218
– dolor agudo, 493, 495
– – cáncer, 493, 495, 1179
– – crónico, 495, 498-499, 502
– – neuropático, 493, 501, 1108
– – postoperatorio, 659
– efectos adversos, 504-507
– ensayos clínicos, 494-504
– farmacodinamia, 493-494
– heterocíclicos, 493
– lesión médula espinal, 1077, 1079
– lumbalgia, 498, 720, 721
– neuralgia postherpética, 499, 502
– neuropatía diabética, 499-501, 502
– síndrome dolor central, 1094
– – – regional complejo, 1047
– trastornos temporomandibulares, 856-857
– tricíclicos (ATC), 493, 495
– – – cefalea tensional, 906
Antidepresivos tricíclicos (ATC), dolor abdominal, 796-797
– – – – fantasma, 991
– – – migraña, 881
– – – reacciones adversas, 504-505
– – – síndrome dolor regional complejo, 1047
– – – – intestino irritable, 796-798
Antifebrin, 471
Antihiperalgésicos, 656
Antinocicepción, 130
Apendicitis, 776
Aprendizaje asociativo, 252-256
– – condicionamiento operativo, 252-253
– – – respondiente, 253-256
– no asociativo, 250-251
– social, 256-258
Aracnoiditis, 712, 1059, 1064-1065
– factores predisponentes, 1064
– manejo, 1064-1065
2-araquidonilglicerol, 538-539
Área motora suplementaria (AMS), 111
Arteritis, 869
– células gigantes, 869, 1031
– temporal, 1215
Arthritis Impact Measurement Scales, 321
Articulaciones, dolor, 639
– enfermedad, dolor, 639-640
– información neuronas medulares, 645-648
– interapofisarias, dolor referido, 1060
Artralgia inducida taxol, 1132
Artralgia/mialgia inducida taxol, 1132
Artritis, 13
– AINE/coxib, 485-486
– antidepresivos, 496
– artritis reumatoide, 678-684
– – – características clínicas, 679
– – – epidemiología, 678
– – – patología, 679
– – – pronóstico/evolución, 680
– – – terapia, 681-684
– columna, 704
– psoriásica, 705
– reumatoide, 114, 247, 678-684. *Ver también* Artritis; Artrosis
– – características clínicas, 679
– – – – articulaciones, 679-680
– – – – asesoramiento radiológico, 680
– – – – hallazgos laboratorio, 680
– – – – sistémicas, 680
– – epidemiología, 678
– – espinal, 705
– – patología, 679
– – personalidad, 244
– – prevalencia sexo, 1215
– – pronóstico/evolución, 680
– – terapia, 681-684
– – – analgésica, 681-684
– – – antagonistas citocinas, 681
– – – cirugía, 683-684
– – – cognitivo-conductual, 683
– – – corticoides, 681
– – – educación paciente, 683
– – – fármacos antirreumáticos modificadores enfermedad, 681
– TENS, 601-602
– tratamiento cognitivo-conductual, 354
Artropatía hemofílica, 1215
Artropatías, 1139
Artrosis, 172, 671-678. *Ver también* Artritis reumatoide
– clasificación, 671-672
– diagnóstico diferencial, 674
– diagnósticos, 674-675
– dolor, 675-677
– – alteraciones partes blandas, 676-677
– – factores psicosociales, 677
– – inflamación, 676
– – medición, 675
– – óseo, 676
– – relaciones clínicas, 675-676
– epidemiología, 672-673
– exploración, 674

Artrosis, patogenia, 673
– presentación clínica, 671
– síntomas, 673-674
– tratamiento, 677-678
– – factores biomecánicos, 677-678
– – inyecciones ácido hialurónico, 678
Arvanil, 540
Asertividad, 351
ASIC, 44
Aspartato, 381
Aspirado médula ósea, 1158
Asta posterior, 91-105
– – desarrollo vías dolor, 147-152
– – – – – nacimiento/maduración neuronas cuerno dorsal, 147
– – – – – propiedades electrofisiológicas, 147
– – – – – señalización inhibidora gabaérgica/glicinérgica, 149-151
– – – – – – monoaminas, 151-152
– – – – – – opioides, 151
– – – – – transmisión sináptica glutamatérgica excitadora, 147-149
– – – – – – – peptidérgica excitadora, 149
– – medular, 845
– – neuronas, 92-93
– – plasticidad sináptica, 94-103
– – – – microglía, 101-103
– – – – pérdida inhibición, 100-101
– – – – potenciación a largo plazo, 98-99
– – – – redisposición contactos sinápticos, 101
– – – – sensibilización central dependiente transcripción, 99-100
– – – – – – heterosimpática clásica, 95-98
– – sensibilización, 963-965
– – terminales centrales aferentes primarias, 92
– – transmisión sináptica, 93-94
Astrocitos, 91, 101
Ataques isquémicos transitorios, 869
Ataxia Friedrich, 1012
Atención, 119, 137-138, 248-249
– dolor central, 1089
– selectiva, 348
ATP, 16, 18, 35, 44-45
– mediador dolor, 54-55
– quimiosensibilidad fibras aferentes articulares/musculares, 644
– sistemas receptores asta dorsal médula, 390-391
ATPasas NA+/K+, 38
Atrapamiento nervio axilar, 610
– – cubital, 610
– – femorocutáneo, 610
– – intercostobraquial, 610
– – mediano, 610
– – peroneo, 610
– – radial, 610
– – tibial, 610
– nervioso periférico, 703, 1060
Auditorías, 430
Autocontrol, 633
Autoinfluencia, 337
Automatismo, 335
Axones ascendentes TST, 180-191
– monoaminérgicos descendentes, 86-87
– tracto anterolateral, 195-196
Axonopatías distales periféricas/centrales, 1017
Axotomía, 929, 944
Azatioprina, 681

B

Baclofeno, dolor cáncer, 1179
– lesión médula espinal, 1078
– neuralgia trigémino, 1032
Barreras psicosociales recuperación, 629-630
Benzidamina tópica, 486
Benzodiacepinas, conducta dolor/afecto, 408
– dolor cáncer, 1179
– trastornos temporomandibulares, 855-856
Bernard, Claude, 209
Bicidafina, 556
Bifosfonatos, dolor cáncer, 1180
– – óseo, 1133
Biopsia cutánea, 1007
– dolor, 1129
Biopsia, nervios, 1006
Biorretroalimentación EMG, 720, 721
– – cefalea tensional, 906-907
Blefaritis, 917
Bloqueadores canal iónicos dependientes voltaje, 559-561
– – – – – canales calcio, 560
– – – – – – sodio, 559-560
– – sodio, 662
– – – dolor neuropático, 1106-1107
– – – síndrome dolor regional complejo, 1047
– captación serotonina, 556
– receptores nicotínicos, 561
Bloqueo fosa poplítea, 523
– ganglio estrellado, 524
– – impar, 524
– guanetidina, 524
– intraarticular, 523
– – postoperatorio, 661
– nervio femoral, 523
– – obturador, 523
– – occipital, 523
– – – cefalea racimos, 887
– – peroneal profundo, 524
– – – superficial, 524
– – sural, 524
– nervioso, 23
– paracervical, 832-833
– plexo celíaco, 524
– – cervical, 523
– – sacro, 523
– – simpático hipogástrico superior, 524
– pudendo, 832-833
– torácico paravertebral, 523
Bloqueos anestésicos locales, 519-532
– – – analgesia intratecal/epidural, 525-529
– – – bloqueos simpáticos/periféricos, 519-525
– – – esteroides epidurales, 529-530
– – – lesión médula espinal, 1079-1080
– diagnósticos, 520
– diferenciales, 520-521
– epidurales lumbares, 527
– ganglios simpáticos lumbares, 524
– nervios abdominales, 523
– – esplácnicos, 524
– – genitofemorales, 523
– – iliohipogástricos, 523
– – ilioinguinales, 523
– – intercostales, 523
– – periféricos, 519-523, 947-948
– – – agentes, 522
– – – bloqueos anestésicos locales terapéuticos, 521-522
– – – – diferenciales, 520-521
– – – – nerviosos profilácticos, 521
– – – – pronósticos, 521
– – – contraindicaciones, 521
– – – diagnósticos, 520
– – – dolor cáncer, 1180-1181
– – – – postoperatorio, 661, 663
– – – efectos secundarios, 521
– – – eficacia, 521
– – – indicaciones, 521
– – – infiltración local, 523
– – – neurolíticos, bloqueos nervios neurodestructivos, 522
– – – plexo nervios regionales, 523
– – – precauciones, 521
– – simpáticos, 524
– – – contraindicaciones, 521
– – – efectos secundarios, 521
– – – eficacia, 521
– – – indicaciones, 524-525
– – – precauciones, 521
– – – técnica, 525
– nerviosos neurodestructivos neurolíticos, 522
– plexo lumbar, 523
– profilácticos, 521
– pronósticos, 520, 521
– terapéuticos, 520, 521-522
– torácicos epidurales, 525, 527
Bloques haplotipos, 170-171
Bradicinina, 16, 44-45, 211, 214-215, 643
– dolor isquemia miocardio, 762
– mediadores específicos dolor, 51-52
– quimiosensibilidad fibras aferentes articulares/musculares, 644
– señalización receptor, 51-52
Brief Pain Inventory-Interference Scale, 327-328
Bulbo raquídeo, receptores opioides, 400
– – ventromedial, 126-127
– – – rostral, 127
– – – – acciones opioides, 131-133
– – – – células neutras, 131
Bupivacaína, 528
– infusión intracisternal, 531
Buprenorfina, 456, 459
– analgesia obstétrica, 829
– dosis analgésica equivalente, 466
– sublingual, 460
– transdérmica, 460
Bupropión, 495
– dolor neuropático, 500
Bursitis, 522
Burton, Robert, 369
Butilbromuro hioscina, 1193
Butirofenonas, 1179
Butorfanol, analgesia obstétrica, 829
– dosis analgésica equivalente, 466
– intranasal, 460

C

Cabal TRPV2, 37
Cabeza/cuello, bloqueos nervios, 523
– cefalea atribuible traumatismos, 869
CADASIL, 869
Cadera, dolor, 1237-1239
– – óseo, 1139
– enfermedad, 703
– síndrome articular, 1139
Caenorhabditis elegans, 40
Calambre escritor, 1235
– telegrafista, 1235
Calambres musculares, 1139
Calcitonina, dolor fantasma, 992
– síndrome dolor regional complejo, 1048
Cálculos uréter, 777
Calicreínas, 211
Calidad vida relacionada salud, 331
Calificación sensación dolor supraumbral, medidas dependientes estímulo, 277-278
– – – – minimización factores sensibilidad dolor, 278-279
Calor, 36-38, 271-272
Cambio afectivo, 261
Canabinoides, 45, 130, 533-551
– aspectos históricos, 546
– derivados plantas, 540
– diferencias sexuales, 1218
– dolor cáncer, 545
– – neuropático, 545
– – postoperatorio, 659, 662
– endocanabinoides, 535-540
– – 2-araquidonilglicerol, 538-539
– – anandamida, 536-538
– – función fisiológica, 539-540
– estudios animales, 543
– – controlados/aleatorizados, 546-547
– – humanos, 543-547
– inflamación, 544-545
– ligandos, 536
– mecanismos analgesia, 541-543
– – – cerebro, 541
– – – efectos periféricos, 542-543
– – – médula espinal, 541-542
– síndrome dolor central, 1095
– sintéticos, 540-541
– – aminoalquindoles, 540
– – análogos endocanabinoides, 540
– – canabinoides clásicos, 540
– – – no clásicos, 540
– sistemas receptores asta dorsal médula, 398

Canabinoides, sistemas receptores moduladores supraespinales, 402
Canal MscL, 40
– MscS, 40
– TRPA1, 12, 38, 45
– TRPM8, 38, 39
– TRPV1, 36, 37, 38, 39, 45
Canales calcio, 42-43, 447
– H, 43
– iónicos, 50
– – dependientes voltaje, 40-44
– – – – calcio, 42-43
– – – – potasio, 43-44
– – – – sodio, 40-42, 975-976
– – mecanosensibles, 40
– M, 43
– NOMPC, 40
– potasio, 43-44
– sodio, 40-42
– – resistentes tetrodotoxina, 8
– – – TTX, 41
– – sensibles TTX, 41
– TRP, 40
Cáncer mama, dolor inducido hormonas, 1132
– ovario, dolor, 1146
– próstata, llamarada tumor factor liberador hormona luteinizante, 1132
Candidiasis esofágica, 780
Cannabis sativa, 546. *Ver también* Canabinoides
Cannon, Walter B, 209
Capsaicina, 12, 13, 21, 27, 96, 185
– artritis reumatoide, 683
– artrosis, 677
– NNT, 503
Carbamazepina, 513
– dolor neuropático, 501, 513
– – postembolia, 513
– neuralgia trigémino, 1031, 1032, 1106
– neuropatía diabética, 513, 1106
Carcinoma colorrectal, 779
– renal, 779
Carcinomatosis meníngea, 1060
Cascada isquémica, 763
Catastrofismo, 237, 247-248, 323, 348
Catecolaminas, conducta, 394-395
– fisiología, 394
– sistemas endógenos, 394
– – receptores asta dorsal médula, 394-395
Catecol-O-metiltransferasa (COMT), 119, 172
Causalgia, 1037, 1038, 1039
Cefalalgia autonómo-trigeminal, 867, 882
– – características clínicas, 883
– – diagnóstico diferencial, 882
– cardíaca, 870
Cefalea, 861-874
– antidepresivos, 497-498
– atribuibles ayuno, 870
– – sustancia/supresión, 869-870
– cáncer, 1139, 1185-1186
– cefalalgias autónomo-trigeminales, 867, 882
– – – características clínicas, 883
– – – diagnóstico diferencial, 882
– cervicogénica, 870
– coital, 868
– compresión externa, 870
– diagnóstico, 872, 873
– diferencias género, 1215
– en racimos, 114-115, 865, 867, 882-888, 1031
– – – diagnóstico, 883-884
– – – episódica, 884
– – – manejo, 884
– epidemiología, 1233-1234
– esfuerzo, 868
– estallido, 868
– estímulos fríos, 870
– hemicránea continua, 865, 868, 891-893
– – – características clínicas, 892
– – – diagnóstico, 892-893
– – – – diferencial, 892-893
Cefalea hemicránea continua, manejo, 893
– – paroxística, 867, 888-890, 1031
– – – características clínicas, 888-889
– – – causas, 889
– – – diagnóstico, 888-889
– – – manejo, 889-890
– – – secundaria, 889
– ICHD-2, 861
– migraña, 114, 285, 863-866, 878-882
– – abdominal, 865
– – complicaciones, 865-866
– – con aura, 864-865
– – crónica, 879
– – diagnóstico, 878-879
– – estudios asociación, 170
– – hemipléjica esporádica, 865
– – manejo, 879-882
– – oftalmológica, 1031
– – prevalencia sexo, 1215
– – retiniana, 865
– – sin aura, 863
– – síndromes periódicos infancia, 865
– – tipo basilar, 865
– – valoración incapacidad, 879
– neuralgias craneales, 870
– neurovascular primaria, 875-898. *Ver también* Cefalea; Migraña
– – – anatomía, 876
– – – complejo trigeminocervical, 877
– – – estudios neuropéptidos, 877
– – – fisiología, 875, 876-878
– – – integración nivel superior, 878
– persistente diaria, 869, 871
– – – clasificación, 871
– pinchazos/sacudidas, 868
– por opioides, 1131
– posconvulsiones, 869
– punción lumbar, 1129
– secundaria, 869-870
– – consumo sustancias/supresión, 869-870
– – enfermedad cráneo/cuello/estructuras faciales, 870
– – infección, 870
– – trastorno homeostasis, 870
– – – vascular craneal/cervical, 869
– – trastornos intracraneales no vasculares, 869
– – – psiquiátricos, 870
– – traumatismos cabeza/cuello, 869
– señales alarma, 872
– sexual, 868
– síndrome SUNCT, 867, 890-891, 1031
– – – características clínicas, 890
– – – diagnóstico, 890-891
– – – – diferencial, 891
– – – manejo, 891
– – – secundario, 890-891
– sueño, 868
– tensional, 866, 899-910
– – clasificación/criterios diagnósticos, 899-900
– – epidemiología, 891, 900
– – fisiopatología, 900-905
– – – estudios psicológicos, 904
– – – factores miofasciales, 900-901
– – – genética, 904
– – – modelo, 904-905
– – – neurotransmisores, 904
– – – reflejos/vías nociceptivas, 901-904
– – tratamiento, 905-908
– – – fármacos fase aguda, 905-906
– – – farmacoterapia profiláctica, 906
– – – no farmacológico, 906-908
– terapia cognitivo-conductual, 354
– tos, 868
Celecoxib, 475
– artritis reumatoide, 682
– dolor postoperatorio, 658
– Estudio de la Seguridad del Celecoxib en la Artritis a largo plazo (CLASS), 491
– NNT, 484
– trastornos temporomandibulares, 855
Células descargas ráfagas, 569
– Kupffer, 210
– Langerhans, 26
– marginales gigantes Waldeyer, 74
– neutras, 130
– – bulbo raquídeo rostral ventromedial, 131
– nociceptivas amplio rango dinámico (WDR), 190
– – específicas (NS), 190
– *off*, 130
– – activación indirecta, 132
– *on*, 130
– Schwann, 9, 28
– secundarias, 131-132
– TST lámina I termorreceptivas específicas, 190
Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale, 326
Cepas endogámicas, 165
Cerebelo (CB), 108, 110, 111, 178
Cerebro. *Ver también* Sistema nervioso central
– activación provocada dolor, 109
– efectos canabinoides, 541
– estimulación, 1080
– imágenes, 107, 287
– morfometría, 108
– opioides, 118-119
– papel modulación dolor, 118-120
– prosencéfalo, conducta dolor, 405-406
– – ventral, receptores opioides, 400
– química cerebral alterada, 116
– redes dolor, 107-108
– representación dolor, 107-124
Cetoacidosis diabética, 782
Child Facial Action Coding System, 314
Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale, 315
Chronic Pain Coping Inventory, 323
Ciática, 717
Ciclizina, 1193
Ciclobarbital, 826
Ciclofosfamida, 681
Ciclooxigenasas, 473-474. *Ver también* Cox-1; Cox-2
– carencia, animales, 474-476
– inhibidores, 475, 480
Ciclosporina, 681
Cinasa II dependiente calcio/calmodulina (CAMKII), 98
– Janus, 50
– MAPK/ERK, 98
– regulada señal extracelular (ERK), 98
Cinesofobia, 255
Cíngulo, 235
Cingulotomía, 567
Circuito mesolímbico dopaminérgico, 359-360
Circuitos límbicos, 374-375
Circunvolución cíngulo anterior (CGA), 108
Cirugía cervical, 712-713
– – complicaciones, 713
– dolor cáncer, 1181
– límbica, 571-574
– lumbar, 708
– – complicaciones, 711-712
– – espondilolistesis degenerativa, 709-710
– – estenosis vertebral, 708-709
– – síndrome compresión foraminal raíz, 709
– – – fallida espalda, 710-711
– – síndromes inestabilidad espinal/deformidad progresiva, 709
Cisaprida, 798
Cistitis inducida radiación, 1149
– intersticial, 787, 808-810, 1215
Citalopram, 495
– cefalea tensional, 907
– fibromialgia, 497
– reacciones adversas, 504
Citocinas, 18, 136, 208
– acciones centrales, 66
– dolor inflamatorio, 211-212
– – neuropático, 212
– generadoras dolor, 209-212
– mediadores inflamatorios, 65-66
– sensibilización nociceptores, 212
– síndrome fibromialgia, 693
Citomegalovirus, 781

Cizolirtina, 559
Clasificación ICHD-2, 861-863
– *Internacional de las Enfermedades (CID)*, 263
– sensación dolor supraumbral, métodos dependientes respuesta, 275-277
Claudicación intermitente, 1215
Clodronato, 1048
Clomipramina, 495
– cefalea tensional, 907
– dolor neuropático, 500
– neuropatía diabética, 500
– reacciones adversas, 504
Clonaje posicional, 165
Clonidina, 29
– cefalea, 497
– dolor postoperatorio, 663
– lesión médula espinal, 1078
– síndrome dolor regional complejo, 1048
Cloroquina, 681
Clorpromazina, 826
Codeína, 456, 457
– analgesia obstétrica, 828, 830
– biodisponibilidad oral, 459
– cuidados paliativos, 1194
– dolor cáncer, 1161-1162, 1173
– – postoperatorio, 658
– dosis analgésica equivalente, 466
– NNT, 428, 457, 486
– terapia combinada, 853
Cognición, 92
Colangitis, 776
Colecistitis, 776, 779
Colecistocinina, 129-130, 136, 448-449
– antagonistas, 558-559
– sistemas receptores asta dorsal médula, 392
Coledocolitiasis, 777
Colelitiasis, 777
Colitis isquémica, 776
– ulcerosa, 779
Columna, alteraciones congénitas, 703
COMFORT Scale, 317
Commission on Accreditation of Rehabilitative Facilities, 317
Complejo trigeminal encéfalo, 195
– trigeminocervical, 877
– ventrobasal, 177
Comportamiento enfermedad, 266
Compresión epidural, 1136-1139
– raíz cervical, 1057
– – lumbosacra, 1058
Comunicación cerebro-organismo, 207-209
– – circuitos centrales, 209
– – señales aferentes cuerpo-cerebro, 208
– – – eferentes cerebro-tejidos corporales, 208-209
Concepto decisión compartida, 694
Conclusiones precipitadas, 348
Condicionamiento, 372
– operativo, 252-253
– respondiente, 253-256
Conducción, 654
Conducta dolor, 330
– – fármacos, 406-408
– – – antidepresivos, 407-408
– – – benzodiacepinas, 408
– – – estimulantes psicomotores, 408
– – – opiáceos, 407
– – – receptores dopamina, 406-407
– – interacción señal aferente/afecto, 406
– – papel afecto, 404
– – recién nacido, 143-145
– – – – maduración posnatal, 143-145
– – – – reflejos fetales, 143
– – sustratos neurales, 405-406
– mediada AMPA, 381
– – kainato, 382
– – NMDA, 382
Congestión hepática, 777
Contrairritación, 135
Control genómico, 172
– modulador descendente, 125-130
Control modulador descendente, bulbo raquídeo rostral ventromedial, 127
– – – circuitos moduladores tronco encefálico, 127-128
– – – farmacología redes moduladoras dolor tronco encefálico, 128-130
– – – gris periacueductal mesencéfalo, 125-126
– – – tegmento pontino dorsolateral/neuronas noradrenérgicas tronco encefálico, 127
– – – – pontino/bulbo raquídeo ventromedial, 126-127
– respiración, 350
Controles inhibidores nocivos difusos (CIND), 135, 285
Coordinación fisiológica óptima, 626
Coping Strategies Questionnaire, 323, 324
Coproxamol, 683
Cordectomía, 1081
Cordotomía, 1081
– anterolateral, 615-616
Córnea, abrasiones, 1031
– neuronas, 913
– sensaciones, 915-916, 923
Correlaciones genéticas, 166
Corteza cíngulo anterior (CCA), 107, 111, 137, 203, 235
– frontal orbitaria anterior (CFOA), 112
– – posterior, 110
– insular (CI), 107, 108, 109, 111
– – – anterior, 137
– prefrontal (CPF), 107, 109
– – – activación, dolor crónico, 116-117
– – – dorsolateral (CPFDL), 112
– premotora ventral (PMv), 111
– somatosensitiva primaria (SI), 111
– – secundaria (SII), 111
Corticoides, cefalea racimos, 886-887
– dolor cáncer, 1180
– epidurales, 529-530
– molestias perineales, 1131
Corticosteroides, diferencias sexuales, 1218
– síndrome dolor regional complejo, 1048
– trastornos temporomandibulares, 855
Coste económico, 331
Cox-1, 17, 474
Cox-2, 17, 211, 474, 476
Coxib, 483-492
– artritis reumatoide, 682
– efectos gastrointestinales, 488-489
– eficacia clínica, 484-487
– – uso crónico, 485-486
– seguridad, 487-491
– – uso agudo, 487-488
– – – crónico, 488-491
– vías administración, 486-487
Creencias dolor, 245-246
– evitación miedo, 322
Creencias/actitudes dolor, 321-322
Crioneurólisis, 522
Crisis drepanocítica, 782
Cuadro L'Abbé, 432, 433
Cuestionario dolor McGill, 227, 234, 280-281, 297-303, 305, 309, 426
– – – capacidad discriminativa, 301-302
– – – desarrollo/descripción, 297-298
– – – fiabilidad/validez, 298-301
– – – medidas experiencia dolor, 298
– – – modificaciones, 302-303
– – – pacientes ancianos, 1202
– – – sensibilidad, 301
– – – utilidad, 298
– – – versión breve, 303-304
– Western Ontario MacMaster, 427
Cuidados final vida, 1165
– paliativos, 1189-1197
– – definición, 1189
– – diagnóstico agonía, 1191-1192
– – dolor total, 1193
– – dolor/muerte súbita, 1193
– – niños, 1155-1169
– – – cuidados domiciliarios/hospitalarios, 1167
– – – diagnóstico inicial cáncer, 1155-1156
Cuidados paliativos niños, dolor crónico supervivientes a largo plazo cáncer, 1160-1161
– – – – relacionado tumor, 1161-1164
– – – – secundario tratamiento, 1156-1160
– – – enfermedades neurodegenerativas, 1166-1167
– – – epidemiología/pronóstico, 1155
– – – fibrosis quística, 1166
– – – manejo dolor, 1164-1165
– – – sedación cuidados final vida, 1165
– – – VIH/sida, 1165-1166
– – objetivos terapia, 1192
– – tratamiento dolor, 1193-1195
– – – – analgésicos, 1194
– – – – dolor incidental, 1194
– – – – – neuropático, 1195
– – – – – óseo, 1195

D

Degeneración disco, 704-705
– walleriana, 28, 932
Degradación anterógrada, 932
Demencia, 1208
Denervación, 522
Dependencia, 358
Depresión, 238-239, 263-264, 326-327
– angina pecho, 766-767
– cefalea tensional, 904
– dolor, 1207
– propagación cortical (DPCO), 114
Derivados ergotamínicos, cefalea racimos, 885, 886
– – migraña, 880, 881
Dermatitis atópica, 227, 228
Desaferenciación, 182
Desarrollo fármacos, 553-554
– – agonistas receptores adrenérgicos, 555-556
– – AINE/inhibidores Cox-2, 554
– – analgésicos opioides, 554-555
– – antagonista receptor colecistocinina/bradiquinina/péptido relacionado gen calcitonina, 558-559
– – antagonistas receptores aminoácidos excitatorios, 557-558
– – – sustancia P, 558
– – bloqueadores canales iónicos dependientes voltaje, 559-561
– – – receptores nicotínicos, 561
– – bloqueadores/activadores receptores capsaicina, 561
– – descubrimiento, 553-554
– – diferencias sexuales/género, 1227
– – ligandos receptores adenosina/canabinoides, 555
– – – – serotonina/inhibidores recaptación, 556
Descriptores verbales, 280-281
Desipramina, 494, 495
– artritis, 496
– dolor agudo, 496
– neuralgia postherpética, 499
– neuropatía diabética, 500
– reacciones adversas, 504
Destrucción atloaxoidea, 1135
– hipofisaria, 567, 571
Desviación atención, 350-351
Deterioro, 624
– físico, 623, 631
Dextrometorfano, 449
– dolor fantasma, 992
– – postoperatorio, 659
Dextromoramida, 456, 459
Dextromorfano, 656
Dextropropoxifeno, 456, 457
– dolor cáncer, 1173
– NNT, 457, 486
Diabetes inducida estreptozocina, 958-959
– mellitus, 1060
Diacetilmorfina, 828, 830
Diagnóstico/tratamiento basado mecanismo, 656-657
Diálogo eléctrico, 938-939
Diamorfina, 459
– biodisponibilidad oral, 459
– cuidados paliativos, 1193, 1194
– dolor cáncer, 1176
Diarios dolor, 313
Dibenzepina, 495

Dibenzepina, artritis, 496
Diclofenaco, 472, 478
– NNT, 428
– reacciones adversas, 489
– uso agudo, 487
Diencéfalo, lesiones, 568-571
– – pulvinarotomía, 571
– – talamotomía estereotáxica, 568-571
– – – – talamotomía basal, 570-571
– – – – – medial, 568-570
Dieta, 795-796
Difentanilo, 829
Diferencias edad, dolor clínico, 1204-1208
– – – – dimensión afectiva, 1207
– – – – – cognitiva, 1207
– – – – dolor agudo, 1205
– – – – – cáncer, 1206
– – – – – crónico, 1205-1206
– – – – – – no maligno, 1206
– – – – – postoperatorio, 1205
– – – – dolor/demencia, 1208
– – – – estudios epidemiológicos, 1204-1205
– – – experimental, 1202-1204
– – – – estímulos nocivos supraumbral, 1204
– – – – mecanismos propuestos, 1204
– – – – umbral detección dolor, 1202
– – – – – tolerancia dolor, 1202
– género/sexo, 1213-1230
– – epidemiología/prevalencia sexo enfermedades dolorosas, 1214-1215
– – estudios psicofísicos, 1216-1217
– – – – estado reproductivo/edad, 1216
– – – – estudios culturales/psicosociales, 1216
– – – – localización corporal, 1216
– – – – paradigma test/punto final, 1216
– – – – presencia enfermedad, 1216
– – – – ritmo tiempo, 1216
– – – – tipo estímulos, 1216
– – – terapéuticos, 1217-1219
– – implicaciones clínicas, 1224-1226
– – – – diagnóstico, 1225
– – – – tratamientos, 1225-1226
– – – – valoración, 1224-1225
– – razones, acontecimientos vitales/estilo vida/roles socioculturales, 1223-1224
– – – estrés/ansiedad/psiconeuroinmunología, 1220-1221
– – – fisiología orgánica/estructura corporal, 1219-1220
– – – función sistema nervioso, 1221-1223
– – – genética, 1219
– – – hormonas sexuales esteroideas, 1220
– – tendencias futuras, 1226-1227
Diflunisal, 472
– dolor orofacial, 850
Dihidrocodeína, 456, 457
– dolor cáncer, 1173
– dosis analgésica equivalente, 466
– NNT, 457
Dihidroergotamina, cefalea racimos, 885, 886
– migraña, 881
Dimenhidrato, 1193
Dimensiones dolor, múltiples, 280
Dimetilsulfóxido, 1048
Dinorfina, 128, 129
– síndrome fibromialgia, 693
– sistemas receptores asta dorsal médula, 392
Dipirona, 475, 479, 484
– dolor postoperatorio, 658
– efectos secundarios, 487
– inyectada, 486
Diplopía, 919
Disautonomía, 697
– familiar, 922
Discapacidad, 623, 624
Disco intervertebral herniado, 704
Diseño cruzado, 429
– grupos paralelos, 429
– n1, 430
Disgusto doloroso inmediato, 261
Dismenorrea, 172, 301, 811
Dismenorrea, estudios asociación, 170
– TENS, 601
Disminución dolor, deseo, 373-374
Disparo ectópico, 932-933
Dispepsia, 780, 793-794
– ácido gástrico, 794
– asociación síndrome intestino irritable, 793
– criterios diagnósticos, 793
– epidemiología, 793
– *Helicobacter pylori*, 794
– hipersensibilidad visceral, 794
– motilidad gastroduodenal, 794
– patogenia, 794
– patología psiquiátrica asociada, 793
– postinfecciosa, 794
– tratamiento, 798
Dispositivo inducción superconductividad cuántica (SQUID), 285
Disregulación autonómica central, 1041
Distanciarse, 323-324
Distracción, 92, 119, 323-324
Distrés psicológico, síndrome fibromialgia, 690
Distrofia simpática refleja, 28, 1038-1039
– – – prevalencia sexo, 1215
– – – terapia cognitivo-conductual, 354
Diverticulitis, 776
Doble ciego, 429
Dolor abdominal, 775-800
– – agudo, 775, 777, 781
– – – características, 783
– – – – asociadas, 783
– – – exploración física, 783-784
– – – factores alivio/intensificación, 783
– – – localización, 782
– – – patrón temporal, 783
– – alteraciones gastrointestinales funcionales, 787-795
– – – – – alteraciones percepción dolor visceral, 787-788
– – – – – dispepsia, 780, 793-794
– – – – – factores predisposición/sensibilidad estrés, 787
– – – – – síndrome colon irritable. *Ver* Síndrome colon irritable
– – – – – – doloroso abdominal, 780, 794-795
– – causas, 776-777
– – – extraabdominales, 782
– – crónico, 775, 777, 781
– – – características, 786
– – – – asociadas, 787
– – – factores alivio/intensificación, 786-787
– – – localización, 785-786
– – – patología asociada/manifestaciones extraintestinales, 787
– – – patrón cronológico, 786
– – diagnóstico diferencial, 775-787
– – epidemiología, 1239-1240
– – irradiación, 782, 786
– – tratamiento, 795-798
– – – dieta, 795-796
– – – dolor agudo, 795
– – – – crónico, 795-796
– – – farmacoterapia, 796
– – – información paciente, 795
– – – psicoterapia, 796
– abdominopélvico, cáncer, 1184-1185
– agudo, 11-12, 235, 237-238
– – abdominal, 775, 777, 781
– – – características, 783
– – – – asociadas, 783
– – – exploración física, 783-784
– – – factores alivio/intensificación, 783
– – – localización dolor, 782
– – – patrón temporal, 783
– – – tratamiento, 795
– – cáncer, 1129-1134
– – – analgésico, 1131
– – – intervenciones diagnósticas, 1129
– – – – terapéuticas, 1129
– – – sucesos vasculares, 1134
– – – tratamiento anticanceroso, 1131
– – diferencias edad, 1205
– – espalda/cuello, 701
Dolor agudo, inducido interferón, 1132-1133
– – interacciones autónomo-endocrinas-inmunitarias, 207-220
– – manejo, infiltración local, 522
– – – TENS, 600-601
– – mecanismos, 654
– – tratamiento, antidepresivos, 493, 495
– – – opioides, 465
– baja respuesta/no respuesta opioides, 466
– calidad, 110-113
– cardíaco, 115
– celular, 1088-1089
– central postaccidente vascular, 1096-1097
– – – – características dolor, 1096-1097
– – – – lesiones, 1096
– – – – síntomas/signos neurológicos, 1097
– ciclo menstrual, 811
– clínico provocado, 114-118
– – – activación cortical prefrontal, 116-117
– – – alodinia/hiperalgesia, 116
– – – cefalea en racimos, 114-115
– – – descenso actividad talámica, 117
– – – dolor cardíaco, 115
– – – migraña, 114
– – – química cerebral alterada, 116
– – – señales EEG alteradas, 117-118
– – – síndrome intestino irritable, 115-116
– crónico, 114, 238-239, 345, 623. *Ver también* Dolor neuropático
– – abdominal, 775, 777, 781
– – – características, 786
– – – – asociadas, 787
– – – factores alivio/intensificación, 786-787
– – – localización, 785-786
– – – patología asociada/manifestaciones extraintestinales, 787
– – – patrón cronológico, 786
– – – tratamiento, 795-796
– – abordaje cognitivo-conductual, 345-355
– – antidepresivos, 495, 498-499, 502
– – cáncer, 1134-1149
– – – artropatías, 1139
– – – cefalea/dolor facial, 1139
– – – dolor muscular, 1139
– – – – neuropático, 1142-1145
– – – – óseo, 1134-1139
– – – quimioterapia, 1146-1149
– – – síndromes relacionados tumores/vísceras, 1145-1146
– – – tumor intracerebral, 1139-1142
– – desarrollo mecanismos, 153-155
– – – – efecto lesión precoz procesamiento dolor adultos, 154-155
– – – – inflamación/lesión tisular, 153
– – – – lesión nerviosa, 154
– – diferencias edad, 1205-1206
– – dimensión afectiva, 1207
– – – cognitiva, 1207
– – efecto cónyuge, 262
– – espalda/cuello, 702
– – estrategias afrontamiento, 248
– – hipnosis, 343
– – infiltración local, 522-523
– – infusión epidural a largo plazo, 530
– – interacciones autónomo-endocrinas-inmunitarias, 207-220
– – niños, 1160-1161
– – no maligno, 1206
– – opioides, 467-468
– – personalidad paciente, 244
– – TENS, 601-602
– cutáneo, 113
– definición, 261
– dependiente neuronas simpáticas, 213-214, 1042-1044
– desbridamiento, 354
– desencadenado tacto, 1004
– después disección radical cuello, 1147-1148
– esofágico, 771-772
– espalda. *Ver también* Lumbalgia
– – agudo, 701
– – alternativas cirugía, 708
– – artritis, 704
– – causas, 702, 703

Dolor espalda, cirugía cervical, 712-713
– – – – complicaciones, 713
– – – lumbar, 708
– – – – complicaciones, 711-712
– – – – espondilolistesis degenerativa, 709-710
– – – – estenosis vertebral, 708-709
– – – – síndrome compresión foraminal raíz, 709
– – – – fallida espalda, 710-711
– – – – síndromes inestabilidad espinal/deformidad progresiva, 709
– – crónico, 702
– – disco intervertebral herniado, 704
– – discos degenerados, 704-705
– – estenosis, 704
– – evaluación, 702-703
– – – bloqueos provocativos, 703
– – – diagnósticos por imágenes, 703
– – – estudios electrodiagnósticos, 703
– – – exploración física, 702-703
– – – historia, 702
– – historia natural, 707-708
– – inestabilidad, 705
– – infección, 704
– – – cirugía, 713
– – lumbalgia espondilótica, 706-707
– – manifestación enfermedad inesperada/intercurrente, 705-706
– – – – psiquiátrica, 707
– – mecanismos, 235-236
– – selección pacientes cirugía, 707-708
– – tratamiento, 702
– – tumores, 704
– – – cirugía, 713
– estimulación experimental, 271-272
– – – calor, 271-272
– – – electricidad, 272
– – – frío, 272
– – – isquemia, 272
– – – presión mecánica, 272
– – – química, 272
– exageración, 244
– existencia, 1231-1232
– expectación, 120, 138
– experimental, diferencias edad, 1202-1204
– – – – estímulos nocivos supraumbral, 1204
– – – – mecanismos propuestos, 1204
– – – – umbral detección dolor, 1202
– – – – – tolerancia dolor, 1202
– facial, 114, 1139
– – epidemiología, 1240-1241
– fisiología, 653-657
– hematoma, 766
– incidental, 1128, 1194
– inducido estimulación, 199-200
– inflamatorio, 928
– infusión arteria hepática, 1131
– – intravenosa, 1131
– intermitente, 237
– intratorácico cáncer, 1184
– inyección epidural, 1131
– irruptivo, 1149-1151
– – neuropático no relacionado movimiento, 1150
– – somático no relacionado movimiento, 1150
– – – relacionado movimiento, 1150
– – visceral, 1150-1151
– isquémico extremidad, 581-582
– lesión nervio, 611-612
– – – desarrollo, 154
– – tisular, desarrollo, 153
– linfedema, 1149
– mamografía, 1129
– miembro fantasma, 250, 298, 985-996
– – – características, 985-989
– – – definición/clasificación, 985
– – – dolor muñón, 989
– – – – previo amputación, 987-988
– – – factores psicológicos/impacto vida diaria, 988
– – – incidencia, 985-986
– – – inicio/duración, 986
Dolor miembro fantasma, mecanismos, 989-991
– – – – factores periféricos, 989-990
– – – – plasticidad medular, 990
– – – – reorganización cerebral, 990-991
– – – prevención, 992-994
– – – sensaciones fantasma, 988-989
– – – tratamiento, 991-992
– – – – gabapentina, 515-516
– miofascial ligamentoso, 703
– multidimensionalidad, 108-110
– muñón, 989, 1149
– muscular, 1139
– musculoesquelético, cáncer, 1182-1184
– – – quimioterapia, 1184
– – – radioterapia, 1182-1183
– – – terapia hormonal, 1184
– – – tratamiento radioisótopos, 1183-1184
– – epidemiología, 1234-1239
– – – dolor cadera/rodilla, 1237-1239
– – – – extremidad superior, 1234-1235
– – – – lumbar, 1235-1237
– – lesión médula espinal, 1072-1073
– neuropático, 27-28, 214, 285, 927-951. *Ver también* Neuropatía periférica; Síndrome dolor regional complejo (SDRC)
– – amplificación, 937
– – citocinas, 212
– – cuidados paliativos, 1195
– – degeneración walleriana, 28
– – desencadenamiento, 928-929
– – diseminación sensitiva/paroxismos dolor, 938-939
– – – – – diálogo eléctrico, 938-939
– – – – – excitación cruzada no eléctrica, 939
– – – – – hipótesis ignición neuralgia trigémino, 939
– – disparos ectópicos repetitivos, 929-931
– – – – – axotomía/formación terminaciones/neuroma, 929
– – – – – disparo ectópico neuropatías dolorosas, 932-933
– – – – – – – repetitivo, 929-931
– – – – – electrogénesis ectópica, 931
– – – – – ganglios raíz dorsal (GRD), 932
– – – – – inflamación focal/sistémica, 931
– – – – – terminaciones colaterales/ectopia, 931
– – eficacia terapéutica, bloqueo nervios periféricos/neurólisis, 947-948
– – – – efectos secundarios, 947
– – – – estabilización membrana/acción sináptica, 946-947
– – – – fármacos estabilizadores membrana, 947
– – – – prevención/reversión sensibilización central, 948
– – – – unidad/complejidad, 948
– – estimulación médula espinal, 581, 583-585
– – experimental, 953-970
– – – diabetes inducida estreptozocina, 958-959
– – – entubación nervio ciático, 960
– – – lesión constricción crónica, 956-957
– – – – isquémica nervio periférico, 960
– – – – nervio respetado, 957-958
– – – ligadura nervio espinal, 957
– – – mecanismos dolor neuropático, 961-967
– – – modelo neuroma, 954-955
– – – – neuropatía VIH inducido gp120, 961
– – – modelos animales, 953-954
– – – quimioterapia, 959-960
– – – sección parcial nervio ciático, 955-956
– – investigación/práctica clínica, 1109-1110
– – lesión médula espinal, 1075-1076
– – – – – a nivel, 1073-1074
– – – – – por debajo, 1074-1075
– – – – – – encima, 1073
– – mecanismos, 1103-1105
– – microglía, 91, 101-103
– – niños, 1159-1160
– – nociceptores intactos, 28
– – paradoja, 927
– – peculiaridad sensitiva, 937
– – procesos celulares, 939-946
– – – – capacidad transporte corriente canales iónicos existentes, 946
– – – – disparos repetidos, 940
– – – – electrogénesis, 940
Dolor neuropático, procesos celulares, especialización regional neuronas sensitivas, 940
– – – – excitación/excitabilidad, 942
– – – – iniciación impulsos/umbral disparos repetitivos, 940-941
– – – – oscilaciones subumbral, 941-942
– – – – regulación expresión génica, 945-946
– – – – remodelación membrana, 943-946
– – – – tráfico/acumulación canales iónicos, 944-945
– – sensibilidad ectópica, fibras lesionadas, 27
– – – – – – alodinia térmica/táctil, 935
– – – – – – descarga ectópica espontánea/dolor continuo, 933
– – – – – – mecanosensibilidad/signo Tinel, 933
– – – – – – mediadores químicos/temperatura/actividad eferente simpática, 933-935
– – – – – – papel aferentes Aβ, 935-936
– – sistema nervioso periférico, 1142
– – TENS, 602
– – tipos, 1104
– – tratamiento farmacológico, 1103-1111
– – – – agentes tópicos, 1107-1108
– – – – anestésicos locales, 1106-1107
– – – – antidepresivos, 493, 501, 1108
– – – – bloqueadores canal sodio, 1106-1107
– – – – canabinoides, 545
– – – – carbamazepina, 501, 513
– – – – estudios clínicos, 1105
– – – – gabapentina, 1107
– – – – opioides, 446-448, 1108-1109
– – – – papel farmacoterapia, 1103
– – – – tramadol, 1108-1109
– – valoración, 1104-1105
– nociceptivo, 609-611, 928
– – lesión médula espinal, 1075
– obstétrico, 817-840
– – alivio, 824-836
– – analgesia farmacológica, 825-836
– – – – analgesia/anestesia inhalación, 827-831
– – – – – regional, 831-832
– – – – analgésicos sistémicos, 826-827
– – – – bloqueo analgesia epidural, 833-834
– – – – – paracervical/pudendo, 832-833
– – – – método combinado subaracnoideo-epidural, 835-836
– – – – perfusión epidural continua, 834-835
– – – – sedantes, 826
– – – psicológica, 825
– – – – hipnosis, 825
– – – – parto natural, 825
– – – – psicoprofilaxis, 825
– – anestesia obstétrica, estándares, 836-837
– – – – hemorragia por fragmentos placenta retenidos, 838
– – – – parto vaginal complicado, 838
– – – – problemas vías respiratorias, 838-839
– – – – retirada placenta retenida, 838
– – efectos fisiológicos/psicológicos, 819-824
– – – – actividad uterina, 823
– – – – alteraciones cardiovasculares, 821-822
– – – – – ventilación, 819-820
– – – – efectos metabólicos, 822-823
– – – – – neuroendocrinos, 820-821
– – – – función urinaria/gastrointestinal, 823
– – primer estadio parto, 819
– – segundo/tercer estadio parto, 819
– – TENS, 601
– ocular, 911-924
– – cirugía oftálmica, 920-922
– – – – alteraciones neurales después cirugía refracción, 921-922
– – – – consecuencias tróficas lesión nerviosa, 922
– – – – lesiones traumáticas nervios oculares, 920-921
– – – – prevención, 922-923
– – enfermedad causante, 916-920
– – – – dolor ocular profundo, 918-920
– – – – – – superficial, 917-918
– – – – – referido, 920
– – inervación sensitiva ocular, 912-916
– – – – – anatomía, 912
– – – – – arquitectura, 912-913
– – – – – neuronas corneales, 913

Dolor ocular, inervación sensitiva ocular, neuronas orden superior, 914-915
– – – – – – sensitivas primarias oculares, 913
– – – – – sensibilidad ocular, 915, 917, 918
– – – – – tipos funcionales neuronas, 913-914
– – manejo, 922-923
– – – agentes ciclopléjicos, 922
– – – analgésicos, 922
– – – anestésicos tópicos, 922
– – – oclusión ocular, 922
– – profundo, 918-920
– – superficial, 917-918
– oncológico, 1115-1125, 1127-1154
– – abdominopélvico, 1184-1185
– – acidosis, 1118-1119
– – antidepresivos, 493, 495
– – canabinoides, 545
– – características dolor, 1127-1128
– – – – calidad, 1127
– – – – distribución, 1127
– – – – intensidad, 1127
– – – – relaciones temporales, 1127-1128
– – cefalea, 1185-1186
– – desafío clínico, 1115
– – destrucción/distensión fibras sensitivas inducidas tumor, 1120-1121
– – diferencias sexuales, 1206
– – dolor crónico supervivientes a largo plazo cáncer, 1160-1161
– – – irruptivo, 1149-1151
– – efectos centrales, 977
– – impacto bienestar paciente, 1129
– – intratorácico, 1184
– – liberación factores crecimiento, 1119-1120
– – – protones inducida tumor, 1118-1119
– – modelos, 1115
– – musculoesquelético, 1182-1184
– – neuronas sensitivas aferentes primarias, 1115-1118
– – niños, 1155-1169
– – – atención domiciliaria/hospitalaria, 1167
– – – diagnóstico inicial cáncer, 1155-1156
– – – epidemiología/pronóstico, 1155
– – – manejo dolor, 1164-1165
– – – sedación cuidados final vida, 1165
– – opioides, 465
– – por progresión tumor, 1161-1164
– – – – – anticonvulsivos, 1164
– – – – – aspirina/AINE, 1161
– – – – – codeína/tramadol/oxicodona dosis baja, 1161-1162
– – – – – efectos secundarios opioides, 1163
– – – – – escalada dosis opioides, 1163-1164
– – – – – fármacos adyuvantes, 1164
– – – – – neurolépticos, 1164
– – – – – opioides, 1161-1162
– – – – – paracetamol, 1161
– – – – – vías administración opioides, 1162-1163
– – progresión enfermedad, 1123-1124
– – pulmón, 1146
– – recogida datos, 1128-1129
– – – – exploración, 1128
– – – – exploraciones adicionales, 1028
– – – – historia, 1128
– – – – revisión exploraciones previas, 1128
– – secundario tratamiento, 1156-1160
– – – – diagnóstico/procedimiento terapéutico, 1156-1158
– – – – dolor neuropático posquirúrgico, 1159-1160
– – – – – postoperatorio/cuidados perioperatorios, 1159
– – – – enfermedad injerto contra huésped, 1158
– – – – infección, 1159
– – – – mucositis, 1158
– – – – terapia antineoplásica, 1160
– – – – urgencias abdominales agudas, 1159
– – sensibilización central, 1121-1123
– – síndromes agudos, 1129-1134
– – – – intervenciones diagnósticas, 1129
– – – – – terapéuticas, 1129
– – – – sucesos vasculares, 1134
– – – – técnicas analgésicas, 1131
– – – – tratamientos anticancerosos, 1131
Dolor oncológico, síndromes crónicos, 1134-1149
– – – – artropatías, 1139
– – – – asociados terapia cáncer, 1146-1149
– – – – cefalea/dolor facial, 1139
– – – – dolor muscular, 1139
– – – – – neuropático, 1142-1145
– – – – – óseo, 1134-1139
– – – – síndromes relacionados tumores/vísceras, 1145-1146
– – – – tumor intracerebral, 1139-1142
– – – dolorosos, 1127
– – síntomas urogenitales, 807
– – tratamiento, 1171-1187
– – – cirugía, 1181
– – – hormonoterapia, 1181-1182
– – – medidas no farmacológicas, 1180-1181
– – – objetivos, 1171
– – – opciones, 1171-1180
– – – quimioterapia, 1181
– – – radioterapia, 1181
– – tumores excitadores nociceptores, 1118
– orofacial, 843-860. *Ver también* Trastornos temporomandibulares
– – epidemiología, 1240-1241
– – manejo, estrategias centrales, 848
– – modelo cirugía oral, 848-849
– – prevención dolor, 848
– – procesos fisiopatológicos, convergencia central neuronas, 845
– – – – desarrollo sensibilización central, 846
– – – – inflamación mucosa oral, 845-846
– – recomendaciones terapéuticas, 857-858
– – TENS, 600
– – tratamiento clínico, 850-854
– – – – analgesia preventiva, 853-854
– – – – aspirina, 850
– – – – combinación, 853
– – – – diflunisal, 850
– – – – etodolaco, 852
– – – – ibuprofeno, 851
– – – – ketoprofeno, 852
– – – – ketorolaco, 852
– – – – meclofenamato sódico, 852
– – – – naproxeno/naproxenato sódico, 851
– – – – paracetamol, 850
– – – – piroxicam, 852-853
– – – estrategias periféricas, 846-848
– – vías, modulación dolor tronco cerebral, 844-845
– – – transducción/transmisión dolor, 843-844
– óseo, 1134-1139, 1195
– – artrosis, 676
– – difuso, 1132
– – dolor lumbar/compresión epidural, 1136-1139
– – exploraciones con imagen, 1135-1136
– – metástasis acrales, 1139
– – multifocal/generalizado, 1134-1135
– – pelvis/cadera ósea, 1139
– – síndromes vertebrales, 1135
– ovárico, 812
– pancreático, 1185
– partes blandas, 687. *Ver también* Síndrome fibromialgia
– pélvico, 1185
– – hombres, 814-815
– – intermenstrual, 811
– perineal maligno, 1146
– por calor, 9-11
– – – falta hiperalgesia secundaria, 22
– – – nociceptores fibras A, 10-11
– – – – – C, 9
– – – registros microneurográficos, 10
– – frío, 12
– – presión tónica, 12
– postaccidente vascular central, tratamiento, 1106
– – – – – carbamazepina, 513
– – – – – lamotrigina, 514
– postoperatorio, 20, 653-657
– – analgesia preventiva, 655-656
– – antihiperalgésicos, 656
– – aspectos psicológicos tratamiento, 657
– – cáncer, 1129
– – consecuencias fisiológicas, 662-663
Dolor postoperatorio, control tratamiento, 657
– – diferencias edad, 1205
– – efecto analgesia resultado quirúrgico, 664-666
– – factor riesgo dolor crónico, 664
– – fisiología, 653-657
– – mecanismos, 655
– – niños, 1159
– – TENS, 600-601, 660, 662
– – tratamiento, 657-662
– – – específico procedimiento, 666
– postoracotomía, 1148
– previo amputación, 987-988
– prostático, 170
– psicogénico, 243-244. *Ver también* Trastorno dolor
– pulmón, 772
– químico, 12-13, 272
– quimioterapia intraperitoneal, 1131
– radicular espinal, 529-530
– relacionado dispositivo intrauterino (DIU), 305
– – tumores, niños, 1161-1164
– simulación, 244
– somático profundo, 639-651
– – – dolor articulaciones/músculos, 639
– – – – enfermedades articulares/musculares, 639-640
– – – efectos eferentes sistema nervioso, 649
– – – inervación articulación/músculo, 640
– – – mecanosensibilidad fibras aferentes articulares/musculares, 640-643
– – – neuronas medulares, 645-648
– – – – supramedulares, 648-649
– – – quimiosensibilidad fibras aferentes articulares/musculares, 643-645
– tónico, 182
– torácico, 759-774
– – aneurismas aórticos, 772
– – angina pecho, 760-763, 782
– – – – clasificación, 765
– – – – diferencias sexo, 771
– – – – dolor hematoma, 766
– – – – efectos aturdimiento, 766-767
– – – – – depresión, 766-767
– – – – – hibernación, 766-767
– – – – espasmódica, 765
– – – – estimulación médula espinal, 582, 586-587
– – – – evolución histórica, 760-761
– – – – inestable, 767
– – – – manifestaciones clínicas, 764-769
– – – – mixta, 764-765
– – – – reposo, 766
– – – – TENS, 601
– – – – transitoria, 766
– – atípico, terapia congnitivo-conductual, 354
– – cascada isquémica, 763
– – dolor esofágico, 771-772
– – duración, 759
– – epidemiología, 1241
– – factores agravantes/precipitantes, 760
– – intensidad/características, 759-760
– – isquemia miocárdica, 761-763
– – – – agentes causantes, 762
– – – – dolor origen desconocido, 771
– – – – silente, 768
– – – – tratamiento, 770-771
– – localización, 760
– – nocicepción cardíaca, 763
– – pacientes, 759-760
– – producido 5-fluorouracilo, 1132
– – pulmones, 772
– total, 1193
– trombosis aguda, 1134
– urogenital, 801-816
– – síndromes crónicos específicos hombres, orquialgia, 814
– – – – – – prostatodinia, 814
– – – – – mujeres, adherencias, 811-812
– – – – – – dismenorrea, 811
– – – – – – dolor normal, 811
– – – – – – – ovárico, 812
– – – – – – – pélvico crónico sin patología, 812
– – – – – – endometriosis, 812

Dolor urogenital, síndromes crónicos específicos mujeres, vulvodinia, 813-814
– – – dolor agudo/recidivante, dolor/síntomas relacionados cáncer, 807
– – – – – infecciosos/alteraciones estructurales, 808
– – – – – urolitiasis, 807-808
– – – – tracto urinario crónico, cistitis intersticial, 808-810
– – – – – – – enfermedad riñón poliquístico, 810-811
– – – – – – – síndrome hematuria/dolor flanco, 810
– – – – – – – uretral, 810
– – valoración clínica, características generales, 801-803
– – – – etiología no urogenital, 802
– – – – evaluación dolor urogenital, 805-807
– – – – organización procesos sensitivos urogenitales, 803-805
– – – – provocación experimental sensaciones urogenitales, 805
– visceral, 741-758, 1145-1146
– – activación cortical, 113
– – bases estructurales, 741-746
– – – – densidad inervación visceral, 744
– – – – fibras aferentes viscerales/estructuras terminales receptivas, 743-744
– – – – hipersensibilidad visceral, 753-755
– – – – inervación sensitiva visceral, 741-743
– – – – neuroquímica aferentes viscerales, 744-745
– – – – procesamiento central nocicepción visceral, 745-746
– – – funcionales, 746-750
– – – – mecanorreceptores viscerales, 748
– – – – quimiosensibilidad/quimionocicepción, 748-750
– – bloqueo nervio simpático, 524-525
– – dolor cáncer ovárico, 1146
– – – – pulmón, 1146
– – – perineal maligno, 1146
– – excitabilidad neuronas aferentes viscerales, 750-753
– – lesión médula espinal, 1073
– – obstrucción intestinal crónica, 1145-1146
– – – uréter, 1146
– – síndrome distensión hepática, 1145
– – – dolor suprarrenal, 1146
– – – retroperitoneal línea media, 1145
– – síndromes dolorosos nociceptivos paraneoplásicos, 1146
Dolorímetro, 278
Domperidona, 798
Dopamina, 119
– sistemas receptores asta dorsal médula, 395
– – – moduladores supraespinal, 403
Dosulepina, 495
– artritis, 497
Dotiepina, 881
Doxepina, 495
– cefalea tensional, 907
– dolor neuropático, 501
– reacciones adversas, 504
DRASIC, 16, 44
DREAM, 94
DREZ. *Ver* Ablación zona entrada raíz dorsal
Duloxetina, 556

E

Efecto nocebo, 374
Efectos adversos, antidepresivos, 504-507
– – – tricíclicos, 504-505
– – estudios terapéuticos, 435
– – opioides, 461-464
– eferentes, 649
Eficacia fármacos, diferencias sexuales, 1217-1218
– – – – fuentes farmacológicas, 1225
– – – – registro fármacos adversos, 1225-1226
Eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, 693
– hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, 693
– – diferencias género, 1220
– hipotalámico-hipófisis-suprarrenal, 136, 209
– hipotalámico-hormona crecimiento hipofisaria, 693-694
Ejercicio, 351-352
– dolor lumbar, 720, 722
– síndrome fibromialgia, 695
Ejercicios espalda, 718, 719
Electroencefalografía (EEG), 107, 108, 284
– – dolor lumbar, 253
Electrogénesis, 931
Electrogénesis ectópica, 931
Electromiograma (EMG), 283, 1005-1006
Eletriptán, 880, 881
Eliminadores radicales libres, 1048
Embarazo ectópico, 777
EMG. *Ver* Electromiograma (EMG)
Emoción ampliada dolor, 262
Emparejamiento simpático-sensitivo, 934
Empiema pulmonar, 782
Encefalinas, 443, 640
Endocanabinoides, 130, 535-540. *Ver también* Canabinoides
– 2-araquidonilglicerol, 538-539
– anandamida, 536-538
– función fisiológica, 539-540
Endoftalmitis, 918
Endometriosis, 812
Endomorfina-1, 128, 129
Endomorfina-2, 128, 129
Endopeptidasa neutra, 443
Beta-endorfina, 128, 129
Endotoxina, 210, 211
Enfermedad Addison, 782
– Alzheimer, 171
– arteria coronaria, 1215
– articular degenerativa. *Ver* Artrosis
– celíaca, 778
– Charcot-Marie-Tooth, 1215
– Crohn, 171, 778
– De Quervain muñeca, 728
– fingida, 244
– glándulas salivales, 1031
– injerto contra huésped, 1158
– odontológica, 1031
– pancreática, 1215
– Parkinson, 1100
– reflujo, 780
– renal poliquística, 810-811
– superficie ocular, 917
– Tangier, 1010
Enfermedades neurodegenerativas, niños, 1166-1167
Enteritis inducida radiación aguda, 1133
Enterocolitis infecciosa, 776
– tuberculosa, 781
Entesis, 677
Entrenamiento espalda, 718, 719, 720, 721
– habilidades comunicación, 351
Epicondilitis lateral (codo tenista), 728
Epidemiología dolor, 1231-1246
– – etiología, 1232
– – existencia, 1231-1232
– – síndromes dolor regional, 1232-1243
– – – – – cefalea, 1233-1234
– – – – – dolor abdominal, 1239-1240
– – – – – – musculoesquelético, 1234-1239
– – – – – – orofacial, 1240-1241
– – – – – – torácico no cardíaco, 1241
Epilepsia, síndrome dolor central, 1100-1101
Ergotamina, 881
Eritema nodular, 787
Eritermalgia, 1017
– hereditaria, 42
Eritromelalgia, 1017
Escala diferencial descriptores, 305-306
– discapacidad Roland-Morris, 321
– Likert, 426
– visual analógica (EVA), 276-277, 296-297
– – – – estudios terapéuticos, 425-426
– – – – niños, 312
Escalada analgésica, 1172-1178
Escalas alivio dolor, 657
– categorías verbales, 280
– categóricas, 425-426
– puntuación categorías, 312
– – dolor, 296-297
– – – escala visual analógica (EVA), 276-277, 296-297
– – – escalas puntuación verbales/numéricas, 296
– – – inconvenientes, 297
– – numérica, 312-313
– susceptibilidad hipnótica, 336
Esclerosis múltiple, 1060
– – características dolor, 1098-1099
– – epidemiología, 1098
– – prevalencia sexo, 1215
– – síndrome dolor central, 1098-1100
– – síntomas neurológicos, 1098-1099
– – tratamiento, 1099-1100
Escopolamina, 826
Escrutinio central, 625-626
Esofagitis, 1215
– reflujo erosivo, 778
Esófago cascanueces, 772, 780
Espasmo esofágico, 780
Espiritualidad, 324
Esplenomegalia, 1185
Espondilitis, 703, 705-706
– acromegálica, 706
– anquilosante, 705, 787
Espondilolistesis degenerativa, 709-710
Espondilosis cervical, 1059
– lumbar, 1059
Esprúe tropical, 778
Estabilización membrana, 946-947
Establecimiento objetivos, 633
Estado ánimo, 325
– – medidas multidimensionales, 325-326
– – trastornos, 238-239
– emocional, 120
– migrañoso, 866
Estados dolor clínico, actividad cerebral, 113-118
Esteatorrea, 787
Estenosis cervical, 704
– lumbar, 704
– vertebral, 704, 708-709
Estesiómetro Cochet-Bonnet, 915, 921
Estimulación corteza motora, 592-594
– – – efectos adversos/complicaciones, 593-594
– – – implantación, 592-593
– – – mecanismos fisiológicos, 592
– – – resultados clínicos, 593
– – – selección pacientes, 592
– eléctrica, 272, 577-597
– – campos magnéticos, 588
– – intracraneal, 588-594
– – – corteza motora, 592-594
– – – intracerebral, 589-592
– – – introducción, 588-589
– – médula espinal, 578-588
– – – – antecedentes, 578
– – – – complicaciones/efectos adversos, 587-588
– – – – coste-eficacia, 588
– – – – evaluación preoperatoria, 582
– – – – – resultados, 582-583
– – – – mecanismos fisiológicos, 580-582
– – – – resultados, 583-587
– – – – técnica, 578-580
– intracerebral, 589-592
– – aplicaciones clínicas, 589-590
– – estimulación periventricular/periacueductal, 589
– – – talámica sensitiva, 589
– – resultados clínicos, 591
– – técnica implantación, 590-591
– intracraneal, 588-594
– – corteza motora, 592-594
– – intracerebral, 589-592
– – introducción, 588-589
– médula espinal, 578-588
– – – angina pecho, 582, 586-587
– – – complicaciones/efectos adversos, 587-588
– – – coste-eficacia, 588
– – – daño médula espinal, 1080
– – – dolor isquémico extremidad, 581-582
– – – – neuropático, 581, 583-585
– – – evaluación preoperatoria, 582
– – – – resultados, 582-583
– – – introducción, 578
– – – isquemia periférica extremidades, 585
– – – lesión raíz medular, 584-585
– – – lesiones médula espinal, 585

Estimulación médula espinal, lesiones plexo nervioso, 585
– – – mecanismos fisiológicos, 580-582
– – – neuralgia postherpética, 584
– – – neuropatía diabética, 584
– – – resultados, 583-587
– – – síndrome dolor postamputación, 584
– – – – regional complejo, 582, 583-584
– – – técnica, 578-580
– – – – implantación, 578-579
– – – – electrodo, 579-580
– – – – régimen estimulación, 580
– nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), 92, 283, 289, 429, 577, 599-602. *Ver también* Estimulación eléctrica
– – – – angina pecho, 601
– – – – artritis, 601-602
– – – – aspectos técnicos/prácticos, 599
– – – – contraindicaciones, 602
– – – – dismenorrea, 601
– – – – dolor cáncer, 1180
– – – – – crónico, 601-602
– – – – – inflamatorio/nociceptivo agudo, 600-601
– – – – – – angina pecho, 601
– – – – – – dismenorrea, 601
– – – – – – dolor orofacial, 600
– – – – – – – parto, 601
– – – – – – – postoperatorio, 600-601
– – – – – – crónico, 601-602
– – – – – – lumbar, 721
– – – – – – neuropático, 602
– – – – – – orofacial, 600
– – – – – – parto, 601
– – – – – – postoperatorio, 600-601, 660, 662
– – – – – efectividad clínica, 600
– – – – – inflamación, 601-602
– – – – – lesión médula espinal, 1080
– – – – – mecanismos acción, 599-600
– – – – – respuesta, factor predictivo, 582
– – – – – síndrome dolor regional complejo, 1049
– periventricular/periacueductal, 589
– talámica sensitiva, 589
Estimulantes psicomotores, 408
Estímulo condicionado, 252
– no condicionado, 252
Estímulos amenaza, 136-137
– calóricos, hiperalgesia, 14
– – – sensibilización periférica, 14-15
– físicos, detección, 36-40
– – – mecanosensibilidad, 38-40
– – – termosensibilidad, 36-38
– mecánicos controlados, 11-12
– nocivos remotos, 135-136
– – supraumbral, 1204
– químicos, 44-45
Estrategias afrontamiento, 246, 247, 322-323
– – cognitivas, 351
– – dolor, 322-323
– – – niños, 318
Estreñimiento, 1215
Estrés, 218
– diferencias género, 1220-1221
– dolor abdominal, 786-787
Estructura corporal, 1219-1220
Estudios animales, 177-187
– – canabinoides, 543
– – dolor neuropático, 953-954
– – – tónico después desaferenciación, 182
– – estructura frente a función, 177-178
– – estudios operativos, 184
– – ética, 184
– – funciones estímulo-respuesta, 179
– – genética, correlaciones, 166
– – – diferencias cualitativas entre cepas, 166-167
– – – estudios mapas QTL, 167-168
– – – herencia dolor, 166
– – – inyección oligonucleótidos antisentido, 164
– – – perfil expresión génica con micromatrices, 165
– – – ratones transgénicos *knockout*, 162, 163-164
– – – reproducción selectiva, 164-165
– – información aferente/reflejos nociceptivos, 178-179
Estudios animales, modulación nivel espinal, 179-180
– – pruebas reflejos, 183, 185-186
– – respuestas mediadas médula espinal/tronco cerebral/cerebro, 180-182
– – semántica, 186
– – sensaciones dolorosas/reflejos espinales, 179
– asociación, 170-171
– – elección fenotipo dolor, 172-173
– – priorización genes candidatos, 173-174
– – tamaño muestra, 171-172
– clínicos controlados/aleatorizados, 429
– – – canabinoides, 546-547
– cohorte, 1234
– condicionamiento, 372
– control casos, 1234
– dolor, animales, 177-187
– – – dolor tónico después desaferenciación, 183
– – – estructura frente a función, 177-178
– – – estudios operativos, 184
– – – ética, 184
– – – funciones estímulo-respuesta, 179
– – – información aferente/reflejos nociceptivos, 178-179
– – – modulación nivel espinal, 179-180
– – – pruebas reflejos, 183, 185-186
– – – respuestas medidas médula espinal/tronco cerebral/cerebro, 180-182
– – – semántica, 186
– – – sensaciones dolorosas/reflejos espinales, 179
– – ser humano, 271-294
– – – – estimulación experimental dolor, 271-272
– – – – – – – calor, 271-272
– – – – – – – electricidad, 272
– – – – – – – frío, 272
– – – – – – – isquemia, 272
– – – – – – – presión mecánica, 272
– – – – – – – química, 272
– – – – evaluación eficacia analgésica, 288-290
– – – – medidas no verbales, 281-287
– – – – métodos estimulación, 272-273
– – – – psicofísica dolor, 273-281
– – – – – – dimensión única, 274-279
– – – – – – intensidad sensitiva/disconfort, 280
– – – – – – múltiples dimensiones dolor, 280
– – – – – – sexo/raza, 279-280
– – – – – – umbral/tolerancia, 273-274
– gemelos, 169-170
– reflejos, 183
Etanercept, 681
Etclorvinol, 826
Etinamato, 826
Etiología dolor, 1232
Etodolaco, 852
Etoricoxib, 475, 480
– artritis reumatoide, 682
– NNT, 484
European Quality of Life Instrument, 331
Evaluación dolor pacientes adultos, 295-308
– – – – cuestionario dolor McGill, 227, 234, 280-281, 297-303
– – – – escala diferencial descriptores, 305-306
– – – – escalas puntuación dolor, 296-297
– – – – experiencia dolor, 295
– – – – – – multidimensional, 304-305
– – – – lenguaje dolor, 295-296
– – – – procedimientos conductuales, 306
– – – pediátricos, 309-319
– – – – estrategias medición, 311-317
– – – – medición afrontamiento, 318
– – – – – dolor, 309-311
– – – – recomendaciones/directrices, 317-318
– – – – tratamiento dolor, 318
Exacerbación tumoral factor liberación hormona luteinizante, 1132
Expectativa respuesta, 373
Experiencia dolor, 295
– – multidimensional, 304-305
Exploración autonómica, 1045
Exposición gradual, 633
Extravasación, 27
Extremidad inferior, bloqueos nervios, 523
Extremidad inferior, dolor, 1237-1239
– superior, bloqueos nervios, 523
– – dolor, 1234-1235
Extroversión, 262

F

Faces Pain Scale, 312
Facilitación descendente, 965-966
Factor activador plaquetas (PAF), 17
– crecimiento nervioso (NGF), 8, 16, 19, 36, 45, 226. *Ver también* Factores neurotróficos
– – – – acciones biológicas, 58-60
– – – – efectos expresión genética, 60
– – – – hiperalgesia, 215
– – – – mediador inflamatorio, 61-62
– – – – papel desarrollo, 58
– necrosis tumoral, 16, 17, 97, 211
– neurotrófico derivado cerebro (BDNF), 8, 62-65, 99, 384
Factores biomédicos, 628-629
– cognitivos, 244-250
– – atención, 248-249
– – catastrofismo, 247-248
– – creencias sobre dolor, 245-246
– – estrategias afrontamiento, 246, 247
– – memoria dolor, 249-250
– – propia eficacia, 246
– – síndrome fibromialgia, 690
– crecimiento, dolor, 1133
– estilo vida, diferencias género, 1223-1224
– – – dolor abdominal, 787
– neurotróficos, 56-66
– – acciones biológicas NGF, 58-60
– – efectos neuroprotectores, 60-61
– – estados dolor persistente, 62
– – familia neurotrofinas, 56
– – papel funcional NGF, 62
– – – NGF desarrollo, 57-58
– – receptores neurotrofinas, 56-57
– psicosociales, 625-627
– psiquiátricos, influencia experiencia dolor, 261-262
– sociales, influencia experiencia dolor, 261-262
Faringitis, 13
Farmacología central transmisión nociceptiva, 378-421
– – – – componentes afectivos conducta dolorosa, 404-408
– – – – – – – – clases fármacos, 406-408
– – – – – – – – interacción afecto/señal aferente, 406
– – – – – – – – papel afecto, 404
– – – – – – – – sustratos neurales, 405-406
– – – – interacciones conexiones medulares/supraespinales, alteraciones procesamiento aferente, 403-404
– – – – – supraespinales-espinales, regulación conducta dolorosa, 403
– – – – modulación codificación actividad provocada estímulo aferente, 386
– – – – sistemas receptores asta dorsal médula, 386-399
– – – – – – – – – acción medular analgésicos primates, 399
– – – – – – – – – facilitación eficacia excitatoria estímulo aferente primario, 388-389
– – – – – – – – – modulación excitación neuronas asta dorsal provocada estímulo aferente, 386-390
– – – – – – – – – supresión eficacia excitatoria estímulo aferente primario, 393-398
– – – – – – moduladores aferente primario, 380-385
– – – – – – – – – efectos postsinápticos, 383-385
– – – – – – – – – sinapsis primer orden, 380
– – – – – – – – – transmisores aferentes, 380-384
– – – – – – – supraespinales, 399-403
– – – – – – – – adenosina, 403
– – – – – – – – canabinoides, 404
– – – – – – – – dopamina, 403
– – – – – – – – histamina, 403
– – – – – – – – neurotensina, 403
– – – – – – – – sistema receptores opioides, 400-403
– – – – vías aferentes ascendentes, 385-386
– – – – – – – agonistas/antagonistas transmisor inyectados focalmente, 386
– – – – – – – efectos postsinápticos, neuronas proyección, 385
– – – – – – – neurona espinal eferente, 385

Farmacología central, transmisión nociceptiva, vías aferentes ascendentes, transmisores sistema sensitivo ascendente, 385-386
Fármacos anticonvulsivos, 511-518
– – ácido valproico, 516-517
– – carbamazepina, 513
– – diferencias sexuales, 1218
– – dolor cáncer, 1179-1180
– – – postoperatorio, 659
– – – tumores, 1164
– – fenitoína, 512-513
– – gabapentina, 515-516
– – lamotrigina, 513-514
– – lesión médula espinal, 1079
– – niños, 1164
– – oxcarbazepina, 514
– – pregabalina, 516
– – síndrome dolor central, 1094
– – – fibromialgia, 696
– – topiramato, 514
– antiinflamatorios no esteroideos (AINE). *Ver* AINE
– antirreumatoides modificadores enfermedad, 681
– estabilización membrana, 947
Fatiga, 4, 5, 11
– manejo, 697
– síndrome fibromialgia, 691
Felbinaco tópico, 486
Fenacetina, 479
Fenazocina, 1177
Fenazona, 475, 479-480
Fenilefrina, 29
Fenitoína, 512-513
Fenol, 522
Fenómeno Raynaud, 1147
– – prevalencia sexo, 1215
Fenoprofeno, 478
Fenotiazinas, 1179
Fentanilo, 118, 456, 458
– analgesia epidural, 528
– – obstétrica, 827, 829, 830
– cuidados paliativos, 1194
– dolor cáncer, 1162, 1176
– intranasal, 460
– niños, 1162
– subcutáneo, 460
– sublingual, 460
– transdérmico, 460
Fentolamina, 29
Fibras A, 3, 4, 6
– – alfa, 38
– – alfa/beta, 36
– – beta, 38
– – – sensibilización central, 935-936
– – delta, 36, 38
– – dolor agudo, 11-12
– – – por calor, 10-11
– – expansión campo receptivo, 15-16
– – respuesta calor, 7
– aferentes articulares, mecanosensibilidad, 640-642
– – – quimiosensibilidad, 643-645
– – – terminación médula espinal, 645
– – musculares, mecanosensibilidad, 642-643
– – – quimiosensibilidad, 643-645
– – – terminación médula espinal, 645
– – músculos/vísceras, 77-78
– – nociceptivas amielínicas, 76-77
– – – mielínicas, 76
– – receptores asociados, 78-79
– – ultraestructura terminales, 79-80
– – viscerales, 743-744
– – – densidad, 744
– – – estructuras terminales receptivas, 743-744
– – – excitabilidad, 750-753
– – – neuroquímica, 744-745
– – – quimionocicepción, 748-750
– – – quimiosensibilidad, 748-750
– C, 3, 4-6, 36, 38, 45, 221
– – acoplamiento, 8
– – dolor calor, 9
Fibras C, dolor por presión tónica, 12
– calor, 3, 9
– frío, 12
– pruriginosas, 221
– sensibles histamina, 221
– tacto, 27
Fibromialgia, 272, 273, 278, 285, 787
– antidepresivos, 497
– epidemiología, 1241-1243
– estudios asociación, 170
– terapia cognitivo-conductual, 354
Fibrosis epidural, 1063-1064
– quística, 1166
Filamentos Von Frey, 15, 21, 23
Filamina, 441
Fisiología AMPA, 381-382
– kainato, 382
– orgánica, 1219-1220
Fisioterapia, 621-635
– cefalea tensional, 908
– control dolor, 632-633
– diferencias género, 1218
– dolor lumbar, 708
– estrategia tratamiento integrado, 627-631
– – – – alteraciones físicas, 631
– – – – buena forma física, 631
– – – – capacidades actividad/restricciones participación, 630-631
– – – – dolor, 632
– – – – factores biomédicos, 628-629
– función/deterioro, 623-625
– integración cerebro/factores psicosociales, 625-627
– – mecanismos dolor, 622-623
– intervenciones cognitivo-conductuales, 633
– respuesta dolor/terapia pasiva, 621-622
– síndrome dolor regional complejo, 1049
– tratamientos/control dolor, 632
Flebitis, 1131
Flecainida, 1107
Flubiprofeno, 472, 478
Flufenazina, 495
– neuralgia postherpética, 499
Flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr), 114
Flunarizina, 881
Fluoxetina, 494, 495
– cefalea, 497, 498
– fibromialgia, 497
– lumbalgia, 498
– neuralgia postherpética, 499
– neuropatía diabética, 500
– reacciones adversas, 504
Fluvoxamina, 495
– dolor crónico, 498
– reacciones adversas, 504
Fonofobia, 863, 869
Forma física, buena, 631
Formación reticular, 194
– – mesencefálica, receptores opioides, 400
– – pontomedular, 126
Fosfatasa ácida fluoruro-resistente, 7, 8
Fosfatidilinositol difosfato, 45
Fosfolipasa A_2, 1064
Fosforilación, 392
Fotofobia, 863, 869
Fractura odontoides, 1135
Frecuencia cardíaca, 316
Frío, 38, 272
Frovatriptán, 880, 881
Función psicosocial, medidas específicas, 325-327
– – – – ansiedad, 327
– – – – depresión, 326-327
– – – – estado ánimo, 325
– – – – medidas multidimensionales estado ánimo, 325-326
Funcionalismo físico, medidas autorregistro, 327-330
– – – – Brief Pain Inventory-interference Scale, 327-328
– – – – Pain Disability Index, 328
– – – – Sickness Impact Profile, 328
– – – – West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory and Multidimensional Pain Inventory, 328, 330
Funcionalismo físico, medidas específicas, conductas dolor, 330
– – – – sueño, 330
– – – observacionales, 330
Funcionamiento psicosocial, medidas generales, 324-325
– – – – Minnesota Multiphasic Personality Inventory, 325
– – – – Sickness Impact Profile, 325
– – – – West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory, 324-325
Funciones estímulo-respuesta, 179
Fusión espinal, 710

G
GABA, 94, 101
– conducta, 397
– fisiología, 396-397
– -miméticos, 101
– receptores, 19-20, 86
– sistemas receptores asta dorsal médula, 395-398
Gabapentina, 494, 513-516
– cefalalgia autónoma trigémino, 883
– cefalea racimos, 887
– dolor fantasma, 991-992
– – miembro fantasma, 515-516
– – neuropatía mixto, 516
– – neuropático, 1107
– – posmastectomía, 516
– – postoperatorio, 659, 663
– migraña, 881
– neuralgia postherpética, 515, 1106
– neuropatía diabética, 515, 1106
– niños, 1160
– NNT, 503
– síndrome dolor regional complejo, 515, 1048
– – Guillain-Barré, 515
Galanina, 384, 640
– conducta, 384
– fisiología, 384
– quimiosensibilidad fibras aferentes articulares/musculares, 644
– receptores, 384
– sistema transmisor, 384
Gammagrafía ósea, 1135
Ganglio raíz dorsal (GRD), 36, 744, 751, 753
– – – – cuerpo neuronas, 976
– – – – disparo espontáneo ectópico, 932
– – – – expresión génica, 971-972, 976-977
– – – – mecanosensibilidad, 932
Ganglios basales, 178, 199
– Gasser, cirugía, 1033
– – inyección percutánea retrogasseriana glicerol, 1033
– – microcompresión, 1033-1034
Gastroenteritis eosinofílica, 778
General Hospital Questionnaire, 326
Generalización, exceso, 348
Genes candidatos, 173-174
– dolor, 168
Genética, 161-176
– cefalea tensional, 904
– estudios humanos, 168-175
– – – búsqueda todo genoma/genes candidatos, 170-171
– – – elección fenotipo dolor, 172-173
– – – estudios asociación genética, 171-175
– – – – heredabilidad gemelos, 169-180
– – – genes enfermedad frente a genes dolor, 168
– – – priorización genes candidatos, 173-174
– – – trastornos mendelianos frente a trastornos genéticos complejos, 168
– – ratones, correlaciones genéticas, 166
– – – diferencias cualitativas entre cepas, 166-167
– – – estudios mapas QTL, 167-168
– – – herencia dolor, 166
– – – inyección oligonucleótidos antisentido, 164
– – – perfil expresión génica con micromatrices, 165
– – – ratones transgénicos *knockout*, 162, 163-164
– – – reproducción selectiva, 164-165
– experiencia/tratamiento dolor, diferencias sexuales, 1219
– síndrome dolor regional complejo, 1040
Ginecomastia posquimioterapia, 1132
– relacionada tumores, 1146

Girectomía, 567, 571
Glaucoma, 918, 1031
Glicina, 94, 134
– conducta, 397
– fisiología, 396-397
– receptores, 86
– sistemas receptores asta dorsal médula, 395-397
Glucocorticoides, 522
– dolor postoperatorio, 660
Glucopirronio, 1193
Glutamato, 381, 385
– conducta, 395
– fisiología, 395
– receptores, 18, 86
– – ionotrópicos, 388-389
– – metabotrópicos, 389, 395
– sistemas receptores asta dorsal médula, 388-389, 395
– transportador, 964
Glutetimida, 826
GMP cíclico, mediador inflamatorio, 50-51
Gota, 1215
Grupos apoyo, 695
– células catecolamínicas, 193-194

H
Habilidades refuerzo, 633
Haloperidol, 1193
Helicobacter pylori, 794
Hemicránea continua, 864, 868, 891-893
– – características clínicas, 892
– – diagnóstico, 892-893
– – – diferencial, 892-893
– – manejo, 893
– paroxística, 867, 888-890, 1031
– – características clínicas, 888-889
– – causas, 889
– – crónica, 864, 867
– – – prevalencia sexo, 1215
– – diagnóstico, 888-889
– – episódica, 867
– – manejo, 889-890
– – secundaria, 889
Hemorragia intracraneal, 869
Hepatitis alcohólica, 777
Hepatoma, 779
Herencia dolor, 166
– – estudios gemelos, 169-180
Hernia estrangulada, 777
– núcleo pulposo, 717
Herpes zóster, 782, 870
– – niños, 1159
Hidrato cloral, analgesia obstétrica, 826
Hidrocefalia obstructiva, 1185
Hidrocodona, terapia combinada, 853
Hidromorfona, 456, 459
– analgesia obstétrica, 828, 830
– biodisponibilidad oral, 459
– cuidados paliativos, 1194
– dolor cáncer, 1162, 1176-1177
– dosis analgésica equivalente, 466
– niños, 1162
– subcutánea, 460
Hidroxicloroquina, 681
Hidroxizina, 826
Hipema, 917
Hiperalgesia, 3, 6, 13-14, 27, 116, 128, 136, 182, 250, 639, 927, 1003-1004. *Ver también* Alodinia
– aferentes vagales, 216-218
– catecolaminas, 1003
– citocinas, 209-212
– dinámica, 15
– dolor postoperatorio, 20
– estímulos calóricos, 14, 1003
– – – sensibilización periférica, 14-15
– – fríos, 1004-1005
– – mecánicos, 15-16, 1003-1004
– – – dependiente adrenalina, 215-216
– – – pérdida inhibición central, 16
– – – sensibilización nociceptores, 15-16
Hiperalgesia generada factor crecimiento nervioso (NGF), 215
– mecanismos, 476-477
– modulación neuroendocrina, 215-217
– neuronas simpáticas, 214-215
– pinchazos, 1004
– por presión, 15
– – – cambios, 1004
– – roce, 15, 23-24
– – – mecanismo, 23-24
– – – modelo, 24
– primaria, 13, 14-16
– puntiforme, 23-24, 25, 226
– – modelo, 24-25
– secundaria, 13, 15, 21-25
– – estímulos mecánicos/no calóricos, 21
– – falta propagación sensibilización, 22
– – hiperalgesia por roce/hiperalgesia puntiforme, 23-24
– – mecánica, no estímulos calóricos, 21
– – mecanismos centrales, 22-23
– – no propagación sensibilización, 22
– – prevención bloqueo nervioso, 23
Hipercalcemia, 782
Hipercapnia, 870
Hipercinesis, 226
Hiperemia pericorneal, 917
Hiperhidrosis, 1041
Hiperpatía, 92
Hipersensibilidad, 1092
– táctil progresiva, 15
– visceral, 753-755, 794
Hipertensión arterial, 870
Hipnosis, 92
– dolor parto, 825
– – postoperatorio, 660
– reducción dolor, 329-338
– síndrome intestino irritable, 798
Hipocampo, 128
Hipocondría, 266-267
Hipoestesia, 1092
Hipotálamo, 126, 129, 178, 199, 208
Hipotalamotomía, 567, 571
Hipótesis cicatriz, 263
– ignición, 939
Hipotiroidismo, 870
Hipoxia, 870
Histamina, 13, 16-17
– prurito, 224
– sistemas receptores moduladores supraespinales, 403
Hombres, dolor pélvico, 814-815
– orquialgia, 814
– prostatodinia, 814
Hombro congelado posquirúrgico, 1148
Homeostasia, 209
– teoría adicción, 360-361
– trastornos, cefaleas, 870
Hormonas sexuales esteroideas, 1220
Hospital Anxiety and Depression Scale, 326

I
Ibuprofeno, 288, 472, 478
– artritis, 496
– cefalea tensional, 905
– dolor orofacial, 851
– – postoperatorio, 658
– migraña, 880
– niños, 1160
– NNT, 428, 484
– reacciones adversas, 488, 489
– terapia combinada, 853
– tópico, 486
Ictus, síndrome dolor regional complejo, 1042
Ignorar dolor, 323-324
Imipramina, 289, 494, 495
– artritis, 496
– dolor neuropático, 501
– lumbalgia, 498
– neuropatía diabética, 499, 500
– reacciones adversas, 504
Índice puntuación dolor, 298
Indicios predictivos dolor, 138
Indometacina, 472, 478, 644
– cefalalgia autónoma trigémino, 883
– hemicránea continua, 893
– reacciones adversas, 489
– tópica, 486
Inervación sensitiva ocular, 912-916
– – – anatomía, 912
– – – arquitectura, 912-913
– – – neuronas corneales, 913
– – – – orden superior, 914-915
– – – – sensitivas primarias oculares, 913
– – – sensibilidad ocular, 915, 917, 918
– – – tipos funcionales neuronas, 913-914
Inestabilidad espinal, 705, 709
Infant Pain Behaviour Rating Scale, 314
Infarto esplénico, 777
– migrañoso, 866
– miocardio, 767-768, 782
– pulmonar, 782
Infección, cáncer, 1159
– cefalea, 870
– dolor espinal, 704, 713
Infiltración local, 522-523
Inflamación, 15, 99-100, 639
– alteración mecanosensibilidad, 641-642
– artrosis, 676
– cambios neuronales, 649
– canabinoides, 544-545
– desarrollo respuesta dolor, 153
– hiperexcitabilidad neuronas medulares, 646-648
– modelos preclínicos/clínicos, 655
– mucosa, 792
– neurogénica, 25, 911, 1041-1042
– opioides, 448-450
– papel citocinas, 211
– – sistema nervioso simpático, 20-21, 214-215
– TENS, 601-602
Infliximab, 681
Información aferente, 178-179, 208
Infusión intracisternal, 531
– intratecal, 530
Inhibición, 654
– central, pérdida, 16
– opioide, 135
Inhibidores bomba protones, 491
– – – artrosis, 677
– Cox-1, 681
– Cox-2, 100, 554, 660-661
– – artrosis, 677
– – dolor orofacial, 855
– duales, 443
– recaptación serotonina-noradrenalina (IRSN), 493
– selectivos recaptación serotonina (ISRS), 493, 796
– – – – – síndrome fibromialgia, 696
– – – – – – intestino irritable, 797
Iniciativa bandera amarilla, 629
Inmunoterapia, inducción dolor, 1132-1133
– intravesical, 1131
Inmunoterapia/quimioterapia intravesical, 1131
Inositol trifosfato, 45
Insomnio, síndrome fibromialgia, 690
Intensidad sensitiva/disconfort, 280
Interacciones autónomo-endocrinas-inmunitarias, 207-220
Interleucina-1, 211-212
Interleucina-1β, 136
Interleucina-6, 211
Interleucina-8, 211
Interleucinas, 16, 17, 18, 208, 209-212
– prurito, 225
Interneuronas espinales, 82-86
– – circuitos sinápticos implicación interneuronas, 85-86
– – clasificación, 82-85
– – – interneuronas inhibidoras/excitadoras, 82-83
– – – morfológica, 83-84
– – – neuroquímica, 84-85
– – proyecciones axonales, 82
– – receptores neurotransmisores aminoácidos, 86

Interneuronas espinales, receptores neurotransmisores aminoácidos, receptores GABA/glicina, 86
– – – – – – glutamato, 86
Intestino, lupus, 778, 787
Intoxicación plomo, 782
Introversión, 262
Invaginación, 777
Inventario depresión Beck, 263, 326
Inyección percutánea retrogasseriana glicerol, 1033
Inyecciones superficie carilla articular, 720, 722
Iritis, 918
Isolectina B4, 537
Isquemia, 273
– mesentérica, 781
– miocárdica, 761-763
– – agentes causantes, adenosina, 761-762
– – – – bradicinina, 762
– – – – lactato, 762
– – – – potasio, 762
– – – – sustancia P, 763
– – silente, 768
– – tratamiento, 770-771
– periférica extremidades, 585

J
Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, 317

K
Kalidina, 51
Ketamina, 284, 288-289, 449, 656
– lesión médula espinal, 1078
Ketoprofeno, 472, 478
– cefalea tensional, 905
– dolor orofacial, 852
– reacciones adversas, 489
– tópico, 486
– uso agudo, 487
Ketorolaco, 288, 472
– dolor orofacial, 852
– – postoperatorio, 658
– inyectado, 486
– NNT, 487
– uso agudo, 487

L
Lactato, dolor isquemia miocardio, 762
Láminas Rexed, 73-74
– – células láminas IV-V, 190
– – – – VII-VIII, 190
– – – TST lámina I, 190
– – – – – – termorreceptivas específicas, 190
Lamotrigina, 513-514
– cefalalgia autónoma trigémino, 883
– dolor neuropático mixto, 514
– – postaccidente vascular, 514, 1106
– lesión médula espinal, 514, 1078, 1106
– neuralgia trigémino, 513, 1032, 1106
– neuropatía diabética, 514, 1106
– – VIH, 513-514, 1106
Láser in situ queratomileusis (LASIK), 921
Leer mente, 348
Leflunomida, 681
Lenguaje dolor, 295-296
Lesión avulsión plexos, 615
– constricción crónica, 956-957
– isquémica nervio periférico, 960
– lóbulo frontal, 567
– médula espinal, 615, 1071-1083
– – – aspectos psicológicos dolor, 1075
– – – dolor musculoesquelético, 1072-1073
– – – – neuropático, 961, 1073-1076
– – – – nociceptivo, 1075
– – – – visceral, 1073
– – – evaluación paciente, 1076-1077
– – – factores relacionados dolor, 1071-1072
– – – prevalencia dolor, 1071
– – – procedimientos quirúrgicos, 1080-1081
– – – – – cordectomía, 1081
Lesión médula espinal, procedimientos quirúrgicos, cordotomía, 1081
– – – sensaciones fantasma, 1075
– – – síndrome dolor regional complejo, 1042
– – – taxonomía dolor, 1072
– – – tratamiento, 1077-1081, 1106
– – – – agonistas receptores GABA, 1079
– – – – analgésicos, 1077
– – – – anestésicos locales, 1079
– – – – antagonistas alfa-adrenérgicos, 1077
– – – – – receptores NMDA, 1079
– – – – anticonvulsivos, 1079
– – – – antidepresivos, 1077, 1079
– – – – bloqueo anestésico, 1079-1080
– – – – estimulación cerebro, 1080
– – – – – médula espinal, 1080
– – – – – nerviosa eléctrica transcutánea, 1080
– – – – físico, 1081
– – – – lamotrigina, 514
– – – – psicológico, 1081
– nervios periféricos, 729-731
– – – consecuencias centrales, 971-984
– – – – – canales sodio dependientes voltaje, 975-976
– – – – – cuerpo neuronas GRD, 976
– – – – – diferencias especies, 975
– – – – – dolor cáncer, 977
– – – – – estudios expresión global genes, 973-975
– – – – – expresión génica ganglios raíz dorsal, 971-972, 976-977
– – – – – factores crecimiento clásicos, 975
– – – – – mecanismos, 976
– – – – – metodología, 973
– – – – – paradigma formación terminaciones, 977-978
– – – – – plasticidad médula espinal, 978-981
– por esfuerzos repetitivos (LER), 727-737, 1235
– – – – – definición, 727-728
– – – – – estrategias tratamiento, 732-733
– – – – – factores riesgo postural, 735
– – – – – mecanismos dolor, 728-732
– – – – – – – cambios funcionales, 731
– – – – – – – factores psicológicos/sociológicos, 732
– – – – – – – lesión nervio periférico, 729-731
– – – – – – – neuropático, 732
– – – – – – – tejidos musculoesqueléticos, 729
– – – – – prevención, 733-736
– – – – – rehabilitación/retorno trabajo, 733
– raíz medular, 584-585
Lesiones cerebrales, 287
– pélvicas, 1060
– plexo nervioso, 585
– raíces cervicales superiores, 1056-1057
Leucina-encefalina, 128, 129
Leucotomía, 567
Leucotrienos, 16, 18
Levomepromazina, cuidados paliativos, 1193
Levorfanol, 456
– analgesia obstétrica, 828
– biodisponibilidad oral, 459
– dosis analgésica equivalente, 466
Lidocaína, 289
– bloqueo nervio simpático, 525
– cefalea racimos, 885
– dolor postoperatorio, 662
– lesión médula espinal, 1078
– neuralgia postherpética, 1106
– NNT, 503
– síndrome dolor regional complejo, 1048
Ligadura nervio espinal, 957
Ligandos receptores adenosina, 555
– – serotonina, 556
Limitación actividades, 318
– funcional, 624
Lipopolisacáridos, 210
Litio, cefalalgia autónoma trigémino, 883
– cefalea racimos, 886, 887
L-NAME, 54
Localización dolor, 110-113
Locus cerúleo, 126, 127
– – sustancia gris periacueductal, 404
Lornoxicam, 472, 478
Lugares proyección TST, 191-193
Lumbalgia, 246, 301, 717-726, 1136-1139. *Ver también* Dolor espalda
– acupuntura, 708, 718, 720, 721
– AINE, 708, 718, 719, 721, 722
– analgesia intratecal/epidural, 718, 719, 720
– analgésicos, 718, 719, 720, 721
– antidepresivos, 498, 720, 721
– biorretroalimentación EMG, 720, 721
– clasificación temporal, 702
– conducta dolor, 253
– directrices, 722-725
– dolor lumbar agudo/subagudo, 718-721
– – – crónico, 721-722
– epidemiología, 1235-1237
– espondilítica, 706-707
– esteroides epidurales, 5529
– estimulación médula espinal, 584
– evaluación económica, 722
– fisioterapia, 708
– masaje, 718, 719, 720
– prevención, 717-718
– relajantes musculares, 718, 719, 721, 722
– TENS, 721
– terapia cognitivo-conductual, 354
– – conductual, 718, 719, 720, 721
– tratamiento, 718-722
Lumiracoxib, artritis reumatoide, 682
– NNT, 484
Lupus eritematoso, 1215

M
Macropsia, 864
Magnesio, 662
Malabsorción, 778
Malformación Chiari, 869, 1062
Maniobra presión cricoidea, 830
Manipulación espinal, 719, 721
Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM), 244, 262
Mapa *locus* rasgo cuantitativo (QTL), 165, 167-168
MAPK, 20, 98
Maprotilina, 495
– cefalea tensional, 907
– reacciones adversas, 504
Marcadores moleculares, 6-8
Marcapasos, corriente, 43
Masaje, dolor cáncer, 1180
– – lumbar, 718, 719, 720
Mastocitos, 16-17
Mecanismos dolor, 629
– – periféricos, 235-236
Mecanorreceptores, 3
– desarrollo funcional, 146
– – proyecciones centrales, 146-147
– mielínicos bajo umbral, 76
– viscerales, 746-748
Mecanosensibilidad, 38-40, 933
– cambios inducidos inflamación, 641-642
– fibras aferentes articulares, 640-642
– – – musculares, 642-643
– ganglios raíz dorsal, 932
Meclofenamato sódico, 852
Mediadores específicos dolor, 51-56
– – – ATP/adenosina, 54-55
– – – bradicinina, 51-52
– – – metabolitos ácido araquidónico, 52-53
– – – noradrenalina, 54
– – – óxido nítrico, 54
– – – pH bajo, 55-56
– – – receptores activados proteasa, 53
– – – serotonina, 53-54
– inflamatorios, 16-20, 49-72
– – citocinas/quimiocinas, 65-66
– – factores neurotróficos, 56-66
– – – – acciones biológicas NGF, 58-60
– – – – efectos neuroprotectores, 60-61
– – – – factor neurotrófico derivado cerebro, 62-65
– – – – familia neurotrofinas, 56

Mediadores inflamatorios, factores neurotróficos, papel funcional NGF, 62
– – – – – NGF desarrollo, 58
– – – – receptores neurotrofinas, 56-57
– – mediadores específicos dolor, 51-56
– – – – – ATP/adenosina, 54-55
– – – – – bradicinina, 51-52
– – – – – metabolitos ácido araquidónico, 52-53
– – – – – noradrenalina, 54
– – – – – óxido nítrico, 54
– – – – – pH bajo, 55-56
– – – – – receptores activados proteasa, 53
– – – – – serotonina, 53-54
– – receptores/efectores, 49-51
– – – canales iónicos, 50
– – – óxido nítrico/GMP cíclico, 50-51
– – – receptores acoplados proteína G, 49-50
– – – tirosina cinasas receptor, 50
– – vías señalización intracelular, 51
Medical Outcome Study Short Form (SF-36), 331
Medición conjunta, 277
– funcional, 277
Mediciones temperatura piel, 1045
Medidas autorregistro, 327-330
– – Brief Pain Inventory-interference Scale, 327-328
– – niños, 311-312
– – – escalas análogas visuales, 312
– – – – puntuación categorías, 312
– – – – – numérica, 312-313
– – Pain Disability Index, 328
– – Sickness Impact Profile, 328
– – West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory and Multidimensional Pain Inventory, 328, 330
– biológicas dolor, 315-317
– – – frecuencia cardíaca, 316
– – – oxígeno transcutáneo, 316
– – – respuesta estrés, 316-317
– – – sudoración, 316
– compuestas, 317
– conductuales dolor, 313-315
– específicas, función psicosocial, 325-327
– – – – ansiedad, 327
– – – – depresión, 326-327
– – – – estado ánimo, 325
– – – – – – medidas multidimensionales, 325-326
– – funcionalismo físico, conductas dolor, 330
– – – – sueño, 330
– fisiológicas dolor, 282-287
– – – EEG espontáneo, 285
– – – imágenes cerebro, 287
– – – lesiones cerebrales, 287
– – – métodos magnéticos, 285
– – – microneurografía, 282
– – – potenciales corticales evocados, 284-285
– – – procesado supraespinal, 284
– – – reflejos espinales, 282-283
– – – registros fisiológicos/estimulación estructuras cerebrales, 285-286
– no verbales dolor, 281-287
– – – – comportamentales, 282
– – – – fisiológicas, 282-287
– – – – – EEG espontáneo, 285
– – – – – imágenes cerebro, 287
– – – – – lesiones cerebrales, 287
– – – – – métodos magnéticos, 285
– – – – – microneurografía, 282
– – – – – potenciales corticales evocados, 284-285
– – – – – procesado supraespinal, 284
– – – – – reflejos espinales, 283-284
– – – – – registros fisiológicos/estimulación estructuras cerebrales, 285-286
– – – – niños, 313
– observacionales, 330
Médula espinal, efectos canabinoides, 541-542
– – estimulación eléctrica, 578-588
– – – – complicaciones/efectos adversos, 587-588
– – – – coste-eficacia, 588
– – – – evaluación preoperatoria, 582
– – – – – resultados, 582-583
Médula espinal, estimulación eléctrica, introducción, 578
– – – – mecanismos fisiológicos, 580-582
– – – – resultados, 583-587
– – – – técnica, 578-580
– – interacciones troncoencéfalo, 403-404
– rostroventral (MVR), 446
MELAS, 869
Melatonina, 887
Meloxicam, 472, 478
Memantina, 992
Memoria dolor, 249-250, 1089
Mepazina, 826
Meperidina (petidina), 456, 459
– – analgesia obstétrica, 827, 828, 830
– – biodisponibilidad oral, 459
– – dolor postoperatorio, 658
– – – tumor, 1162
– – dosis analgésica equivalente, 466
– – niños, 1162
– – NNT, 487
– – subcutánea, 460
Meprobamato, 826
Meptazinol, 1173
Mesencefalotomía, 617-618
Metabolitos ácido araquidónico, 52-53
– – – productos lipoxigenasa, 53
– – – prostaglandinas, 52-53
Metadona, 456, 458
– analgesia obstétrica, 828, 830
– biodisponibilidad oral, 459
– dolor cáncer, 1162, 1176
– dosis analgésica equivalente, 466
– neuralgia postherpética, 499
– subcutánea, 460
Metamorfopsia, 864
Metandamida, 540
Metástasis acrales, 1139
– base cráneo, 1140-1141
– leptomenínges, 1140
Metilsalicilato, 677
Metionina-encefalina, 128, 129
Metisergida, cefalalgia autónoma trigémino, 883
– cefalea racimos, 886
– migraña, 881
Metoclopramida, 798
– cuidados paliativos, 1193
Método adaptación, 272
– categorías sucesivas, 276
– elección forzada entre dos alternativas (2AFC), 275
– estimación magnitud, 276
– estímulo constante, 274
– estudio terapéutico, 425-435
– – – control con placebo, 430
– – – diseño/validez estudios, 428-431
– – – – – auditoría, 430
– – – – – diseño n 1, 430
– – – – – diseños estudios particulares, 429-430
– – – – – doble ciego, 429
– – – – – estudios clínicos controlados aleatorios, 429
– – – – – grupos paralelos/cruzados, 429
– – – – – problemas diseño estudios, 430-431
– – – efectos adversos, 435
– – – evaluación validez, 434-435
– – – inclusión enriquecida, 434
– – – medida dolor, 425-428
– – – – – análisis resultados, 427
– – – – – diferencia, 426
– – – – – escalas análogas visuales/categóricas, 425-426
– – – – – estudios larga duración, 427
– – – – – limitación dolor inicial moderado/grave, 426-427
– – – – – variables diferentes dolor, 427-428
– – – modelos dolor, 434
– – – tamaño muestra, 431-433
– – – – – fuente variabilidad tasa eventos, 432
– – – – – implicaciones variabilidad tasa eventos, 431-432
– – – – – investigación variabilidad, 433
– intervalos igual aparición, 276
– límites, 274
– Marstock, 274-275
Metodología refleja, 283-284
Métodos dependientes estímulo, 277-278
– estimulación, 272-273
Metotrexato, 681
Mexiletina, 495
– dolor neuropático, 501
– lesión médula espinal, 1078
Mialgia inducida taxol, 1132
– suelo pélvico, 1149
Mianserina, 495, 505
– cefalea, 497
– – tensional, 907
– neuralgia postherpética, 499
– neuropatía diabética, 500
Microglía, 91, 101-103
Micromatrices, 165
Micropsia, 864
Midazolam, 1193
Miedo, 236
– muerte inminente, 1192-1193
Mieloma, 1015
Mielopatía crónica por radiación, 1149
Mielotomía línea media, 616-617
Migralepsia, 866
Migraña, 114, 285, 863-866, 878-882. *Ver también* Cefalea
– abdominal, 782, 865
– complicaciones, 865-866
– con aura, 864-865
– crónica, 879
– diagnóstico, 878-879
– estudios asociación, 170
– hemipléjica esporádica, 865
– – familiar, 864
– manejo, 879-882
– – ataque agudo, 881-882
– – no farmacológico, 879
– – preventivo, 879-880
– oftalmopléjica, 870, 1031
– prevalencia sexo, 1215
– probable, 866
– retiniana, 865
– sin aura, 863
– síndromes periódicos infancia, 865
– tipo basilar, 865
– transformada, 871
– valoración incapacidad, 879
Milnaciprán, 556
Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), 244, 325
Misoprostol, 491
– artrosis, 677
6MNA, 472
Modelo bidireccional Simmonds, 624
– biopsicosocial, 627
– lesión nervio respetado, 957-958
– organismo maduro, 625-627, 630
Modelos animales dolor, 175-185
– dolor, 434
– incisión, 655
– neuropatía, agentes quimioterapéuticos, 959
Modificación, 654
Modulación dolor, 118-120
– – sistema nervioso central, 125-142
– psicológica dolor, 119-120
– – – anticipación, 120
– – – atención/distracción, 119
– – – estado emocional, 120
– – – sugestión hipnótica, 119-120
Modulador antagonista elemento regulador flujo (DREAM). *Ver* DREAM
Mononeuropatía diabética, 1019-1020
– dolorosa, 1144
Mononeuropatías/neuropatías múltiples, 1017-1022
– – mononeuropatía diabética/amiotrofia. *Ver también* Neuropatía diabética
– – – dolorosa, 1144
– – neuralgia postherpética. *Ver* Neuralgia postherpética
– – neuropatías atrapamiento, 1020
– – – vasculíticas/isquémicas, 1020
– – plexopatía radiación/carcinomatosis, 1022

Mononeuropatías/neuropatías múltiples, traumáticas, 999
– – tumores nervios periféricos, 1022
Morfina, 456, 457-458. *Ver también* Opioides
– analgesia obstétrica, 827, 828, 830
– biodisponibilidad oral, 459
– cuidados paliativos, 1194
– dolor cáncer, 1162, 1174-1175
– – postoperatorio, 658
– dosis analgésica equivalente, 466
– efectos secundarios, 1174-1175
– lesión médula espinal, 1078
– liberación controlada, 1175
– metabolitos, 449
– neuralgia postherpética, 499
– niños, 1162
– NNT, 428, 458, 484, 487
– resistencia, 1175-1176
– subcutánea, 460
– titulación dosis, 1174
– toxicidad, 1175
Motilidad gastrointestinal, 791-792
Movimiento pasivo ilusorio, 337
Mucosa oral, inflamación, 845-846
Mucositis, 1158
– inducida quimioterapia, 1131
– orofaríngea, 1133
Muerte, diagnóstico agonía, 1191-1192
– dolor, 1193
– niños, 1165
– temor, 1192-1193
Mujeres, síndromes dolor genitourinario, endometriosis, 812
– – – – vulvodinia, 813-814
– – – urogenital, adherencias, 811-812
– – – – dismenorrea, 811
– – – – dolor normal, 811
– – – – – ovárico, 812
– – – – – pélvico crónico sin patología detectable, 812
Multidimensional Pain Inventory, 325, 328, 330
Músculo, enfermedades, dolor, 639-640
– espasmo, 522
– información neuronas medulares, 645-648
Músculos, dolor, 639
– relajación, 350
Muslos, bloqueos nervios, 523-524

N
Nalbufina, 456
– analgesia obstétrica, 827, 829
– dosis analgésica equivalente, 466
Nalorfina, 456
Naloxona, 128, 137, 456
Naltrexona, 456
Naproxeno, 472
– cefalea tensional, 905
– dolor orofacial, 851
– fibromialgia, 497
– migraña, 880
– niños, 1160
– NNT, 428
– reacciones adversas, 489
Naratriptán, 880, 881
Narcóticos, abstinencia, 782
Necrosis avascular (aséptica) cabeza fémur/húmero, 1147
Nefopam, 484
– inyectado, 486
Neonatal Facial Action Coding System, 314
Neoplasia intracraneal, 869
Neostigmina, 662
Nervio ciático, bloqueo, 523
– – entubación, 960
– – sección parcial, 955-956
– safeno, atrapamiento, 610
– – bloqueo, 524
– supraescapular, atrapamiento, 610
– – bloqueo, 523
– vago, 742
Neumonía, 782
Neumotórax, 782
Neuralgia amiotrófica, 1020, 1021
Neuralgia geniculado, 1031
– glosofaríngea, 870, 1031, 1035, 1141
– – hallazgos clínicos, 1035
– – investigación, 1035
– – tratamiento, 1035
– herpética, 1133-1134
– laríngeo superior, 870, 1031
– nasociliar, 870
– nervio intermediario, 870, 1031
– occipital, 870
– – prevalencia sexo, 1215
– postherpética, 3, 172, 1017-1019, 1031, 1142
– – definición/descripción, 1017-1018
– – estimulación médula espinal, 584
– – estudios asociación, 170
– – incidencia/historia natural, 1018-1019
– – patología/patogénesis, 1019
– – prevalencia sexo, 1215
– – tratamiento, 1106
– – – amitriptilina, 499, 1106
– – – antidepresivos, 499, 502
– – – gabapentina, 515
– – – pregabalina, 516
– postraumática, 1046-1047
– pretrigeminal, 1031
– supraorbitaria, 870
– trigémino, 870, 1027-1035, 1141
– – diagnóstico diferencial, 1031
– – epidemiología, 1027-1028
– – etiología/fisiopatología, 1028-1029
– – exploración, 1030
– – hallazgos clínicos, 1029-1030
– – hipótesis ignición, 939
– – prevalencia sexo, 1215
– – tratamiento, 1031-1035, 1106
– – – médico, 1031-1032
Neuralgias craneales, 870, 1141. *Ver también* Neuralgia trigémino
Neurectomía periférica, 609-612
– – dolor lesión nervio, 611
– – – nociceptivo, 609-611
Neuritis, 931
– óptica, 870, 1031
– retrobulbar, 919
Neuroborreliosis, 1016-1017
Neurocininas, 382-383
– A, 25, 26, 640
– conducta, 383
– fisiología, 382-383
– K, 25
– receptores, 382
– sistema transmisor, 382
Neurocirugía supratentorial, 567-575
– – diencéfalo, 568-571
– – – destrucción hipofisaria, 567, 571
– – – hipotalamotomía, 567, 571
– – – pulvinarotomía, 567, 571
– – – talamotomía estereotáxica, 568-571
– – telencéfalo, 571-574
– – – cirugía límbica, 571-574
– – – girectomía pre/poscentral, 571
Neurofibroma, 1022
Neurofilamento, 537
Neurolépticos, dolor tumores, 1164
– niños, 1164
Neurólisis, 947-948
Neuroma, 611
– experimental, 954-955
– formación, 929
– muñón, 989-990
Neurona espinal eferente, 385
Neuronas aferentes primarias pruriceptivas, 221-223
– frías, 200-201
– inhibidoras, 134
– medulares, información articulación/músculo, 645-648
– – – – electrofisiología, 645-646
– – – – hiperexcitabilidad, 646-648
– – – – transmisores/mediadores/receptores, 648
– moduladoras dolor, 130-135
Neuronas moduladoras dolor, acciones opioides bulbo raquídeo rostral ventromedial, 131-133
– – – – – – – – – activación interneuronas inhibidoras, 134
– – – – – – – – – inhibición directa neuronas proyección, 134
– – – – – – – – – – opioide, 135
– – – – – – – – – serotonina, 133-134
– – – – – – – – – sistemas moduladores descendentes, 134
– – – función fisiológica, 135-138
– – – – – amenaza frente a seguridad, 136-137
– – – – – atención/expectativa, 137-138
– – – – – citocinas/hiperalgesia, 136
– – – – – estímulos nocivos remotos, 135-136
– – – – – sistema modulador dolor mediado opioides endógenos, 137
– – – respuesta estímulos naturales, 130-131
– nociceptivas, 648
– propioespinales, 92-93
– proyección, 80-81
– pruriceptivas espinales, 223
– sensitivas cutáneas, 76-77
– – – fibras aferentes amielínicas, 76-77
– – – – – nociceptivas mielínicas, 76
– – – mecanorreceptores mielínicos bajo umbral, 76-77
– – primarias, 145-147
– – – crecimiento axonal sensitivo, 145
– – – desarrollo funcional mecanorreceptores, 146
– – – – – nociceptores, 145-146
– – – – nociceptores, 146-147
– – – – proyecciones centrales, 146-147
– – – dolor oncológico, 1115-1118
– – – nacimiento, 145
– señalización dolor central, 25
– sustancia gelatinosa/marginales, 385
Neuropatía alcohólica, 1014-1015
– amiloidea, 1013
– beri beri, 1015
– cubana, 1016
– diabética, 1012-1013, 1019-1020
– – estimulación médula espinal, 584
– – ocular, 870
– – tratamiento, 1106
– – – antidepresivos, 499, 502
– – – carbamazepina, 513
– – – gabapentina, 515
– – – lamotrigina, 514
– – – pregabalina, 516
– – – topiramato, 514
– hipotiroidismo, 1011-1012
– idiopática pequeñas fibras, 1014
– inducida fármacos, 1017
– – HAART, 1016
– – paclitaxel, 959
– – vincristina, 959
– insuficiencia renal crónica, 1012
– isoniazida, 1010-1011
– isquémica, 1020
– jamaicana, 1015
– lesión fría, 1017
– pelagra, 1011
– periférica, 997-1025. *Ver también* Dolor neuropático
– – biopsia cutánea, 1007
– – – nervios, 1006
– – características clínicas, 1005-1007
– – dolorosa, 997-1025, 1144-1145
– – – clasificación, 998-999
– – – crónica, 1147
– – – definición, 997-998
– – – epidemiología, 999
– – – hallazgos fisiopatológicos, 1001-1005
– – – paraneoplásica, 1144-1145
– – – síntomas/signos, 1000
– – – tipos fibras afectadas, 1000-1001
– – examen cuantitativo sensorial, 1006-1007
– – – – – prueba indirecta funcionalidad fibras amielínicas, 1007
– – imágenes resonancia magnética, 1006
– – neuropatías múltiples/mononeuropatías, 1017-1023
– – – – mononeuropatía diabética/amiotrofia. *Ver* Neuropatía diabética
– – – – neuralgia postherpética, 1017-1019

Neuropatía periférica, neuropatías múltiples/mononeuropatías, neuropatías atrapamiento, 1020
– – – – – isquémicas/vasculíticas, 1020
– – – – – plexopatía radiación/carcinomatosa, 1022
– – – – – tumores nervios periféricos, 1022
– – – polineuropatías, 1007-1017
– – – – axonopatías distales periféricas/centrales, 1017
– – – – pérdida no selectiva fibras, 1014-1015
– – – – – selectiva sensación dolorosa, 1009-1010
– – – – predominio pérdida fibras gruesas, 1010-1012
– – – – – – pequeñas, 1012-1014
– – – tóxica, 1144
– – – – metales, 1017
– – Tanzania, 1016
– – vasculíticas, 1020
Neuropatías atrapamiento, 610, 1020
– carcinomatosas (paraneoplásicas), 1017
– hereditarias, 1013-1014
– infecciosas, 1016
– múltiples. *Ver* Mononeuropatías/neuropatías múltiples
– nutricionales, 1015
Neuropéptido Y, 640
– – cefalea tensional, 904
– – quimiosensibilidad fibras aferentes articulares/musculares, 644
– – vía columna dorsal, 965
Neuropéptidos, 640, 648
– prurito, 224
Neurosífilis, 1060
Neurotensina, 130
– receptores, 398
– sistemas receptores asta dorsal médula, 398
– – – moduladores supraespinales, 403
Neuroticismo, 262
Neurotransmisores múltiples, 380
Neurotrofinas, 16
Niños, cuidados paliativos, 1155-1169
– – – atención domiciliaria/hospital, 1167
– – – manejo dolor, 1164-1165
– – – sedación cuidados final vida, 1165
– dolor cáncer, anestesia general, 1157-1158
– – – aspirado médula ósea, 1158
– – – crónico, 1160-1161
– – – diagnóstico inicial cáncer, 1155-1156
– – – epidemiología/pronóstico, 1155
– – – progresión tumores, 1161-1164
– – – punción lumbar, 1158
– – – secundario tratamiento, 1156-1160
– – – sedación consciente, 1158-1159
– – neuropático, 1159-1160
– – postoperatorio, 1159
– enfermedades neurodegenerativas, 1166-1167
– evaluación dolor, 309-319
– – – estrategias medición, 311-317
– – – medición afrontamiento, 318
– – – – dolor, 309-311
– – – recomendaciones/directrices, 317-318
– – – tratamiento dolor, 318
– fibrosis quística, 1166
– medición no verbal dolor, 313
– migraña, 865
– muerte, 1165
– neurolépticos, 1164
– opioides, 1162-1163
– retirada catéter venoso central, 1158
– sida, 1165-1166
– síndrome dolor regional complejo, 1051
NMDA, 284
– antagonistas, 288
– – dolor fantasma, 992
– – receptores, 557
– – – lesión médula espinal, 1079
– – – síndrome fibromialgia, 696
– fisiología, 382
– receptor (NMDAR), 97-98, 382, 388
– – – conducta, 388-389
– – – desarrollo, 147-148
– – – efectos fisiológicos, 388
N-metil-D-aspartato (NMDA). *Ver* NMDA
NNT. *Ver* Número necesario tratar (NNT)
Nocicepción cardíaca, 763
– medular, 73-90
– – axones monoaminérgicos descendentes, 86-87
– – fibras aferentes primarias, 74-80
– – – – – proyecciones espinales neuronas sensoriales primarias, 75-78
– – – – – ultraestructura terminales aferentes primarias, 79-80
– – interneuronas espinales, 82-86
– – – – circuitos sinápticos implicación interneuronas, 85-86
– – – – clasificación, 82-85
– – – – proyecciones axonales, 82
– – – – receptores neurotransmisores aminoácidos, 86
– – láminas Rexed, 73-74
– – neuronas proyecciones, 89
– – propiedades fisiológicas, 75
– – receptor neurocinina 1, 80-81
– – sustancia P, 80-81
Nociceptina, 128
– quimiosensibilidad fibras aferentes articulares/musculares, 644
Nociceptores, 3. *Ver* también Mediadores inflamatorios
– desarrollo funcional, 145-146
– – proyecciones centrales, 146-147
– dolor neuropático, 27-28
– – – degeneración Walleriana, 28
– – – nociceptores intactos, 28
– – – sensibilidad ectópica, fibras lesionadas, 27
– – por calor, 9-11
– – – – fibras A, 10-11
– – – – – C, 9
– – – – registros microneurográficos, 10
– – – estímulos mecánicos controlados, 11-12
– – – productos químicos, 12-13
– estudios anatómicos, 8-9
– farmacología central, 378-421
– fibra A. *Ver* Fibras A
– funciones eferentes/funciones tróficas, 25-27
– marcadores moleculares, 6-8
– mecánicos/térmicos, 221
– neuroquímica, 35-36
– periféricos, 962-963
– polimodales, 4, 190, 221
– químicos/mecánicos/térmicos, 4, 221
– sensación dolor por frío, 12
– sensibilización, 3, 14-15, 21
– – citocinas, 212
– – respuesta estímulos calóricos, 14-15
– – – – mecánicos, 15
– sistema nervioso simpático, 28-30
Nódulos Heberden, 674
Non-Communicating Children's Pain Checklist, 315, 316
Noradrenalina, 29
– mediador dolor, 54
– regulación desarrollo, 151-152
– síndrome fibromialgia, 693
Nortriptilina, 494, 495
– dolor neuropático, 501
– fibromialgia, 497
– lumbalgia, 498
– neuralgia postherpética, 499
– neuropatía diabética, 500
– niños, 1160
– reacciones adversas, 504
Nottingham Health Profile, 331
Núcleo accumbens, 112, 126
– – receptores opioides, 400
– amigdaloide, 178
– central lateral (CL), 192
– columna dorsal, 178
– cuneiforme adyacente, 126, 127
– dorsomedial, 178
– estriado, 128
– inferior ventroposterior (VPI), 108
– intralaminar, 178, 198
– magno rafe, 127
– mediano ventral, 191-192
– – – porción posterior (VMpo), 196-197
– mediodorsal (MD), 192, 198, 1089
Núcleo parabraquial (PB), 194
– parafascicular (Pf), 108, 192
– reticular gigantocelular, 404
– talámico posterior, 177
– – reticular, 1088
– ventral lateral (VL), 192
– – posterior (VP), 192, 197-198
– ventromedial, 178
– ventroposterior (VPvss), 108
Nucleus mediodorsal (MDvc), 108
– tracto solitario, 210, 211
Número necesario dañar (NNH), 428
– – tratar (NNT), 428, 484

O

O'Shaughnessy, William, 546
Observational Scale of Behavioural Distress, 314
Obstrucción intestinal, 777
– – crónica, 1145-1146
– uréter, 1146
– vena cava superior, 1134
Oclusión ocular, 922
Odontalgia, 1215
– atípica, prevalencia sexo, 1215
Oftalmoplejia, 919
Ojo seco, 918
Oligodendrocitos, 91, 101
Oligonucleótidos antisentido, 164
Omega-conoxotina MVIIA, 42
Opioides, 19, 45, 288, 357-368, 437-453. *Ver también* Morfina
– adicción, circuito mesolímbico dopaminérgico, 359-360
– – indicadores, 358
– – neurobiología, 359
– – papel dolor, 365
– – teorías, 360-361
– – – hábito, 361
– – – homeostasia, 360-361
– analgesia espinal, 444-445
– – obstétrica, 826-827
– – supraespinal, 445-446
– artrosis, 677
– bulbo raquídeo rostral ventromedial, 131-133
– cambios moleculares, 361-364
– – – administración aguda, 362
– – – – crónica, 362
– – – aprendizaje/memoria, 363-364
– – – sensibilización/estrés, 362
– cefalea, 1131
– clasificación, 456-459
– – opioides débiles, 457
– – – fuertes, 457-459
– conducta dolor/afecto, 407
– dependencia, 358
– desarrollo, 554-555
– diferencias género, 1218
– disociación dolor/recompensa, 365-367
– dolor agudo, 465
– – cáncer, 465, 1162-1163, 1174-1178
– – crónico, 467-468
– – fantasma, 992
– – inyección, 1131
– – lumbar, 718
– – neuropático, 446-448, 1108-1109
– – postoperatorio, 657, 660, 663
– – – incisión quirúrgica, 660
– – – intraarticular, 660
– – – perineural, 660
– – tumores, 1163-1164
– efectos adversos, 461-464
– – – alucinaciones/delirio, 462
– – – centrales, 449-450
– – – depresión respiratoria/supresión tos, 461
– – – estreñimiento, 461-462
– – – periféricos, 450
– – – prurito, 463
– – – retención urinaria, 462
– – – rigidez/mioclonías/convulsiones, 462-463
– – – sedación/deficiencia cognitiva, 462

Opioides, eficacia analgésica sin adicción, 358-359
– elección, 465
– endógenos, 118-119
– espinales, 1178
– estudios imagen, 364-365
– – neonatales, 151
– fisiología dolor, 441-446
– formas administración, 465
– inflamación, 448-450
– niños, 1162-1163
– parenterales, 1177-1178
– prurito, 224
– regulación desarrollo, 151
– resistencia, 1175-1176
– rotación/sustitución, 465, 1177
– seudoadicción, 468
– síndrome dolor regional complejo, 1048
– – hiperalgésico espinal, 1131
– sistemas receptores asta dorsal médula, 392-394
– supervivencia, 466
– tolerancia, 358
– trastornos temporomandibulares, 856
– uso a largo plazo, adicción, 464
– – – – – dependencia física, 464
– – – – – tolerancia, 463-464
– – – – – – cruzada, 463-464
– – clínico, 455-470
– – – barreras, 455-456
– vías administración, 459-461, 465
– – – inhalación, 460
– – – intramuscular, 460
– – – intranasal, 460
– – – iontoforesis, 460
– – – neuroaxial, 460-461
– – – oral, 459-460
– – – rectal, 460
– – – subcutánea, 460
– – – sublingual, 460
– – – transdérmica, 460
Orquialgia, 814
Ortesis lumbares, 720, 722
Osteoartropatía hipertrófica pulmonar, 1139
Osteoporosis, 703, 717
Osteorradionecrosis, 1149
Otalgia, 1141
Otitis externa, 1031
– media, 1031
Oucher Scale, 312
Oxcarbazepina, 514
Oxicodona, 456, 458
– analgesia obstétrica, 828, 830
– biodisponibilidad oral, 459
– cuidados paliativos, 1194
– dolor cáncer, 1161-1162, 1177
– dosis analgésica equivalente, 466
– neuralgia postherpética, 1106
– niños, 1161-1162
– NNT, 458, 503
Óxido nítrico, 289, 446, 648
– – mediador dolor, 54
– – – inflamatorio, 50
– – quimiosensibilidad fibras aferentes articulares/musculares, 644
– – sintasa (NOS), 50
– – – – sistemas receptores asta dorsal médula, 391-392
Oxígeno transcutáneo, 316
Oxigenoterapia, 885
Oximorfona, analgesia obstétrica, 828, 830
– dosis analgésica equivalente, 466

P

Pacientes ancianos, 1201-1212
– – cuestionario McGill dolor, 1202
– – diferencias edad dolor clínico, 1204-1208
– – – – – – dimensión afectiva, 1207
– – – – – – – cognitiva, 1207
– – – – – – dolor agudo, 1205
– – – – – – – cáncer, 1206
– – – – – – – crónico, 1205-1206
Pacientes ancianos, diferencias edad dolor clínico, dolor crónico no maligno, 1206
– – – – – – – postoperatorio, 1205
– – – – – – dolor/demencia, 1208
– – – – – – estudios epidemiológicos, 1204-1205
– – – – – experimental, 1202-1204
– – – – – – estímulos nocivos supraumbral, 1204
– – – – – – mecanismos propuestos, 1204
– – – – – – umbral detección dolor, 1202
– – – – – – – tolerancia dolor, 1202
– – manejo dolor, 1208-1209
– – – – terapia farmacológica, 1209
– – – – – física, 1209
– – – – tratamiento multidisciplinario, 1209
– – – – – psicológico, 1209
– – medición intensidad dolor, 1201-1202
– con tendencia dolor, 262
Pain Anxiety Symptoms Scale, 327
– Catastrophizing Scale, 323
– Coping Questionnaire, 318
– Disability Index, 328
Pamidronato, 1048
Pancreatitis, 776, 777, 779, 783
Papaver somniferum, 437
Papel enfermedad, 265
Paracetamol, 471, 475, 479, 484
– artritis reumatoide, 683
– artrosis, 677
– cefalea tensional, 905
– dolor agudo, 496
– – cáncer, 1161, 1173
– – lumbar, 718
– – orofacial, 850
– – postoperatorio, 660-661
– inyectado, 486
– migraña, 880
– niños, 1160
– NNT, 428, 484, 486
– reacciones adversas, 488
– – – insuficiencia renal, 491
Paradigma formación terminaciones, 977-978
Parche Hunner, 808
Parecoxib, dolor postoperatorio, 658
– NNT, 484, 487
Parestesias, 1092
Paroxetina, 495
– lumbalgia, 498
– neuropatía diabética, 500
– reacciones adversas, 504
Patología, 624
– psiquiátrica asociada, 787
– – – síndrome dolor abdominal, 795-796
– – – – intestino irritable, 790-791
Pénfigo paraneoplásico, 1146
Pensamiento todo/nada, 348
Pentazocina, 456
– analgesia obstétrica, 829, 830
Pentobarbital, 826
Péptido relacionado gen calcitonina (CGRP), 7, 8, 26, 36, 95, 215, 383, 444, 537, 640
– – – – – antagonistas, 558-559
– – – – – cefalea tensional, 904
– – – – – conducta, 383
– – – – – fisiología, 383
– – – – – receptores, 383
– – – – – sistema transmisor, 383
Péptidos opioides endógenos, 128-129
Percepción dolor, 111-112, 654
– frío, 112
Perfenazina, 826
Perfil expresión génica, 165
Períodos silentes exteroceptivos músculo temporal, 901, 903
Periplaquina, 441
Peritonitis bacteriana, 776
– tuberculosa, 781
Personalidad, migraña, 244
– pacientes dolor, 244, 262
– propensa dolor, 243
Petidina. *Ver* Meperidina (petidina)
pH, 55-56
Pie trinchera, 1017
Piel hirsuta, dolor por estímulos calóricos, 10, 14-15
– lampiña, dolor estímulos calóricos, 9
Pielonefritis, 777
Pimozida, 1032
Piodermia gangrenosa, 787
Piroxicam, 472, 478
– dolor orofacial, 852-853
– reacciones adversas, 489
– tópico, 486
Pittsburgh Sleep Quality Index, 330
Pizotifeno, cefalea racimos, 887
– migraña, 881
Planilla dolor Oxford, 427
Plasticidad, 91-105
– médula espinal, 978-981
– – – alteración campo receptivo neuronas asta posterior, 978-979
– – – aumento dependiente actividad excitabilidad espinal, 980
– – – cambios glía espinal, 981
– – – características respuesta neuronas asta posterior, 979-980
– – – disminución mecanismo inhibitorio, 981
– – – pérdida celular inducida lesión nervio, 981
– medular, 990
– sináptica, 94-103
– – microglía, 101-103
– – pérdida inhibición, 100-101
– – potenciación a largo plazo, 98-99
– – redisposición contactos sinápticos, 101
– – sensibilización central dependiente transcripción, 99-100
– – – – heterosináptica clásica, 95-98
– – sumación, 95
– sistema nervioso central, 92-93
Plexo braquial, atrapamiento nervioso, 610
– – bloqueo, 523
– – neuropatía, 1022, 1133, 1142-1143
– – – inducida radiación, 1149
– – – prevalencia sexo, 1215
Plexopatía, 1147
– cervical, 1142
– lumbosacra, 1022, 1143-1144
– – inducida radiación, 1144
– – maligna, 1143-1144
– radiación/carcinomatosis, 1022
Poker Chip Tool, 312
Policitemia vera, 222
Polineuropatías, 1007-1017
– axonopatías distales centrales/periféricas, 1017
– desmielinizantes inflamatorias crónicas, 1015
– dolorosas con pérdida fibras largas, 1012
– – – – – – neuropatía hipotiroidismo, 1011-1012
– – – – – – – isoniazida, 1010-1011
– – – – – – – pelagra, 1011
– – – – – pequeñas, 1012-1014
– – – – – – diabetes mellitus, 1012-1013
– – – – – – enfermedad Fabry, 1013
– – – – – – neuropatía amiloidea, 1013
– – – – – – – idiopática fibras pequeñas, 1014
– – – – – – neuropatías hereditarias dolorosas, 1013-1014
– – – – no selectiva fibras, 1014-1015
– – – – – – – mieloma, 1015
– – – – – – – neuropatía alcohólica, 1014-1015
– indoloras con pérdida fibras largas, 1012
– – – – – – ataxia Friedrich, 1012
– – – – – – neuropatía insuficiencia renal crónica, 1012
– inflamatorias agudas, 1015
– pérdida selectiva sensación dolorosa, 1009-1010
– – – – – analgesia congénita, 1009-1010
– – – – – enfermedad Tangier, 1010
Polipéptido activador adenilatociclasa hipofisaria (PACAP), 382-384
– intestinal vasoactivo (VIP), 8, 25, 383-384
– – – – cefalea tensional, 904
– – – – fisiología/conducta, 384
– – – – receptores, 383-384
– – – – sistema transmisor, 383
Polirradiculopatía, 1142
Poliserositis familiar recurrente, 782

Porfiria intermitente aguda, 782
– – – prevalencia sexo, 1215
Posdescarga cruzada, 939
Postoperative Pain Measure for Parents, 315
Potasio, dolor isquemia miocárdica, 762
Potenciación a largo plazo, 98-99
Potenciales cerebrales relacionados un evento (CEP), 284-285
– corticales evocados, 284-285
– evocados somatosensoriales (PES), 284, 1093
– nociceptivos provocados láser, 904
– postsinápticos excitadores (PPSE), 94
– – inhibidores (PPSI), 94
Predicciones negativas, 348
Prednisolona, cefalalgia autónoma trigémino, 883
– cefalea racimos, 886-887
– síndrome dolor regional complejo, 1048
Pregabalina, 516
– neuralgia postherpética, 516, 1106
– neuropatía diabética, 516
– NNT, 503
– síndrome dolor regional complejo, 1048
Premature Infant Pain Profile, 314, 317
Prepodinorfina, 129
Presión líquido cefalorraquídeo, 869
– mecánica, 272
Procedural Behavioural Rating Scale, 314
Procesado supraespinal, 284
Procesamiento dolor, adultos, efectos lesión precoz, 154-155
– – desarrollo, 153
Proclorperazina, 826
Proctalgia fugaz, 1215
Proctocolitis inducida radiación aguda, 1133, 1149
Producto proteico génico, 8
Productos lipoxigenasa, 53
Profile of Mood States, 325
Proglumida, 137
Programas manejo estrés, 908
Promazina, 826
Prometazina, analgesia obstétrica, 826
– cuidados paliativos, 1193
Propacetamol, 658
Propagación señal, 40-44
Propia eficacia, 246
Propifenazona, 475, 479
Propofol, 1078
Proporción esclerodermia, 1215
Propoxifeno, 828
Propranolol, cefalea, 497
– migraña, 881
Prostaglandina E_2, 476-477
– – quimiosensibilidad fibras aferentes articulares/musculares, 644
– I_2, 644
Prostaglandinas, 16, 17-18, 52-53, 648
– prurito, 221, 223
– sistemas receptores asta dorsal médula, 391
Prostanoides, 45
– prurito, 224
Prostatitis, 814
Prostatodinia, 814
Proteasas, 44-45
Proteína cinasa A, 20
– – activada mitógeno (MAPK). *Ver* MAPK
– – C, 20, 46, 98
– CREB, 99
Proteínas GASP, 441
Proteinasas, prurito, 224-225
– sistemas receptores asta dorsal médula, 391
Protones, 16, 44
Proyecciones bulboespinales, 401-402
– espinobulbares, 193-194
– espinomesencefálicas/espinodiencefálicas, 385
– espinotalámicas, 189-201
– – activadas frío, 1088
– peptidérgicas, 385
– – desarrollo, 149
– talamocorticales, 386
Prueba desequilibrio transmisión (PDT), 172
– Hargreaves, 186
Prueba placa caliente, 136
– reflejos, 185-186
– retirada cola, 136
– sensitiva cuantitativa (QST), 1045
Pruebas operativas, 184-185
Prurito, 221-229
– clasificación, 227
– interacciones dolor, 225-227
– – – modulación prurito mediante estímulos dolorosos/no dolorosos, 225-226
– – – sensibilización prurito, 226-227
– mediadores, 224-225
– – histamina, 224
– – interleucinas, 225
– – neuropéptidos, 224
– – opioides, 224
– – prostanoides, 224
– – proteinasas, 224-225
– modelos, 227-228
– neuronas aferentes primarias pruriceptivas, 221-229
– – pruriceptivas espinales, 223
– neuropático, 227
– procesamiento central, 223-224
– pruriceptivo, 227
– psicogénico, 227
– sensaciones pruriginosas, 221
Pruritogénicos, 221
Psicobiología, 233-241
Psicofísica dolor, 273-281
– – dolor dimensión única, 274-279
– – intensidad sensitiva/disconfort, 280
– – múltiples dimensiones dolor, 280
– – sexo/raza, 279-280
– – umbral/tolerancia, 272-273
Psicometría, 310-311
Psiconeuroinmunología, 1220-1221
Psicoprofilaxis, 825
Psicoterapia, síndrome intestino irritable, 797
Pulvinarotomía, 567, 571
Punción lumbar, 1159
– – cefalea, 1129
Puntos calientes, 4
Púrpura Henoch-Schönlein, 782

Q

Quemadura, 13, 14-16. *Ver* también Estímulos calóricos, hiperalgesia
Queratectomía fotorrefracción, 917
Queratinocitos, 26
Queratitis *Acanthamoeba polyphaga*, 919
Quimasa mastocitos, 222
Quimiocinas, 65-66
Quimionocicepción, 748-750
Quimiosensibilidad, 5
– adenosina, 654
– fibras aferentes viscerales, 748-750
Quimioterapia, dolor cáncer, 1181
– – tumores, 1132
– ginecomastia, 1132
– intravesical, 1131
– isquemia digital aguda, 1132
Quinina, 471

R

Radicales libres, 16
Radiculopatía, 782, 1142
Radiocirugía estereotáxica, 1034
Radiografía, 1135
– simple/densitometría ósea, 1045, 1046
Radioterapia, dolor cáncer, 1181
– inducción dolor, 1133
Rascado, 221
Ratones transgénicos *knockout*, 162, 163-164
Raza, 279-280
Reacciones adversas, acupuntura, 604
– – AINE, 682
– – amitriptilina, 504
– – aspirina, 488
– – citalopram, 504
Reacciones adversas, clomipramina, 504
– – desipramina, 504
– – diclofenaco, 489
– – diferencias sexuales, 1225-1226
– – dolor neuropático, 947
– – doxepina, 504
– – fluoxetina, 504
– – fluvoxamina, 504
– – ibuprofeno, 488, 489
– – imipramina, 504
– – indometacina, 489
– – ketoprofeno, 489
– – maprotilina, 504
– – naproxeno, 489
– – nortriptilina, 504
– – paracetamol, 488
– – paroxetina, 504
– – piroxicam, 489
– – ritanserina, 504
– – sertralina, 504
– – sulindaco, 489
– – trazodona, 504
– – trimipramina, 504
– – venlafaxina, 504
Receptor neurocinina-1, 80-81
– – antagonistas, 696
– tirosina cinasa (TrkA), 8
Receptores acoplados adenilil ciclasa, 45
– – fosfolipasa C, 44-45
– – proteína G, 49-50, 95
– – – – síndrome fibromialgia, 693
– activados proteasa, 53
– – – expresión, 53
– – – señalización, 53
– adrenérgicos, 394-395
– alfa adrenérgicos, 29
– aminoácidos, 86, 381-382
– AMPA (AMPAR), 97-98, 381
– – – desarrollo, 148-149
– canabinoides, antagonistas, 541
– – expresión tisular, 534-535
– – ligandos, 556
– cannabinoides, 533
– – activación, 533-534
– colinérgicos, 19
– – asta dorsal médula, 398
– – conducta, 398
– – fisiología, 398
– – muscarínicos, 398
– – nicotínicos, 398
– dopamina, 406-407
– glutamato ionotrópico, 388-389
– kainato, 381-382
– metabotrópicos acoplados proteína G (mGlu), 18
– – glutamato (mGluR), 389, 395
– – – – desarrollo, 149
– opioides, 128, 437-441
– – acciones primates, 402
– – corteza, 401
– – genes, 437-438
– – mecanismos antinocicepción opioides, 401-402
– – regulación desarrollo, 151
– – relaciones estructura-actividad, 438-440
– – – – activación receptor, 439-440
– – – – señalización, 440
– – – – sitio unión, 438-439
– – sitios acción, 400-401
– – – – amígdala, 400
– – – – bulbo raquídeo, 400
– – – – corteza, 401
– – – – formación reticular mesencefálica, 400
– – – – *nucleus* accumbens/prosencéfalo ventral, 400
– – – – sustancia gris mesencefálica central, 400
– – – – – negra, 400
– – – – tálamo, 400-401
– – subtipos farmacológicos, 440-441
– – supraespinales, 400-401
– – vías dolor, 441-442
– P2X, 54-55. *Ver también* ATP

Receptores P2Y, 55. *Ver también* ATP
– TrkA, 36, 215
– vaniloides, 4, 6, 8, 19
– – prurito, 226
Reconceptualización, 347-349
Red frontal orbitaria-accumbens-tálamo medio, 110
Redes bidireccionales múltiples moduladoras dolor, 135-136
Reducción dolor, hipnosis, 335-344
– – – dolor agudo/crónico, 343
– – – eficacia, 339-340
– – – estado hipnótico, 335-336
– – – – – actividad cerebral, 336-338
– – – mediación procesos nociceptivos, 340-343
– – – sugestión hipnótica, 338-339
– – – – – eficacia, 338-339
– – – – – tipos, 338
Reflejo corneolagrimal, 922
– flexión bíceps femoral, 904
– parpadeo, 903
Reflejos espinales, 178, 282-283
– fetales, 143
– nociceptivos, 178-179
– raíz dorsal, 27
– supraespinales, 178
– suprasegmentarios, 178
Registros microneurográficos, 10, 282
Regresión media, 370-371
Relajación muscular, 350
Relajantes musculares, 718, 719, 721, 722
– – dolor cáncer, 1180
– – trastornos temporomandibulares, 856
Religiosidad, 324
Remifentanilo, 118
Reorganización cerebral, 990-991
Reposo cama, 718, 719
Representación dolor, 107-124
– – lateralidad, 111
Resolución problemas, 350
Resonancia magnética, dolor óseo, 1136
– – funcional (RMf), 107, 108, 109, 110, 284
– – neuropatía periférica, 1006
Respuesta agresión/huida, 218
– dolor, 621-622
– eritematosa, 22, 26
– estrés, 316-317
Respuestas enfermedad, 210-211, 218
– espinales, 180-182
– mediadas cerebro, 178, 180-182
Restricción actividad, 623, 630
– participación, 623, 630
Retención urinaria, 777
Retinitis, 918
Retraso aparición dolor muscular (RADM), 729
Rigidez, síndrome fibromialgia, 690-691
Rimozida, 1032
Ritanserina, 504
Ritmo, adecuación, 633
Rizatriptán, 880, 881
Rizotomía dorsal/gangliectomía, 613-614
Rodilla, bloqueos nervios, 523-524
– dolor, 1237-1239
Rofecoxib, 475
– dolor postoperatorio, 658
– NNT, 4287
Roles socioculturales, 1223-1224
RVPRT1, 744, 747, 753

S
Sabañones, 1215
Sacroileítis, 787
Sales oro, 681
Salicilatos, 471, 472
– colina magnésico, 1160
– dolor orofacial, 850
Schwannoma, 1022
Secobarbital, 826
Sedación consciente, 1158-1159
Sedantes, 826
Segundos mensajeros, 20
Seguridad, 136-137
Sensación disestésica, 182, 1092
– fantasma, 988-989
– – lesión médula espinal, 1075
Sensibilidad conjuntival, 915-916
– ectópica, 27, 933-936
– estrés, 787
– pericraneal, 901
Sensibilización, 3, 14-15, 21
– catecolaminas, 29
– central, 22-23, 29-30, 92, 226-227, 654, 846
– – aferentes A beta, 935-936
– – heterosináptica clásica, 95-98
– – prevención/reversión, 948
– no propagación, hiperalgesia secundaria, 22
– periférica, 226, 654
– propagación, 22
– respuesta estimulación mecánica, 15-16
– – estímulos caloricos, 14-15
Señales eferentes, 208-209
Serotonina, 16, 44, 45, 116, 130, 133-134, 446
– cefalea tensional, 904
– conducta, 390
– fisiología, 390
– mediador dolor, 53-54
– prurito, 221-222
– quimiosensibilidad fibras aferentes articulares/musculares, 644
– receptores, 389-390
– regulación desarrollo, 152
– síndrome fibromialgia, 693
– sistema endógeno, 389
– sistemas receptores asta dorsal médula, 389-390, 395
Sertralina, 495
– dolor crónico, 498
– reacciones adversas, 504
Sesgo estratificación población, 172
– respuesta supraespinal, 406
Seudoobstrucción intestinal, 780
Seudorreumatismo por esteroides, 1131
Seudotabes diabética, 1060
Sexo, 279-280
Sickness Impact Profile, 325, 328
Sida. *Ver también* VIH, niños
– niños, 1165-1166
Signo Tinel, 27, 933
Simpatectomía, 612-613, 1049
Simpaticólisis regional intravenosa, 1049
Sinapsis primer orden, 380
– silente, 94
Síndrome Budd-Chiari, 777
– C7-T1, 1135
– clivus, 1141
– colon irritable, 115-116, 273, 780, 781, 789-792
– – – alteraciones centrales primarias, 792
– – – enfermedades coexistentes/manifestaciones extraintestinales, 791
– – – epidemiología, 790
– – – fisiopatología, 791
– – – manejo, 697
– – – mecanismos periféricos primarios, 791-792
– – – patología psiquiátrica, 790-791
– – – prevalencia sexo, 1215
– – – síndrome fibromialgia, 691
– – – síntomas, 790
– – – terapia cognitivo-conductual, 354
– – – tratamiento, 796-798
– – – – antidepresivos tricíclicos, 796-797
– – – – fármacos interacción con receptores serotonina, 797
– – – – hipnoterapia, 798
– – – – inhibidores selectivos recaptación serotonina, 797
– – – – psicoterapia, 797
– – – – terapia cognitivo-conductual, 798
– compresión foraminal raíz, 709
– cóndilo occipital, 1141
– cuello-lengua, 870
– desaferenciación, 1000
– distensión hepática, 1145
– dolor abdominal, 780, 795-796
Síndrome dolor abdominal, epidemiología, 795
– – – fisiopatología, 795
– – – patología psiquiátrica, 795
– – – tratamiento, 798
– – central, 201, 1002-1085
– – – alteraciones somatosensitivas, 1092-1093
– – – características clínicas, 1090-1093
– – – – dolor, 1090-1092
– – – – – cualidad, 1090-1091
– – – – – estímulos, 1091-1092
– – – – – intensidad, 1091
– – – – – localización, 1090
– – – – – patrón temporal, 1091
– – – causas, 1087-1088
– – – definiciones, 1085
– – – diagnóstico, 1090
– – – dolor central postaccidente vascular, 1096-1097
– – – – – – – características, 1096-1097
– – – – – – – lesiones, 1096
– – – – – – – síntomas/signos neurológicos, 1097
– – – enfermedad Parkinson, 1100
– – – epilepsia/tumores cerebrales, 1100-1101
– – – esclerosis múltiple, 1098-1100
– – – – – características dolor/síntomas neurológicos, 1098-1099
– – – – – epidemiología/características dolor, 1098
– – – – – tratamiento, 1099-1100
– – – etiología/epidemiología, 1086-1088
– – – factores psicológicos, 1093
– – – fisiopatología, 1088-1090
– – – – atención/dolor central, 1089
– – – – extirpación proyecciones espinotalámicas activadas frío, 1088
– – – – memoria dolor, 1089
– – – – núcleo mediodorsal, 1089
– – – – – talámico reticular/actividad oscilatoria neuronal, 1088
– – – – tálamo ventroposterior, 1089
– – – – vía espinotalámica, 1088
– – – – – lemnisco medial, 1088
– – – perspectiva histórica, 1085-1086
– – – prevalencia, 1098
– – – síntomas/signos neurológicos, 1092
– – – siringobulbia, 1100
– – – siringomielia, 1100
– – – tratamiento, 1093-1096
– – – – analgésicos, 1094-1095
– – – – anestésicos locales, 1094
– – – – anticonvulsivos, 1094
– – – – antidepresivos, 1094
– – – – canabinoides, 1095
– – – – estimulación sensitiva, 1095
– – – – fármacos antiarrítmicos, 1094
– – – – – neurolépticos, 1095
– – – – neurotransmisores, 1095
– – – – procedimientos ablación neuroquirúrgica, 1095-1096
– – miofascial, 272, 273, 691
– – – diagnóstico, 687-688
– – persistente, 701
– – postamputación, 584
– – regional complejo (SDRC), 114, 1037-1053. *Ver también* Dolor neuropático
– – – – – accidente cerebrovascular/lesión médula espinal, 1042
– – – – – alteraciones autonómicas, 1041
– – – – – – – disregulación autonómica central, 1041
– – – – – – – supersensibilidad denervación, 1041
– – – – – – motoras, 1042
– – – – – – sensoriales/dolor, 1040
– – – – – características clínicas, 1038-1040
– – – – – – – tipo 1 (distrofia simpático refleja), 1038-1039
– – – – – – – – 2 (causalgia), 1039
– – – – – definición, 1037
– – – – – diagnóstico, 1044-1047
– – – – – – criterios clínicos, 1046
– – – – – – diferencial, 1046
– – – – – – pruebas, 1045-1046
– – – – – distribución espacial, 1039
– – – – – dolor mantenido simpático, 1042-1044
– – – – – epidemiología, 1038
– – – – – estadios, 1039-1040
– – – – – estimulación médula espinal, 582, 583-584

Síndrome dolor regional complejo (SDRC), estudios asociación, 170
– – – – – evolución, 1039
– – – – – genética, 1040
– – – – – historia, 1037-1038
– – – – – inflamación neurogénica, 1041-1042
– – – – – niños, 1051
– – – – – prevención, 1051
– – – – – pronóstico, 1051
– – – – – psicología, 1040
– – – – – signos/síntomas, 1039
– – – – – terapia cognitivo-conductual, 354
– – – – – tratamiento, 1047-1051
– – – – – – algoritmo tratamiento, 1050-1051
– – – – – – estimulación/aplicación fármacos espinales, 1049
– – – – – – fisioterapia/terapia ocupacional, 1049
– – – – – – gabapentina, 515
– – – – – – simpatectomía quirúrgica, 1049
– – – – – – terapia farmacológica, 1047-1048
– – – – – – – intervencionista, 1048-1049
– – – – – – – psicológica, 1049-1050
– – suprarrenal, 1146
– doloroso crónico, 275, 702
– eritrodisestesia palmo-plantar, 1132
– espástico, 179
– fallida espalda, 710-711
– fatiga crónica, 787
– fibromialgia, 251, 253, 687-699
– – asesoramiento gravedad dolor, 688-689
– – clasificación, 688
– – – dolor partes blandas, 687
– – diagnóstico, 687-688
– – – diferencial, 691-692
– – epidemiología, 689-691
– – – disfunción cognitiva, 690
– – – distrés psicológico, 690
– – – fatiga, 691
– – – insomnio, 690
– – – rigidez, 690-691
– – – síndrome colon irritable/dispepsia causa no ulcerativa, 691
– – – – dolor miofacial, 691
– – – – vejiga irritable, 691
– – patogénesis, 692-694
– – – eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, 693
– – – – hipotálamo-hipófisis-gonadal, 693
– – – – hormona crecimiento hipofisaria-hipotálamo, 693-694
– – – investigaciones neuroquímicas, 692
– – – músculo, 692
– – – predisposición genética, 694
– – perspectivas, 697-698
– – prevalencia sexo, 1215
– – tratamiento, 694-697
– – – concepto decisión compartida, 694
– – – disautonomía, 697
– – – ejercicio/terapia física, 695
– – – fármacos desarrollo, 696
– – – fatiga, 697
– – – grupos apoyo, 695
– – – medicaciones, 695-696
– – – modalidades físicas, 695
– – – relación médico-paciente, 694
– – – síndrome intestino irritable, 697
– – – – vejiga irritable, 697
– – – técnicas cognitivo-conductuales, 694-695
– – – – relajación, 694
– foramen yugular, 1141
– fosa craneal media, 1141
– grave Landry-Guillain-Barré, 573
– Guillain-Barré, 811, 931
– – gabapentina, 515
– hematuria/dolor flanco, 810
– hiperalgésico espinal por opioides, 1131
– Horner, 612, 613
– Lyell, 480
– ojo fantasma, 920
– orbitario, 1140
– paraselar, 1141
– paratrigémino, prevalencia sexo, 1215
– perineo quemante, 1149
Síndrome pie urente, 1016
– piriforme, prevalencia sexo, 1215
– Ramsay-Hunt, 1031
– Reeder, 1031
– retroperitoneal línea media, 1145
– Riley-Day, 922
– sacro, 1135
– seno esfenoidal, 1141
– Stevens-Johnson, 480
– Strachan, 1015
– SUNCT, 867, 890-891, 1031
– – características clínicas, 890
– – diagnóstico, 890-891
– – – diferencial, 891
– – manejo, 891
– – – cirugía, 891
– – – tratamiento agudo, 891
– – – – profiláctico, 891
– – secundario, 890-891
– T12-L1, 1135
– tic doloroso racimos (*cluster-tic*), 867, 887
– Tolosa-Hunt, 870, 919, 920, 1031
– túnel carpiano, 680, 728, 1020
– – – diferencias género, 1215
– uretral, 810
– vejiga irritable, 691
– – – manejo, 697
– vértice orbitario, 919
– vómitos cíclicos, 865
– Wallenberg, 195
– X, 115, 768-769
Síndromes atrapamiento nervioso, 610
– crónicos, 1134-1149
– deformidad progresiva, 709
– dolor fantasma, 1148-1149
– – posquimioterapia, 1147
– – posradiación, 1149
– dolorosos nociceptivos paraneoplásicos, 1146
– – oculares, 1141
– – óticos, 1141
– periódicos infancia, 865
– radiculares multisegmentarios, aracnoiditis, 1059-1060
– – – carcinomatosis meníngea, 1060
– – – espondilosis cervical, 1059
– – – – lumbar, 1059
– seudorradiculares, atrapamiento nervio periférico, 1060
– – dolor referido articulaciones interapofisarias, 1060
– – esclerosis múltiple, 1060
– – lesiones pélvicas, 1060
– – neurosífilis/diabetes, 1060
– vertebrales, 1135
Sinusitis, 1031
Siringobulbia, 1100
Siringomielia, 1100
Sistema inmunitario, diferencias género, 1220
– – modulación, sistema nervioso simpático, 212-213
– modulador dolor mediado opioides endógenos, 137
– nervioso central, 125-1242. *Ver también* Cerebro; Médula espinal, estimulación eléctrica
– – – control modulador descendente, 125-130
– – – – – – bulbo raquídeo rostral ventromedial, 127
– – – – – – circuitos moduladores tronco encefálico, 127-128
– – – – – – farmacología redes moduladoras dolor tronco encefálico, 128-130
– – – – – – gris periacueducto mesencéfalo, 125-126
– – – – – – tegmento pontino dorsolateral/neuronas noradrenérgicas tronco encefálico, 127
– – – – – – – protuberancia/bulbo raquídeo ventromedial, 126-127
– – – plasticidad, 92-93
– – competencia, 628
– – diferencias género, 1221-1223
– – parasimpático. *Ver* Dolor visceral
– – simpático. *Ver también* Dolor visceral
– – – inflamación, 20-21
– – – modulación sistema inmunitario, 212-213
– – – nociceptores, 28-30
– trigeminovascular (STGV), 114
Sistemas antiopioides, 448-449
Sistemas espinotalamocorticales, 201-203
– proyección ascendente, 189-205
– – – axones tracto anterolateral, 195-196
– – – sistemas espinotalamocorticales, 201-203
– – – tálamo, 196-201
– – – vías nociceptivas ascendentes, 189-195
– receptores asta dorsal médula, 386-399
– – – – – acción medular analgésicos primates, 399
– – – – – facilitación eficacia excitatoria estímulo aferente primario, 388-389
– – – – – – – – – – – ATP, 390-391
– – – – – – – – – – – colecistocinina, 392
– – – – – – – – – – – dinorfina, 392
– – – – – – – – – – – fosforilación, 392
– – – – – – – – – – – glutamato, 388-389
– – – – – – – – – – – óxido nítrico sintasa, 391-392
– – – – – – – – – – – prostaglandinas, 391
– – – – – – – – – – – proteinasas, 391
– – – – – – – – – – – serotonina, 389-390
– – – – – – – – – – – sustancia P, 390
– – – – – modulación excitación neuronas asta dorsal provocada estímulo aferente, 386-388
– – – – – plasticidad, 387
– – – – – – importancia funciones mediadas supraespinalmente, 388
– – – – – respuesta neuronal estímulo aferente, 387-388
– – – – – supresión eficacia excitatoria estímulo aferente primario, 393-398
– – – – – – – – – – – adenosina, 397-398
– – – – – – – – – – – canabinoides, 398
– – – – – – – – – – – catecolaminas, 394-395
– – – – – – – – – – – colinérgicos, 398
– – – – – – – – – – – dopamina, 395
– – – – – – – – – – – GABA/glicina, 395-397
– – – – – – – – – – – glutamato, 395
– – – – – – – – – – – neurotensina, 398
– – – – – – – – – – – opioides, 393-394
– – – – – – – – – – – serotonina, 395
– – – – – tamaño campo receptivo neuronal, 387
– – moduladores aferentes primarios, 380-385
– – – – – efectos postsinápticos, 385
– – – – – sinapsis primer orden, 380
– – – – – transmisores aferentes, 380-384
– – – – – – – aminoácidos, 381-382
– – – – – – – factor neurotrófico derivado cerebro, 384
– – – – – – – galanina, 384
– – – – – – – neurocininas, 382-383
– – – – – – – péptido relacionado gen calcitonina, 383
– – – – – – – polipéptido activador adenilatociclasa hipofisaria, 383-384
– – – – – – – – intestinal vasoactivo, 383-384
– – – – – – – somatostatina, 383
– – – – – – – trifosfato adenosina, 384
– – – supraespinales, 399-403
– – – – adenosina, 403
– – – – canabinoides, 402
– – – – dopamina, 403
– – – – histamina, 403
– – – – neurotensina, 403
– – – – sistemas receptores opioides, 400-402
– – – – – – – acciones supraespinales primates, 402
– – – – – – – mecanismos antinocicepción opioides, 401-402
– – – – – – – sitio acción opioides, 400-403
Somatostatina, 7, 25, 383, 640
– conducta, 383
– fisiología, 383
– quimiosensibilidad fibras aferentes articulares/musculares, 644
– receptores, 20, 383
– sistema transmisor, 383
Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, 327
Standford Hypnotic Susceptibility Scale Form A, 340
Subnúcleo reticular dorsal (SRD), 135
Sudoración, 316
Sueño, 330
Sufentanilo, 528
– analgesia obstétrica, 829
Sufrimiento anticipatorio, 237
– emocional, 233-241
– – anticipación dolor, 237

Sufrimiento anticipatorio, causa dolor, 238-239
– – concurrente problemas dolor, 240
– – consecuencia dolor, 237-239
– – interacción dolor, 236-240
– – mecanismos periféricos/espinales, 235-236
– – parámetros psicológicos, 236
– – procesos cerebrales, 235
Sugestión, 372
– hipnótica, 119-120
Sugilación, 917
Sulfasalacina, 681
Sulindaco, 489
Sumación (*wind-up*), 25, 95
Sumatriptán, cefalalgia autónoma trigémino, 883
– cefalea racimos, 884-885
– migraña, 880, 881
Supersensibilidad denervación, 1041
Survey of Pain Attitudes, 321-322
Sustancia gelatinosa, 134
– gris mesencefálica central, receptores opioides, 400
– – periacueductal (SGPA), 194, 446, 577
– – – – interacción amígdala, 404
– – – – – *locus* cerúleo, 404
– – – – – núcleo reticular gigantocelular, 404
– – – – mesencéfalo, 125-126
– – – – – conectividad, 126-127
– negra, receptores opioides, 400
– P, 7, 8, 16-17, 25-26, 36, 95, 128, 444, 537, 640, 990
– – antagonistas, 558
– – cefalea tensional, 904
– – dolor isquemia miocárdica, 763
– – nociceptores medulares, 80-81
– – prurito, 224
– – quimiosensibilidad fibras aferentes articulares/musculares, 644
– – síndrome fibromialgia, 692
– – sistemas receptores asta dorsal médula, 390
Symptom Checklist-90 Revised, 326

T

Tabes dorsal, 782
Tálamo (Tal), 108, 196-201
– – descenso actividad, dolor crónico, 117
– – evidencia comparativa primates, 196-199
– – – directa humanos, 199-201
– – lateral, 199
– – medial, 201
– – neuronas nociceptivas, 199
– – receptores opioides, 400-401
– – ventroposterior, 1089
Talamolaminotomía, 567
Talamotomía basal, 570-571
– estereotáxica, 568-571
– – medial, 568-570
– – – bisturí gamma, 570
– núcleo dorsomediano, 567
– ventrocaudal, 567
Tampa Scale of Kinesiophobia, 322
Taquicininas, 25
Tasa evento control (TEC), 431
– – experimental (TEE), 431
Técnicas descompresión, 609
– relajación, cefalea tensional, 906
– – diferencias género, 1218
– – dolor cáncer, 1180
– – – postoperatorio, 660
– – síndrome fibromialgia, 694
Tegmento pontino, 126-127
– – dorsolateral, 127
Telencéfalo, lesiones, 567, 571-574
– – cirugía límbica, 571-574
– – girectomía pre/poscentral, 571
Tendencia central, 371
Tendinitis, 522
– hombro, 728
Tenosinovitis muñeca, 728
Tenoxicam, 478
Teoría adicción, hábito, 361
– control puerta dolor, 125, 195
Teoría decisión sensitiva (TDS), 275
Terapia conductual, 718, 719, 720, 721
– hormonal, cáncer, 1181-1182
– – dolor mama, 1132
– – ginecomastia, 1215
– intervencionista, 1049
– ocupacional, 1049
– pasiva, 621-622
– psicológica, 1049-1050
Terminaciones espinobulbares, 193-194
– laminares intraganglionares (TLIG), 743-744
Terminales centrales aferentes primarias, 92
Termocoagulación radiofrecuencia, 1033
Termosensibilidad, 36-38
Tirosina cinasas receptor, 50
Tizanidina, cefalea tensional, 907
– neuralgia trigémino, 1032
Tobillo, bloqueos nerviosos, 523-524
Tocainida, neuralgia trigémino, 1032
Todo/nada, 348
Tolerancia, 136, 272-273, 358
– opioide asociativa, 136
Tomografía computarizada, 1135-1136
– – emisión fotón único (SPECT), 107, 108, 287
– emisión positrones (PET), 107, 108, 284
Topiramato, 514
– cefalalgia autónoma trigémino, 883
– cefalea racimos, 887
– migraña, 881
– neuralgia trigémino, 1032
– neuropatía diabética, 514
Tórax, 759-774
– bloqueos nervios, 523
Toxina botulínica, 907
Tracción, 719, 721, 722
Tracto Lissauer, 82
Tractotomía, 567
– subcaudal, 567
– trigeminal, 195
Tramadol, 289, 456, 457
– artritis reumatoide, 683
– artrosis, 677
– biodisponibilidad oral, 459
– dolor cáncer, 1161-1162, 1173
– – neuropática, 1108-1109
– – postoperatorio, 658, 663
– dosis analgésica equivalente, 466
– NNT, 428, 484, 486, 503
Transducción, 654
– señales, 20
– – diversidad/redundancia, 46
– – receptores opioides, 440
Transmisión, 654
– gabaérgica, desarrollo, 149-151
– glicinérgica, desarrollo, 149-151
– sináptica asta posterior, 93-94
Transmisores aferentes, 380-384
– – aminoácidos, 381-382
– – factor neurotrófico derivado cerebro, 384
– – galanina, 384, 640, 644
– – múltiples neurotransmisores, 380
– – neurocininas, 382-383
– – péptido relacionado gen calcitonina, 215, 383, 444, 537, 640
– – polipéptido activador anilatociclasa hipofisaria, 383-384
– – – intestinal vasoactivo, 383-384
– – somatostatina, 383, 640, 644
– sistema sensitivo ascendente, 385-386
– – – – neuronas proyección troncoencéfalo, 386
– – – – proyecciones espinomesencefálicas/espinoencefálicas, 385
– – – – – talamocorticales, 386
Trastorno conversión, 267-268
– dolor, 244, 265-266
– estrés postraumático, 264-265
– somatización, 267
– vascular cervical/craneal, 869
Trastornos afectivos, 263-264
– ansiedad, 264
Trastornos humor. *Ver también* Ansiedad; Depresión
– mendelianos, 168
– multisomatoformes, 172
– personalidad, 268
– psiquiátricos, 240, 261-269
– – clasificación, 263-268
– – inducción cefalea, 870
– – trastorno estrés postraumático, 264-265
– – trastornos afectivos, 263-264
– – – ansiedad, 264
– – – personalidad, 268
– – – somatoformes, 265-268
– radiculares, 1055-1069
– – etiología/diagnóstico, 1061-1066
– – evolución/pronóstico, 1060-1061
– – raíces cervicales bajas, 1057-1058
– – – – superiores, 1056-1057
– – – coccígeas/sacras bajas, 1058-1059
– – – lumbosacras, 1058
– – – torácicas, 1058
– – signos/síntomas, 1055-1056
– – síndromes radiculares multisegmentarios, aracnoiditis, 1059
– – – – – carcinomatosis meníngea, 1060
– – – – – espondilosis cervical, 1059
– – – – – – lumbar, 1059
– – – seudorradiculares, atrapamiento nervios periféricos, 1060
– – – – dolor referido articulaciones interapofisarias, 1060
– – – – esclerosis múltiple, 1060
– – – – lesiones pélvicas, 1060
– – – – neurosífilis/diabetes, 1060
– – tratamiento, 1066-1067
– raíces cervicales bajas, 1057-1058
– – torácicas, 1058
– raíz coccígea, 1058-1059
– – lumbosacra, 1058
– somatoformes, 265-268
– – comportamiento enfermedad, 268
– – hipocondría, 268-269
– – trastorno conversión, 267-268
– – – dolor, 265-266
– – – somatización, 267
– temporomandibulares, 1031. *Ver también* Dolor orofacial
– – estudios asociación, 170
– – evaluación clínica tratamiento, 854-857
– – – – – AINE, 854-855
– – – – – antidepresivos, 856-857
– – – – – benzodiacepinas, 855-856
– – – – – celecoxib, 855
– – – – – corticosteroides, 855
– – – – – opioides, 856
– – – – – relajantes musculares, 856
– – prevalencia sexo, 1215
– – terapia cognitivo-conductual, 354
Trazodona, 495
– artritis, 496
– dolor crónico, 498
– lesión médula espinal, 1078
– lumbalgia, 498
– reacciones adversas, 504
Trifluprómazina, analgesia obstétrica, 826
Trihexifenidilo, cefalea, 498
Trimipramina, 495
– artritis, 496
– reacciones adversas, 504
Tromboangeítis obliterante, prevalencia sexo, 1215
Trombosis aguda vena mesentérica, 1134
– venosa cerebral, 869
Tromboxanos, 16, 17-18
Tronco cerebral, respuestas, 180-182
– encefálico, circuitos moduladores, 127-128
– – facilitación descendente, 965-966
– – inhibición directa tráfico aferente, 402
– – modulación dolor, 844-845
– – neuronas noradrenérgicas, 127
– – – proyección, 386
Troncoencéfalo, conducta dolorosa, 406
– interacciones médula espinal, 403-404
Tumor intracerebral, 1139-1142

Tumor Pancoast, prevalencia sexo, 1215
Tumores cerebrales, 1185
– – síndrome dolor central, 1100-1101
– espinales, 704, 713
– músculo esquelético, 1139
– nervios periféricos, 1022

U
Úlcera duodenal, 1215
– gastroduodenal, 778
Umbral detección dolor, 1202
– dolor, 273-274
– – presión, 901
– – tolerancia, 1202
Uremia, 782
Urolitiasis, 807-808
Uveítis, 787, 918

V
Valdecoxib, 475
– artritis reumatoide, 682
– dolor postoperatorio, 658
– NNT, 484
Valproato, lesión médula espinal, 1078
Variabilidad tasa eventos, 431-432
Vasodilatación, 26
Venlafaxina, 494, 495, 556
– dolor cáncer, 496
– – neuropático, 501
– neuropatía diabética, 501, 1106
– NNT, 503
– reacciones adversas, 504
Verapamilo, cefalalgia autónoma trigémino, 883
– cefalea racimos, 885-886, 887
Vertebroplastia, 705
Vértigo, 865
Vértigo paroxístico benigno, 865
Vesícula biliar, carcinoma, 779
– – enfermedad, prevalencia sexo, 1215
Vía dorsal postsináptica, 194
– espinocervicotalámica, 194
– espinohipotalámica, 192
– espinotalámica, 177
– – lesiones, 1088
Vías aferentes ascendentes, 385-386
– – – agonistas/antagonistas transmisor inyectados focalmente, 386
– – – efectos postsinápticos neuronas proyección, 385
– – – neurona espinal eferente, 385
– – – transmisores sistema sensitivo ascendente, 385-386
– – – – – – – neuronas proyección troncoencéfalo, 386
– – – – – – – proyecciones espinoencefálicas, 385
– – – – – – – – talamocorticales, 386
– dolor, desarrollo, 143-159
– – – conducta dolor recién nacido, 143-145
– – – – – – – maduración posnatal, 143-145
– – – – – – – reflejos fetales, 143
– – – mecanismos dolor crónico, 153-155
– – – – – – efecto lesión precoz procesamiento dolor adultos, 154-155
– – – – – – inflamación/lesión tisular, 153
– – – – – – lesión nerviosa, 154
– – – neuronas sensitivas primarias, 145-147
– – – – – – crecimiento axones sensitivos, 145
– – – – – – desarrollo funcional mecanorreceptores, 146
– – – – – – – – nociceptores, 145-147
– – – – – – – proyecciones centrales, 146-147
– – – – – – nacimiento, 145
– – – procesamiento dolor, 153
– – – – sensitivo asta posterior, 147-152
– – – – – – – nacimiento/maduración neuronas cuerno dorsal, 147
Vías dolor, desarrollo, procesamiento sensitivo asta posterior, propiedades electrofisiológicas, 147
– – – – – – – señalización inhibidora gabaérgica/glicinérgica, 149-151
– – – – – – – – monoaminas, 151-152
– – – – – – – – opioides, 151
– – – – – – – transmisión sináptica glutamatérgica excitadora, 147-149
– – – – – – – – – peptidérgica excitadora, 149
– lemnisco medial, 1088
– señalización intracelular, 51
VIH, neuropatía, 1016
– – modelo inducido gp120, 961
– niños, 1165-1166
– polineuropatía, 513-514
Vinbarbital, 826
Virus inmunodeficiencia humana. *Ver* VIH, neuropatía
Víscera perforada, 776
Visión bioconductual, 244
– fisiológica salud Waddell, 628
Vólvulo, 777
Vulvodinia, 813-814

W
Wall, Patrick, 369
Warfarina, interacciones fármacos, 491
West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory, 324-325, 328, 330
Work Limitations Questionnaire, 331

Z
Ziconotida, 42
Zimelidina, 495
– dolor crónico, 499
Zolmitriptán, cefalea racimos, 885
– migraña, 880, 881